



Universidad de Oviedo
Universidá d'Uviéu
University of Oviedo

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOLOGÍA
Y TECNOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

**“Papel de las
adipoquinas en
patologías relacionadas
con la reproducción”**

Autor/a: Paula Rodríguez Arias

Tutor/a: Elena Díaz Rodríguez

Cotutor/a: Ana Alonso

Julio de 2022

RESUMEN

Objetivo: El presente estudio trata de revisar la información disponible sobre las principales adipoquinas en el contexto de su papel en diversas patologías relacionadas con el proceso reproductivo, tanto masculino como femenino, y comprobar así la existencia de alguna relación entre ambos.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica recopilando toda la información relevante que diese respuesta a los objetivos propuestos en este trabajo. Para ello, se analizaron las bases de datos electrónicas internacionales PubMed y Google Scholar.

Resultados: Se ha observado que determinadas adipoquinas pueden ser marcadores novedosos de ciertas patologías relacionadas con la reproducción, tanto masculina como femenina. No obstante, actualmente todavía existen datos controvertidos respecto al papel de algunas adipoquinas en estas enfermedades, por lo que se requieren más investigaciones que dilucidan estos problemas.

Conclusiones: Algunas adipoquinas como la adiponectina y la visfatina son buenos marcadores de SOP en mujeres, al igual que ocurre con otras adipoquinas que se correlacionan negativamente con algunos parámetros del semen. De tal manera que, la presencia de estas podría predecir tales patologías mencionadas con el fin de prevenirlas y/o tratarlas con mayor facilidad y efectividad.

PALABRAS CLAVE reproducción, adipoquina, adiponectina, leptina, resistina, visfatina, quemerina, irisina, SOP, calidad seminal, infertilidad masculina.

ABSTRACT

Aim: The present study attempts to review the information available on the main adipokines in the context of their role in various pathologies related to the reproductive process, both male and female, and thus verify the existence of some relationship between the two.

Material and methods: A bibliographic search was carried out collecting all the relevant information that would respond to the objectives proposed in this work. For this, the international electronic databases PubMed and Google Scholar were analyzed.

Results: It has been observed that certain adipokines can be novel markers of certain pathologies related to reproduction, both male and female. However, currently there are still controversial data regarding the role of some adipokines in these diseases, so more research is required to elucidate these problems.

Conclusions: Some adipokines such as adiponectin and visfatin are good markers of PCOS in women, as is the case with other adipokines that are negatively correlated with some semen parameters. In such a way that the presence of these could predict such pathologies mentioned in order to prevent and/or treat them more easily and effectively.

KEYWORDS: reproduction, adipokine, adiponectin, leptin, resistin, visfatin, chemerin, irisin, PCOS, seminal quality, male infertility.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1.1 Receptores de leptina.....	10
1.1.2 Expresión de leptina	10
1.2 Adiponectina.....	10
1.2.1 Receptores de adiponectina	11
1.2.2 Expresión de adiponectina.....	11
1.3 Resistina.....	11
1.3.1 Receptores de resistina	11
1.3.2 Expresión de resistina.....	12
1.4 Visfatina.....	12
1.5 Quemerina.....	13
1.6 Omentina-1	14
1.7 Irisina	15
1.7.1 Expresión de irisina	15
1.7.2 Identificación del receptor de irisina	16
1.7.3 Mecanismo de acción	16
1.8 Patologías más frecuentes del aparato reproductor femenino	16
1.9 Síndrome de ovario poliquístico	16
1.10 Enfermedades de la gestación.....	18
1.10.1 Diabetes mellitus gestacional	18
1.10.2 Preeclampsia.....	19
1.11 Retraso del crecimiento intrauterino.....	20
1.12 Deterioro de la calidad seminal	20
1.13 Infertilidad masculina	21
2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO.....	23
3. HIPÓTESIS.....	23

4. OBJETIVOS.....	23
5. MATERIAL Y MÉTODOS	24
5.1 Estrategias de búsqueda	24
5.2 Criterios de inclusión	24
5.3 Criterios de exclusión	24
5.4 Organización de la información.....	24
6. RESULTADOS.....	26
6.1 Adipoquinas en reproducción femenina	29
6.1.1 Adipoquinas y SOP	29
6.1.2 Adipoquinas y DMG	31
6.1.3 Adipoquinas y PE.....	32
6.1.4 Adipoquinas y RCF.....	34
6.2 Adipoquinas en reproducción masculina	36
6.2.1 Adipoquinas y disminución de la calidad seminal	36
6.2.2 Adipoquinas e infertilidad masculina.....	38
7. DISCUSION.....	40
8. CONCLUSIONES	54
9. BIBLIOGRAFIA.....	55

INDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURA 1. EFECTOS DE LAS ADIPOQUINAS. IL, INTERLEUCINA; TNFA, FACTOR DE NECROSIS TUMORAL A; MCP-1, PROTEÍNA QUIMIOTÁCTICA DE MONOCITOS-1; FABP4, PROTEÍNA DE UNIÓN A ÁCIDOS GRASOS 4; RBP4, PROTEÍNA DE UNIÓN A RETINOL-4 (BLÜHER, 2012).....	9
FIGURA 2. REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DEL MECANISMO PROPUESTO DE LIBERACIÓN DE IRISINA Y SU ACCIÓN. ADAPTADO DE PANATI ET AL., 2016. PGCA: COACTIVADOR DEL RECEPTOR GAMMA 1-A ACTIVADO POR EL PROLIFERADOR DE PEROXISOMAS; FNDC5: PROTEÍNA 5 QUE CONTIENE EL DOMINIO DE LA FIBRONECTINA TIPO III; UCP1: PROTEÍNA DESACOPLADORA 1.	15

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. ARTÍCULOS INCLUIDOS EN ESTA REVISIÓN, ASÍ COMO LA INFORMACIÓN PRINCIPAL QUE SE OBTIENE DE ELLOS Y EL GÉNERO DE ESTUDIO. SOP: SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO; DMG: DIABETES MELLITUS GESTACIONAL; PE: PREECLAMPSIA; RCF: RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL.	29
TABLA 2. PRINCIPALES HALLAZGOS EN RELACIÓN A LA INTERACCIÓN ENTRE EL SOP Y DIVERSAS ADIPOQUINAS. SOP: SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.	30
TABLA 3. RESULTADOS OBSERVADOS EN DIVERSOS ESTUDIOS EN LOS QUE SE ESTUDIÓ LA INTERACCIÓN ENTRE LA DMG Y DIVERSAS ADIPOQUINAS. DMG: DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.	32
TABLA 4. PRINCIPALES HALLAZGOS EN RELACIÓN A LA INTERACCIÓN ENTRE LA PE Y DIVERSAS ADIPOQUINAS. PE: PREECLAMPSIA.....	33
TABLA 5. PRINCIPALES HALLAZGOS EN CUANTO AL EFECTO DE LAS ADIPOQUINAS EN RCF. RCF: RETRASO DEL CRECIMIENTO FETAL.....	35
TABLA 6. PRINCIPALES HALLAZGOS EN CUANTO A LA DISMINUCIÓN DE LA CALIDAD SEMINAL.	36
TABLA 7. PRINCIPALES HALLAZGOS EN CUANTO A LOS NIVELES DE SUERO Y PLASMA SEMINAL DE CIERTAS ADIPOQUINAS ENTRE SUJETOS CON PESO NORMAL VS SUJETOS CON SOBREPESO.	37
TABLA 8. PRINCIPALES HALLAZGOS SOBRE LA CORRELACIÓN DE LAS ADIPOQUINAS CON LA MOTILIDAD PROGRESIVA DE LOS ESPERMATOZOIDEOS.	37
TABLA 9. PRINCIPALES HALLAZGOS EN CUANTO A LAS ADIPOQUINAS Y LA INFERTILIDAD MASCULINA.	38

INDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. DIAGRAMA DE FLUJO SOBRE LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.	25
---	----

ABREVIATURAS

- **ADN:** Ácido desoxirribonucleico
- **AMH:** Hormona antimulleriana
- **AMPc:** Adenosinmonofosfato cíclico
- **APN:** Adiponectina
- **ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero
- **CAP1:** Proteína 1 asociada a la adenilato ciclasa
- **CMKLR1:** Receptor tipo quimiocina 1
- **ECV:** Enfermedad cardiovascular
- **DM1:** Diabetes mellitus tipo I
- **DM2:** Diabetes mellitus tipo II
- **DMG:** Diabetes mellitus gestacional
- **DFI:** Índice de fragmentación del ADN
- **FABP-4:** Proteína 4 de unión a ácidos grasos
- **FAI:** Índice de andrógenos libres
- **FNDC5:** proteína 5 que contiene el dominio de la fibronectina tipo III
- **FSH:** Hormona folículoestimulante
- **HbA1:** Hemoglobina A1
- **HDL:** Lipoproteínas de alta densidad
- **HOMA:** Evaluación del modelo homeostático
- **IL-1 β :** Interleuquina 1 β
- **IL-6:** Interleuquina 6
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **LEP-R:** Receptor de leptina
- **MCP-1:** Proteína quimiotáctica de monocitos-1
- **NICHD:** Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano
- **OBRL:** Receptor largo para leptina
- **OBRS:** Receptor corto para leptina
- **PAI-1:** Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
- **PBEF:** Factor potenciador de colonias de células pre-B
- **PE:** Preeclampsia
- **PEG:** Pequeño para la edad gestacional

- **PKA:** Protein quinasa A
- **PGC1 α :** Coactivador del receptor gamma 1- α activado por el proliferador de peroxisomas
- **PPAR γ :** Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas
- **PS:** Plasma seminal
- **RARRES2:** Receptor de ácido retinoico respondedor 2
- **RBP4:** Proteína de unión a retinol tipo 4
- **RCF:** Restricción del crecimiento fetal
- **RI:** Resistencia a la insulina
- **ROS:** Especies reactivas de oxígeno
- **S:** Suero
- **SHBG:** Globulina fijadora de hormonas sexuales
- **SOP:** Síndrome de ovario poliquístico
- **TIG2:** Gen 2 inducido por tazaroteno
- **TG:** Triglicéridos
- **TNF α :** Factor de necrosis tumoral α
- **UCP1:** proteína desacopladora 1

1. INTRODUCCIÓN

Las principales funciones del tejido adiposo son el almacenamiento de triglicéridos en condiciones de exceso de calorías y su liberación durante períodos de ayuno, termorregulación y protección mecánica de órganos. No obstante, también ha sido reconocido como un órgano endocrino, de tal manera que, se sabe que los adipocitos, células precursoras, endoteliales e inmunes, fibroblastos y otros contribuyen a la liberación de metabolitos, lípidos y péptidos bioactivos; denominados “**adipoquinas**”. Las adipoquinas son, por tanto, citoquinas producidas mayoritariamente por los adipocitos o células del estroma adiposo que desempeñan funciones importantes en la regulación de procesos metabólicos, cumpliendo así una verdadera función endocrina, autocrina y paracrina (**Figura 1**) (Klötting y Blüher, 2014). Estas moléculas participan en diversas funciones de tal manera que, a nivel sistémico, regulan o modulan diferentes procesos biológicos en órganos diana, incluidos cerebro, hígado, músculos, vasculatura, corazón y páncreas, sistema inmunitario y otros. Además, pueden ejercer efectos específicos sobre una variedad de procesos biológicos, que incluyen: respuesta inmunitaria, inflamación, metabolismo de la glucosa, sensibilidad y secreción de insulina, presión arterial, contractilidad miocárdica, adhesión celular, crecimiento y función vascular y otros procesos biológicos (**Figura 1**) (Blüher, 2014). Por lo tanto, las alteraciones en la secreción de adipoquinas pueden relacionar la obesidad con sus comorbilidades inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares (Blüher y Mantzoros, 2015). Es importante destacar que aún se desconoce la función, los objetivos moleculares y la relevancia clínica potencial de muchas de ellas, por lo que la caracterización funcional de las mismas es una tarea importante en la investigación futura.

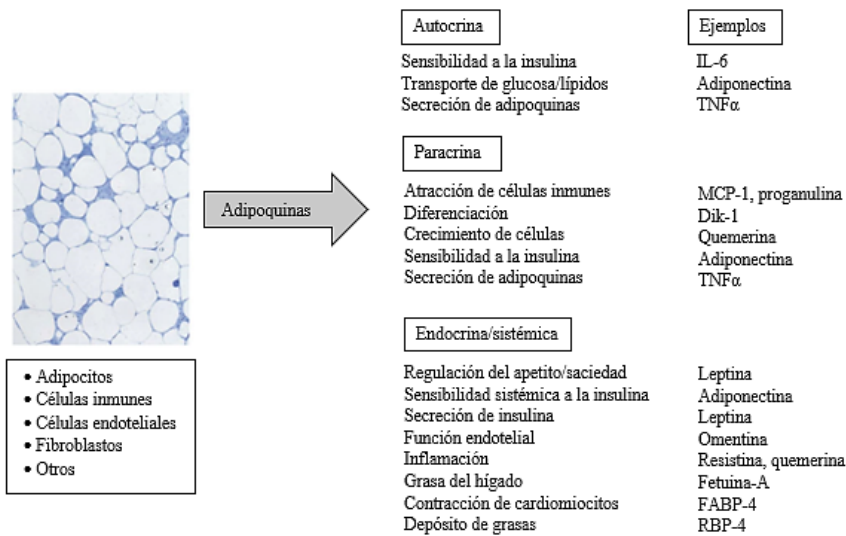


Figura 1. Efectos de las adipoquinas. *IL*, interleucina; *TNF α* , factor de necrosis tumoral α ; *MCP-1*, proteína quimiotáctica de monocitos-1; *FABP4*, proteína de unión a ácidos grasos 4; *RBP4*, proteína de unión a retinol-4 (Blüher, 2012).

La primera adipoquina descubierta fue la leptina en 1994 (Zhang *et al.*, 1994) y desde entonces, se han hallado muchas más de tal manera que, aunque el conjunto completo de adipoquinas humanas aún no está completamente caracterizado, ha quedado claro que el tejido adiposo es una fuente de más de 600 proteínas secretoras (Lehr *et al.*, 2012). Las **principales** adipoquinas son las siguientes: leptina, adiponectina, resistina, quemerina, visfatina, omentina, irisina, vaspina, progranulina, apelina, interleucina-6, MCP-1 (Proteína quimiotáctica de monocitos 1), PAI-1 (Inhibidor del activador de plasminógeno-1), RBP4 (Proteína transportadora de retinol tipo 4) y TNF- α (Factor de necrosis tumoral α), entre otras (Blüher y Mantzoros, 2015). La mayor parte de los estudios sobre reproducción realizados hasta la fecha versan sobre las siete primeras mencionadas, por lo que nos vamos a centrar en estas.

1.1. Leptina

Es una proteína de 167 aminoácidos codificada por el gen *ob* y secretada predominantemente por el tejido adiposo, aunque se expresa en el estómago, placenta, hipotálamo, hipófisis y glándula mamaria (Morris y Rui, 2009). Se trata de una hormona clave en la homeostasis de la energía y la función neuroendocrina. También tiene un papel en la regulación periférica de la ingesta de alimentos y el gasto de energía y, por lo tanto, en la sensibilidad a la insulina (Unger, 2000). Como tal, la insulina regula indirectamente

la secreción de leptina a través de su efecto trófico sobre los adipocitos (Mendonça *et al.*, 2004).

1.1.1 Receptores de leptina

Los receptores de la leptina fueron caracterizados por primera vez por Tartaglia *et al.* (1995) y se encuentran codificados por el gen *db* (Tartaglia *et al.*, 1995). Se denominan receptores de leptina (LEP-R u Ob-R) y son miembros de la familia de receptores de citoquinas de clase I. Se sabe que existen tres formas del mismo: la forma larga (OBRL), la corta (OBRS) y la soluble (Cottrell y Mercer, 2012).

1.1.2 Expresión de leptina

La leptina se considera una hormona antiobesidad, ya que suprime la ingesta de alimentos y promueve el gasto de energía principalmente a través de sus efectos directos sobre las neuronas hipotalámicas (Morris y Rui, 2009). Se ha visto que los niveles de leptina disminuyen con el ayuno y aumentan con la ingesta de alimentos (Budak *et al.* 2006).

1.2 Adiponectina

La adiponectina (APN) es la proteína secretada por el tejido adiposo más abundante que se expresa exclusivamente en él y está codificada por el gen *apn* localizado en el cromosoma 3. Existen tres formas principales (Michalakis y Segars, 2010):

- LMW: forma trimérica de bajo peso molecular.
- MMW: forma hexamérica de peso molecular medio.
- HMW: forma multimérica de alto peso molecular.

La forma HMW es la forma circulante predominante (>80%) y la más activa (Michalakis y Segars, 2010).

La adiponectina, como citoquina antiinflamatoria, está inversamente asociada con la masa de tejido adiposo y la adiposidad visceral (Kadowaki y Yamauchi, 2006). Un nivel sérico bajo de adiponectina se asocia con obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes y enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad (Rolland *et al.*, 2007).

1.2.1 Receptores de adiponectina

Se han identificado tres receptores para la proteína que son AdipoR1, AdipoR2 y T-cadherina (Kadowaki y Yamauchi, 2006). Los dos primeros mencionados se expresan en hipotálamo e hipófisis humanos y en los tejidos reproductivos femeninos, incluidos el ovario, la placenta, el endometrio y el oviducto (Michalakis y Segars, 2010). Por el contrario, se ha demostrado que T-cadherina es fundamental para los efectos beneficiosos mediados por la APN en el corazón (Denzel *et al.*, 2010). Aunque se ha encontrado que esta se expresa en ovarios de rata, aún se desconoce el papel de la misma en la reproducción femenina (Michalakis y Segars, 2010).

1.2.2 Expresión de adiponectina

Los niveles circulantes de APN disminuyen con la obesidad y aumentan con la pérdida de peso. Su principal acción es aumentar la sensibilidad a la insulina estimulando la captación de glucosa en el hígado y el músculo, disminuyendo así la gluconeogénesis hepática y promoviendo la β -oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético. En resumen, la APN reduce la acumulación de triglicéridos y mejora la sensibilidad a la insulina (Michalakis y Segars, 2010).

1.3 Resistina

La resistina es una adipoquina de 12,5 kDa que pertenece a una familia de proteínas ricas en cisteína (Dupont *et al.*, 2015). Pertenece a una familia de 6 genes denominada moléculas similares a resistina cuyos miembros son: *retn*, *retnlb* en humanos y *retn*, *retnla*, *retnlb*, *retnlg* en ratones (Kunnari, 2008). La resistina está codificada por el gen *retn* localizado en el brazo corto del cromosoma 19 en la región 13.3 (19p13.3) (Yang *et al.*, 2003). Fue hallada por primera vez por Steppan *et al.* (2001) quien la denominó "resistina" por su propiedad de "resistencia a la insulina" en ratones (Steppan *et al.*, 2001).

1.3.1 Receptores de resistina

Los receptores de esta adipoquina aún no han sido clarificados. En el 2011, Daquinag *et al.* (2011) encontraron en células estromales adiposas, que una isoforma de Decorin (proteoglicano rico en leucina) actúa como receptor de la resistina y regula los procesos de proliferación y migración (Daquinag *et al.*, 2011). Posteriormente, Lee *et al.* (2012) identificaron la proteína CAP1 (Proteína 1 asociada a la adenilato ciclasa) como un

receptor funcional de la resistina humana en monocitos, ya que vieron que, tras la unión de esta adipocina con un dominio rico en prolina de CAP1, aumentaban los niveles intracelulares de AMPc (adenosinmonofosfato cíclico), la actividad de PKA (proteín quinasa A) y la transcripción de citoquinas inflamatorias. En base a estos resultados se puede deducir que la resistina posee diversas isoformas del receptor que cumplen funciones específicas dependiendo del tejido (Lee *et al.*, 2012).

1.3.2 Expresión de resistina

En ratones, la resistina es secretada principalmente por adipocitos blancos maduros. Se ha demostrado que la resistina está implicada en la RI (Resistencia a la insulina) y la DM2 (Diabetes Mellitus Tipo II) en roedores, ya que los niveles de resistina circulante aumentan en las formas genéticas y de obesidad inducida por la dieta y disminuyen con el fármaco antidiabético rosiglitazona. La resistina humana, sin embargo, es secretada principalmente por células mononucleares de sangre periférica (Bokarewa *et al.*, 2015). La expresión de resistina humana se localiza predominantemente en macrófagos y células del estroma en tejido adiposo en lugar de adipocitos (Schwartz y Lazar, 2011). Se observó un alto nivel de expresión del gen de la resistina en los preadipocitos humanos, que disminuyó durante la diferenciación de los adipocitos. Por ello, cabe señalar que la relación entre resistina y RI en humanos es complicada, y aún es un tema de debate ya que algunos estudios revelaron una correlación positiva entre resistina y RI, mientras que otros no detectaron cambios en los niveles de resistina en la obesidad, RI o DM2 (Akdeniz *et al.*, 2011).

1.4 Visfatina

La visfatina, anteriormente conocida como factor potenciador de colonias de células pre-B (PBEF), es una proteína de 52 kDa altamente conservada que se expresa en una variedad de tejidos y tipos de células, incluidos adipocitos, linfocitos, médula ósea, hígado, músculo, trofoblasto y membranas fetales (Fukuhara *et al.*, 2005). Fue descubierta por Fukuhara *et al.* (2005), quienes hallaron que el nivel de ARNm (Ácido ribonucleico mensajero) de una proteína secretada era mucho más abundante en la grasa visceral que en la grasa subcutánea, por lo que se denominó visfatina (Fukuhara *et al.*, 2005).

Los datos de los experimentos *in vitro* mostraron que la visfatina estimula la captación de glucosa en los adipocitos y las células musculares y suprime la liberación de glucosa de los hepatocitos (Fukuhara *et al.*, 2005). Esta se une al receptor de insulina en un sitio diferente al que se une la insulina y exhibe acciones miméticas a la misma. En un estudio, se observó que la administración de visfatina recombinante redujo los niveles de glucosa en plasma en ratones. Además, se vio que los ratones salvajes heterocigotos (visfatina +/-) en los que se ha eliminado una copia del gen de visfatina tienen niveles de glucosa en plasma más altos, tanto en ayunas como en condiciones de alimentación, en comparación con los ratones salvajes. No obstante, actualmente no está clara la relación entre la visfatina y la acción de la insulina (Fukuhara *et al.*, 2005).

Aunque hay datos contradictorios sobre la relación entre la visfatina y la obesidad, un meta-análisis reveló que la visfatina plasmática aumenta significativamente en sujetos diagnosticados con sobrepeso/obesidad, DM2, síndrome metabólico y ECV (Enfermedades cardiovasculares). También se encontró que los niveles circulantes de visfatina se asociaban positivamente con la RI (Chang *et al.*, 2011). Los cambios observados en los niveles de visfatina después del ejercicio o de la cirugía de banda gástrica también son controvertidos. Por un lado, se demostró que el nivel de ARNm de visfatina en el tejido adiposo aumentó en respuesta al ejercicio y la concentración de visfatina circulante aumentó después de la pérdida de peso inducida por cirugía gastroplástica (Frydelund-Larsen *et al.*, 2007). También se vio que la concentración sérica de visfatina aumentó después de la cirugía bariátrica en relación con la cantidad de peso perdido en mujeres con obesidad mórbida (Botella-Carretero *et al.*, 2008). Por otro lado, en otros estudios, se observó que los niveles de visfatina en plasma en sujetos obesos se redujeron con la pérdida de peso, ya sea mediante ejercicio o cirugía de banda gástrica (Choi *et al.* 2007). Esta discrepancia puede deberse a multitud de causas, entre ellas el diferente valor del IMC (Índice de Masa Corporal) después de la pérdida de peso, el tipo de procedimiento quirúrgico u otros factores complejos, como la variación genética y el estado de tolerancia a la glucosa individual (Choi *et al.* 2007).

1.5 Quemerina

La quemerina, también conocida como gen 2 inducido por tazaroteno (TIG2) o receptor de ácido retinoico respondedor 2 (RARRES2), es una proteína quimioatrayente

identificada como un ligando natural del receptor huérfano ChemR23 en 2003 (Wittamer *et al.*, 2003), el cual también se conoce como receptor tipo quimiocina 1 (CMKLR1). Se sintetiza como un precursor inactivo, la proquemerina, y luego se convierte rápidamente a su forma activa por escisión proteolítica durante la inflamación. Esta adipocina ejerce sus potentes propiedades quimioatrayentes de leucocitos en las poblaciones de leucocitos a través de su receptor ChemR23 (Wittamer *et al.*, 2003).

Además de su función en la inmunidad, la quemerina también juega un papel en la adipogénesis, el metabolismo de los adipocitos y el de la glucosa. Se expresa ampliamente en los adipocitos blancos, demostrándose que está asociada con la obesidad, el síndrome metabólico y la DM2 (Yamawaki *et al.*, 2012). El grupo de trabajo dirigido por Bozaoglu notificó que las concentraciones de quemerina en plasma están fuertemente asociadas con el IMC, los TG (triglicéridos) en plasma y la presión arterial (Bozaoglu *et al.*, 2007). Esta molécula puede regular tanto la sensibilidad como la secreción de insulina. Por el contrario, la insulina induce la liberación de quemerina de los adipocitos (Bauer *et al.*, 2012). Además, la quemerina contribuye al desarrollo folicular inducido por FSH (Hormona folículoestimulante) y está relacionada con la morfología del ovario poliquístico (Huang *et al.*, 2015).

1.6 Omentina-1

La omentina-1 u omentina, es una proteína secretora producida predominantemente por tejido adiposo visceral en humanos y monos rhesus (Yang *et al.*, 2006) y además, es la principal forma circulante de omentinas en el plasma humano. Las concentraciones plasmáticas de omentina-1 se correlacionaron negativamente con el IMC, la circunferencia de la cintura y la RI según lo medido por HOMA (Evaluación del modelo homeostático) y se correlacionaron positivamente con los niveles de APN y HDL (Lipoproteínas de alta densidad) (de Souza Batista *et al.*, 2007). Los niveles circulantes de omentina-1 aumentan después de la mejora de la sensibilidad a la insulina inducida por la pérdida de peso (Moreno-Navarrete *et al.*, 2010). Además, los niveles de esta adipocina disminuyen en la etapa prediabética, la DM1 (Diabetes mellitus tipo I) y los pacientes con DM2 recién diagnosticados y sin tratar. Pero a diferencia de la visfatina, la omentina-1 no estimula el transporte de glucosa basal por sí sola, lo que sugiere una falta de actividad intrínseca mimética de la insulina de la omentina-1 (Yang *et al.*, 2006).

1.7 Irisina

La irisina es una mioquina, adipoquina y neuroquina que es secretada por el músculo esquelético por lo que puede ser una señal de comunicación directa con el tejido adiposo. Se trata de una hormona polipeptídica de 112 aminoácidos con un peso molecular de 12,587 kDa, codificada por el gen precursor de la proteína 5 que contiene el dominio de la fibronectina tipo III (FNDC5) (Panati *et al.*, 2016).

1.7.1 Expresión de irisina

La irisina se identificó como un factor derivado del músculo que se libera del mismo inmediatamente después del ejercicio. Esta molécula se expresa principalmente en el músculo esquelético y el tejido adiposo, además de otros tejidos como los ovarios, los testículos, el epidídimo y las células de Leydig. Los niveles de irisina pueden variar en niños y adultos según el peso corporal, el IMC, la masa grasa, el género y el ejercicio (Anastasilakis *et al.* 2014).

Actualmente, se sabe que el ejercicio induce la liberación del coactivador 1 α (PGC1 α) de PPAR γ (Receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas) del músculo esquelético y aumenta la expresión de FNDC5. La escisión de FNDC5 por una proteasa

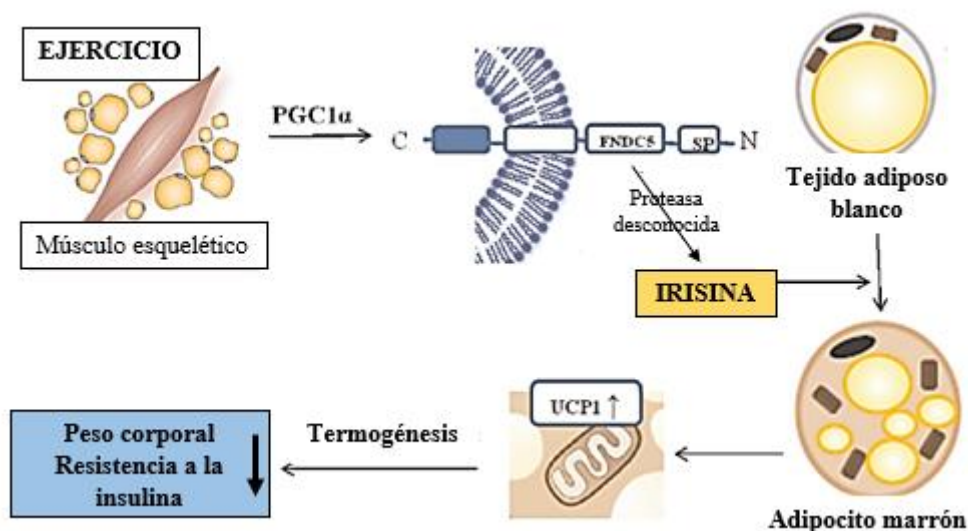


Figura 2. Representación esquemática del mecanismo propuesto de liberación de irisina y su acción. Adaptado de Panati et al., 2016. PGC α : coactivador del receptor gamma 1- α activado por el proliferador de peroxisomas; FNDC5: proteína 5 que contiene el dominio de la fibronectina tipo III; UCP1: proteína desacopladora 1.

desconocida libera la irisina. Las células adiposas blancas se convierten en tejido adiposo brillante/beige mediante la irisina, la cual aumenta la expresión de la proteína desacopladora 1 (UCP1) en la membrana externa de las mitocondrias, conduciendo a un aumento de la termogénesis por oxidación de los ácidos grasos (**Figura 2**) (Boström *et al.*, 2012).

1.7.2 Identificación del receptor de irisina

Se ha sugerido la existencia de un receptor de superficie celular mientras que, por otro lado, se ha demostrado que la irisina forma dímeros que pueden ser importantes para la interacción ligando-receptor (Bostrom *et al.*, 2013, Schumacher *et al.*, 2021). Estos han sugerido que la región 55-58, el bucle 106-108 y el extremo N de la irisina son los posibles candidatos para la interacción con el supuesto receptor no identificado (Schumacher *et al.*, 2021).

1.7.3 Mecanismo de acción

La irisina aumenta la termogénesis y el consumo de energía al estimular la conversión de tejido adiposo blanco en tejido adiposo marrón o grasa parda, proceso que se conoce como "pardeamiento" (Polyzos *et al.*, 2018).

Desde su descubrimiento, la irisina ha sido objeto de numerosos estudios debido a su papel fisiopatológico. Se cree que la comprensión acerca del funcionamiento de la irisina puede ser la clave para descubrir cómo manejar muchas condiciones clínicas. La consolidación de estos conocimientos básicos es fundamental para que otros estudios puedan ser realizados y sus hallazgos puedan ser implementados en el cuidado diario de los pacientes (Polyzos *et al.*, 2018).

1.8 Patologías más frecuentes del aparato reproductor femenino

1.9 Síndrome de ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) fue descrito por Stein y Leventhal en el año 1935 y es una de las endocrinopatías más comunes que afectan a las mujeres en edad reproductiva en todo el mundo (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017).

Aunque este síndrome se caracteriza por su heterogeneidad, las manifestaciones clínicas que suele presentar son: alteraciones menstruales, síntomas de hiperandrogenismo

(hirsutismo, acné, alopecia), acantosis nigricans, alteraciones endocrino-metabólicas y enfermedades cardiovasculares (obesidad, hiperinsulinemia y riesgo cardiovascular) (Tehrani *et al.* 2020). Además, las mujeres con SOP poseen niveles elevados de AMH (hormona antimulleriana).

Debido a esta diversidad que se acaba de mencionar, se han establecido criterios diagnósticos, los cuales han ido cambiando en los últimos veinticinco años. Actualmente, el diagnóstico del SOP se realiza durante la época reproductiva cuando las mujeres presentan dos de los siguientes criterios (Sadeghi *et al.*, 2022):

1. Ciclos irregulares o anovulatorios.
2. Hiperandrogenismo.
3. Criterio ecográfico de ovarios poliquísticos (correspondiente a un número de folículos por ovario >20 y/o o un volumen ovárico > 10 ml en cualquiera de los ovarios).

Por otro lado, existen diversos fenotipos promulgados por el NICHD (Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano) en 2012 (NICHD, 2012):

- Fenotipo A: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, irregularidades ovulatorias y morfología de ovario poliquístico.
- Fenotipo B: hiperandrogenismo clínico o bioquímico e irregularidades ovulatorias.
- Fenotipo C: hiperandrogenismo clínico o bioquímico y morfología de ovario poliquístico.
- Fenotipo D: irregularidades ovulatorias y morfología de ovario poliquístico.

Además, este síndrome puede acarrear consecuencias a largo plazo y es que el exceso de AMH puede producir una disminución de FSH que, junto con los niveles elevados de andrógenos, dificulta el desarrollo de los folículos produciendo anovulación. De hecho, esta patología es la causa más común de infertilidad por anovulación. Además, aunque el 60% de las mujeres diagnosticadas son fértiles, el tiempo necesario para conseguir un embarazo aumenta considerablemente (Çakıroğlu *et al.*, 2016).

El SOP también juega un papel importante en el fenotipo metabólico a través de la secreción de diferentes proteínas y citoquinas derivadas de los adipocitos (Çakıroğlu *et*

al., 2016). Por ello, dado que la adiposidad está asociada con cambios en los niveles de adipoquinas en sangre, estas podrían ser un factor de conexión entre la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico (Polak *et al.*, 2017).

1.10 Enfermedades de la gestación

Durante el embarazo, la placenta secreta citoquinas, incluidas TNF- α , IL-6 (Interleuquina 6) e IL-1 β (Interleuquina 1 β), y aumenta sus niveles locales y sistémicos, lo que se cree que es importante para determinar el destino del aloinjerto fetal (Howell y Powell, 2017). Varias adipoquinas, como la adiponectina, leptina, resistina, visfatina y apelina, también son secretadas por la placenta y se han implicado en las adaptaciones metabólicas a la gestación normal, así como en la preeclampsia y otras complicaciones de la gestación (Mazaki-Tovi *et al.*, 2010). Además, se postula que algunas de estas moléculas desempeñan un papel importante en la creación de un entorno favorable para la implantación y el desarrollo de la placenta (Mallardo *et al.*, 2021). A diferencia de la adiponectina y la leptina, los estudios sobre la regulación de la quemerina, la visfatina y la resistina en la diabetes gestacional, la preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino son limitados. Además, los datos son descriptivos y no permiten aclarar la importancia fisiológica de la desregulación de estas nuevas adipoquinas en las complicaciones del embarazo (Howell y Powell, 2017).

1.10.1 Diabetes mellitus gestacional

La diabetes mellitus gestacional (DMG) se define como una intolerancia a los carbohidratos detectada por primera vez en el embarazo, que afecta aproximadamente al 14% de los embarazos en todo el mundo. Plantea serios riesgos para la madre y el feto en desarrollo. Además, aunque generalmente se resuelve después del parto, a largo plazo, las mujeres con antecedentes de DMG y los bebés nacidos de embarazos con DMG tienen un mayor riesgo de obesidad, DM2 y enfermedades cardiovasculares (Plows *et al.*, 2018). El embarazo es una condición única caracterizada por una RI fisiológica transitoria, que progresa con el avance de la gestación, con el objetivo de facilitar la entrega de nutrientes al feto. De hecho, la glucemia ligeramente elevada hace que la glucosa esté disponible para ser transportada a través de la placenta para impulsar el crecimiento fetal. La RI también promueve la producción endógena de glucosa hepática y la lipólisis en el tejido adiposo, lo que da como resultado un aumento adicional de las concentraciones de

glucosa y ácidos grasos libres en sangre (Plows *et al.*, 2018). Las mujeres embarazadas compensan estos cambios a través de la hipertrofia y la hiperplasia de las células β del páncreas, así como del aumento de la secreción de insulina estimulada por la glucosa (Estienne *et al.*, 2019). El fracaso de esta respuesta compensatoria da lugar a hiperglucemia materna o DMG. Por lo tanto, la DMG suele ser el resultado de una disfunción de las células β en un contexto de RI crónica durante el embarazo. La RI se atribuye principalmente a las hormonas placentarias y al aumento de la adiposidad materna, aunque los mecanismos subyacentes no se conocen por completo. En 2019, se identificaron nuevos mediadores potenciales de la RI y, entre ellos, las adipoquinas parecen desempeñar un papel clave (Estienne *et al.*, 2019).

1.10.2 Preeclampsia

La preeclampsia (PE) es una complicación del embarazo que afecta al 4,6% de las mujeres embarazadas en todo el mundo y contribuye en gran medida a la morbilidad y mortalidad fetal, neonatal y materna (Miehle *et al.*, 2012). Puede desarrollarse desde las 20 semanas de gestación hasta las 6 semanas posparto y se caracteriza por el desarrollo de hipertensión arterial asociada con una de las siguientes características: proteinuria, deterioro de los órganos maternos y disfunción uteroplacentaria, incluida la restricción del crecimiento fetal (Mayrink *et al.*, 2018). De hecho, la PE se asocia con recién nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG) en el 10-25% de los casos. La fisiopatología de la PE aún no se ha dilucidado por completo, pero la placentación anormal y el desequilibrio entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos parecen ser los principales contribuyentes. La invasión inicial incompleta del trofoblasto y la remodelación anormal de la arteria espiral uterina inducen isquemia uteroplacentaria. A esto le sigue la liberación de factores placentarios, como citoquinas inflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS), a la circulación materna; estos son capaces de desencadenar una amplia respuesta inflamatoria intravascular, que es otro paso esencial para el desarrollo de la PE (Mayrink *et al.*, 2018). Al igual que la DMG, la PE comparte factores de riesgo con el síndrome metabólico, incluida la RI, la inflamación subclínica y la obesidad, y las mujeres con antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo presentan un riesgo de 1,4 a 3 veces mayor de futuras enfermedades cardiovasculares en comparación con las mujeres con embarazos normotensos (Estienne *et al.*, 2019).

1.11 Retraso del crecimiento intrauterino

La restricción o retraso del crecimiento fetal (RCF) se define por un peso fetal estimado inferior al percentil 10 para la población a una edad gestacional dada. Es una complicación frecuente de la gestación que afecta hasta al 25% de los embarazos en países de ingresos bajos a medios (Miller *et al.*, 2016). Se deriva de un fallo placentario para suministrar oxígeno y nutrientes adecuadamente al feto en desarrollo, lo que resulta en un retraso en el crecimiento fetal. Este fenómeno, denominado insuficiencia placentaria, es idiopático hasta en un 60% de los casos y se debe a una deficiencia fisiológica en el remodelado de las arterias espirales uterinas, lo que resulta en una perfusión uteroplacentaria restringida. En el feto, la hipoxia da como resultado la denominada preservación del cerebro, que es la redistribución preferencial del flujo sanguíneo a órganos vitales como el cerebro, el miocardio y las glándulas suprarrenales, lo que induce una disminución del peso fetal y una alteración del desarrollo de los órganos fetales que se asocian con un aumento de tasas de mortalidad y morbilidad neonatales (Malhotra *et al.*, 2019). Curiosamente, además de la insuficiencia placentaria, la RCF comparte con la PE varios mecanismos de la enfermedad, incluido el estado antiangiogénico, el aumento de la respuesta inflamatoria intravascular materna y la IR materna excesiva (Estienne *et al.*, 2019). Además, los recién nacidos PEG tienen más probabilidades de desarrollar complicaciones metabólicas, como trastornos del metabolismo de la glucosa y disfunción del tejido adiposo, más adelante en la vida. Es sabido que varias adipoquinas maternas vinculan el estado nutricional materno y el metabolismo del tejido adiposo con el transporte de nutrientes placentarios, lo que contribuye al desarrollo de los órganos fetales y a los patrones de crecimiento en el útero (Estienne *et al.*, 2019).

1.12 Deterioro de la calidad seminal

Se ha discutido sobre la existencia de un vínculo entre las adipoquinas y la infertilidad masculina en forma de deterioro de la calidad del semen. De hecho, las adipoquinas podrían estar involucradas en los mecanismos moleculares de la infertilidad masculina relacionada con la obesidad. En los últimos años, se demostró que la leptina y la resistina están presentes en el tracto reproductivo masculino y pueden ser importantes en la patogenia de la alteración de la espermatogénesis. De hecho, se cree que las adipoquinas séricas podrían transferirse o expresarse en el tracto reproductivo del varón y podría tener

una influencia directa o indirecta en la maduración y funcionalidad de los espermatozoides y que los cambios en los niveles de adipoquinas asociados con la obesidad podrían estar directamente relacionados con la infertilidad masculina (Thomas *et al.*, 2013).

1.13 Infertilidad masculina

La infertilidad es una condición prevalente similar que afecta al 15% de las parejas; el 40% de los casos se atribuyen exclusiva o principalmente a factores masculinos (Syriou *et al.*, 2018). Varios estudios han demostrado una asociación entre la obesidad y la infertilidad masculina (Shukla *et al.*, 2014). El sedentarismo y una dieta rica en grasas afecta el sistema reproductivo masculino no solo al reducir la calidad del semen, sino también al alterar la estructura física y molecular de las células germinales. Varios estudios han investigado el impacto de la obesidad en los parámetros del semen, y se ha demostrado que los hombres obesos tienen parámetros seminales anormales, específicamente disminución de la concentración de espermatozoides, morfología anormal, motilidad anormal y condensación de cromatina comprometida. Esto puede ser el resultado de la larga exposición de las células germinales a una alta actividad de aromatasa (Shukla *et al.*, 2014).

Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en 2020, se encontró que las concentraciones de testosterona se ven afectadas principalmente por el tamaño de los adipocitos más que por la expresión de la aromatasa. Además, la fragmentación del ADN (Ácido desoxirribonucleico) de los espermatozoides, comúnmente observada en hombres obesos, indica una mala calidad de la espermatogénesis. El aumento del IMC puede afectar la espermatogénesis al provocar un aumento de la temperatura escrotal. Finalmente, el aumento de tejido adiposo en el escroto y el área adyacente puede afectar el potencial reproductivo (Bekaert *et al.*, 2020). A nivel terapéutico se ha demostrado una correlación positiva entre la pérdida de peso y el recuento total de espermatozoides. La reducción de peso conduce a un aumento de las concentraciones de testosterona, SHBG (Globulina fijadora de hormonas sexuales), AMH e índice de andrógenos libres (FAI) (Syriou *et al.*, 2018).

Durante los últimos años han ido surgiendo nuevos roles de las adipoquinas en el campo de la fertilidad y la reproducción. Se ha observado que las alteraciones en los niveles de

adipoquinas o en su mecanismo de acción se asocian con alteraciones de la fertilidad, tanto masculina como femenina, y enfermedades del embarazo. Niveles normales de adipoquinas son fundamentales para mantener la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-gonadal.

2. JUSTIFICACION DEL TRABAJO

En la sociedad actual, cada vez es más evidente la importancia de la capacidad reproductiva y, de hecho, se estima que, en España, casi un 15% de las parejas en edad reproductiva tienen problemas de infertilidad. Este incremento puede deberse a múltiples factores tanto fisiológicos como ambientales y/o sociodemográficos. Por otro lado, durante los últimos años han ido surgiendo nuevos roles de las adipoquinas en el campo de la fertilidad y la reproducción.

Es por ello que, aunque la literatura todavía es bastante controvertida, resulta pertinente revisar la información disponible sobre estas proteínas de señalización producidas en su mayor parte, por el tejido adiposo, en el contexto de su papel en diversas patologías reproductivas, con el fin de contribuir en el conocimiento para el futuro tratamiento de las mismas.

3. HIPÓTESIS

Las adipoquinas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo y evolución de ciertas patologías relacionadas con el proceso reproductivo.

4. OBJETIVOS

El **objetivo principal** de este ensayo es revisar la información disponible sobre las principales adipoquinas en el contexto de su papel en diversas enfermedades relacionadas con la reproducción, tanto masculina como femenina.

Para ello, se abordan los siguientes **objetivos específicos**:

- Valorar la influencia de las adipoquinas en patologías relacionadas con la reproducción humana.
- Revisar el papel de diversas adipoquinas que pueden actuar como vínculo entre la obesidad y el SOP.
- Examinar los niveles de ciertas adipoquinas en enfermedades relacionadas con la gestación como DMG, preeclampsia y retraso del crecimiento intrauterino.
- Revisar el papel de varias adipoquinas en la disminución de la calidad espermática.
- Relacionar los niveles séricos de ciertas adipoquinas con la infertilidad masculina.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de una revisión bibliográfica en la que se realizó una búsqueda recopilando toda la información relevante que diese respuesta a los objetivos propuestos en este trabajo. Para ello, nos centramos en la información relacionada con la expresión de adipoquinas y su posible función en varias patologías reproductivas, tanto femeninas como masculinas.

5.1 Estrategias de búsqueda

Para alcanzar el objetivo de esta revisión, se analizaron las bases de datos electrónicas internacionales *PubMed* y *Google Scholar*. Además, para la búsqueda de información se emplearon diferentes palabras clave como: “reproductive effects”, “adipokines”, “adipokines and semen quality” “FNDC5 protein”, “adipokines in reproduction”, “irisin”, “female fertility”, “adiponectin and chemerin” “polycystic ovary syndrome”.

5.2 Criterios de inclusión

Los **criterios de inclusión** establecidos han sido, principalmente, el grado de coincidencia del contenido, y su relevancia y actualidad con el tema de estudio. De esta manera, se han escogido los artículos sobre adipoquinas en reproducción humana, cuyo idioma fuera el inglés, y que tuvieran la presencia del término en el título o resumen. Las búsquedas se realizaron desde marzo de 2022 hasta julio del mismo año, y se obtuvieron un total de 73 artículos, que cumplieron con los criterios establecidos.

5.3 Criterios de exclusión

Para este ensayo se prescindió de cualquier fuente de información que careciera de fiabilidad, basándose únicamente en artículos que provenían de revistas científicas y/o libros. También se han excluido aquellos artículos basados en estudios no realizados en humanos y aquellos que fueron publicados antes del año 2000, con excepción de aquellos que versan sobre el descubrimiento de alguna adipoquina en concreto.

5.4 Organización de la información

Una vez reunida toda la información, se procedió a la organización de la misma. En primer lugar, se dividió esta información en dos apartados en función del género de estudio, y posteriormente, se subdividieron según la patología sobre la que trataba

(Gráfico 1). En el Gráfico 1 se muestra un diagrama de flujo en el que se detallan todos los artículos disponibles en las bases de datos sobre el tema de estudio, así como aquellos que se descartaron y los que finalmente fueron aceptados para su utilización en el trabajo. Además, dentro de los artículos descartados se especifica el motivo de su eliminación y dentro de los que se han empleado, se enumera el número de los mismos que se ha usado para cada tema.

- **Estudios realizados en sexo femenino (56)**
 - ❖ Adipoquinas y SOP (20 artículos)
 - ❖ Adipoquinas y DMG (11 artículos)
 - ❖ Adipoquinas y preeclampsia (14 artículos)
 - ❖ Adipoquinas y retraso del crecimiento intrauterino (11 artículos)
- **Estudios realizados en sexo masculino (17)**
 - ❖ Adipoquinas y disminución de la calidad espermática (6 artículos)
 - ❖ Adipoquinas e infertilidad masculina (11 artículos)

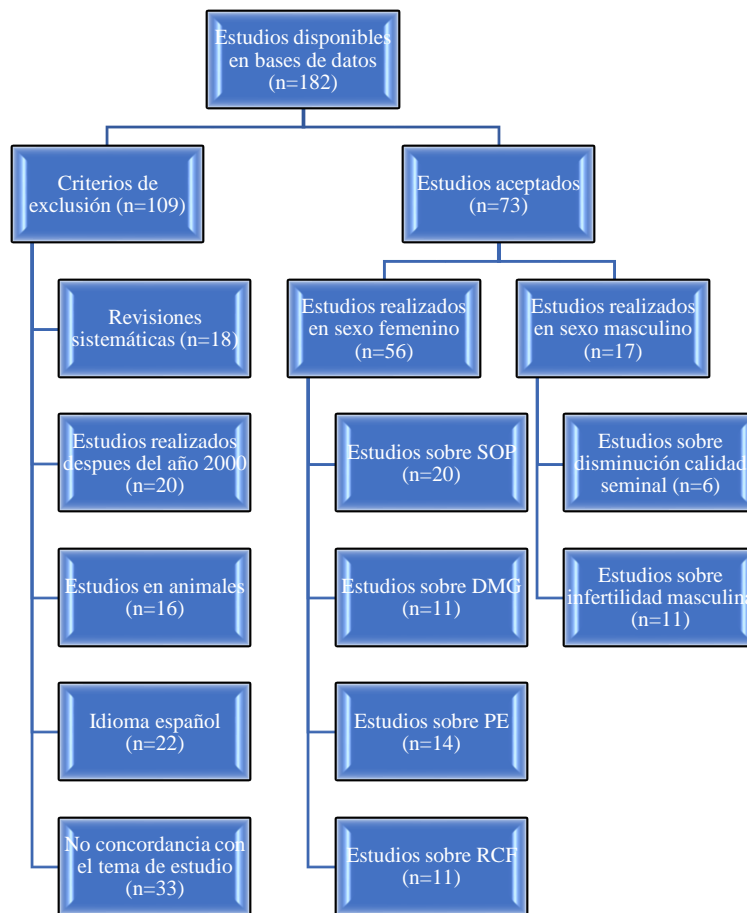


Gráfico 1. Diagrama de flujo sobre la estrategia de búsqueda bibliográfica.

6. RESULTADOS

En primer lugar, se muestran los 73 artículos de los cuales se han extraído los resultados, el tema principal sobre el que versa cada uno y el género considerado en cada estudio (Tabla 1).

Referencia	Tema principal	Género de estudio
Akbarzadeh <i>et al.</i> , 2012	Adipoquinas y SOP	Femenino
Alanya <i>et al.</i> , 2022	Adipoquinas y SOP	Femenino
Behboudi-Gandevani <i>et al.</i> , 2016	Adipoquinas y SOP	Femenino
Çakıroğlu <i>et al.</i> , 2016	Adipoquinas y SOP	Femenino
Carmina, 2013	Adipoquinas y SOP	Femenino
Chen <i>et al.</i> , 2013	Adipoquinas y SOP	Femenino
Dravecká <i>et al.</i> 2021	Adipoquinas y SOP	Femenino
Durmus <i>et al.</i> , 2017	Adipoquinas y SOP	Femenino
Escobar-Morreale <i>et al.</i> , 2018	Adipoquinas y SOP	Femenino
González <i>et al.</i> , 2012	Adipoquinas y SOP	Femenino
Growth, 2010	Adipoquinas y SOP	Femenino
Huang <i>et al.</i> , 2015	Adipoquinas y SOP	Femenino
Dimitriadis <i>et al.</i> , 2016	Adipoquinas y SOP	Femenino
Lim <i>et al.</i> , 2012	Adipoquinas y SOP	Femenino
Lin <i>et al.</i> , 2021	Adipoquinas y SOP	Femenino
Melo <i>et al.</i> , 2011	Adipoquinas y SOP	Femenino
Mendonça <i>et al.</i> , 2004	Adipoquinas y SOP	Femenino
Rolland <i>et al.</i> , 2007	Adipoquinas y SOP	Femenino
Spanos <i>et al.</i> , 2012	Adipoquinas y SOP	Femenino
Tehrani <i>et al.</i> 2011	Adipoquinas y SOP	Femenino
Briana y Malamitsi-Puchner, 2009	Adipoquinas y DMG	Femenino

Estienne <i>et al.</i>, 2019	Adipoquinas y DMG	Femenino
Fasshauer <i>et al.</i>, 2014	Adipoquinas y DMG	Femenino
Hare <i>et al.</i>, 2014	Adipoquinas y DMG	Femenino
Krzyzanowska <i>et al.</i>, 2006	Adipoquinas y DMG	Femenino
Kuzmicki <i>et al.</i>, 2009	Adipoquinas y DMG	Femenino
Lappas <i>et al.</i>, 2015	Adipoquinas y DMG	Femenino
Lowe <i>et al.</i>, 2010	Adipoquinas y DMG	Femenino
Megia <i>et al.</i>, 2009	Adipoquinas y DMG	Femenino
Plows <i>et al.</i>, 2018	Adipoquinas y DMG	Femenino
Zhou <i>et al.</i>, 2018	Adipoquinas y DMG	Femenino
Bokarewa <i>et al.</i>, 2015	Adipoquinas y PE	Femenino
Briana <i>et al.</i>, 2009	Adipoquinas y PE	Femenino
Briana y Malamitsi-Puchner, 2009	Adipoquinas y PE	Femenino
Duan <i>et al.</i>, 2012	Adipoquinas y PE	Femenino
Estienne <i>et al.</i>, 2019	Adipoquinas y PE	Femenino
Fasshauer <i>et al.</i>, 2008	Adipoquinas y PE	Femenino
Garcés <i>et al.</i>, 2014	Adipoquinas y PE	Femenino
Goralski <i>et al.</i>, 2007	Adipoquinas y PE	Femenino
Haugen <i>et al.</i>, 2006	Adipoquinas y PE	Femenino
Mayrink <i>et al.</i>, 2018	Adipoquinas y PE	Femenino
Mazaki-Tevi <i>et al.</i>, 2009	Adipoquinas y PE	Femenino
Miehle <i>et al.</i>, 2012	Adipoquinas y PE	Femenino
Sartori <i>et al.</i>, 2016	Adipoquinas y PE	Femenino
Tsatsanis <i>et al.</i>, 2015	Adipoquinas y PE	Femenino
Estienne <i>et al.</i>, 2019	Adipoquinas y RCF	Femenino
Fasshauer <i>et al.</i>, 2007	Adipoquinas y RCF	Femenino
Goralski <i>et al.</i>, 2007	Adipoquinas y RCF	Femenino
Lappas <i>et al.</i>, 2005	Adipoquinas y RCF	Femenino
Malhotra <i>et al.</i>, 2019	Adipoquinas y RCF	Femenino

Martos-Moreno <i>et al.</i>, 2009	Adipoquinas y RCF	Femenino
Mazaki-Tovi <i>et al.</i>, 2010	Adipoquinas y RCF	Femenino
Miehle <i>et al.</i>, 2012	Adipoquinas y RCF	Femenino
Miller <i>et al.</i>, 2016	Adipoquinas y RCF	Femenino
Sartori <i>et al.</i>, 2016	Adipoquinas y RCF	Femenino
Yeung <i>et al.</i>, 2015	Adipoquinas y RCF	Femenino
Bongrani <i>et al.</i>, 2019	Adipoquinas y disminución de la calidad espermática	Masculino
Elfassy <i>et al.</i>, 2017	Adipoquinas y disminución de la calidad espermática	Masculino
Kratzsch <i>et al.</i>, 2008	Adipoquinas y disminución de la calidad espermática	Masculino
Oliveira, 2016	Adipoquinas y disminución de la calidad espermática	Masculino
Thomas <i>et al.</i>, 2013	Adipoquinas y disminución de la calidad espermática	Masculino
Yiannikouris <i>et al.</i>, 2010	Adipoquinas y disminución de la calidad espermática	Masculino
Bekaert <i>et al.</i>, 2015	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Budak <i>et al.</i>, 2006	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Elfassy <i>et al.</i>, 2018	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Kawwass <i>et al.</i>, 2015	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Moretti <i>et al.</i>, 2014	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Rak <i>et al.</i>, 2017	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Schulte <i>et al.</i>, 2014	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Shukla <i>et al.</i>, 2014	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Thomas <i>et al.</i>, 2013	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
Tsatsanis <i>et al.</i>, 2015	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino
van den Berg <i>et al.</i>, 2017	Adipoquinas e infertilidad masculina	Masculino

Tabla 1. Artículos incluidos en esta revisión, así como la información principal que se obtiene de ellos y el género de estudio. SOP: síndrome de ovario poliquístico; DMG: diabetes mellitus gestacional; PE: preeclampsia; RCF: retraso del crecimiento fetal.

6.1 Adipoquinas en reproducción femenina

Diversos estudios investigaron la interacción entre las patologías femeninas anteriormente mencionadas y los niveles séricos de varias adipoquinas.

6.1.1 Adipoquinas y SOP

Por un lado, en relación con el SOP, los resultados que se obtuvieron (20 artículos) se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 2**):

Adipoquina	Niveles séricos de adipoquina	Referencias
Adiponectina	Disminuidos en las mujeres con sobrepeso/obesas con SOP en comparación con las mujeres de peso normal con SOP	Behboudi-Gandevani <i>et al.</i> , 2017, Çakıroğlu <i>et al.</i> , 2016, Chen <i>et al.</i> , 2013, Lim <i>et al.</i> , 2012, Spanos <i>et al.</i> , 2012
	Similares entre ambos grupos de mujeres sanas	Behboudi-Gandevani <i>et al.</i> , 2017, Carmina <i>et al.</i> , 2009, González <i>et al.</i> , 2012, Krzyzanowska <i>et al.</i> , 2006, Svendsen <i>et al.</i> , 2012
Leptina	Aumentados en mujeres con sobrepeso/obesidad tanto con SOP como en mujeres sanas	Behboudi-Gandevani <i>et al.</i> , 2017, Çakıroğlu <i>et al.</i> , 2016, Spanos <i>et al.</i> , 2012, Tehrani <i>et al.</i> 2011
Quemerina	Aumentados tanto en mujeres con sobrepeso/obesidad con SOP como en mujeres sanas	Chen <i>et al.</i> , 2013, Dimitriadis <i>et al.</i> , 2016, Dravecká <i>et al.</i> , 2021, Durmus <i>et al.</i> , 2017
	Similares	Behboudi-Gandevani <i>et al.</i> , 2017, Escobar-Morreale <i>et al.</i> , 2018. González <i>et al.</i> , 2012, Lin <i>et al.</i> , 2021, Mendonça <i>et al.</i> , 2004
Visfatina	Incrementados en mujeres con sobrepeso/obesas con SOP en comparación con las mujeres con SOP de peso normal	Dravecká <i>et al.</i> , 2021. Lim <i>et al.</i> , 2012, Rolland <i>et al.</i> , 2007, Tehrani <i>et al.</i> 2011

Omentina	Aumentados en mujeres con sobrepeso/obesidad con SOP en comparación con mujeres con SOP de peso normal	Alanya <i>et al.</i> , 2022
	Disminuidos en mujeres con sobrepeso/obesidad con SOP en comparación con mujeres con SOP de peso normal	Behboudi-Gandevani <i>et al.</i> , 2017, Carmina, 2013, Dimitriadis <i>et al.</i> , 2016, Howell y Powell, 2017, Mendonça <i>et al.</i> , 2004
	Similares	Akbarzadeh <i>et al.</i> , 2012

Tabla 2. Principales hallazgos en relación a la interacción entre el SOP y diversas adipocinas. SOP: síndrome de ovario poliquístico.

Los resultados muestran que los niveles séricos de adiponectina disminuyeron significativamente entre las mujeres con sobrepeso/obesas en comparación con las mujeres de peso normal con SOP (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Çakıroğlu *et al.*, 2016, Chen *et al.*, 2013, Lim *et al.*, 2012, Spanos *et al.*, 2012). Sin embargo, sus niveles séricos no difirieron significativamente entre los subgrupos de mujeres sanas (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Carmina *et al.*, 2009, González *et al.*, 2012, Krzyzanowska *et al.*, 2006, Svendsen *et al.*, 2012).

De la misma manera, la leptina en las mujeres con sobrepeso/obesidad tanto con SOP como sanas, fue significativamente mayor que en las mujeres con peso normal, respectivamente (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Çakıroğlu *et al.*, 2016, Spanos *et al.*, 2012, Tehrani *et al.*, 2011).

Los niveles séricos de quemerina se encuentran elevados tanto en mujeres con sobrepeso/obesidad con SOP como en mujeres sanas (Chen *et al.*, 2013, Dimitriadis *et al.*, 2016, Dravecká *et al.*, 2021, Durmus *et al.*, 2017). No obstante, en otros estudios no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellas, lo que indica que los niveles séricos de quemerina en las mujeres con sobrepeso/obesidad con SOP no diferían estadísticamente de los demás (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Escobar-Morreale *et al.*, 2018, González *et al.*, 2012, Lin *et al.*, 2021, Mendonça *et al.*, 2004).

Los niveles de visfatina aumentaron significativamente entre las mujeres con sobrepeso/obesas con SOP en comparación con las mujeres con SOP de peso normal

(Dravecká *et al.*, 2021, Lim *et al.*, 2012, Rolland *et al.*, 2007, Tehrani *et al.* 2011). Sin embargo, otros estudios también hallaron tales diferencias entre las mujeres sanas con sobrepeso/obesidad y normopeso. Esto indica que los niveles séricos de visfatina siguen un patrón similar al del resto de adipoquinas valoradas en los artículos encontrados (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017).

Por último, respecto a la relación entre la omentina-1 y la patogenia del SOP, solo existen datos limitados y contradictorios. Por un lado, se ha observado que los niveles de omentina en las mujeres con sobrepeso/obesidad con SOP fueron significativamente más bajos que en las mujeres con SOP de peso normal (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Carmina, 2013, Dimitriadis *et al.*, 2016, Howell y Powell, 2017, Mendonça *et al.*, 2004). Por el contrario, Akbarzadeh *et al.* (2012) no encontraron una diferencia significativa en los niveles séricos de omentina-1 entre sujetos con y sin SOP (Akbarzadeh *et al.*, 2012). No obstante, un artículo reciente ha descubierto que, tanto en pacientes obesas como no obesas con SOP, los niveles de omentina-1 eran significativamente más altos en comparación con los correspondientes en sujetos sanos (Alanya *et al.*, 2022).

6.1.2 Adipoquinas y DMG

En relación con a las enfermedades de la gestación y haciendo hincapié en concreto, en la DMG, los resultados que se observaron (11 artículos) se muestran a continuación (**Tabla 3**):

Adipoquina	Niveles séricos en pacientes con DMG vs pacientes control	Referencias
Quemerina	Aumentados	Durmus <i>et al.</i> , 2017, Howell y Powell, 2017, Tehrani <i>et al.</i> 2011, Zhou <i>et al.</i> , 2018
	Similares	Megia <i>et al.</i> , 2018, Plows <i>et al.</i> , 2018
	Disminuidos	Hare <i>et al.</i> , 2014
Visfatina	Aumentados	Hare <i>et al.</i> , 2014, Krzyzanowska <i>et al.</i> , 2006
	Disminuidos	Estienne <i>et al.</i> , 2019, Fasshauer <i>et al.</i> , 2014
Resistina	Aumentados	Estienne <i>et al.</i> , 2019, Kuzmicki <i>et al.</i> , 2009, Lappas <i>et al.</i> , 2015
	Disminuidos	Megia <i>et al.</i> , 2018

	Similares	Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Cortelazzi <i>et al.</i> , 2007, Lappas <i>et al.</i> , 2015, Lowe <i>et al.</i> , 2010
Irisina	Disminuidos	Megia <i>et al.</i> , 2018

Tabla 3. Resultados observados en diversos estudios en los que se estudió la interacción entre la DMG y diversas adipocinas. DMG: diabetes mellitus gestacional.

Se observó que las mujeres con DMG tenían niveles séricos de quemerina elevados en comparación con las embarazadas sanas (Durmus *et al.*, 2017, Howell y Powell, 2017, Tehrani *et al.* 2011, Zhou *et al.*, 2018). No obstante, otros autores no observaron diferencias entre los niveles plasmáticos de esta adipocina en pacientes con DMG y pacientes control (Megia *et al.*, 2018, Plows *et al.*, 2018). Por otro lado, Hare *et al.*, (2014) encontraron niveles disminuidos de quemerina en pacientes con DMG (Hare *et al.*, 2014).

Los niveles de visfatina aumentaron significativamente entre las mujeres con DMG en comparación con las mujeres control (Hare *et al.*, 2014, Krzyzanowska *et al.*, 2006). Sin embargo, otros estudios encontraron niveles disminuidos de esta citoquina en pacientes DMG (Estienne *et al.*, 2019, Fasshauer *et al.*, 2014).

Respecto a la resistina, al igual que ocurre con la quemerina, se encontró gran variedad de resultados. Por un lado, algunos estudios mostraron niveles aumentados de resistina en mujeres con DMG en comparación con mujeres con embarazos normales (Estienne *et al.*, 2019, Kuzmicki *et al.*, 2009, Lappas *et al.*, 2015). Por otro lado, Megia *et al.* (2008) encontraron que la resistina se encontraba en menor cantidad en las mujeres con DMG (Megia *et al.*, 2008). Por último, otros autores no hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de mujeres (Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Cortelazzi *et al.*, 2007, Lappas *et al.*, 2015, Lowe *et al.*, 2010).

Por último, se observaron niveles de irisina disminuidos en pacientes con DMG en comparación con las pacientes con embarazo normal (Megia *et al.*, 2018).

6.1.3 Adipocinas y PE

Con respecto a la preeclampsia, los resultados observados (14 artículos) se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 4**):

Adipoquina	Niveles séricos en pacientes con PE vs pacientes control	Referencias
Quemerina	Aumentados en pacientes con PE en comparación con embarazadas sanas.	Estienne <i>et al.</i> , 2019, Miehle <i>et al.</i> , 2012, Sartori <i>et al.</i> , 2016,
	Aumentados en pacientes con PE grave en comparación con aquellos con PE leve.	Briana <i>et al.</i> , 2009, Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Estienne <i>et al.</i> , 2019, B, Miehle <i>et al.</i> , 2012
Visfatina	Aumentados	Bokarewa <i>et al.</i> , 2005, Estienne <i>et al.</i> , 2019, Fasshauer <i>et al.</i> , 2008
	Similares	Goralski <i>et al.</i> , 2007, Mayrink <i>et al.</i> , 2018, Mazaki-Tovi <i>et al.</i> , 2010, Miehle <i>et al.</i> , 2012, Sartori <i>et al.</i> , 2016
	Disminuidos	Duan <i>et al.</i> , 2012, Goralski <i>et al.</i> , 2007, Tsatsanis <i>et al.</i> , 2015
Resistina	Aumentados	Briana <i>et al.</i> , 2009, Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Haugen <i>et al.</i> 2006, Sartori <i>et al.</i> , 2016
	Similares	Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Duan <i>et al.</i> , 2012, Tsatsanis <i>et al.</i> , 2015
	Disminuidos	Duan <i>et al.</i> , 2012. Goralski <i>et al.</i> , 2007
Irisina	Constantes a lo largo de la gestación de mujeres con PE	Bokarewa <i>et al.</i> , 2015, Huang <i>et al.</i> , 2015, Mayrink <i>et al.</i> , 2018
	Disminuidos	Briana <i>et al.</i> , 2009, Garcés <i>et al.</i> , 2014, Tsatsanis <i>et al.</i> , 2015

Tabla 4. Principales hallazgos en relación a la interacción entre la PE y diversas adipoquinas. PE: preeclampsia.

En este caso, se encontró que los niveles de quemerina estaban aumentados en pacientes con PE en comparación con embarazadas sanas (Estienne *et al.*, 2019, Miehle *et al.*, 2012, Sartori *et al.*, 2016), y que, además, estos niveles también eran mayores en pacientes con

PE grave en comparación con aquellos con PE leve (Briana *et al.*, 2009, Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Estienne *et al.*, 2019, B, Miehle *et al.*, 2012).

Por otro lado, se observó que las mujeres con PE tenían niveles aumentados de visfatina en comparación con las mujeres control (Bokarewa *et al.*, 2005, Estienne *et al.*, 2019, Fasshauer *et al.*, 2008). Esto contrasta con lo hallado por otros autores, quienes encontraron niveles disminuidos de esta adipoquinas en mujeres con esta patología (Duan *et al.*, 2012, Goralski *et al.*, 2007, Tsatsanis *et al.*, 2015). Además, otras publicaciones no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos estudiados (Goralski *et al.*, 2007, Mayrink *et al.*, 2018, Mazaki-Tovi *et al.*, 2010, Miehle *et al.*, 2012, Sartori *et al.*, 2016).

Respecto a la resistina, ocurre igual que en el caso de la adipoquina anteriormente mencionada. Por un lado, existen estudios en los que se observaron niveles aumentados de resistina en mujeres con PE en comparación con mujeres con embarazos normales (Briana *et al.*, 2009, Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Haugen *et al.* 2006, Sartori *et al.*, 2016). Por otro lado, también se encontró que la resistina se encontraba en menor cantidad en las mujeres con DMG (Duan *et al.*, 2012. Goralski *et al.*, 2007). Por último, otros autores no hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de mujeres (Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Duan *et al.*, 2012, Tsatsanis *et al.*, 2015).

Por último, se encontró que los niveles de irisina eran constantes a lo largo de la gestación dentro del grupo de mujeres con preeclampsia (Bokarewa *et al.*, 2015, Huang *et al.*, 2015, Mayrink *et al.*, 2018) y que, además se encontraban disminuidos en mujeres con preeclampsia en comparación con mujeres embarazadas sanas (Briana *et al.*, 2009, Garcés *et al.*, 2014, Tsatsanis *et al.*, 2015).

6.1.4 Adipoquinas y RCF

En relación con el RCF, los resultados que se obtuvieron (11 artículos) se muestran en la siguiente tabla (**Tabla 5**):

Adipoquina	Niveles séricos en pacientes con RCF en comparación con pacientes control	Referencias
Quemerina	No hay informes sobre la participación de la quemerina en RCF actualmente	Estienne <i>et al.</i> , 2019, Mazaki-Tovi <i>et al.</i> , 2010

Visfatina	Aumentados	Fasshauer <i>et al.</i> , 2007, Goralski <i>et al.</i> , 2007, Malamitsi-Puchner <i>et al.</i> , 2007, Malhotra <i>et al.</i> , 2019, Sartori <i>et al.</i> , 2016
	Niveles más altos en neonatos PEG en comparación con los apropiados para la edad gestacional	Ibáñez <i>et al.</i> , 2007, Martos-Moreno <i>et al.</i> , 2009, Mazaki-Tovi <i>et al.</i> , 2010
Resistina	Aumentados	Fasshauer <i>et al.</i> , 2007, Malamitsi-Puchner <i>et al.</i> , 2007, Malhotra <i>et al.</i> , 2019, Yeung <i>et al.</i> , 2015
	Similares	Lappas <i>et al.</i> , 2005, Malhotra <i>et al.</i> , 2019, Martos- Miehle <i>et al.</i> , 2012, Struwe <i>et al.</i> , 2009

Tabla 5. Principales hallazgos en cuanto al efecto de las adipocinas en RCF. RCF: retraso del crecimiento fetal.

Actualmente, si bien algunos autores buscaron una posible relación entre quemerina y esta patología, no la hallaron (Estienne *et al.*, 2019, Mazaki-Tovi *et al.*, 2010).

Por otro lado, se comprobó que las mujeres con RCF tenían niveles aumentados de visfatina en comparación con las mujeres control (Fasshauer *et al.*, 2007, Goralski *et al.*, 2007, Malamitsi-Puchner *et al.*, 2007, Malhotra *et al.*, 2019, Sartori *et al.*, 2016). Además, se observaron niveles más altos de visfatina en neonatos PEG en comparación con los apropiados para la edad gestacional (Ibáñez *et al.*, 2007, Martos-Moreno *et al.*, 2009, Mazaki-Tovi *et al.*, 2010).

Respecto a la resistina, hay estudios que observaron niveles aumentados de resistina en mujeres con RCF en comparación con mujeres con embarazos normales (Fasshauer *et al.*, 2007, Malamitsi-Puchner *et al.*, 2007, Malhotra *et al.*, 2019, Yeung *et al.*, 2015). No obstante, otros autores no hallaron diferencias significativas entre ambos grupos de mujeres (Lappas *et al.*, 2005, Malhotra *et al.*, 2019, Martos- Miehle *et al.*, 2012, Struwe *et al.*, 2009).

6.2 Adipoquinas en reproducción masculina

De la misma manera, a continuación, se muestran los resultados observados en cuanto a la relación de las adipoquinas con ciertas patologías masculinas (**Tabla 6-9**).

6.2.1 Adipoquinas y disminución de la calidad seminal

Adipoquinas	Niveles en plasma seminal vs suero		Referencias
Visfatina	Aumentadas		Alffada <i>et al.</i> , 2021, Bongrani <i>et al.</i> , 2019, Elfassy <i>et al.</i> , 2017, Kratzsch <i>et al.</i> , 2008, Thomas <i>et al.</i> , 2013
Adiponectina, quemerina, leptina y resistina	Disminuidas		Bongrani <i>et al.</i> , 2019, Elfassy <i>et al.</i> , 2017, Thomas <i>et al.</i> , 2013, Yiannikouris <i>et al.</i> , 2010
Adiponectina	Similares		Bongrani <i>et al.</i> , 2019, Elfassy <i>et al.</i> , 2017, Kratzsch <i>et al.</i> , 2008, Yiannikouris <i>et al.</i> , 2010

Tabla 6. Principales hallazgos en cuanto a la disminución de la calidad seminal.

Los niveles de visfatina se encuentran aumentados en plasma seminal en comparación con el suero (Alffada *et al.*, 2021, Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Kratzsch *et al.*, 2008, Thomas *et al.*, 2013), al contrario de lo que ocurre con los de adiponectina, quemerina, leptina y resistina (Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Thomas *et al.*, 2013, Yiannikouris *et al.*, 2010). No obstante, otros autores encontraron que los niveles de adiponectina son similares tanto en plasma seminal como en suero (Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Kratzsch *et al.*, 2008, Yiannikouris *et al.*, 2010).

Adipoquina	Niveles en suero y plasma seminal entre sujetos de peso normal vs sujetos con sobrepeso		Referencias
	Suero	Plasma seminal	
Adiponectina	Aumentados	Aumentados	Bongrani <i>et al.</i> , 2019, Elfassy <i>et al.</i> , 2017, Thomas <i>et al.</i> , 2013

Leptina	Disminuidos	Aumentados	Bongrani <i>et al.</i> , 2019, Elfassy <i>et al.</i> , 2017, Thomas <i>et al.</i> , 2013
Quemerina	Disminuidos	Disminuidos	Alfada <i>et al.</i> , 2021, Bongrani <i>et al.</i> , 2019, Thomas <i>et al.</i> , 2013

Tabla 7. Principales hallazgos en cuanto a los niveles de suero y plasma seminal de ciertas adipocinas entre sujetos con peso normal vs sujetos con sobrepeso.

Se observó que, los niveles de adiponectina y leptina en plasma seminal son más altos en hombres con peso normal en comparación con los que tienen sobrepeso/obesidad (Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Thomas *et al.*, 2013). En suero, se ha observado niveles más elevados para la adiponectina en pacientes de peso normal en comparación con pacientes con sobrepeso, mientras que los niveles de leptina y quemerina se encuentran disminuidos (Alfada *et al.*, 2021, Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Thomas *et al.*, 2013).

Adipoquina	Correlación con la motilidad progresiva	Referencias
Quemerina	Correlación negativa con la motilidad progresiva	Bongrani <i>et al.</i> , 2019, Elfassy <i>et al.</i> , 2017, Thomas <i>et al.</i> , 2013, Yiannikouris <i>et al.</i> , 2010
Leptina	Correlación positiva con la concentración, morfología y motilidad de los espermatozoides.	Bongrani <i>et al.</i> , 2019, Kratzsch <i>et al.</i> , 2008 Oliveira, 2016

Tabla 8. Principales hallazgos sobre la correlación de las adipoquinas con la motilidad progresiva de los espermatozoides.

Además, los niveles de leptina en plasma seminal se correlacionaron positivamente con la concentración y el recuento de espermatozoides, así como con la morfología y la motilidad normales (Bongrani *et al.*, 2019, Kratzsch *et al.*, 2008, Oliveira, 2016). De la misma manera, la concentración de quemerina se correlacionó negativamente con la motilidad progresiva de los espermatozoides (Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Thomas *et al.*, 2013, Yiannikouris *et al.*, 2010).

6.2.2 Adipoquinas e infertilidad masculina

Adipoquina	Acción	Referencias
Leptina	Facilita la secreción de GnRH	Bekaert <i>et al.</i> , 2015, Elfassy <i>et al.</i> , 2018, Thomas <i>et al.</i> , 2013, Tsatsanis <i>et al.</i> , 2015
	Aumenta la liberación de óxido nítrico	Budak <i>et al.</i> , 2006, Moretti <i>et al.</i> 2014, van den Berg <i>et al.</i> , 2017
Adiponectina	Su concentración se correlaciona negativamente con el peso corporal	Bekaert <i>et al.</i> , 2015, Elfassy <i>et al.</i> , 2018, Shukla <i>et al.</i> , 2014, van den Berg <i>et al.</i> , 2017
	Concentraciones reducidas en hombres obesos	Elfassy <i>et al.</i> , 2018, Moretti <i>et al.</i> 2014, Shukla <i>et al.</i> , 2014, Tsatsanis <i>et al.</i> , 2015
Resistina	Aumentada en casos de leucocitospermia y tabaquismo	Elfassy <i>et al.</i> , 2018, Moretti <i>et al.</i> 2014, Rak <i>et al.</i> , 2017
Visfatina	Correlación positiva con las concentraciones séricas de testosterona, el peso corporal y testicular, y negativamente con las concentraciones de glucosa en sangre	Elfassy <i>et al.</i> , 2018, Kawwass <i>et al.</i> , 2015, Moretti <i>et al.</i> 2014, Thomas <i>et al.</i> , 2013

Tabla 9. Principales hallazgos en cuanto a las adipoquinas y la infertilidad masculina.

Respecto a la leptina se ha comprobado que facilita la secreción de GnRH (Bekaert *et al.*, 2015, Elfassy *et al.*, 2018, Thomas *et al.*, 2013, Tsatsanis *et al.*, 2015), además de aumentar la liberación de óxido nítrico (Budak *et al.*, 2006, Moretti *et al.* 2014, van den Berg *et al.*, 2017). De manera, que concentraciones aumentadas en hombres obesos pueden contribuir a la infertilidad (Moretti *et al.*, 2014, Shukla *et al.*, 2014, Thomas *et al.*, 2013).

En hombres obesos las concentraciones de adiponectina se encuentran reducidas (Elfassy *et al.*, 2018, Moretti *et al.* 2014, Shukla *et al.*, 2014, Tsatsanis *et al.*, 2015) y, además, se correlacionan negativamente con el peso corporal (Bekaert *et al.*, 2015, Elfassy *et al.*, 2018, Shukla *et al.*, 2014, van den Berg *et al.*, 2017).

Por otro lado, los niveles de resistina se encuentran aumentados en casos de leucocitospermia y tabaquismo (Elfassy *et al.*, 2018, Moretti *et al.*, 2014, Rak *et al.*, 2017).

Por último, la visfatina se correlaciona positivamente con las concentraciones séricas de testosterona, el peso corporal y testicular, y negativamente con las concentraciones de glucosa en sangre (Elfassy *et al.*, 2018, Kawwass *et al.*, 2015, Moretti *et al.* 2014, Thomas *et al.*, 2013).

7. DISCUSION

- Adipoquinas y SOP

El estudio del efecto interactivo entre el estado del SOP y el estado de la obesidad ayudó a aclarar algunos de los resultados contradictorios informados por estudios previos.

Por un lado, se comprobó que los niveles de adiponectina disminuyeron en las mujeres con sobrepeso/obesidad con SOP (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Çakıroğlu *et al.*, 2016, Chen *et al.*, 2013, Lim *et al.*, 2012, Spanos *et al.*, 2012). Como ya se ha mencionado anteriormente, la obesidad es una característica importante del síndrome de ovario poliquístico, que puede regular a la baja la adiponectina a través de alteraciones en la expresión de sus receptores y reduce la sensibilidad a dicha citoquina. Conduce a la resistencia a la insulina que, a su vez, agrava la hiperinsulinemia en mujeres con SOP. Además, algunos polimorfismos del gen de la adiponectina se expresan más en el SOP, lo que puede estar relacionado con la secreción reducida de adiponectina. Sorprendentemente, cuando las mujeres con SOP y las mujeres sanas se evaluaron por separado, los niveles de adiponectina fueron más bajos en las mujeres con sobrepeso/obesidad en comparación con las mujeres con SOP de peso normal (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Spanos *et al.*, 2012). Sin embargo, sus niveles no difirieron entre las mujeres sanas normales y con sobrepeso/obesidad (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Carmina *et al.*, 2009, Svendsen *et al.*, 2012). Esto puede estar relacionado con la función alterada del tejido adiposo y una diferencia en la distribución de la grasa entre las mujeres con SOP, que pueden tener más tejido adiposo visceral. Esto sugiere que los niveles bajos de adiponectina entre las mujeres obesas con SOP se atribuyeron en gran medida a la coexistencia o interacción entre el SOP y la obesidad. No obstante, el mecanismo de acción de la adiponectina entre las mujeres con SOP necesita más investigaciones.

Con respecto a la leptina en SOP y de acuerdo con los hallazgos de otros estudios (Melo *et al.*, 2011), los niveles séricos aumentan en las mujeres con sobrepeso/obesidad con SOP (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Çakıroğlu *et al.*, 2016, Spanos *et al.*, 2012, Tehrani *et al.*, 2011). La leptina como hormona antiobesidad tiene un papel regulador central y periférico en la reducción de la ingesta de alimentos y la promoción de la oxidación de grasas que aumenta la sensibilidad a la insulina. Además, la leptina tiene un complejo efecto interactivo con la insulina y las gonadotropinas. En mujeres obesas con

SOP, el nivel más alto de leptina puede estar relacionado con la característica hiperinsulinémica de la obesidad y el SOP. Contribuye al hiperandrogenismo al inducir la esteroidogénesis e inhibir la secreción del neuropéptido Y, por sí mismo, suprime la GnRH y conduce a niveles elevados de FSH y LH (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017).

Hay algunos estudios disponibles con respecto al efecto quimiotáctico de los niveles de quemerina en mujeres con SOP (Chen *et al.*, 2013, Dimitriadis *et al.*, 2016, Dravecká *et al.*, 2021, Durmus *et al.*, 2017). Se han observado niveles séricos aumentados en mujeres con sobrepeso/obesidad con síndrome de ovario poliquístico y en mujeres sanas (Durmus *et al.*, 2017, Dimitriadis *et al.*, 2016). A este respecto, algunos estudios mostraron un mayor nivel circulante de quemerina entre las mujeres con sobrepeso en comparación con las mujeres de peso normal con SOP (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Escobar-Morreale *et al.*, 2018, González *et al.*, 2012, Lin *et al.*, 2021, Mendonça *et al.*, 2004). Estas controversias pueden deberse a la heterogeneidad en la adiposidad y las respuestas quimioinflamatorias del tejido adiposo en diferentes poblaciones con SOP y también a la heterogeneidad en el fenotipo del SOP con el mayor volumen ovárico. Se necesitan más estudios para dilucidar la relación entre la quemerina, la obesidad y el síndrome de ovario poliquístico.

Por otro lado, la visfatina circulante está aumentada en las mujeres con sobrepeso/obesidad en comparación con las mujeres de peso normal con SOP (Dravecká *et al.*, 2021, Lim *et al.*, 2012, Rolland *et al.*, 2007, Tehrani *et al.* 2011), lo que sugiere que los niveles de esta adipoquina se asocian positivamente con la obesidad entre las mujeres con SOP. Esta elevación puede reflejar una respuesta compensatoria a la alteración de la señalización de visfatina, una vía en los tejidos diana que aumenta la sensibilidad a la insulina. Además, se sugiere que la visfatina como citoquina inflamatoria se asocia con inflamación en mujeres con SOP. Se requiere investigación futura sobre la regulación de la visfatina y sus posibles implicaciones en la fisiopatología de la obesidad y el SOP.

La omentina actúa como hormona sensibilizadora de la insulina en los adipocitos humanos y suprime la inflamación, por lo que, niveles elevados de esta adipoquina protegen contra la RI, la DM2 y ECV (Alanya *et al.*, 2022). La mayoría de los artículos hallados muestran una correlación negativa entre los niveles de esta adipoquina y la

obesidad en mujeres que padecen SOP (Behboudi-Gandevani *et al.*, 2017, Carmina, 2013, Dimitriadis *et al.*, 2016, Howell y Powell, 2017, Mendonça *et al.*, 2011). No obstante, Alanya *et al.* (2022) demostraron recientemente en un estudio que los niveles de omentina-1 sérica son significativamente más altos en pacientes con SOP que en controles sanos. Aunque los niveles más altos de esta adipoquina parecen tener efectos favorables en la regulación de la homeostasis metabólica, la omentina-1 puede desempeñar un papel como reactivo de fase aguda y tiende a aumentar en períodos más tempranos para contrarrestar el evento agudo (Watanabe *et al.*, 2017). Por lo tanto, los niveles elevados de omentina-1 pueden ser protectores en la etapa inicial de la enfermedad al aumentar la sensibilidad a la insulina.

En resumen, los datos sobre algunas de las adipoquinas estudiadas siguen siendo controvertidos y es indispensable una investigación futura sobre la regulación de estas moléculas y sus posibles implicaciones en la fisiopatología del SOP. No obstante, podemos mencionar que los niveles bajos de adiponectina y los niveles aumentados tanto de visfatina como de leptina en mujeres obesas con SOP pueden ser buenos marcadores del SOP.

- **Adipoquinas y DMG**

Se ha sugerido que la quemerina constituye un factor sensibilizador a la insulina que puede contrarrestar la RI (Hare *et al.*, 2014). Contrariamente al embarazo normal, que se asocia con niveles elevados de quemerina en plasma que disminuyen después del parto, Hare *et al.* (2014) mostraron que la quemerina circulante se redujo en mujeres con DMG y no cambió con la normalización de la tolerancia a la glucosa después del parto (Hare *et al.*, 2014). Sin embargo, otros estudios notificaron que los niveles de quemerina en plasma en mujeres con DMG aumentaron en comparación con las embarazadas sanas y que esta diferencia fue más evidente en el segundo que en el tercer trimestre (Durmus *et al.*, 2017, Howell y Powell, 2017, Tehrani *et al.* 2011, Zhou *et al.*, 2018). Por lo tanto, los autores concluyeron que la quemerina puede desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la DMG al aumentar la RI y promover la inflamación subclínica. Finalmente, Megia *et al.* (2018) y Plows *et al.* (2018) no encontraron diferencias en los niveles de quemerina, ya sea a principios del tercer trimestre o en el momento del parto, entre mujeres sanas y con DMG (Megia *et al.*, 2018, Plows *et al.*, 2018). En resumen, aunque la quemerina

parece contribuir al aumento de la RI y de la inflamación subclínica característica de la DMG, en la actualidad los datos sobre su papel en la fisiopatología de esta complicación del embarazo siguen siendo controvertidos y no permiten una conclusión única.

La visfatina promueve la adipogénesis y ejerce efectos insulinomiméticos. En el embarazo normal, puede mejorar la sensibilidad a la insulina durante el segundo y tercer trimestre y su regulación positiva en el estado de RI durante la gestación puede ser parte de un mecanismo de retroalimentación fisiológica para mejorar la señalización de la insulina (Briana *et al.*, 2019). Sin embargo, existen grandes discrepancias en los informes sobre los niveles de visfatina en embarazos complicados por DMG. En algunos estudios se observaron niveles más altos de visfatina sérica en mujeres con DMG en comparación con los controles de tolerancia normal a la glucosa, pero no se pudo obtener una relación con la glucosa plasmática en ayunas, la insulina, la RI o el IMC (Hare *et al.*, 2014, Krzyzanowska *et al.*, 2006). Por el contrario, dos estudios transversales encontraron que, en mujeres con DMG, la visfatina circulante se correlacionó positivamente con la insulina en ayunas y después de la carga de glucosa en el tercer trimestre, y que la DMG se asoció de forma independiente con concentraciones plasmáticas de visfatina aumentadas en la madre (Mazaki-Tovi *et al.*, 2019, Haider *et al.*, 2007). Posteriormente, Ferreira *et al.* (2015) hallaron niveles elevados de visfatina en el primer trimestre de mujeres que posteriormente desarrollaron DMG, lo que sugiere que esta adipocina podría ser un biomarcador de esta complicación del embarazo (Ferreira *et al.*, 2015). Sin embargo, muchos otros estudios observaron niveles más bajos de visfatina en pacientes con DMG (Estienne *et al.*, 2019, Fasshauer *et al.*, 2014). En conclusión, aún se necesita más investigación para aclarar la relación entre la visfatina y la obesidad y cualquier asociación causal con la RI y la DMG.

El papel de la resistina en el manejo de la homeostasis de la glucosa sigue sin estar claro, ya que la mayoría de los estudios no han logrado mostrar una correlación entre los niveles de resistina en plasma y la sensibilidad a la insulina en humanos. La resistina se expresa en la placenta humana y, en el embarazo normal, se regula al alza en el tercer trimestre, lo que posiblemente contribuya a la disminución de la sensibilidad a la insulina (Yura *et al.*, 2017). En DMG, los estudios disponibles hasta el momento no dieron resultados únicos. Se ha demostrado que la resistina circulante está elevada en mujeres con DMG en comparación con embarazos normales (Estienne *et al.*, 2019, Kuzmicki *et al.*, 2009,

Lappas *et al.*, 2015). Sin embargo, Kuzmicki *et al.* (2009) no pudieron demostrar una relación dependiente entre la concentración de resistina sérica y los niveles de insulina o RI (Kuzmicki *et al.*, 2009). Contrariamente a estos resultados, otro estudio encontró niveles más bajos de resistina en pacientes con DMG en comparación con controles euglucémicos (Megia *et al.*, 2018) y la mayoría de los estudios de casos y controles no mostraron diferencias en los niveles de resistina circulantes en mujeres con y sin DMG (Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Cortelazzi *et al.*, 2007, Lappas *et al.*, 2015, Lowe *et al.*, 2010). En conjunto, los datos actuales sugieren que la resistina puede mediar en la RI durante el embarazo, pero es poco probable que tenga un papel central en la homeostasis de la glucosa y el desarrollo de DMG.

En cuanto a la irisina, se confirmó que los pacientes con DMG tienen una menor cantidad de irisina circulante (Megia *et al.*, 2018). Parece que debería haber otros factores asociados con los niveles de irisina en sangre. En primer lugar, algunos autores encontraron una asociación inversa entre la HbA1 (Hemoglobina A1) y la irisina plasmática (Choi *et al.*, 2019), mientras que otros hallaron una relación positiva entre irisina e IMC en ayunas (Stengel *et al.*, 2017). Zhang *et al.* (2021) encontraron que la irisina podría ser un buen biomarcador para la enfermedad macrovascular en la diabetes (Zhang *et al.*, 2021).

En segundo lugar, el embarazo podría ser otro factor importante para la irisina en sangre. Megia *et al.*, (2018) encontraron que la irisina sérica aumentó significativamente en mujeres embarazadas, pero este aumento fue significativamente menor en sujetos con DMG (Megia *et al.*, 2018). En otro estudio realizado por Aydin *et al.* (2016), se estudió la concentración de esta adipocina en la leche materna y encontraron que la irisina aumentó significativamente desde el calostro hasta la leche madura y de transición, y que, además, la irisina plasmática también aumentó en mujeres lactantes con y sin DMG en comparación con mujeres no lactantes (Aydin *et al.*, 2016). Por tanto, la irisina podría ser un vínculo entre la enfermedad macrovascular, la vasodilatación dependiente del endotelio, la sensibilidad a la insulina y las condiciones del embarazo.

No obstante, otros estudios también detectaron una gama bastante amplia de irisina en sangre (de Alencar *et al.*, 2017, Ebert *et al.*, 2014). Dos problemas que podrían contribuir a esta variación son los siguientes. En primer lugar, todavía no se sabe a ciencia cierta si

la duración del embarazo ejerce una influencia sobre los niveles de irisina circulante. Cuando las mujeres están embarazadas, la concentración sérica de irisina aumenta notablemente, pero solo tres estudios midieron la irisina circulante en la misma etapa del embarazo: dos alrededor de la semana 28-29 y un estudio, en la semana 24. Esta discrepancia podría conducir a las aparentemente variaciones en los niveles de irisina circulante. En segundo lugar, la diferencia en la duración de la DMG y los tratamientos podría estar relacionada con la irisina circulante.

Como la sensibilidad a la insulina puede estar relacionada con la irisina circulante, la duración y el tratamiento de la DMG pueden afectar los resultados de los niveles de irisina. Si los factores anteriores no fueran las razones principales del rango relativamente grande de irisina en diferentes poblaciones, el método de medición de la irisina debería cuestionarse. Sin embargo, todavía no hay evidencia que indique alguna duda sobre la metodología para medir la irisina. En definitiva, se confirmaron niveles más bajos de irisina circulante en sujetos con DMG (Megia *et al.*, 2018).

- **Adipoquinas y preeclampsia**

A pesar de la alta expresión de la quemerina en la placenta humana (Goralski *et al.*, 2007) y su conocida asociación con la obesidad, el metabolismo de la glucosa y el síndrome metabólico, los datos sobre la posible implicación de la quemerina en el embarazo fisiológico y patológico son realmente escasos. Hasta donde se sabe, un estudio realizado en un pequeño número de mujeres embarazadas ha investigado la quemerina en la PE, y curiosamente, observaron que las concentraciones de quemerina en suero materno aumentaron en mujeres con preeclampsia en comparación con las embarazadas sanas (Estienne *et al.*, 2019). Además, las pacientes con PE grave tenían niveles más altos de quemerina que aquellas con PE leve (Briana *et al.*, 2009, Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Estienne *et al.*, 2019, B, Miehle *et al.*, 2012), y la quemerina circulante se correlacionó de forma independiente con marcadores de dislipidemia y gravedad de la PE, lo que sugiere que la regulación del metabolismo de los glicolípidos por parte de la quemerina puede contribuir a la patogenia de esta afección patológica (Estienne *et al.*, 2019). La quemerina también se conoce como una adipoquina proinflamatoria, inducida por TNF- α y que mejora la adhesión de los macrófagos, y como un potente factor angiogénico que induce la actividad gelatinolítica de las células endoteliales (Bozaoglu

et al., 2007). Por lo tanto, su papel en la PE podría ser más relevante e involucrar otros aspectos de su fisiopatología, que merecen una investigación más profunda.

Por otro lado, se ha detectado la presencia de transcritos y proteínas de visfatina en membranas fetales humanas y placenta y las mujeres embarazadas presentan niveles más altos de visfatina circulante en comparación con las mujeres no embarazadas (Mazaki-Tovi *et al.*, 2019). En particular, en embarazos normales, las concentraciones plasmáticas medias de visfatina materna alcanzan su punto máximo en el segundo trimestre de gestación, entre las semanas 19 y 26 (Mazaki-Tovi *et al.*, 2019). En mujeres con PE, se ha informado que los niveles de visfatina circulante aumentan (Estienne *et al.*, 2019, Spanos *et al.*, 2012, Fasshauer *et al.*, 2008, Adali *et al.*, 2009), son similares (Mazaki-Tovi *et al.*, 2010) o disminuyen (Hu *et al.*, 2008) en comparación con mujeres embarazadas sanas. Además, Mazaki-Tovi *et al.* (2019) encontraron que no había diferencias significativas en la concentración de visfatina materna entre aquellos con o sin un recién nacido PEG (Pequeño para su edad gestacional), lo que sugiere que el efecto de RCF, que se sabe que aumenta los niveles de visfatina, fue superado por PE (Estienne *et al.*, 2019). Los autores propusieron que, en presencia de factores de riesgo comunes para PE y PEG, las concentraciones altas de visfatina materna podrían tener efectos metabólicos beneficiosos, lo que daría lugar a una mayor sensibilidad a la insulina y, por lo tanto, protegería a las madres de la PE (Estienne *et al.*, 2019). Sin embargo, varios autores informaron resultados contrastantes, es decir, niveles de visfatina marcadamente reducidos en mujeres preeclámpicas, independientemente de su IMC, y especularon sobre una participación de esta adipoquina en la RI exagerada que caracteriza esta condición patológica (Duan *et al.*, 2012, Goralski *et al.*, 2007, Tsatsanis *et al.*, 2015). A la luz de estos datos y debido a que se sabe que la visfatina mejora la tolerancia a la glucosa, se ha sugerido que la regulación positiva de la concentración de visfatina materna en las complicaciones del embarazo asociadas a la RI puede ser parte de un mecanismo de retroalimentación fisiológica destinado a mejorar la señalización de la insulina (Briana *et al.*, 2019). Además, también se ha demostrado que la expresión de visfatina está significativamente relacionada con la expresión de ARNm de TNF- α e IL-6 en tejidos placentarios y el tratamiento con visfatina recombinante de membranas fetales humanas provoca un aumento significativo de citoquinas inflamatorias, incluidas IL-1 β , TNF- α e IL-6 (Ognjanovic *et al.*, 2012). Por lo tanto, los niveles elevados de visfatina observados

en la PE podrían estar asociados adicionalmente con el estado proinflamatorio característico de esta y otras complicaciones del embarazo.

La resistina se expresa en la placenta humana y principalmente en las células trofoblásticas (Miehle *et al.*, 2012). Los niveles de resistina en plasma en mujeres embarazadas son significativamente más altos en comparación con los de controles no embarazadas y la expresión del gen de resistina, así como sus concentraciones circulantes, es más prominente a medida que avanza el embarazo (Yura *et al.*, 2017). Como la expresión del gen de resistina es mayor en la placenta que en el tejido adiposo, donde permanece sin cambios durante el embarazo, se ha postulado que la resistina placentaria puede contribuir a la disminución fisiológica de la sensibilidad a la insulina que se produce en la segunda mitad del embarazo humano (Yura *et al.*, 2017). No obstante, los datos sobre los niveles de resistina en mujeres con PE son discordantes. De hecho, diversos autores reseñaron concentraciones más altas de resistina en mujeres afectadas por PE en comparación con controles embarazadas normales (Briana *et al.*, 2009, Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Haugen *et al.* 2006, Sartori *et al.*, 2016). Sin embargo, dicha diferencia no se observó después de controlar la RI y, dado que la expresión del gen placentario de resistina no cambió, probablemente dependió principalmente de la función renal alterada en pacientes con preeclampsia, lo que contribuye a elevar las concentraciones plasmáticas de resistina. En contraste con este informe, Duan *et al.* (2012) y Goralski *et al.* (2007) encontraron que los niveles circulantes de resistina eran más bajos en las mujeres preeclámpicas que en las embarazadas sanas normotensas, posiblemente debido a una producción placentaria reducida debido al tamaño más pequeño de la placenta (Duan *et al.*, 2012, Goralski *et al.*, 2007). Finalmente, otros autores no pudieron encontrar diferencias en las concentraciones de resistina sérica entre mujeres embarazadas con y sin PE (Briana y Malamitsi-Puchner, 2009, Duan *et al.*, 2012, Tsatsanis *et al.*, 2015). Por tanto, según estos datos, la resistina no parece ser el principal determinante de la RI observada en la PE. Sin embargo, como se sabe que la resistina ejerce efectos proinflamatorios y estimula la síntesis de IL-6 y TNF- α , puede estar involucrada en la respuesta inflamatoria materna exagerada asociada con la patogénesis de la PE (Bokarewa *et al.*, 2015).

Por otro lado, como se comentó anteriormente, el perfil sérico de irisina se encuentra alterado en mujeres embarazadas con preeclampsia, y, de hecho, se observó que niveles

de esta adipoquina fueron más bajos en estas mujeres en comparación con las mujeres embarazadas normales, sobre todo durante el tercer trimestre del embarazo (Briana *et al.*, 2009, Garcés *et al.*, 2014, Tsatsanis *et al.*, 2015). Es posible que esta disminución pueda explicarse en parte por la reducción en la contribución de la placenta y otros tejidos secretores de irisina en el grupo de pacientes con preeclampsia (Garcés *et al.*, 2014).

- **Adipoquinas y RCF**

Aunque la quemerina participa activamente en el metabolismo de la glucosa y los lípidos y su expresión es elevada en la placenta humana (Miller *et al.*, 2016), su papel en el crecimiento fetal ha sido poco estudiado y, hasta donde se sabe, actualmente no hay estudios sobre la participación de la quemerina en RCF (Estienne *et al.*, 2019, Mazaki-Tovi *et al.*, 2010).

Por otro lado, dada la acción insulinomimética de la visfatina y dado que su expresión en la placenta humana se limita al capilar vellosos del endotelio fetal, se ha propuesto que desempeña un papel en la transferencia de glucosa de la circulación materna a la fetal (Miehle *et al.*, 2012). La existencia de una relación entre esta adipoquina y el crecimiento fetal ha sido sugerida por hallazgos de concentraciones elevadas de visfatina en la sangre del cordón umbilical (Sartori *et al.*, 2016). Sorprendentemente, todos los autores que estudiaron la visfatina en el tercer trimestre de embarazos complicados por RCF informaron niveles maternos más altos en comparación con mujeres embarazadas de control con bebés apropiados para la edad gestacional (Ibáñez *et al.*, 2007, Martos-Moreno *et al.*, 2009, Mazaki-Tovi *et al.*, 2010). La visfatina, por lo tanto, se ha propuesto como un marcador novedoso que se regula positivamente en mujeres embarazadas con neonatos PEG. Sin embargo, con respecto a la concentración de visfatina en la sangre del cordón umbilical, los datos son más controvertidos. De hecho, algunos autores encontraron niveles más altos de visfatina en neonatos PEG en comparación con los apropiados para la edad gestacional (Ibáñez *et al.*, 2007, Malamitsi-Puchner *et al.*, 2007), Mazaki-Tovi *et al.* (2010) no pudo resaltar ninguna diferencia entre estos dos grupos (Mazaki-Tovi *et al.*, 2010). Del mismo modo, estos últimos autores informaron que la concentración de visfatina en la circulación fetal era menor que en la materna y no observaron una correlación significativa entre los dos. Este hallazgo contrasta con Malamitsi-Puchner *et al.* (2007), quienes demostraron que las concentraciones de

visfatina materna y fetal eran similares y se correlacionaban significativamente entre sí (Malamitsi-Puchner *et al.*, 2007). Se propone que el aumento de los niveles de visfatina en los recién nacidos PEG podría estar relacionado con su adiposidad visceral diferente y/o alterada, lo que parece contribuir al desarrollo de RI y alteración del metabolismo de la glucosa en la edad adulta.

- **Adipoquinas y disminución de la calidad seminal**

Dado que la adiposidad está asociada con cambios en los niveles de adipoquinas en sangre periférica, las adipoquinas podrían ser el vínculo entre el aumento de la masa grasa y el deterioro de la fertilidad masculina.

Varias publicaciones plantearon la hipótesis de una asociación causal entre la masa grasa y la funcionalidad del espermatozoide (Rosety *et al.*, 2017, Fejes *et al.*, 2005, Andersen *et al.*, 2015) y, de hecho, se comprobó una correlación negativa del IMC con espermatozoides móviles normales y una correlación positiva con DFI (Índice de fragmentación del ADN). En este trabajo, se ha observado que la obesidad está asociada con una menor cantidad de espermatozoides móviles, una mayor incidencia de espermatozoides anormales. morfología y actividad mitocondrial reducida (Oliveira, 2016). De acuerdo con esos estudios, se encontró un menor número de espermatozoides normomorfos en hombres obesos (Thomas *et al.*, 2013), pero los valores determinados fueron considerados normales por la guía de la OMS de 2021. Sin embargo, en contraste con estos resultados, dos estudios no lograron encontrar ningún efecto perjudicial de la obesidad sobre la función de los espermatozoides. A pesar de que existe evidencia que sugiere que la obesidad podría afectar la calidad del semen, la patogenia de esta supuesta interacción sigue sin estar clara.

Es interesante que las concentraciones de visfatina fueron más altas en plasma seminal que en suero (Alffada *et al.*, 2021, Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Kratzsch *et al.*, 2008, Thomas *et al.*, 2013), mientras que las concentraciones de adiponectina, quemerina, leptina y resistina fueron más bajas (Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Thomas *et al.*, 2013, Yiannikouris *et al.*, 2010). Solo los niveles de adiponectina en sangre circulante se correlacionaron moderadamente con los valores de PS (Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Kratzsch *et al.*, 2008, Yiannikouris *et al.*, 2010). Una explicación de la correlación entre la adiponectina periférica y en plasma seminal podría

ser un intercambio entre estos dos compartimentos por un espacio a través de la barrera hematotesticular. Aunque la barrera vascular restringe la entrada de proteínas séricas, la adiponectina podría ser absorbida por los testículos por fuga en lugar de transporte saturable como se describe para la leptina (Banks *et al.*, 2005). Alternativamente, la adiponectina podría ser secretada por los adipocitos del epidídimo, suponiendo un mecanismo de secreción paralelo similar al descrito para la adiponectina que se origina en el tejido adiposo subcutáneo o visceral. Esta hipótesis estaría respaldada por el modelo de ratón, en el que el tejido adiposo epididimario y visceral aumentó en paralelo con la obesidad. Sin embargo, no está claro por qué este mecanismo puede ser específico solo para la adiponectina. La presencia de concentraciones paralelas de adiponectina en suero y plasma seminal no es prueba de ninguna secreción o acción crucial de esta adipoquina en los espermatozoides. Es probable la expresión de adiponectina en los testículos humanos; sin embargo, la adiponectina está presente en el PS de hombres vasectomizados a pesar de que sus conductos deferentes están cortados y sellados, y los espermatozoides y las secreciones de los testículos ya no forman parte de la eyaculación; por lo tanto, los testículos pueden no ser la única fuente de adiponectina en PS (Bongrani *et al.*, 2019).

La ausencia de correlaciones para las otras adipoquinas en ambos fluidos corporales sugiere una regulación específica de compartimiento de las adipoquinas en el tracto reproductivo y la sangre periférica. Esta regulación parece ser en gran medida independiente del IMC y la grasa corporal, como lo demuestra la ausencia de correlaciones para adiponectina, leptina, quemerina y visfatina en PS. Por el contrario, se observaron las correlaciones esperadas de adiponectina, leptina y quemerina con el IMC en suero (Bongrani *et al.*, 2019).

Los altos niveles de visfatina en plasma seminal apuntan a procesos fisiológicos especiales de estas proteínas en este líquido corporal, aunque su fuente permanece en gran parte incierta. Las células epiteliales, las glándulas accesorias, los testículos, los adipocitos del epidídimo o los espermatozoides pueden ser responsables (Alffada *et al.*, 2021). Además, se hallaron niveles similares para todas las adipoquinas medidas en el plasma seminal de donantes vasectomizados en comparación con donantes no vasectomizados. Los niveles de quemerina en plasma seminal fueron más bajos en hombres vasectomizados que en hombres no vasectomizados, mientras que las concentraciones de visfatina fueron mayores. No parece que la visfatina sea secretada

principalmente por los espermatozoides o las células relacionadas con los testículos, pero es probable la presencia de visfatina en los testículos humanos (Alffada *et al.*, 2021).

La supuesta presencia de adipoquinas individuales en el tracto seminal apenas se ha descrito hasta ahora. La quemerina podría ser producida por adipocitos de la grasa del epidídimo según investigaciones. Por lo tanto, la secreción de quemerina del tejido adiposo del epidídimo podría aumentar con la obesidad y reducir la calidad del semen (Bongrani *et al.*, 2019). Al igual que ocurría en el caso de la adiponectina, esta hipótesis estaría respaldada por los niveles de quemerina en los hombres vasectomizados que son significativamente más bajos que en los hombres no vasectomizados.

Por otro lado, se ha encontrado leptina en plasma seminal en humanos y se ha descubierto que es secretada por espermatozoides y espermatoцитos humanos (Ishikawa *et al.*, 2017). Además, se puede destacar que la leptina en plasma seminal se correlacionó positivamente con la concentración y motilidad de los espermatozoides (Bongrani *et al.*, 2019, Kratzsch *et al.*, 2008, Oliveira, 2016). En consecuencia, la leptina podría tener un efecto directo sobre el propio espermatozoide, mediado a través de su receptor de membrana. Tal influencia directa reflejaría un efecto de leptina independiente del IMC dentro del tracto reproductivo, que contrasta con la resistencia a la leptina asociada con la obesidad en la sangre periférica. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de un efecto directo de la leptina en los espermatozoides humanos, ya que esta adipoquina aumenta significativamente la motilidad progresiva y total, la reacción del acrosoma y la producción de óxido nítrico.

La correlación negativa de la quemerina con la motilidad progresiva después del ajuste por edad, IMC, circunferencia de la cintura, LH y FSH implica que la asociación de la quemerina con los espermatozoides podría ser independiente del peso corporal y las hormonas sexuales y sugiere una función diferente de los efectos en los órganos periféricos (Bongrani *et al.*, 2019, Elfassy *et al.*, 2017, Thomas *et al.*, 2013, Yiannikouris *et al.*, 2010).

En resumen, se ha demostrado que algunas adipoquinas se correlacionan negativamente con ciertos parámetros del semen. Las adipoquinas están presentes en plasma seminal y se ha comprobado que los niveles de visfatina son más altos que en sangre periférica. Con base en el análisis de correlación, se puede especular que la adiponectina en plasma

seminal y la leptina podrían ser marcadores indirectos positivos de la calidad del semen, mientras que la quemerina podría indicar una calidad reducida. Los mecanismos de cómo las adipoquinas influyen en la función de los espermatozoides deben determinarse en experimentos posteriores.

- **Adipoquinas e infertilidad masculina**

La asociación de las adipoquinas con la fertilidad masculina se hizo evidente sobre todo durante la última década.

Se ha observado que la leptina facilita la secreción de GnRH (Bekaert *et al.*, 2015, Elfassy *et al.*, 2018, Thomas *et al.*, 2013, Tsatsanis *et al.*, 2015), predominantemente a través de mecanismos indirectos, actuando a través de interneuronas que secretan neuropéptidos en la zona incierta del hipotálamo, situada entre el fascículo talámico y el lenticular. Además, la leptina aumenta la liberación de óxido nítrico de las interneuronas adrenérgicas, las cuales inducen la liberación de GnRH al activar la guanilato ciclasa y la ciclooxigenasa (Budak *et al.*, 2006, Moretti *et al.* 2014, van den Berg *et al.*, 2017). El aumento de las concentraciones de leptina en hombres obesos puede contribuir a la infertilidad masculina a través de la resistencia o insuficiencia de la leptina a nivel hipotalámico. Los varones con deficiencia del receptor de leptina tienen hipogonadismo hipotalámico, con retraso en el desarrollo puberal, testículos atróficos y alteración de la espermatogénesis (Shukla *et al.*, 2014). Además, la leptina tiene un efecto a nivel hipofisario; estimula la liberación de LH y FSH a través de la activación de la óxido nítrico sintasa en las células gonadotróficas (Tsatsanis *et al.*, 2015). Ya un estudio llevado a cabo en 2006 demostró una acción de la leptina sobre las células epiteliales de las glándulas genitales masculinas y sobre los espermatozoides a través de los receptores de leptina (Budak *et al.*, 2006). Los hombres obesos tienen concentraciones de leptina altas, lo que conduce a concentraciones séricas bajas de testosterona y parámetros seminales anormales. Esto sucede a través de la inhibición de la conversión de 17-(OH)-progesterona en testosterona debido a la influencia negativa de las concentraciones elevadas de leptina en la síntesis de testosterona. El aumento de las concentraciones de leptina conduce a una inhibición significativa y dependiente de la dosis de la producción de testosterona estimulada por hCG, pero no cambia la liberación de andrógenos basales (Budak *et al.*, 2006). En resumen, la leptina está implicada en la regulación de la reproducción, actuando de forma

endocrina y paracrina a muchos niveles, con efectos estimulantes sobre el hipotálamo y la hipófisis e inhibidores sobre las gónadas (Tsatsanis *et al.*, 2015).

En cuanto a la adiponectina, las concentraciones circulantes de la misma se correlacionan negativamente con el peso corporal (Bekaert *et al.*, 2015, Elfassy *et al.*, 2018, Shukla *et al.*, 2014, van den Berg *et al.*, 2017). Además, la adiponectina aumenta la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina. Las concentraciones reducidas de adiponectina que se observan en la obesidad y la DM2 pueden contribuir a la resistencia a la insulina que caracteriza a estas afecciones. Los efectos de sensibilización a la insulina de la adiponectina pueden influir en el sistema reproductivo masculino. Sin embargo, actualmente, no hay mucha evidencia de la relación entre la adiponectina y la reproducción (Rak *et al.*, 2017).

La resistina se expresa en las células de Leydig y de Sertoli intersticiales y esta expresión está bajo el control de las gonadotropinas (Rak *et al.*, 2017). Además, muestra una correlación con IL-6, TNF- α y la calidad seminal. En casos de leucocitospermia y tabaquismo, las concentraciones de resistina aumentan, lo que sugiere que la resistina puede desempeñar un papel regulador en la inflamación del sistema reproductivo masculino (Elfassy *et al.*, 2018, Moretti *et al.* 2014, Rak *et al.*, 2017). Por tanto, la resistina puede actuar como mediador endocrino, vinculando la homeostasis energética y la reproducción (Elfassy *et al.*, 2018).

Las concentraciones de visfatina se han correlacionado positivamente con las concentraciones séricas de testosterona, el peso corporal y testicular, y negativamente con las concentraciones de glucosa en sangre. Muchos estudios mostraron una expresión disminuida de visfatina testicular en hombres con DM2 (Elfassy *et al.*, 2018, Kawwass *et al.*, 2015, Moretti *et al.* 2014, Thomas *et al.*, 2013). En conclusión, existe una implicación de la visfatina en el deterioro de la función testicular asociado a la DM2 (Moretti *et al.*, 2014).

Todos los resultados mostrados sugieren la necesidad de estudios adicionales para comprender mejor el papel y el mecanismo molecular de las adipoquinas en el control de la fertilidad con el fin de utilizarlas potencialmente como marcadores pronósticos y/o dianas terapéuticas en diferentes trastornos reproductivos.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se obtuvieron mediante la realización de este trabajo Fin de Máster fueron las siguientes:

1. Los niveles bajos de adiponectina y los niveles aumentados tanto de visfatina como de leptina en mujeres obesas con SOP son buenos marcadores de esta patología.
2. Tanto la resistina como la visfatina están involucradas en la respuesta inflamatoria materna exagerada asociada con la patogénesis de la PE.
3. La visfatina se ha propuesto como un marcador novedoso que se regula positivamente en mujeres embarazadas con neonatos PEG.
4. El aumento de las concentraciones de leptina en hombres obesos contribuye a la infertilidad masculina.
5. El impacto de ciertas adipoquinas en las gónadas masculinas es indirecto, de tal manera que la resistina actúa como mediador endocrino, vinculando la homeostasis energética y la reproducción.

9. BIBLIOGRAFIA

- Abell, S. K., De Courten, B., Boyle, J. A., & Teede, H. J. (2015). Inflammatory and other biomarkers: role in pathophysiology and prediction of gestational diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 16(6), 13442-13473.
- Aggerholm, A. S., Thulstrup, A. M., Toft, G., Ramlau-Hansen, C. H., & Bonde, J. P. (2008). Is overweight a risk factor for reduced semen quality and altered serum sex hormone profile?. *Fertility and sterility*, 90(3), 619-626.
- Akbarzadeh, S., Ghasemi, S., Kalantarhormozi, M., Nabipour, I., Abbasi, F., Aminfar, A., ... & Rahbar, A. R. (2012). Relationship among plasma adipokines, insulin and androgens level as well as biochemical glycemic and lipidemic markers with incidence of PCOS in women with normal BMI. *Gynecological endocrinology*, 28(7), 521-524.
- Akdeniz, N., Kuyumcuoğlu, U. K., Kale, A., Kale, E., & Erdemoğlu, M. E. (2011). Resistin may not associate with gestational diabetes mellitus although insulin resistance. *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*, 38(3), 236-238.
- Akturk, M., Altinova, A. E., Mert, I., Buyukkagnici, U., Sargin, A., Arslan, M., & Danisman, N. (2008). Visfatin concentration is decreased in women with gestational diabetes mellitus in the third trimester. *Journal of endocrinological investigation*, 31(7), 610-613.
- Alanya Tosun, Ş., Gurbuz, T., Cebi, A., Tosun, A., Gokmen, O., & Usta, M. (2022). Association of increased levels of omentin-1 and carotid intima-media thickness with early signs of cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome: A prospective case control study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 48(1), 169-177.
- Alfadda, A. A., Sallam, R. M., Chishti, M. A., Moustafa, A. S., Fatma, S., Alomaim, W. S., ... & Jo, H. (2021). Differential patterns of serum concentration and adipose tissue expression of chemerin in obesity: adipose depot specificity and gender dimorphism. *Molecules and cells*, 33(6), 591-596.
- American Diabetes Association. (2004). Gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 27(suppl 1), s88-s90.

- Anastasilakis, A. D., Polyzos, S. A., Saridakis, Z. G., Kynigopoulos, G., Skouvaklidou, E. C., Molyvas, D., ... & Mantzoros, C. S. (2014). Circulating irisin in healthy, young individuals: day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9), 3247-3255.
- Andersen, J. M., Herning, H., Aschim, E. L., Hjelmesæth, J., Mala, T., Hanevik, H. I., ... & Witczak, O. (2015). Body mass index is associated with impaired semen characteristics and reduced levels of anti-müllerian hormone across a wide weight range. *PloS one*, 10(6), e0130210.
- Aydin, S., Aydin, S., Kuloglu, T., Yilmaz, M., Kalayci, M., Sahin, İ., & Cicek, D. (2016). Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides*, 50, 13-18.
- Banks, W. A., McLay, R. N., Kastin, A. J., Sarmiento, U., & Scully, S. (2005). Passage of leptin across the blood-testis barrier. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 276(6), E1099-E1104.
- Bauer, S., Bala, M., Kopp, A., Eisinger, K., Schmid, A., Schneider, S., ... & Buechler, C. (2012). Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels in vivo. *European journal of clinical investigation*, 42(11), 1213-1220.
- Behboudi-Gandevani, S., Ramezani Tehrani, F., Rostami Dovom, M., Farahmand, M., Bahri Khomami, M., Noroozadeh, M., ... & Azizi, F. (2016). Insulin resistance in obesity and polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecological Endocrinology*, 32(5), 343-353.
- Behboudi-Gandevani, S., Ramezani Tehrani, F., Bidhendi Yarandi, R., Noroozadeh, M., Hedayati, M., & Azizi, F. (2017). The association between polycystic ovary syndrome, obesity, and the serum concentration of adipokines. *Journal of endocrinological investigation*, 40(8), 859-866.

- Bekaert, M., Van Nieuwenhove, Y., Calders, P., Cuvelier, C. A., Batens, A. H., Kaufman, J. M., ... & Ruige, J. B. (2020). Determinants of testosterone levels in human male obesity. *Endocrine*, *50*(1), 202-211.
- Berndt, J., Kloting, N., Kralisch, S., Kovacs, P., Fasshauer, M., Schon, M. R., ... & Bluher, M. (2015). Plasma visfatin concentrations and fat depot-specific mRNA expression in humans. *Diabetes*, *54*(10), 2911-2916.
- Bokarewa, M., Nagaev, I., Dahlberg, L., Smith, U., & Tarkowski, A. (2015). Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *The Journal of Immunology*, *174*(9), 5789-5795.
- Bongrani, A., Elfassy, Y., Brun, J. S., Ramé, C., Mellouk, N., Fellahi, S., ... & Dupont, J. (2019). Expression of adipokines in seminal fluid of men of normal weight. *Asian Journal of Andrology*, *21*(5), 528.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, *481*(7382), 463-468.
- Botella-Carretero, J. I., Luque-Ramírez, M., Álvarez-Blasco, F., Peromingo, R., San Millán, J. L., & Escobar-Morreale, H. F. (2008). The increase in serum visfatin after bariatric surgery in morbidly obese women is modulated by weight loss, waist circumference, and presence or absence of diabetes before surgery. *Obesity surgery*, *18*(8), 1000-1006.
- Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., ... & Segal, D. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, *148*(10), 4687-4694.
- Briana, D. D., & Malamitsi-Puchner, A. (2009). Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies. *Reproductive Sciences*, *16*(10), 921-937.
- Blüher, M. (2010). Do adipokines link obesity to its related metabolic and cardiovascular diseases?. *Clinical Lipidology*, *5*(1), 95-107.
- Blüher, M. (2012). Clinical relevance of adipokines. *Diabetes & metabolism journal*, *36*(5), 317-327.
- Blüher, M. (2014). Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Molecular metabolism*, *3*(3), 230-240.

- Blüher, M., & Mantzoros, C. S. (2015). From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*, 64(1), 131-145.
- Blüher, M., Rudich, A., Klöting, N., Golan, R., Henkin, Y., Rubin, E., ... & Shai, I. (2012). Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention. *Diabetes care*, 35(2), 342-349.
- Budak, E., Sánchez, M. F., Bellver, J., Cerveró, A., Simón, C., & Pellicer, A. (2006). Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertility and sterility*, 85(6), 1563-1581.
- Carmina, E. (2013). Obesity, adipokines and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Polycystic Ovary Syndrome*, 40, 40-50.
- Çakiroğlu, Y., Vural, F., & Vural, B. (2016). The inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: association with obesity and IVF outcomes. *Journal of endocrinological investigation*, 39(8), 899-907.
- Chang, Y. H., Chang, D. M., Lin, K. C., Shin, S. J., & Lee, Y. J. (2011). Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systemic review. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 27(6), 515-527.
- Chen, X., Jia, X., Qiao, J., Guan, Y., & Kang, J. (2013). Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol*, 50(2), R21-37.
- Choi, K. M., Kim, J. H., Cho, G. J., Baik, S. H., Park, H. S., & Kim, S. M. (2007). Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *European Journal of Endocrinology*, 157(4), 437-442.
- Choi, Y. K., Kim, M. K., Bae, K. H., Seo, H. A., Jeong, J. Y., Lee, W. K., ... & Park, K. G. (2019). Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*, 100(1), 96-101.
- Chu, Y., Huddleston, G. G., Clancy, A. N., Harris, R. B., & Bartness, T. J. (2010). Epididymal fat is necessary for spermatogenesis, but not testosterone production or copulatory behavior. *Endocrinology*, 151(12), 5669-5679.

- Cortelazzi, D., Corbetta, S., Ronzoni, S., Pelle, F., Marconi, A., Cozzi, V., ... & Spada, A. (2007). Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical endocrinology*, 66(3), 447-453.
- Cottrell, E. C., & Mercer, J. G. (2012). Leptin receptors. *Appetite Control*, 3-21.
- Daquinag, A. C., Zhang, Y., Amaya-Manzanares, F., Simmons, P. J., & Kolonin, M. G. (2011). An isoform of decorin is a resistin receptor on the surface of adipose progenitor cells. *Cell stem cell*, 9(1), 74-86.
- de Alencar, J. P., Luna, F. M. P., Coelho, M. B., de Moraes, R. M. R. B., de Lima Neto, J. A., da Silva Filho, M. S., ... & Neto, M. L. R. (2017). Low Irisin Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus without Current Treatment: A Systematic Review. *International Archives of Medicine*, 10.
- de Souza Batista, C. M., Yang, R. Z., Lee, M. J., Glynn, N. M., Yu, D. Z., Pray, J., ... & McLenithan, J. C. (2007). Omentin plasma levels and gene expression are decreased in obesity. *Diabetes*, 56(6), 1655-1661.
- Denzel, M. S., Scimia, M. C., Zumstein, P. M., Walsh, K., Ruiz-Lozano, P., & Ranscht, B. (2010). T-cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *The Journal of clinical investigation*, 120(12), 4342-4352.
- Dimitriadis, G., Kyrou, I., & S Randeva, H. (2016). Polycystic ovary syndrome as a proinflammatory state: the role of adipokines. *Current Pharmaceutical Design*, 22(36), 5535-5546.
- Dravecká, I., Figurová, J., & Lazúrová, I. (2021). Is Apelin a new biomarker in patients with polycystic ovary syndrome?. *Physiological Research*, 70(Suppl 4), S635.
- Duan, D. M., Niu, J. M., Lei, Q., Lin, X. H., & Chen, X. (2012). Serum levels of the adipokine chemerin in preeclampsia.
- Duits, F. H., Van Wely, M., Van Der Veen, F., & Gianotten, J. (2010). Healthy overweight male partners of subfertile couples should not worry about their semen quality. *Fertility and sterility*, 94(4), 1356-1359.
- Dupont, J., Pollet-Villard, X., Reverchon, M., Mellouk, N., & Levy, R. (2015). Adipokines in human reproduction. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 24(1), 11-24.

- Durmus, U., Duran, C., & Ecirli, S. (2017). Visceral adiposity index levels in overweight and/or obese, and non-obese patients with polycystic ovary syndrome and its relationship with metabolic and inflammatory parameters. *Journal of endocrinological investigation*, 40(5), 487-497.
- Ebert, T., Stepan, H., Schrey, S., Kralisch, S., Hindricks, J., Hopf, L., ... & Fasshauer, M. (2014). Serum levels of irisin in gestational diabetes mellitus during pregnancy and after delivery. *Cytokine*, 65(2), 153-158.
- Elfassy, Y., Bastard, J. P., McAvoy, C., Fellahi, S., Dupont, J., & Levy, R. (2018). Adipokines in semen: physiopathology and effects on spermatozoas. *International Journal of Endocrinology*, 2018.
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270-284.
- Escobar-Morreale, H. F., Villuendas, G., Botella-Carretero, J. I., Alvarez-Blasco, F., Sanchon, R., Luque-Ramirez, M., & San Millan, J. L. (2006). Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Human reproduction*, 21(9), 2257-2265.
- Estienne, A., Bongrani, A., Reverchon, M., Ramé, C., Ducluzeau, P. H., Froment, P., & Dupont, J. (2019). Involvement of novel adipokines, chemerin, visfatin, resistin and apelin in reproductive functions in normal and pathological conditions in humans and animal models. *International journal of molecular sciences*, 20(18), 4431.
- Fasshauer, M., & Blüher, M. (2015). Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*, 36(7), 461-470.
- Fasshauer, M., Blüher, M., & Stumvoll, M. (2014). Adipokines in gestational diabetes. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 2(6), 488-499.
- Fejes, I., Koloszar, S., Szöllo" si, J., Zavaczki, Z., & Pal, A. (2005). Is semen quality affected by male body fat distribution?. *Andrologia*, 37(5), 155-159.
- Frydelund-Larsen, L., Akerstrom, T., Nielsen, S., Keller, P., Keller, C., & Pedersen, B. K. (2007). Visfatin mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292(1), E24-E31.

- Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., ... & Shimomura, I. (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307(5708), 426-430.
- González, F. (2012). Inflammation in polycystic ovary syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction. *Steroids*, 77(4), 300-305.
- Goralski, K. B., McCarthy, T. C., Hanniman, E. A., Zabel, B. A., Butcher, E. C., Parlee, S. D., ... & Sinal, C. J. (2017). Chemerin, a novel adipokine that regulates adipogenesis and adipocyte metabolism. *Journal of Biological Chemistry*, 282(38), 28175-28188.
- Haider, D. G., Handisurya, A., Storka, A., Vojtassakova, E., Luger, A., Pacini, G., ... & Kautzky-Willer, A. (2007). Visfatin response to glucose is reduced in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes care*, 30(7), 1889-1891.
- Hare, K. J., Bonde, L., Svare, J. A., Randeva, H. S., Asmar, M., Larsen, S., ... & Knop, F. K. (2014). Decreased plasma chemerin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, 31(8), 936-940.
- Haugen, F., Ranheim, T., Harsem, N. K., Lips, E., Staff, A. C., & Drevon, C. A. (2006). Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290(2), E326-E333.
- Howell, K. R., & Powell, T. L. (2017). Effects of maternal obesity on placental function and fetal development. *Reproduction (Cambridge, England)*, 153(3), R97.
- Huang, R., Yue, J., Sun, Y., Zheng, J., Tao, T., Li, S., & Liu, W. (2015). Increased serum chemerin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship between insulin resistance and ovarian volume. *Clinica Chimica Acta*, 450, 366-369.
- Ishikawa, T., Fujioka, H., Ishimura, T., Takenaka, A., & Fujisawa, M. (2017). Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia*, 39(1), 22-27.
- Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2006). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine reviews*, 26(3), 439-451.

- Kawwass, J. F., Summer, R., & Kallen, C. B. (2015). Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. *Molecular Human Reproduction*, 21(8), 617-632.
- Klöting, N., & Blüher, M. (2014). Adipocyte dysfunction, inflammation and metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 15(4), 277-287.
- Klöting, N., Graham, T. E., Berndt, J., Kralisch, S., Kovacs, P., Wason, C. J., ... & Kahn, B. B. (2007). Serum retinol-binding protein is more highly expressed in visceral than in subcutaneous adipose tissue and is a marker of intra-abdominal fat mass. *Cell metabolism*, 6(1), 79-87.
- Klöting, N., Fasshauer, M., Dietrich, A., Kovacs, P., Schön, M. R., Kern, M., ... & Blüher, M. (2010). Insulin-sensitive obesity. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299(3), E506-E515.
- Kratzsch, J., Paasch, U., Grunewald, S., Mueller, M. A., Thiery, J., & Glander, H. J. (2008). Resistin correlates with elastase and interleukin-6 in human seminal plasma. *Reproductive biomedicine online*, 16(2), 283-288.
- Krzyzanowska, K., Krugluger, W., Mittermayer, F., Rahman, R., Haider, D., Shnawa, N., & Schernthaner, G. (2006). Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *Clinical science*, 110(5), 605-609.
- Kunnari, A., Santaniemi, M., Jokela, M., Karjalainen, A. H., Heikkinen, J., Ukkola, O., & Kesäniemi, Y. A. (2008). Estrogen replacement therapy decreases plasma adiponectin but not resistin in postmenopausal women. *Metabolism*, 57(11), 1509-1515.
- Kuzmicki, M., Telejko, B., Szamatowicz, J., Zonenberg, A., Nikolajuk, A., Kretowski, A., & Gorska, M. (2019). High resistin and interleukin-6 levels are associated with gestational diabetes mellitus. *Gynecological endocrinology*, 25(4), 258-263.
- Lappas, M., Yee, K., Permezel, M., & Rice, G. E. (2015). Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *Journal of endocrinology*, 186(3), 457-465.

- Lee, Y. C., Chen, Y. J., Wu, C. C., Lo, S., Hou, M. F., & Yuan, S. S. F. (2012). Resistin expression in breast cancer tissue as a marker of prognosis and hormone therapy stratification. *Gynecologic oncology*, 125(3), 742-750.
- Lehr, S., Hartwig, S., & Sell, H. (2012). Adipokines: a treasure trove for the discovery of biomarkers for metabolic disorders. *PROTEOMICS–Clinical Applications*, 6(1-2), 91-101.
- Li, L., Ma, P., Huang, C., Liu, Y., Zhang, Y., Gao, C., ... & Zhang, J. V. (2014). Expression of chemerin and its receptors in rat testes and its action on testosterone secretion. *The Journal of endocrinology*, 220(2), 155.
- Lim, S. S., Davies, M. J., Norman, R. J., & Moran, L. J. (2012). Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, 18(6), 618-637.
- Lin, K., Sun, X., Wang, X., Wang, H., & Chen, X. (2021). Circulating adipokine levels in nonobese women with polycystic ovary syndrome and in nonobese control women: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11, 537809.
- Lobo, T. F., Torloni, M. R., Gueuvoghlian-Silva, B. Y., Mattar, R., & Daher, S. (2013). Resistin concentration and gestational diabetes: a systematic review of the literature. *Journal of reproductive immunology*, 97(1), 120-127.
- Lowe, L. P., Metzger, B. E., Lowe Jr, W. L., Dyer, A. R., McDade, T. W., McIntyre, H. D., & HAPO Study Cooperative Research Group. (2010). Inflammatory mediators and glucose in pregnancy: results from a subset of the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), 5427-5434.
- Malhotra, A., Allison, B. J., Castillo-Melendez, M., Jenkin, G., Polglase, G. R., & Miller, S. L. (2019). Neonatal morbidities of fetal growth restriction: pathophysiology and impact. *Frontiers in endocrinology*, 55.
- Mallardo, M., Ferraro, S., Daniele, A., & Nigro, E. (2021). GDM-complicated pregnancies: Focus on adipokines. *Molecular Biology Reports*, 48(12), 8171-8180.

- Mazaki-Tovi, S., Romero, R., Kusanovic, J. P., Vaisbuch, E., Erez, O., Than, N. G., ... & Mittal, P. (2009). Maternal visfatin concentration in normal pregnancy. *Journal of perinatal medicine*, 37(3), 206.
- Mazaki-Tovi, S., Romero, R., Kim, S. K., Vaisbuch, E., Kusanovic, J. P., Erez, O., ... & Hassan, S. S. (2010). Could alterations in maternal plasma visfatin concentration participate in the phenotype definition of preeclampsia and SGA?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23(8), 857-868.
- Mayrink, J., Costa, M. L., & Cecatti, J. G. (2018). Preeclampsia in 2018: revisiting concepts, physiopathology, and prediction. *The Scientific World Journal*, 2018.
- Megia, A., Vendrell, J., Gutierrez, C., Sabaté, M., Broch, M., Fernández-Real, J. M., & Simon, I. (2008). Insulin sensitivity and resistin levels in gestational diabetes mellitus and after parturition. *European Journal of Endocrinology*, 158(2), 173-178.
- Melo, M. A. B. D., Sabino, S. M., Sampaio, M. A. C., & Geber, S. (2011). Leptin Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 23, 481-488.
- Mendonça, H. C., Montenegro Junior, R. M., Foss, M. C., Silva de Sá, M. F., & Ferriani, R. A. (2004). Positive correlation of serum leptin with estradiol levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Brazilian journal of medical and biological research*, 37(5), 729-736.
- Michalakis, K. G., & Segars, J. H. (2010). The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertility and sterility*, 94(6), 1949-1957.
- Miehle, K., Stepan, H., & Fasshauer, M. (2012). Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clinical endocrinology*, 76(1), 2-11.
- Miller, S. L., Huppi, P. S., & Mallard, C. (2016). The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *The Journal of physiology*, 594(4), 807-823.
- Moreno-Navarrete, J. M., Ortega, F., Serrano, M., Guerra, E., Pardo, G., Tinahones, F., ... & Fernández-Real, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin

- resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(4), E769-E778.
- Moretti, E., Collodel, G., Mazzi, L., Campagna, M., Iacoponi, F., & Figura, N. (2014). Resistin, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and human semen parameters in the presence of leukocytospermia, smoking habit, and varicocele. *Fertility and Sterility*, 102(2), 354-360.
 - Morris, D. L., & Rui, L. (2009). Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297(6), E1247-E1259.
 - Ognjanovic, S., & Bryant-Greenwood, G. D. (2012). Pre-B-cell colony-enhancing factor, a novel cytokine of human fetal membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 187(4), 1051-1058.
 - Oliveira, J. B. A. (2016). Obesity and reproduction. *JBRA Assist Reprod*, 20(4), 194.
 - Panati, K., Suneetha, Y., & Narala, V. R. (2016). Irisin/FNDC5-An updated review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(4), 689-97.
 - Plows, J. F., Stanley, J. L., Baker, P. N., Reynolds, C. M., & Vickers, M. H. (2018). The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *International journal of molecular sciences*, 19(11), 3342.
 - Polak, K., Czyzyk, A., Simoncini, T., & Meczekalski, B. (2017). New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Journal of endocrinological investigation*, 40(1), 1-8.
 - Polyzos, S. A., Anastasilakis, A. D., Efstathiadou, Z. A., Makras, P., Perakakis, N., Kountouras, J., & Mantzoros, C. S. (2018). Irisin in metabolic diseases. *Endocrine*, 59(2), 260-274.
 - Rak, A., Mellouk, N., Froment, P., & Dupont, J. (2017). Adiponectin and resistin: potential metabolic signals affecting hypothalamo-pituitary gonadal axis in females and males of different species. *Reproduction*, 153(6), R215-R226.
 - Rolland, Y. M., Haren, M. T., Patrick, P., Banks, W. A., Malmstrom, T. K., Miller, D. K., & Morley, J. E. (2007). Adiponectin levels in obese and non-obese middle-aged African-American women. *Obesity research & clinical practice*, 1(1), 27-37.

- Rosety, M. Á., Díaz, A., Rosety, J. M., Brenes-Martín, F., Bernardi, M., García, N., ... & Rosety, I. (2017). Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults. *Nutrición hospitalaria*, 34(3), 608-612.
- Sadeghi, H. M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A. O., Mousavi, T., Daniali, M., ... & Abdollahi, M. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 583.
- Sartori, C., Lazzeroni, P., Merli, S., Patianna, V. D., Viaroli, F., Cirillo, F., ... & Street, M. E. (2016). From placenta to polycystic ovarian syndrome: the role of adipokines. *Mediators of Inflammation*, 2016.
- Schulte, D. M., Hahn, M., Oberhäuser, F., Malchau, G., Schubert, M., Heppner, C., ... & Laudes, M. (2014). Caloric restriction increases serum testosterone concentrations in obese male subjects by two distinct mechanisms. *Hormone and Metabolic Research*, 46(04), 283-286.
- Schumacher, M. A., Chinnam, N., Ohashi, T., Shah, R. S., & Erickson, H. P. (2021). The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *Journal of Biological Chemistry*, 288(47), 33738-33744.
- Shukla, K. K., Chambial, S., Dwivedi, S., Misra, S., & Sharma, P. (2014). Recent scenario of obesity and male fertility. *Andrology*, 2(6), 809-818.
- Spanos, N., Tziomalos, K., Macut, D., Koiou, E., Kandaraki, E. A., Delkos, D., ... & Panidis, D. (2012). Adipokines, insulin resistance and hyperandrogenemia in obese patients with polycystic ovary syndrome: cross-sectional correlations and the effects of weight loss. *Obesity facts*, 5(4), 495-504.
- Stengel, A., Hofmann, T., Goebel-Stengel, M., Elbelt, U., Kobelt, P., & Klapp, B. F. (2017). Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass index. *Peptides*, 39, 125-130.
- Stepan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., ... & Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-312.

- Schwartz, D. R., & Lazar, M. A. (2011). Human resistin: found in translation from mouse to man. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 22(7), 259-265.
- Syriou, V., Papanikolaou, D., Kozyraki, A., & Goulis, D. G. (2018). Cytokines and male infertility. *European cytokine network*, 29(3), 73-82.
- Tartaglia L A, Dembski M, Weng X, Deng N, Culpepper J, Devos R, Richards GJ, Campfield LA, Clark FT, Deeds J, Muir C, Sanker S, Moriarty A, Moore KJ, Smutko JS, Mays GG, Wool EA, Monroe CA, Tepper RI (1995) Identification and expression cloning of a leptin receptor, ObR. *Cell* 83: 1263-1271.
- Tsatsanis, C., Dermitzaki, E., Avgoustinaki, P., Malliaraki, N., Mytaras, V., & Margioris, A. N. (2015). The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones*, 14(4), 549-562.
- Tehrani, F. R., Simbar, M., Tohidi, M., Hosseinpanah, F., & Azizi, F. (2011). The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 9(1), 1-7.
- Thomas, S., Kratzsch, D., Schaab, M., Scholz, M., Grunewald, S., Thiery, J., ... & Kratzsch, J. (2013). Seminal plasma adipokine levels are correlated with functional characteristics of spermatozoa. *Fertility and Sterility*, 99(5), 1256-1263.
- Unger, R. H. (2000). Leptin physiology: a second look. *Regulatory peptides*, 92(1-3), 87-95.
- van den Berg, S. M., van Dam, A. D., Rensen, P. C., de Winther, M. P., & Lutgens, E. (2017). Immune modulation of brown (ing) adipose tissue in obesity. *Endocrine reviews*, 38(1), 46-68.
- Watanabe, T., Watanabe-Kominato, K., Takahashi, Y., Kojima, M., & Watanabe, R. (2017). Adipose tissue-derived omentin-1 function and regulation. *Compr Physiol* 7: 765–781.
- Wittamer, V., Franssen, J. D., Vulcano, M., Mirjolet, J. F., Le Poul, E., Migeotte, I., ... & Communi, D. (2003). Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *The Journal of experimental medicine*, 198(7), 977-985.

- Xita, N., Georgiou, I., Chatzikyriakidou, A., Vounatsou, M., Papassotiriou, G. P., Papassotiriou, I., & Tsatsoulis, A. (2018). Effect of adiponectin gene polymorphisms on circulating adiponectin and insulin resistance indexes in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical chemistry*, 51(2), 416-423.
- Yamawaki, H., Kameshima, S., Usui, T., Okada, M., & Hara, Y. (2012). A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 423(1), 152-157.
- Yang, R. Z., Lee, M. J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. B., Hansen, B. C., ... & Gong, D. W. (2006). Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: possible role in modulating insulin action. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*, 290(6), E1253-E1261.
- Yeung, E. H., McLain, A. C., Anderson, N., Lawrence, D., Boghossian, N. S., Druschel, C., & Bell, E. (2015). Newborn adipokines and birth outcomes. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 29(4), 317-325.
- Yiannikouris, F., Gupte, M., Putnam, K., & Cassis, L. (2010). Adipokines and blood pressure control. *Current opinion in nephrology and hypertension*, 19(2), 195.
- Yoshimura, T., & Oppenheim, J. J. (2011). Chemokine-like receptor 1 (CMKLR1) and chemokine (C-C motif) receptor-like 2 (CCRL2); Two multifunctional receptors with unusual properties. *Experimental cell research*, 317(5), 674-684.
- Yuksel, M. A., Oncul, M., Tuten, A., Imamoglu, M., Acikgoz, A. S., Kucur, M., & Madazli, R. (2014). Maternal serum and fetal cord blood irisin levels in gestational diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 104(1), 171-175.
- Yura, S., Sagawa, N., Itoh, H., Kakui, K., Nuamah, M. A., Korita, D., ... & Fujii, S. (2017). Resistin is expressed in the human placenta. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(3), 1394-1397.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372(6505), 425-432.

- Zhang, J., Zhou, L., Tang, L., & Xu, L. (2021). The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 27(12), 982-987.
- Zhao, L., Li, J., Li, Z. L., Yang, J., Li, M. L., & Wang, G. L. (2015). Circulating irisin is lower in gestational diabetes mellitus. *Endocrine Journal*, EJ15-0230.
- Zhou, Z., Chen, H., Ju, H., & Sun, M. (2018). Circulating chemerin levels and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lipids in health and disease*, 17(1), 1-11.