

بررسی نقش هورمون آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در سندرم تخمدان پلی کیستیک: مروری سیستماتیک

نرجس حسن هیودی^۱، فاطمه رضوی نیا^{۱*}، فاطمه یحیوی کوچک سرایی^{۲،۳}،
صدیقه رضایی چمنی^۴

۱. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. دانشجوی دکتری بهداشت باروری، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. مربی گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد بابل، بابل، ایران.
۴. دانشجوی دکتری بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۱/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۰۹

خلاصه

مقدمه: آدیپونکتین و نسفاتین هورمون‌هایی هستند که از بافت چربی در پاسخ به محرک‌های خارج سلولی ترشح می‌شوند و در تنظیم تعادل انرژی، متابولیسم لیپید و حساسیت به انسولین نقش دارند. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی تأثیر آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مروری برای یافتن مقالات، جستجو در بانک‌های اطلاعاتی Scopus، Pubmed، Google Scholar و SID با کلید واژه‌های Adiponectin (آدیپونکتین)، Nesfatin-1 (نسفاتین ۱) و (سندرم تخمدان پلی کیستیک) PCOS از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۷ انجام شد و این مطالعه بر اساس چک‌لیست PRISMA نگاشته شد. کیفیت مقالات استخراج شده بر اساس فهرست مندرجات STORBE، CONSORT و CASP ارزیابی و در نهایت ۲۱ مقاله مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: اکثر مطالعات نشان دادند که سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS کاهش می‌یابد. همچنین مطالعات نتایج متناقضی در ارتباط با سطح نسفاتین و PCOS نشان دادند.

نتیجه‌گیری: مطالعات نشان دادند که احتمالاً آدیپونکتین و نسفاتین در PCOS نقش دارند و احتمالاً با کنترل و تنظیم این هورمون در بدن می‌توان به درمان افراد مبتلا به PCOS کمک کرد و یا از ابتلای به آن جلوگیری کرد و بار تحمیلی اقتصادی به خانواده و جامعه را کاهش داد.

کلمات کلیدی: آدیپونکتین، سندرم تخمدان پلی کیستیک، نسفاتین

* نویسنده مسئول مکاتبات: فاطمه رضوی نیا؛ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۴۸۲۶؛ پست الکترونیک: fatemehrazavinia15@gmail.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ از جمله بیماری‌های شایع غدد درون‌ریز می‌باشد که ۱۰-۱۵٪ از زنان جهان را در سن باروری درگیر می‌کند. PCOS یکی از اختلال ناهمگون، چندعلیتی، از نظر ژنتیکی پیچیده است که با بی‌نظمی قاعدگی، تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی هیپراندروژنیسم و تخمدان‌های پلیکیستیک شناخته می‌شود (۱). اثرات مضر و گسترده این سندرم سبب نازایی می‌شود و با اثر بر فیزیولوژی و متابولیسم بدن منجر به شناخت آن به‌عنوان یک سندرم متابولیک با ناهنجاری‌های قابل مشاهده از جمله دیس‌لیپیدمی، چاقی و افزایش فشارخون شده است. این اختلالات در درازمدت در دیابت نوع ۲، بیماری‌های قلبی-عروقی و سرطان آندومتر و پستان به اوج می‌رسد (۲).

بافت چربی در بدن هورمون‌های مختلفی مانند سیتوکین و آدیپوکین‌های مختلفی از جمله لپتین، نسفاتین، آدیپونکتین، ارسکین و ... تولید می‌کند (۶-۳، ۷-۱۱). نسفاتین و آدیپونکتین، هورمون پروتئینی مترشح از بافت چربی هستند که در طول بارداری علاوه بر بافت چربی، از جفت نیز ترشح می‌شوند. نقص در ژن نسفاتین و گیرنده آن، باعث مشکلات پاتولوژیک عدیده‌ای از جمله چاقی، عملکرد نادرست تولید مثل، عدم تعادل هورمونی، دیابت و مقاومت به انسولین می‌گردد (۳، ۴، ۱۲). همچنین نسفاتین سبب تنظیم فشارخون و کنترل سیستم قلبی - عروقی می‌شود و اختلال در سطح آن احتمالاً سبب اختلال و سندرم متابولیک و در نتیجه PCOS می‌گردد (۳، ۱۳). نسفاتین و آدیپونکتین در تنظیم پرولیفراسیون، تمایز و آنژیوژنز جفت نقش دارند، لذا در طی لانه‌گزینی رویان و ارتباط جنینی-مادری در طول حاملگی نقش دارند (۳). بر اساس پژوهش‌های انجام گرفته، سطح پلاسمایی آدیپوکین‌ها در افراد مبتلا به PCOS تغییر می‌نماید که از جمله آنان می‌توان به افزایش IL-6، α-TNF، ویسفاتین، رزیستین، لپتین، کمرین و

کاهش آدیپونکتین در این افراد اشاره کرد (۱۶-۱۴). با توجه به اثرات حساسیت به انسولین آدیپونکتین، سطوح پایین‌تر آن در چاقی و این واقعیت که سطح آدیپونکتین توسط تستوسترون کاهش می‌یابد، منطقی به‌نظر می‌رسد که فرض کنیم سطح آدیپونکتین در زنان مبتلا به PCOS پایین است (۱۹-۱۷). مطالعات مختلفی به بررسی آدیپونکتین در سیستم باروری انسان پرداخته‌اند. کامیم و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند که اختلال آدیپونکتین و گیرنده‌های آن، نقش کلیدی در هیپراندروژنیسم در PCOS دارد. با کاهش آدیپونکتین و اختلال در گیرنده‌های آن و سلول‌های تکای (Teca cell) تخمدان مولد آندروژن، هیپراندروژنیسم PCOS ایجاد می‌شود که این یافته‌ها ارتباط بین متابولیسم سلول‌های چربی و تولید آندروژن را توجیه می‌کند (۲۰). آرتیمانی و همکاران (۲۰۱۶) به این نتیجه رسیدند که سیستم آدیپونکتین در سلول‌های گرانولوزا گروه PCOS کاهش می‌یابد (۲۱). کاهش در سطح آدیپونکتین و نسفاتین در PCOS سبب افزایش سطح کلاسترول، تری‌گلیسیرید، گلوکز، افزایش فشارخون دیاستولیک، افزایش سطح آندروژن خون و در نهایت افزایش ابتلاء به سندرم متابولیک و چاقی می‌شود (۲۴-۲۲). همچنین کاهش در سطح این هورمون‌ها سبب افزایش خطر بیماری قلبی-عروقی در افراد مبتلا به PCOS می‌شود (۲۵). همچنین کاهش سطح آدیپونکتین و نسفاتین سبب افزایش مقاومت به انسولین می‌شود و احتمال ابتلاء به دیابت نوع ۲ را در فرد مبتلا به PCOS افزایش می‌دهد (۲۶). از طرفی کاهش در سطح نسفاتین و آدیپونکتین، سبب اختلال در تخمک‌گذاری و افزایش ناباروری می‌شود که جزء ویژگی‌های PCOS است. PCOS به‌طور تقریبی علت ۷۵٪ ناباروری ناشی از عدم تخمک‌گذاری می‌باشد. با توجه به اهمیت PCOS و تشخیص پاتوفیزیولوژی آن و همچنین تناقضات موجود در ارتباط با سطح پلاسمایی آدیپونکتین و نسفاتین در مبتلایان به PCO و با توجه به بار روحی وارده در زنان در سنین باروری به‌عنوان یکی از مهم‌ترین عضو خانواده و به‌تبع آن تحمیل هزینه‌های مالی بر خانواده و در نتیجه بار

¹ polycystic ovary syndrome

اقتصادی ایجاد شده در مقیاس وسیع بر جامعه، مطالعه حاضر با هدف مروری بر بررسی سطح سرمی آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در افراد با PCOS انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مروری سیستماتیک که با هدف بررسی سطح سرمی آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در افراد با سندرم تخمدان پلیکیستیک انجام شد، برای یافتن مقالات، جستجو در بانک‌های اطلاعاتی PubMed، Google Scholar، scopus و SID با کلید واژه‌های Adiponectin، Nesfatin-1 و PCOS از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۱۷ انجام شد و این مطالعه بر اساس چک‌لیست^۱ PRISMA نگاشته شد.

معیارهای اصلی ورود مقالات به مطالعه شامل: مطالعات مربوط به زنان واقع در سنین باروری و مبتلا به تخمدان پلی کیستیک و عدم همراهی اختلال طبی دیگر از جمله دیابت و فشارخون (مطالعات با اندازه‌گیری سطح سرمی آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در زنان مبتلا به PCOS) و مطالعات از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۱۹ بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم دسترسی به متن کامل مقالات و چکیده، مطالعات همایش‌ها و مطالعات تکراری و پایین بودن کیفیت مقاله بر اساس فهرست مندرجات (استورب)^۲، (کانسورت) CONSORT و CASP^۳ (کسپ) بود.

جهت ارزیابی کیفی مطالعات و تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعات مشاهده‌ای از جمله کوهورت و مورد - شاهی از چک‌لیست ۲۲ موضوع STROBE استفاده شد. به هر آیتم نمره صفر (عدم توجه به آیتم در مقاله) و یک (توجه به آیتم در مقاله) تعلق می‌گرفت، مطالعاتی که کمتر از ۰.۲۰ نمره کل (امتیاز کمتر از ۱۵/۵) را به‌دست می‌آوردند، به‌عنوان مطالعات با کیفیت پایین از مطالعه حاضر حذف می‌شدند (۲۷).

جهت بررسی کیفیت مطالعات experimental (مطالعاتی که اولین بار و بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام می‌شود) از چک‌لیست CONSORT استفاده شد. این چک‌لیست در ابتدا در سال ۱۹۹۶ طراحی و سپس در سال ۲۰۱۰ بازنویسی شد و شامل ۲۵ آیتم کلی و ۳۷ آیتم جزئی در حیطه عنوان، خلاصه، مقدمه، روش و نتایج بحث است. به هر آیتم نمره صفر (عدم توجه به آیتم در مقاله) و یک (توجه به آیتم در مقاله) تعلق می‌گرفت، در نتیجه بیشترین امتیاز معادل ۳۷ بود و مقالاتی که امتیاز کمتر از ۲۵ به‌دست آوردند، از مطالعه خارج شدند (۲۸).

همچنین جهت ارزیابی کیفیت مطالعات مروری سیستماتیک و متاآنالیز از چک‌لیست ۱۸ موضوع CASP استفاده شد. این چک‌لیست در سال ۱۹۹۴ توسط گروه JAMA طراحی شد. به هر آیتم نمره صفر (عدم توجه به آیتم در مقاله) و یک (توجه به آیتم در مقاله) تعلق می‌گرفت و نمره کل حاصل از این چک‌لیست بین ۰-۱۸ متغیر بود و مقالات با امتیاز ۱۳ و بالاتر به‌عنوان مقالات با کیفیت خوب، امتیاز ۱۲-۶ کیفیت متوسط و امتیاز کمتر از ۶ به‌عنوان کیفیت ضعیف تقسیم‌بندی شدند (۲۹).

بررسی کیفیت و امتیازات مطالعات مورد بررسی در جدول ۱ نشان داده شده است.

² Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

² Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

³ critical Appraisal skills Programs

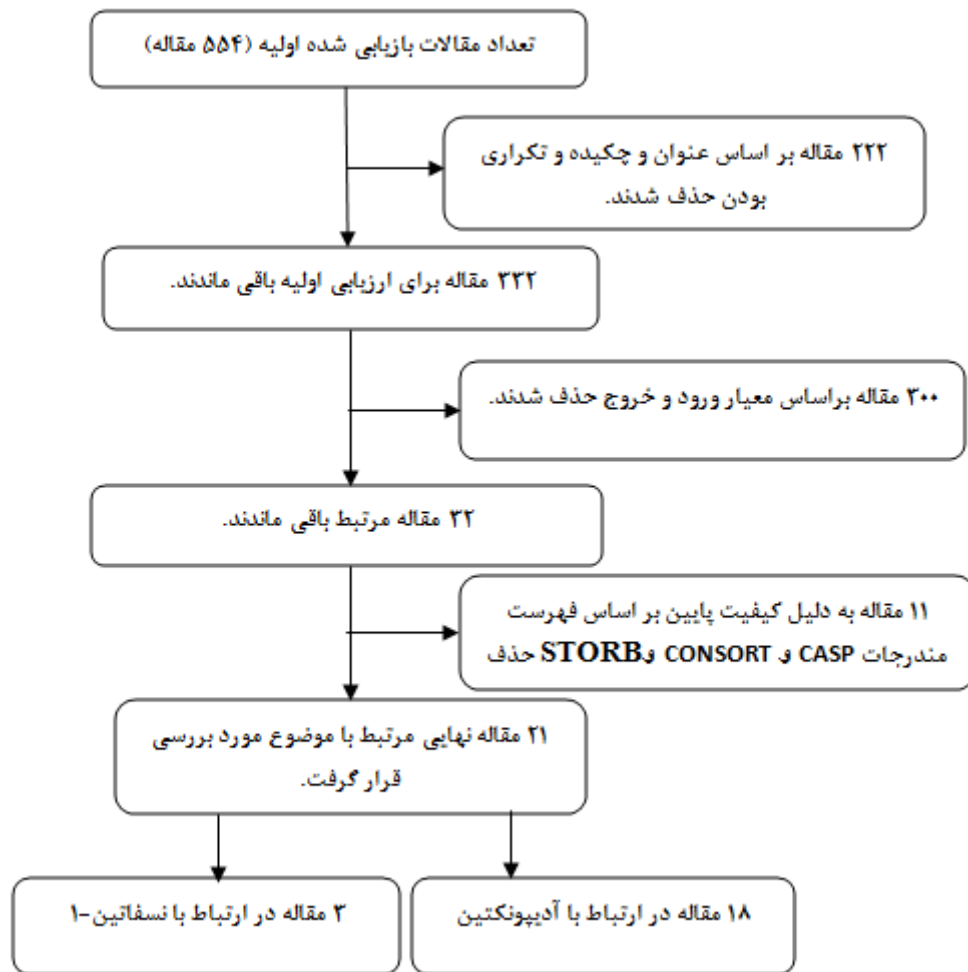
جدول ۱- ارزیابی کیفیت مقالات

ردیف	نویسنده اول	چک لیست	عنوان	خلاصه	مقدمه	روش کار	یافته	بحث	نمره کلی	کیفیت مطالعه
۱	بنریچ و همکاران (۲۰۱۷) (۴۴)	CONSORT	۱	۱	۲	۱۲	۱۰	۳	۲۹	خوب
۲	تولیس و همکاران (۲۰۰۹) (۳۹)	CASP	۱	۱	۲	۸	۵	۴	۲۱	خوب
۳	پانیدیس و همکاران (۲۰۰۳) (۳۰)	STROBE	۱	۱	۲	۹	۴	۵	۲۲	خوب
۴	داکلوزنو و همکاران (۲۰۰۳) (۳۱)	STROBE	۱	۱	۲	۶	۵	۵	۲۰	خوب
۵	اوربو و همکاران (۲۰۰۳) (۲۱)	STROBE	۱	۱	۱	۹	۵	۵	۲۲	خوب
۶	اسپرانگر و همکاران (۲۰۰۴) (۳۲)	STRBOE	۱	۱	۲	۱۲	۹	۳	۲۴	خوب
۷	کارمینا و همکاران (۲۰۰۵) (۳۴)	STROBE	۱	۱	۲	۱۰	۱۰	۳	۲۷	خوب
۸	ارداوی و همکار (۲۰۰۵) (۳۵)	STROBE	۱	۱	۱	۱۲	۱۰	۴	۲۹	خوب
۹	اسکوبار و همکاران (۲۰۰۶) (۳۶)	STROBE	۱	۱	۲	۹	۷	۵	۲۵	خوب
۱۰	گالسلیک و همکاران (۲۰۰۶) (۳۷)	STROBE	۱	۱	۱	۸	۹	۳	۲۳	خوب
۱۱	بیک و همکاران (۲۰۰۷) (۲۴)	STROBE	۱	۱	۲	۱۳	۱۱	۳	۳۱	خوب
۱۲	آرودا و همکاران (۲۰۰۷) (۳۸)	STROBE	۱	۱	۲	۱۰	۸	۴	۲۶	خوب
۱۳	کاتسیکیس و همکاران (۲۰۰۹) (۴۰)	STROBE	۱	۱	۲	۷	۹	۳	۲۴	خوب
۱۴	اولزانکا و همکاران (۲۰۱۰) (۴۲)	STROBE	۱	۱	۲	۱۲	۱۱	۳	۳۰	خوب
۱۵	مظلومی و همکاران (۲۰۱۲) (۴۳)	STROBE	۱	۱	۲	۱۳	۱۱	۴	۳۲	خوب
۱۶	کامیم و همکاران (۲۰۱۳) (۲۰)	STROBE	۱	۱	۲	۹	۷	۴	۲۴	خوب
۱۷	آرتیمانی و همکاران (۲۰۱۶) (۲۱)	STROBE	۱	۱	۲	۸	۸	۴	۲۴	خوب
۱۸	بیلماز و همکاران (۲۰۰۹) (۴۱)	STROBE	۱	۱	۱	۷	۱۱	۴	۲۵	خوب
۱۹	دنیز و همکاران (۲۰۱۲) (۴۵)	STROBE	۱	۱	۲	۸	۹	۴	۲۵	خوب
۲۰	ادموگلو و همکاران (۲۰۱۴) (۴۶)	STROBE	۱	۱	۱	۹	۹	۳	۲۴	خوب
۲۱	بینتوگلو و همکاران (۲۰۱۴) (۴۷)	STROBE	۱	۱	۲	۱۳	۱۰	۳	۳۰	خوب

پس از مطالعه دقیق متن کامل هر مقاله، چک لیست ارزیابی کیفیت مقاله توسط پژوهشگر اول تکمیل و نمره‌دهی به آیت‌ها انجام شد. ارزیابی مجدد به‌همین روش توسط پژوهشگر دوم نیز انجام شد. در صورت عدم توافق در نمره‌دهی به آیت‌ها، نمره قطعی در یک جلسه مشترک اتخاذ می‌شد.

با توجه به معیارهای ورود و خروج از ۵۵۴ مقاله، در نهایت ۲۱ مقاله با طرح مطالعاتی مختلف از جمله ۲ مطالعه کوهورت، یک مطالعه (مطالعات آزمایشگاهی حیوانی) experimental، ۱۶ مطالعه مورد- شاهدهی، یک مطالعه مقطعی و یک مطالعه متاآنالیز به‌دست آمد

که مورد بررسی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در نهایت مطالعاتی که معیارهای ورود به مطالعه را دارا بودند، بررسی و اطلاعاتی شامل: ویژگی‌های مطالعه (سال انتشار، نام نویسندگان، سطح معنی‌داری، نتایج)، طرح مطالعاتی و ویژگی و ابزار آزمون و تأیید بیماری و درمان؛ و تعداد شرکت‌کنندگان و ویژگی‌های آنها از جمله شاخص توده بدنی، سن و نژاد استخراج شدند. در این مطالعه مروری، طبقه‌بندی مقالات بر اساس نمودار ۱ انجام گرفت. در نهایت نتایج مطالعات فیش‌برداری، تحلیل محتوا و دسته‌بندی گردید.



شکل ۱- فلوجارت انتخاب مطالعات در مطالعه سیستماتیک

یافته‌ها

پلی کیستیک، در جدول ۲ نشان داده شد. ۱۸ مطالعه به بررسی نقش آدیپونکتین و ۳ مطالعه به بررسی نقش نسفاتین-۱ با PCOS پرداخته بودند.

نتایج مربوط به بررسی مطالعات انجام شده در زمینه نقش آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در سندرم تخمدان

جدول ۲- مطالعات بررسی شده در رابطه با آدیپونکتین و نسفاتین-۱ با سندرم تخمدان پلی کیستیک

عنوان	نویسنده	سال	روش مطالعه	نتایج
پانیدیس و همکاران (۱۸)	۲۰۰۳	مورد- شاهدی	عدم تفاوت سطح آدیپونکتین در گروه افراد مبتلا به PCOS و گروه کنترل سالم	
داکلونزو و همکاران (۱۹)	۲۰۰۳	مورد-شاهدی	عدم تفاوت سطح آدیپونکتین در گروه افراد مبتلا به PCOS و گروه کنترل سالم، کاهش آدیپونکتین در افراد با چاقی شکمی	
اوربو و همکاران (۲۱)	۲۰۰۳	Cohort	ارتباط معکوس آدیپونکتین و BMI؛ کاهش سطح آدیپونکتین در افراد چاق مبتلا به PCOS نسبت به سایر گروه‌ها با BMI کمتر	
اسپرانگر و همکاران (۲۰)	۲۰۰۴	مورد- شاهدی	عدم ارتباط سطح آدیپونکتین با PCOS در دو گروه	
کارمینا و همکاران (۲۲)	۲۰۰۵	مورد- شاهدی	کاهش آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS نسبت به سایر گروه‌ها	
ارداوی و همکار (۲۳)	۲۰۰۵	Cohort	کاهش آدیپونکتین در افراد چاق و لاغر مبتلا به PCOS نسبت به سایر گروه‌ها؛ عدم ارتباط وزن افراد مبتلا به PCOS با سطح آدیپونکتین	
اسکوبار و همکاران (۲۴)	۲۰۰۶	Cross-sectional Case-control	کاهش آدیپونکتین و افزایش رزیستین در افراد مبتلا به PCOS نسبت به سایر گروه‌ها	
گالسیک و همکاران (۲۷)	۲۰۰۶	مورد- شاهدی	هیپوآدیپونکتیمی احتمالاً سبب اختلال متابولیک و افزایش ابتلاء به PCOS می‌شود.	

کاهش سطح سرمی آدیپونکتین و افزایش غلظت سرمی تستوسترون در افراد مبتلا به PCOS	مورد-شاهدی	۲۰۰۷	بیک و همکاران (۲۸)
هیپوآدیپونکتیمی و کاهش آدیپونکتین HMW در افراد PCOS	مورد-شاهدی	۲۰۰۷	آرودا و همکاران (۳۱)
کاهش آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS نسبت به گروه کنترل سالم؛ هیپوآدیپونکتیمی بیشتر در افراد چاق مبتلا به PCOS نسبت به افراد چاق سالم	متاآنالیز	۲۰۰۹	تولیس و همکاران (۲۴)
هیپوآدیپونکتیمی در افراد مبتلا به PCOS	مورد-شاهدی	۲۰۰۹	کاتسیکیس و همکاران (۲۹)
کاهش سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS	مورد-شاهدی	۲۰۰۹	ییلماز و همکاران (۳۰)
کاهش سطح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق مبتلا به PCOS نسبت به گروه کنترل	مورد-شاهدی	۲۰۱۰	اولزانکا و همکاران (۲۵)
کاهش سطح سرمی ویتامین D و هیپوآدیپونکتیمی حاصله از آن در افراد مبتلا به PCOS	مورد-شاهدی	۲۰۱۲	مظلومی و همکاران (۳۲)
اختلال و کاهش در آدیپونکتین و گیرنده تخمدانی آن در افراد مبتلا به PCOS	مورد-شاهدی	۲۰۱۳	کامیم و همکاران (۱۶)
کاهش بیان آدیپونکتین در سلول گرانولوزا در افراد مبتلا به PCOS نسبت به گروه کنترل سالم	مورد-شاهدی	۲۰۱۶	آرتیمانی و همکاران (۱۷)
آدیپونکتین اثر کمی در سیستم تولید مثلی در موش‌های مبتلا به PCOS داشت.	experimental	۲۰۱۷	بنریچ و همکاران (۳۳)
کاهش سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS	مورد-شاهدی	۲۰۱۲	دنیز و همکاران (۳۶)
افزایش سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS	مورد-شاهدی	۲۰۱۴	ادموگلو و همکاران (۳۴)
عدم تفاوت در سطح سرمی نسفاتین-۱ در دو گروه	مورد-شاهدی	۲۰۱۴	بینتوگلو و همکاران (۳۵)

نسفاتین-۱

آدیپونکتین در سندرم تخمدان پلی کیستیک

بر روی دو گروه زنان (۱۰ نفر در گروه کنترل سالم و ۱۶ نفر گروه PCOS) که از نظر وزنی با یکدیگر همسان‌سازی شده بودند، سطح سرمی آدیپونکتین در گروه کنترل $6/3 \pm 13/6$ نانوگرم/میلی‌لیتر، میزان هورمون در گروه PCOS با مقاومت به انسولین $3 \pm 6/5$ نانوگرم/میلی‌لیتر و در گروه PCOS بدون مقاومت به انسولین $2/9 \pm 8/6$ نانوگرم/میلی‌لیتر به دست آمد. بین سطح سرمی آدیپونکتین و PCOS ارتباطی وجود نداشت، اما سطح آدیپونکتین در افراد با چاقی شکمی کمتر بود (۳۱). در مطالعه اوریو و همکاران (۲۰۰۳) که بر روی ۶۰ زن مبتلا به تخمدان پلی کیستیک (۳۰ نفر با وزن نرمال و ۳۰ نفر چاق) و ۶۰ زن سالم (۳۰ نفر با وزن نرمال و ۳۰ نفر چاق) انجام شد، سطح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق مبتلا به PCOS برابر با $2/6 \pm 21/5$ نانوگرم/میلی‌لیتر، در افراد با وزن نرمال و مبتلا به PCOS برابر با $2/5 \pm 35/6$ نانوگرم/میلی‌لیتر، در افراد چاق غیرمبتلا به PCOS برابر با $2/5 \pm 17/1$ نانوگرم/میلی‌لیتر و در افراد با وزن نرمال و غیرمبتلا برابر با $2/8 \pm 29/7$ نانوگرم/میلی‌لیتر بود. همچنین در این مطالعه ارتباطی بین سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS و افراد سالم با وزن یکسان نیافتند، اما سطح سرمی آدیپونکتین با شاخص توده بدنی ارتباط معکوسی

۱۸ مطالعه به بررسی نقش آدیپونکتین در PCOS پرداخته که نتایج متناقضی را نشان دادند؛ به طوری که بسیاری از مطالعات این ارتباط را منفی و معنادار یافتند و تعداد محدودی از مطالعات ارتباط معناداری نیافتند. در ۴ مطالعه ارتباطی بین سطح سرمی آدیپونکتین و PCOS مشاهده نشد. از جمله در مطالعه پانیدیس و همکاران (۲۰۰۳) که بر روی ۸۵ زن یونانی (۳۵ نفر مبتلا به PCOS و با شاخص توده بدنی بیشتر از ۲۵ و ۳۵ نفر مبتلا و با شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵ و ۱۵ نفر بدون هیپراندرژیسم و در گروه کنترل انجام شد) به بررسی سطح سرمی آدیپونکتین، انسولین، LH^1 ، FSH^2 ، $SHBG^3$ و آندروژن، پرولاکتین و $17-\alpha$ هیدروکسی پروژسترون پرداختند، سطح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق مبتلا به PCOS کمتر از دو گروه دیگر بود (میزان آدیپونکتین در گروه یک $10563 \pm 7/1 \cdot 326$ نانوگرم/میلی‌لیتر و در گروه ۲ و ۳ به ترتیب $6/10 \cdot 862 \pm 06/15106$ و $2/70 \cdot 59 \pm 7/13879$ نانوگرم/میلی‌لیتر)، اما در دو گروه دیگر ارتباطی بین سطح سرمی آدیپونکتین و PCOS وجود نداشت (۳۰). همچنین در مطالعه داکلازئو و همکاران (۲۰۰۳)

¹ luteinizing hormone

² follicle-stimulating hormone

³ sex hormone binding globulin

داشت و در افراد چاق سالم و مبتلا به PCOS کمتر از افراد لاغر سالم و مبتلا به PCOS بود ($p < 0.05$) (۳۲).

همچنین اسپرانگر و همکاران (۲۰۰۴) مطالعه‌ای بر روی ۶۲ زن مبتلا به PCOS و ۳۵ زن سالم آلمانی انجام دادند، در این مطالعه افراد از نظر شاخص توده بدنی همسان‌سازی شده بودند و در نهایت ارتباطی بین سطح سرمی آدیپونکتین در دو گروه وجود نداشت (۳۳).

در ۱۵ مطالعه ارتباط منفی و معنی‌داری بین سطح سرمی آدیپونکتین و PCOS مشاهده شد. در مطالعه کارمینا و همکاران (۲۰۰۵) که به بررسی ۵۳ زن مبتلا به PCOS و ۴۵ زن سالم پرداختند و نمونه‌های مورد مطالعه در دو گروه را از لحاظ وزن و سن همسان‌سازی کرده بودند، در این افراد سطح سرمی لپتین و آدیپونکتین و رزیستین اندازه‌گیری شد. پس از همسان‌سازی از لحاظ شاخص توده بدنی در افراد سالم و مبتلا به PCOS، سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS به‌طور معنی‌داری کمتر از افراد سالم بود ($p < 0.05$) (۳۴). همچنین در مطالعه ارداوی و همکار (۲۰۰۵) که بر روی ۴۵ زن چاق (شاخص توده بدنی بیشتر از ۳۰) مبتلا به PCOS، ۴۵ زن با وزن نرمال (شاخص توده بدنی کمتر از ۲۵) و مبتلا به PCOS، ۴۵ نفر با وزن نرمال و غیر مبتلا به PCOS و ۴۵ نفر چاق و غیرمبتلا به PCOS انجام شد، هیپوآدیپونکتیمی ($5/9 \pm 77/0$) نشانه افراد چاق و لاغر مبتلا به PCOS نسبت به گروه شاهد ($4/17 \pm 1$ نانوگرم/میلی‌لیتر) بود و ارتباطی به وزن افراد نداشت (۳۵).

در مطالعه اسکوبار و همکاران (۲۰۰۶) که با هدف بررسی سطح سرمی آدیپونکتین بر روی ۷۶ فرد سالم و ۴۰ نفر بدون هیپیرآندروژنیسم انجام شد، سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS برابر با $1/9 \pm 5/3$ نانوگرم/میلی‌لیتر و در افراد غیرمبتلا برابر با $8/11 \pm 5/5$ نانوگرم/میلی‌لیتر بود ($p = 0.038$) و نشانه هیپوآدیپونکتینمی در افراد مبتلا به PCOS نسبت به گروه کنترل بود و این هیپوآدیپونکتینمی در افراد مبتلا به PCOS با هیپیرآندروژنیسم و گسترش چربی و

مقاومت به انسولین و عملکرد سلول بتا ارتباط داشت، اما با درجه چاقی در این افراد غیرمرتبط بود (۳۶).

در مطالعه مورد-شاهدی گالسلیک و همکاران (۲۰۰۶) که بر روی ۴۷ فرد مبتلا به PCOS و ۲۳ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انجام شد و نمونه‌ها را از لحاظ سن و شاخص توده بدنی همسان‌سازی کردند، تفاوتی در سطح آدیپونکتین در دو گروه مشاهده نکردند، اما نشان دادند که هیپیرآندروژنیسم و چاقی شکمی و افزایش مقاومت به انسولین با کاهش آدیپونکتین مرتبط است. افزایش مقاومت به انسولین و کاهش آدیپونکتین در افراد با افزایش احتمال اختلال متابولیک و ابتلاء به PCOS ارتباط داشت (۳۷).

مطالعه بیک و همکاران (۲۰۰۷) که بر روی ۲۰ زن چاق مبتلا به PCOS، ۳۷ زن چاق غیرمبتلا و ۴۵ زن لاغر سالم که در محدوده سنی ۲۰-۴۸ سال بودند و از لحاظ سنی همسان‌سازی شدند، انجام شد، سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS کاهش و سطح تستوسترون و گرلین افزایش می‌یافت و آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS با سطح تستوسترون، شاخص آزاد آندروژن، کلسترول، تری‌گلیسیرید، سطح گلوکز و فشارخون دیاستولیک ارتباط منفی داشت و نتیجه‌گیری کردند که کاهش آدیپونکتین، نشانه گسترش سندرم متابولیک یا اختلال متابولیک در زنان لاغر مبتلا به PCOS است (۲۴).

همچنین در مطالعه آرودا و همکاران (۲۰۰۸) که به بررسی مقاومت گلوکز و فعالیت انسولین و گردش سطح آدیپونکتین ۳۱ زن با اضافه وزن و چاق مبتلا به PCOS و ۶ نفر در گروه کنترل که از لحاظ شاخص توده بدنی همسان‌سازی شدند، پرداختند، در این مطالعه سطح سرمی آدیپونکتین در گروه PCOS برابر با $1 \pm 17/4$ و در گروه کنترل برابر با $9/5 \pm 0/77$ نانوگرم/میلی‌لیتر بود. همچنین نشان دادند که در افراد مبتلا به PCOS علاوه بر کاهش سطح سرمی آدیپونکتین، به‌ویژه نوع HMW^1 (آدیپونکتین وزن مولکولی بالا) نیز در این افراد کاهش می‌یابد (۳۸).

¹ High- molecular weight

تولیس و همکاران (۲۰۰۹) در متآنالیز ۳۱ مطالعه نشان دادند که سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS نسبت به افراد سالم در گروه کنترل و با شاخص توده بدنی یکسان کمتر است و احتمالاً مرتبط با مقاومت به انسولین است. همچنین سطح این هورمون مترشحه از چربی در افراد چاق و با شاخص توده بدنی بالاتر مبتلا به PCOS پایین تر از افراد چاق غیرمبتلا به PCOS بود (۳۹).

کاتسیکیس و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه خود به بررسی ۱۰۰ زن مبتلا به PCOS و با وزن نرمال که در ۴ گروه که بر اساس فنوتیپ PCOS تقسیم بندی شدند و ۲۵ نفر در گروه کنترل سالم که از لحاظ سنی و شاخص توده بدنی همسان سازی شده بود، پرداختند. در این مطالعه کاهش معنی داری در سطح سرمی آدیپونکتین خون افراد مبتلا به PCOS شدید و با عدم تخمک گذاری مزمن و هیپرآندروژنیسم در مقایسه با گروه کنترل و افراد مبتلا به PCOS خفیف و یا با تخمک گذاری مشاهده شد (۴۰).

در مطالعه بیلماز و همکاران (۲۰۰۹) که به بررسی ۷۶ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (۳۶ زن چاق و ۴۰ زن غیر چاق) و ۴۲ زن سالم پرداختند، سطوح رزیستین، آدیپونکتین، LH، FSH، DHEA_S¹ و ۱۷- هیدروکسی پروژسترون، تستوسترون آزاد و آندروستندیون، گلوکز، انسولین و لیپید اندازه گیری و در نهایت نشان دادند که سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS نسبت به افراد غیر مبتلا کاهش و رزیستین و شاخص مدل هموستازی در بیماران مبتلا به PCOS نسبت به غیر مبتلا افزایش یافت (۴۱).

در مطالعه اولزانکا و همکاران (۲۰۱۱) که به بررسی سطح آدیپونکتین، رزیستین، مقاومت به انسولین و علائم هیپرآندروژنیسم در ۴۱ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (۲۲ نفر لاغر و ۱۹ چاق) و ۱۶ زن سالم و لاغر پرداختند، سطح آدیپونکتین در زنان چاق مبتلا به PCOS کمتر از افراد لاغر مبتلا به PCOS بود و سطح سرمی آدیپونکتین در افراد چاق مبتلا به PCOS برابر

با 1.0 ± 0.8 نانوگرم/میلی لیتر، در افراد لاغر مبتلا به PCOS برابر با 2.1 ± 1.5 نانوگرم/میلی لیتر و در گروه کنترل برابر با 7.7 ± 2.6 نانوگرم/میلی لیتر بود. همچنین بین سطح آدیپونکتین و LH و FSH ارتباط معناداری وجود داشت ($p < 0.003$) (۴۲).

مطالعه مظلومی و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که کاهش سطح ویتامین D در افراد مبتلا به PCOS احتمالاً با هیپوآدیپونکتیمی مرتبط با PCO از طریق مکانیسم وابستگی به شاخص توده بدنی مرتبط است (۴۳). مطالعه مورد- شاهدهی کامیم و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۹ زن غیرمبتلا و ۱۶ زن مبتلا به PCOS به بررسی بیان آدیپونکتین و مقایسه بیان گیرنده آن در تخمدان زنان سالم و افراد مبتلا به PCOS پرداختند، نشان داد که اختلال در بیان آدیپونکتین و گیرنده آن، نقش بسزایی در هیپرآندروژنیسم در افراد مبتلا به PCOS دارد (۲۰). آرتیمانی و همکاران (۲۰۱۶) در ارزیابی ۴۰ زن غیر مبتلا و ۴۰ زن مبتلا به PCOS به بررسی بیان گیرنده و سطح آدیپونکتین سلول گرانولوزا در افراد سالم و مبتلا به PCOS نشان دادند که سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS نسبت به افراد سالم کمتر بیان می شود (سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS برابر با 3.4 ± 1.9 و در افراد غیرمبتلا برابر با 9.5 ± 4.7 نانوگرم/میلی لیتر بود). همچنین بین بیان گیرنده های آدیپونکتین و گیرنده های FSH و LH نیز ارتباط مستقیم وجود داشت و با کاهش آدیپونکتین و گیرنده های آن، گیرنده های گونادوتروپین ها نیز کاهش می یافت (۲۱).

همچنین مطالعه بنریچ و همکاران (۲۰۱۷) که بر مدل موش انجام شد، نشان داد که سطح آدیپونکتین در بهبود سلامت متابولیک نقش دارد، اما اثر ناچیزی در عملکرد تولید مثلی در موش های مبتلا به PCOS دارد (۴۴).

نسفاتین-۱ در سندرم تخمدان پلی کیستیک

۳ مطالعه به بررسی نقش نسفاتین-۱ در PCOS پرداخته بودند که نتایج متناقضی را نشان دادند؛ به طوری که در مطالعه دنیز و همکاران (۲۰۱۲) که بر روی ۳۰ زن مبتلا به PCOS و ۳۰ زن در گروه کنترل انجام شد و افراد در دو گروه از لحاظ سن و شاخص

¹ Dehydroepiandrosterone sulfate

توده بدنی همسان سازی شدند، سطح نسفاتین-۱ و FBS¹ و سطح انسولین و شاخص مدل هموستازیز (HOMA_IR) اندازه گیری شد که سطح نسفاتین-۱ در افراد مبتلا به PCOS برابر با $88/0 \pm 36/0$ و در افراد غیر مبتلا برابر با $22/2 \pm 14/1$ نانوگرم/میلی لیتر بود. محققان در این مطالعه کاهش معنی داری در سطح سرمی نسفاتین-۱ در افراد مبتلا به PCOS نسبت به گروه کنترل سالم یافتند. همچنین در افراد مبتلا به PCOS سطح گنادوتروپین و غلظت آندروژن افزایش یافت (۴۵).

از طرفی در مطالعه ادموگلو و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۵۵ زن مبتلا به PCOS و ۲۸ زن سالم که از لحاظ سنی همسان سازی شدند، انجام شد، شاخص های آنترپومتریکی و هورمونال و پارامترهای متابولیک و نسفاتین-۱ افراد شرکت کننده اندازه گیری شد. سطح نسفاتین-۱ در افراد مبتلا به PCOS برابر با $371/43 \pm 2/5$ و در افراد غیرمبتلا به PCOS در گروه کنترل برابر با $1/74 \pm 275/55$ پیکوگرم/میلی لیتر بود و نشان دهنده افزایش سطح نسفاتین-۱ در افراد مبتلا به PCOS نسبت به افراد غیر مبتلا به PCOS و سالم بود. همچنین در این افراد ارتباط معنی داری بین سطح سرمی نسفاتین-۱ و شاخص توده بدنی و ایندکس مدل هموستازیز یافت شد (۴۶). اما در مطالعه بینتگلو و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۳۷ زن مبتلا به PCOS و ۲۸ زن سالم انجام شد، ارتباطی بین سطح سرمی نسفاتین-۱ با PCOS مشاهده نشد، همچنین ارتباطی بین متابولیسم گلوکز با مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به PCOS نیافتند (۴۷).

بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک با حضور علائم بالینی یا بیوشیمیایی، هیپرآندروژنیسم، عدم تخمک گذاری مزمن و تخمدان پلی کیستیک مشخص می شود و اغلب با مقاومت به انسولین همراه است (۳۴).

مطالعات متعددی در این زمینه انجام شده است که نتایج متناقضی را نشان داده اند؛ به طوری که در تعدادی

از مطالعات ارتباطی بین سطح سرمی آدیپونکتین و PCOS وجود نداشت (۳۴-۳۰)، اما در تعدادی از مطالعات دیگر سطح سرمی آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS کمتر بود (۲۰، ۲۱، ۳۲-۳۵)، اما بیشتر مطالعات ارتباط معناداری یافتند و نشان دادند که سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS کاهش می یابد. در مطالعات مختلفی از جمله مطالعه ییلماز و همکاران (۲۰۰۹)، اسکوبار و همکاران (۲۰۰۶) و کاتسیکیس و همکاران (۲۰۰۹) سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS نسبت به غیر مبتلا کمتر بود (۳۶، ۴۰، ۴۱). در تأیید این یافته آریتا و همکاران (۱۹۹۹) نشان دادند که سطح آدیپونکتین در افراد چاق کاهش می یابد و ارتباط منفی با شاخص توده بدنی در این افراد دارد (۴۸). یاموچی و همکاران (۲۰۰۲) بیان کردند که سطح آدیپونکتین با افزایش حساسیت به انسولین همراه است و کاهش سطح آدیپونکتین با کاهش فعال سازی AMPK² در کبد، سبب اختلال متابولیک و افزایش مقاومت به انسولین و چاقی می شود که در افراد مبتلا به PCOS مشاهده می شود (۴۹). همچنین در مطالعه دیگری از یاموچی و همکاران (۲۰۰۳) گزارش شد که کاهش سطح آدیپونکتین با کاهش سوخت اسید چرب و مصرف انرژی با مقاومت به انسولین و چاقی در این افراد همراه است (۵۰). از طرفی اهرامن (۲۰۰۵) نشان داد که چاقی هم به نوبه خود سبب افزایش مقاومت به انسولین می شود، چاقی در همراهی با مقاومت به انسولین سبب کاهش SHBG و افزایش در شاخص آندروژن آزاد می شود. افزایش سطح آندروژن به ویژه تستوسترون سبب کاهش سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS می شود (۵۱). لانفرانکو و همکاران (۲۰۰۵) نیز ارتباط معکوسی بین سطح آدیپونکتین و تستوسترون در این افراد مشاهده کردند (۱۹). همچنین بیک و همکاران (۲۰۰۷) و کامیم و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که اختلال در سطح آدیپونکتین یا اختلال در بیان گیرنده آن به ویژه در تخمدان با هیپرآندروژنیسم و افزایش تستوسترون همراه است (۲۰، ۲۴). در نتیجه نیشیزاوا و

² adenosine monophosphat-activated protein kinase

¹ fasting blood suger

همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که علاوه بر چاقی و مقاومت به انسولین، هیپراندرژیسم و افزایش تستوسترون که در افراد مبتلا به PCOS مشاهده میشود، می‌تواند سبب کاهش آدیپونکتین در خون این افراد شود (۵۲). مشخص است که سطح LH و FSH در افراد مبتلا به PCOS افزایش می‌یابد؛ به طوری که در تأیید این مطلب گاتمن و همکاران (۲۰۰۹) نشان دادند که سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS با سطح LH و FSH در این افراد مرتبط است و با کاهش سطح آدیپونکتین، سبب افزایش سطح LH و FSH در سلول تکا تخمدان می‌شود، اما تغییری در سطح LH و FSH و بیان گیرنده‌های آنها در سلول گرانولوزا به وجود نیامد (۵۳).

آرتیمانی و همکاران (۲۰۱۶) نیز بیان کردند که سطح آدیپونکتین در سلول گرانولوزا افراد مبتلا به PCOS کاهش می‌یابد (۲۱). لاگالی و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که افزایش آندروژن و آندرستندیون در افراد مبتلا به PCOS سبب کاهش سطح آدیپونکتین و به تبع آن کاهش پروژسترون می‌شود و استروئیدوژنز کاهش می‌یابد (۵۴). همچنین چاپرول و همکاران (۲۰۰۷) گزارش کردند که افزایش مقاومت به انسولین و کاهش IGF-1^۱ سبب کاهش آدیپونکتین و به تبع آن کاهش استروژن و پروژسترون در افراد مبتلا به PCOS می‌شود (۵۵) و این کاهش سطح استروژن و پروژسترون در همراهی با افزایش مداوم و بالای LH و FSH و تستوسترون، عدم تخمک‌گذاری مزمن و در نتیجه تخمدان پلی‌کیستیک شود.

اما در مطالعات دیگر از جمله مطالعه اسپرانگر و همکاران (۲۰۰۴) و داکلاژنو و همکاران (۲۰۰۳) که نمونه‌هایشان از نظر وزن و شاخص توده بدنی همسان‌سازی شدند، ارتباطی بین سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا و غیر مبتلا وجود نداشت (۳۱، ۳۳). اورپو و همکاران (۲۰۰۳) و پانیدیس و همکاران (۲۰۰۳) نیز ارتباطی بین PCOS و سطح آدیپونکتین نیافتند، اما در این مطالعات سطح آدیپونکتین در افراد چاق مبتلا به PCOS کمتر از گروه افراد لاغر مبتلا به PCOS

افراد سالم بود (۳۰، ۳۲). همچنین در مطالعه بنریچ و همکاران (۲۰۱۷) که بر روی موش انجام شد، نشان داد که آدیپونکتین اثر کمی بر عملکرد تولید مثلی در افراد مبتلا به PCOS دارد (۴۴). دونایف (۱۹۹۷) بیان کرد چون سطح آدیپونکتین با مقاومت به انسولین و چاقی مرتبط است، سطح پایین آدیپونکتین به عنوان ویژگی PCOS در نظر گرفته نمی‌شود، در حالی که گفته شده است که این تغییرات مرتبط با پاتوفیزیولوژی مقاومت به انسولین و در پی چاقی ایجاد شده ناشی از آن می‌باشد و به همین علت با همسان‌سازی وزن نمونه‌های مبتلا و غیرمبتلا به PCOS ارتباطی بین سطح آدیپونکتین در افراد مبتلا به PCOS یافت نشد (۵۶).

اما هیروس و همکاران (۲۰۱۰) پیشنهاد کردند برای حذف اثر مخدوش‌گر به جای بررسی آدیپونکتین تام در خون افراد مبتلا به PCOS و سندرم متابولیک آدیپونکتین HMW (فرم فعال آدیپونکتین است که ۱۵٪ آدیپونکتین خون را تشکیل می‌دهد) خون در این افراد اندازه‌گیری شود (۵۷).

همچنین در رابطه با سطح نسفاتین-۱ با PCOS مطالعات نتایج متناقضی را ذکر کردند؛ به طوری که بینتوگلو و همکاران (۲۰۱۴) ارتباطی بین سطح نسفاتین و PCOS بیان نکردند (۴۷)، اما در مطالعه ادموگلو و همکاران (۲۰۱۴) غلظت سرمی نسفاتین-۱ در زنان مبتلا به PCOS نسبت به افراد غیرمبتلا به PCOS افزایش یافت (۴۶). یاستن و همکار (۲۰۱۰) گزارش کردند که با نقص در گیرنده نسفاتین یا سیگنال‌های بعد از گیرنده، سبب افزایش مقاومت به نسفاتین و افزایش سطح خونی این پروتئین در افراد مبتلا به PCOS و در نتیجه افزایش سطح هورمون محرک آلفا-ملانوکورتین و افزایش اکسی‌توسین و به تبع آن افزایش CRH^۲ می‌شود، در نتیجه افزایش CRH با افزایش سطح ACTH^۳ سبب افزایش سطح کورتیزول و توده چربی و افزایش جبرانی نسفاتین و در نهایت عدم تخمک‌گذاری در افراد مبتلا به PCOS

^۲ Corticotropin-releasing hormone

^۳ Adrenocorticotropic hormon

^۱ Insulin-like growth factor-1

نسفاتین-۱ با PCOS در جمعیت ایرانی انجام نشده است. از طرفی با توجه به هموزن نبودن مطالعات به لحاظ طراحی مطالعات و نوع متغیرهای خاص مورد بررسی، لزوم بررسی مطالعات آینده‌نگر بیشتری در ایران و جهان را جهت ارزیابی نقش آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در ارتباط با PCOS و اینکه آیا این هورمون‌ها می‌توانند به عنوان نشان‌گر مفیدی برای پیش‌بینی PCOS باشند را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری

همان‌گونه که در مطالعات بیان شد، ارتباط متناقضی بین سطح سرمی آدیپونکتین و نسفاتین-۱ با PCOS وجود داشت، اما بیشتر مطالعات ارتباط منفی و معناداری بین سطح سرمی آدیپونکتین با PCOS یافتند. اما در ارتباط با نسفاتین، نتایج مطالعات کاملاً متفاوت بود و در مطالعات به ارتباط قطعی بین سطح هورمون با PCOS دست نیافتند.

با توجه به اینکه PCOS و به تبع آن کاهش باروری، بار روانی، جسمی و مالی قابل توجهی به خانواده و جامعه وارد می‌کند و با توجه به نقش این هورمون‌ها در بیماری‌های مختلف زنان و مامایی از جمله ناباروری، پیشنهاد می‌شود که به مطالعات بیشتری در این زمینه به‌ویژه در جمعیت‌های مختلف و با گونه‌های نژادی متفاوت از جمله در ایران پرداخته شود تا شاید پنجره جدید درمانی یا پیشگویی و پیشگیری این بیماری ایجاد شود.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات پژوهشگران، نویسندگان مقالات موجود در این مطالعه و عزیزانی که ما را در نگارش این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود. از نظر تعارض منافع، هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود نداشت.

می‌شود (۵۸). از طرفی پرایس و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که نسفاتین یک پروتئین بی‌اشتهایی است و با مهار سیستم ارکسیژنیک سبب کاهش NPY و کاهش اشتها و وزن می‌شود و در افراد مبتلا به PCOS میزان نسفاتین-۱ برای مقابله با چاقی به صورت جبرانی افزایش می‌یابد (۵۹). همچنین گارسلا گالینو و همکار (۲۰۱۳) نشان دادند که افزایش در سطح نسفاتین با افزایش سطح LH و کاهش استروژن و پروژسترون و عدم تخمک‌گذاری در این افراد همراه است (۶۰).

اما دنیز و همکاران (۲۰۱۲) نتیجه مخالفی با مطالعه ادموگلو یافتند و نشان دادند که سطح سرمی نسفاتین-۱ در افراد مبتلا به PCOS نسبت به افراد غیرمبتلا کاهش می‌یابد (۴۵). اصلان و همکاران (۲۰۱۲) و ناکاتا و همکاران (۲۰۱۱) دریافتند که نسفاتین با اثر بر سلول‌های بتا جزایر لانگرهانس سبب تحریک ترشح انسولین می‌شود و می‌تواند متابولیسم چربی و گلوکز را تنظیم کند. افزایش غلظت سطح انسولین در خون به‌صورت فیدبک منفی سبب کاهش سطح نسفاتین-۱ می‌شود، در نتیجه هیپرانسولینمی و افزایش مقاومت به انسولین که در افراد مبتلا به PCOS می‌شود، سبب سرکوب ترشح نسفاتین-۱ خواهد شد (۶۱).

از نقاط قوت این مطالعه بررسی همزمان ارتباط نقش آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در PCOS بود. تاکنون مطالعه مروری در زمینه بررسی نقش و تغییرات سطح سرمی آدیپونکتین و نسفاتین-۱ در ارتباط با PCOS انجام نشده است و مطالعه حاضر اولین بررسی منسجم در این زمینه است. اما این مطالعه محدودیت‌هایی نیز داشت؛ اگرچه اکثر مطالعات مورد بررسی ارتباط آدیپونکتین و PCOS را به‌گونه‌ای معنادار مورد تأیید قرار دادند، اما از آنجایی که احتمال چاپ و انتشار مطالعاتی با نتایج مثبت و معنادار بیشتر وجود دارد، خطای انتشار جزء محدودیت‌های این مطالعه بود. همچنین مطالعه در ارتباط با سطح آدیپونکتین و

1. Toscani KM, Mario MF, Radavelli-Bagatini S, Spritzer PM. Insulin resistance is not strictly associated with energy intake or dietary Macronutrient composition in women with polycystic ovary syndrome. *Nutr Res* 2011; 31(2):97-103.
2. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006; 29(1):278-85.
3. Tehranian N, Esmailzade M, Pournali Roubeneh Sh, Saber Mashhad Touroghy A. [The investigate visfatin, Apelin) in metabolic setting and fertility], Adiponektins (Nesfatin). Tehran, Da publisher; 2016.
4. Fazeli Daryasari SR, Razavinia F, Tork Tatari F, Pahlavan F, Tehranian N. The Role of Adiponectin in Gestational Diabetes Mellitus, Preeclampsia and Obesity during pregnancy: A Systematic Review. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2018; 19(5):370-383.
5. Pahlavan F, Tork Tatari F, Fazeli S, Razavinia F, Tehranian N. Role of Adiponectin Hormone in Fertility and Sterility: A Systematic Review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2018 ; 21(5):97-107.
6. Fazeli R, Razavinia F, Tehranian N. [The role of Adiponektin in the regulation of Metabolic & body system & Reproductive Health]. Tehran, Da publisher; 2017.
7. Razavinia F, Fazeli R, Tatari F, Pahlavan F, Tehranian N. The Role of Orexin A During Pregnancy and Lactation and Sudden Infant Death (SIDS): A Systematic Review. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2017; 16(8):769-88.
8. Razavinia F, Fazeli R, Tehranian N. body system & &The role of Orexin in the regulation of Metabolic Reproductive HealthThe role of Orexin in metabolic setting].Tehran, Da publisher. 2017 (Persian book).
9. Razavinia F. Evaluation of orexin A serum levels of mother's blood and cord blood after delivery and comparison of this in vaginal delivery and elective cesarean. Master's Thesis, Tarbiat Modares University, 2017.
10. Razavinia F, Tehranian N, Tork Tatari F, Bidhendi Yarandi R, Ramezani Tehrani F. The Postpartum Marital Satisfaction, Maternal Serum Concentration of Orexin-A and Mode of Delivery. *J Sex Marital Ther* 2019; 45(6):488-496.
11. Fazeli Daryasari SR, Tehranian N, Kazemnejad A, Razavinia F, Tork Tatari F, Pahlavan F. Adiponectin levels in maternal serum and umbilical cord blood at birth by mode of delivery: Relationship to anthropometric measurements and fetal sex. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1):344.
12. Saldanha JF, Carrero JJ, Lobo JC, Stockler-Pinto MB, Leal VO, Calixto A, et al. The newly identified anorexigenic adipokine nesfatin-1 in hemodialysis patients: Are there associations with food intake, body composition and inflammation?. *Regul Pept* 2012; 173(1-3):82-5.
13. Angelone T, Filice E, Pasqua T, Amodio N, Galluccio M, Montesanti G, et al. Nesfatin-1 as a novel cardiac peptide: identification, functional characterization, and protection against ischemia/reperfusion injury. *Cell Mol Life Sci* 2013; 70(3):495-509.
14. Amjadi FS, Salehi E, Haghjooy Javanmard SH. Leptin and Fertility. *Journal of Isfahan Medical School* 2011; 28(121):1701-13.
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.
16. Trujillo EM, Scherer EP. Adipose Tissue-Derived Factors: Impact on Health and Disease. *Endocr Rev* 2006; 27(7):762-78.
17. 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.
18. Guerre-Millo M. Adiponectin: an update. *Diabetes Metab* 2008; 34(1):12-8.
19. Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, Nieschlag E. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60(4):500-507.
20. 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.
21. 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.
22. Kawashima S, Sakihara S, Kageyama K, Nigawara T, Suda T. Corticotropin releasing factor (CRF) is involved in the acute anorexic effect of alpha-melanocyte stimulating hormone: A study using CRF-deficient mice. *Peptides* 2008; 29(12):2169-74.
23. Shimabukuro M, Higa N, Asahi T, Oshiro Y, Takasu N, Tagawa T, et al. Hypoadiponectinemia is closely linked to endothelial dysfunction in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7):3236-40.
24. Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E, Chmielowska M, Martynska L, Baranowska B. The relationship between metabolic status and levels of adiponectin and ghrelin in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(6):325-31.
25. Goldstein BJ, Scalia RG, Ma XL. Protective vascular and myocardial effects of adiponectin. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6(1):27-35.
26. Zhang Z, Li L, Yang M, Liu H, Boden G, Yang G. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012; 120(2):91-5.

27. Azami M, Darvishi Z, Borji M, Sayehmiri K. Helicobacter pylori infection is associated with anemia in pregnant women- a meta-analysis study. *Iran J Med Microbiol* 2016; 10(1):1-7.
28. Taghipour A, Shakeri MT, Yousefi R, Barzanouni S. Assessment of Randomized Controlled Clinical Trials articles in the Journal of Dental School, Mashhad University of Medical Sciences: Published 2003-2015. *J Mash Dent Sch* 2017; 41(1):11-20.
29. Bahri N, Latifnejad Roudsari R. A Critical Appraisal of Research Evidence on Iranian Women's Attitude towards Menopause. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 18(178):1-11.
30. 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.
31. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, et al. Glucose-to-insulin ratio rather than sex hormone-binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3626-31.
32. 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.
33. Spranger J, Mohlig M, Wegewitz U, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(6):738-67.
34. Carmina E, Orio F, Palomba S, Cascella T, Longo RA, Colao AM, et al. Evidence for altered adipocyte function in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005; 152(3):389-94.
35. Ardawi MS, Rouzi AA. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005; 83(6):1708-16.
36. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M, et al. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod* 2006; 21(9):2257-65.
37. 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.
38. Aroda V, Ciaraldi TP, Chang SA, Dahan MH, Chang RJ, Henry RR. Circulating and cellular adiponectin in polycystic ovary syndrome: relationship to glucose tolerance and insulin action. *Fertil Steril* 2008; 89(5):1200-8.
39. 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.
40. Katsikis I, Mouslech T, Kourtis A, Panidis D, Georgopoulos NA. Oligo-ovulation or anovulation and hyperandrogenemia contribute to the decreased serum adiponectin levels in normal-weight women with PCOS with obesity and insulin resistance. *Fertil Steril* 2009; 91(4):e3.
41. Yilmaz M, Bukan N, Demirci H, Ozturk C, Kan E, Ayvaz G, et al. Serum resistin and adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2009; 25(4):246-52.
42. Olszanecka-Glinianowicz M, Kuglin D, Dąbkowska-Huć 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.
43. Mazloomi S, Sharifi F, Hajihosseini R, Kalantari S, Mazloomzadeh S. Association between Hypoadiponectinemia and Low Serum Concentrations of Calcium and Vitamin D in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *ISRN Endocrinol* 2012; 2012:949427.
44. Benrick A, Chanclon B, Micallef P, Wu Y, Hadi L, Shelton JM, et al. Adiponectin protects against development of metabolic disturbances in a PCOS mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017; 114(34):E7187-E7196.
45. Deniz R, Gurates B, Aydin S, Celik H, Sahin I, Baykus Y, et al. Nesfatin-1 and other hormone alterations in polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2012; 42(3):694-9.
46. Ademoglu EN, Gorar S, Carlioglu A, Yazıcı H, Dellal FD, Berberoglu Z, et al. Plasma nesfatin-1 levels are increased in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2014; 37(8):715-719.
47. Binnetoğlu E, Erbağ G, Gencer M, Türkön H, Aşık M, Güneş F, et al. Plasma levels of nesfatin-1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Medica Mediterranea* 2014; 30(1):201-204.
48. Artia 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.
49. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty acid oxidation by activating AMP-activated protein kinases. *Nat Med* 2002; 8(11): 1288-95.
50. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Imai Y, Shimozawa N, Hioki K, et al. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and Apo E-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem* 2003; 278(4):2461-8.
51. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12):1223-36.
52. Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, Nagaretani H, et al. Androgen decrease plasma adiponectin, an insulinsensitizing adipocyte-derived protein. *Diabetes* 2002; 51(9):2734-41.
53. Gutman G, Barak V, Maslovitz S, Amit A, Lessing B, 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.
54. Lagaly DV, Aad PY, Grado-Ahuir JA, Hulsey LB, Spicer LJ. Role of adiponectin in regulating ovarian theca and granulosa cell function. *Mol Cell Endocrinol* 2008; 284(1-2):38-45.

55. Chabrolle C, Tosca L, Crochet S, Tesseraud S, Dupont J. Expression of adiponectin and its receptors (AdipoR1 and AdipoR2) in chicken ovary: potential role in ovarian steroidogenesis. *Domest Anim Endocrinol* 2007; 33(4):480-7.
56. Dunaif A. Insuline resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6):774-800.
57. Hirose H, Yammato Y, Senio-Yoshihara Y, Kawabe H, Satio I. Serum high-molecular-weight adiponectin as a marker for the evaluation and care of subjects with metabolic syndrome and related disorders. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17(12):1201-11.
58. Yosten GL, Samson WK. The orexigenic and hypertensive effects of nesfatin-1 are reversed by pretreatment with an oxytocin receptor antagonist. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2010; 298(6):1642-7.
59. Price CJ, Samson WK, Ferguson AV. Nesfatin-1 inhibits NPY neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2008; 1230: 99-106.
60. Garcia-Galiano D, Tena-sempere M. Emerging roles of NUCB2/nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction. *Curr Pharm Des* 2013; 19(39): 6966-72.
61. Nakata M, Manaka K, Yamamoto S, Mori M, Yada T. Nesfatin-1 enhances glucose-induced insulin secretion by promoting Ca(2+) influx through L-type channels in mous islet b-cells. *Endocr J* 2011; 58(4):305-13.

