

Ανασκόπηση**Ο ρόλος της λεπτίνης στη γονιμότητα**

Ε. Δρίζης¹
Δ. Πανίδης²
Ι. Πράπας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λεπτίνη είναι μια ορμόνη που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό και της οποίας η έκκριση είναι στενά συνδεδεμένη με τη λήψη τροφής, την ενεργειακή ισορροπία και το σωματικό βάρος. Η λεπτίνη εμπλέκεται στη ρύθμιση της αναπαραγωγικής λειτουργίας, δρώντας ενδοκρινικά και παρακρινικά σε πολλά επίπεδα, με διεγερτικές δράσεις στον υποθάλαμο και στην υπόφυση και ανασταλτικές δράσεις στις γονάδες. Πιο πρόσφατα, η λεπτίνη έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζει κάποιο ρόλο στη λειτουργία του ενδομητρίου, του πλακούντα και του μάζικου αδένου, επηρεάζοντας με αυτό τον τρόπο την έμμηνο ρύση, την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία. Έχει καταδειχθεί επίσης, ότι ο υποδοχέας της λεπτίνης και ειδικότερα η μακρά ισομορφή του εκφράζεται στο ενδομήτριο, με αποτέλεσμα τη συμμετοχή του στην εμφύτευση της βλαστοκύστης.

Η λεπτίνη, ως περιφερικός δείκτης επάρκειας της θρέψης και της ενεργειακής ισορροπίας, σε συντονισμό με τις γοναδοτροπίνες και τον άξονα της αυξητικής ορμόνης, μπορεί να συμμετέχει στη σύνθετη διαδικασία της εφηβείας.

Καταστάσεις με χαμηλά επίπεδα θρέψης, (διατροφικές διαταραχές, αμηνόρροια της άσκησης, λειτουργική υποθαλαμική αμηνόρροια) έχουν χαμηλότερα σε σχέση με τα φυσιολογικά, επίπεδα λεπτίνης, ενώ καταστάσεις που χαρακτηρίζονται από υπερβολικά ενεργειακά αποθέματα, όπως η παχυσαρκία και διάφορες μεταβολικές διαταραχές όπως το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, συχνά αυξάνουν τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό ή στο ωοθυλακικό υγρό. Συμπερασματικά, η ανεπάρκεια ή η αντίσταση στη λεπτίνη μπορεί να ευθύνονται για διαταραχές της αναπαραγωγής.

Όροι ευρετηρίου: λεπτίνη, αναπαραγωγή, άξονας υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η λεπτίνη είναι πρωτεϊνική ορμόνη, η ονομασία της προέρχεται από την ελληνική λέξη «λεπτός» και το μόριό της ταυτοποιήθηκε το 1995. Αποκωδικοποιείται από το γονίδιο *ob* της παχυσαρκίας και εκκρίνεται, σχεδόν αποκλειστικά, από το λιπώδη ιστό. Αρχικά, θεωρήθηκε ότι η λεπτίνη αποτελεί τον παράγοντα που πυροδοτεί ένα μηχανισμό αρνητικής παλίνδρομης ρύθμισης για τον έλεγχο της μάζας του λιπώδη ιστού, δηλαδή η λεπτίνη αποτελεί μία ορμόνη ενάντια στην παχυσαρκία.

¹Δ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

²Μονάδα Ενδοκρινολογίας και Ανθρώπινης Αναπαραγωγής, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική ΑΠΘ

Αλληλογραφία:

Ευάγγελος Ν. Δρίζης

Διδάκτωρ ΑΠΘ

Μαιευτήρας – Γυναικολόγος

Εγνατία 68

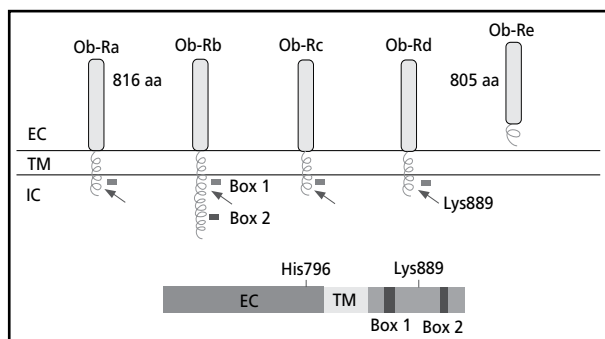
54 624 Θεσσαλονίκη

Τηλ.: 2310266956, 6944 275765

E-mail: e-drizis@otenet.gr

Κατατέθηκε: 04/12/06

Εγκρίθηκε: 21/01/07



Σχήμα 1. Σχηματική αναπαράσταση των ισομορφών του υποδοχέα της λεπτίνης (Ob-R). Το γονίδιο κωδικοποιεί πέντε διαφορετικές παραλλαγές ισομορφών (Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd και Ob-Re) μέσω εναλλακτικών συνδέσεων του mRNA. Όλες οι ισομορφές, με εξαίρεση την Ob-Re, έχουν ίδια ακριβώς δομή έως την Lys889. Μετά τη θέση αυτού του αμινοξέος οι πρωτεϊνικές ακολουθίες αποκλίνουν. Μόνο η Ob-Rb ισομορφή περιέχει και τις δύο από τις πρωτεϊνικές δομές (Box 1 και Box 2), οι οποίες είναι ικανές να ενεργοποιήσουν την οδό JAK-STAT. Η Ob-Re ισομορφή είναι απολύτως ίδια με όλες τις άλλες ισομορφές του υποδοχέα της λεπτίνης (Ob-R) πάνω από την His796, σημείο μετά το οποίο η πρωτεϊνική ακολουθία αποκλίνει και λήγει μετά από εννέα πρόσθετα αμινοξέα. Η ισομορφή αυτή του υποδοχέα είναι διαλυτή. Συντημήσεις: aa: αμινοξύ, EC: εξωκυττάριο, IC: ενδοκυττάριο, TM: διαμεμβρανικό τμήμα.

Περιφερικά η λεπτίνη αλληλεπιδρά με διάφορες ορμόνες όπως η ινσουλίνη, τα κορτικοστεροειδή, η αυξητική ορμόνη και ο παρόμοιος με την ινσουλίνη αυξητικός παράγοντας I. Επίσης, η λεπτίνη αποτελεί μια ορμόνη/κυτταροκίνη με σημαντικό ρόλο σε διάφορες φυσιολογικές ή και παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι η φλεγμονή, η αιματοποίηση, η ανοσολογική αντίδραση, η αγγειογένεση και κυρίως, η αναπαραγωγή. Τελευταία δεδομένα καταδεικνύουν ότι η λεπτίνη είναι ο πιθανός σύνδεσμος ανάμεσα στη θρέψη και στη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ

• Η λεπτίνη και ο υποδοχέας της

Η λεπτίνη είναι πρωτεϊνική ορμόνη που αποτελείται από 146 αμινοξέα, έχει μοριακό βάρος 16KDa και η δομή της είναι παρόμοια με τη δομή των κυτταροκινών¹. Το γονίδιο της λεπτίνης στον άνθρωπο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7q31. Το DNA του αποτελείται πάνω από 150.000 ζεύγη βάσεων και περιέχει τρία εξώνια, το μεγαλύτερο από τα οποία κωδικοποιεί περιοχές που οδηγούν στη σύνθεση της πρωτεΐνης. Η λεπτίνη εκφράζεται κυρίως στο λιπώδη ιστό, ανευρίσκεται όμως και σε άλλους ιστούς όπως ο υποθάλαμος, η υπόφυση, οι

σκελετικοί μύες, ο πλακούντας και ο μαζικός αδένας.

Ο υποδοχέας της λεπτίνης είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη και διακρίνεται σε 5 διαφορετικές ισομορφές: τη μακρά (Ob-Rb), τις βραχείες (Ob-Ra, -c, και -d) και τη διαλυτή (Ob-Re), εξαιτίας διαφορετικής έκφρασης του mRNA² (σχήμα 1).

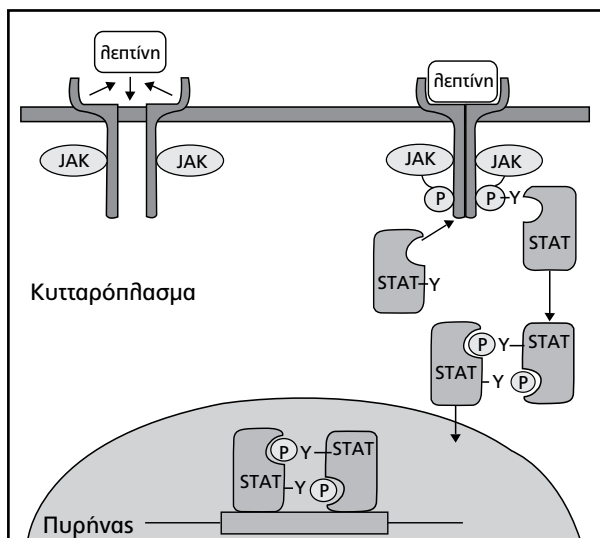
Ο υποδοχέας της λεπτίνης είναι παρόμοιος με τους υποδοχείς των κυτταροκινών I τάξεως και ιδίως με την ομάδα μεταγωγής σημάτων gp130 της ίδιας οικογένειας. Μέλη της οικογένειας αυτής είναι οι υποδοχείς των ιντερλευκινών -2 και -6, της ιντερφερόνης και της αυξητικής ορμόνης³. Τα κυτταροπλασματικά μέρη αυτών των υποδοχέων χαρακτηρίζονται από την έλλειψη ενζυμικών περιοχών, ενώ για τη μετάδοση του σήματος είναι συνδεδεμένες με το κυτταροπλασματικό σύστημα των κινασών τυροσίνης, της οικογένειας κυτταροκινασών Janus⁴.

Η δημιουργία συμπλόκου ορμόνης-υποδοχέα και η συνάθροιση των υποδοχέων ακολουθείται από τη φωσφορυλίωσή τους, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των κυτταροκινασών Janus (JAK). Οι JAK ακολούθως φωσφορυλιώνουν υπολείμματα τυροσίνης στο κυτταροπλασματικό τμήμα του υποδοχέα, τα οποία παρέχουν ειδικά σημεία σύνδεσης για τα μέλη της οικογένειας των πρωτεϊνών, που προκαλούν την έναρξη της μεταγωγής και ενεργοποιούν τη μεταγραφή των γονιδίων, τους καλούμενους παράγοντες STAT. Η φωσφορυλίωση, επίσης, αυτών των μεταγραφικών παραγόντων από τις JAK ακολουθείται από το διμερισμό τους και τη δυνατότητα διακίνησής τους στον πυρήνα του κυττάρου για ρυθμιστικούς σκοπούς (σχήμα 2).

Οι υποδοχείς της λεπτίνης έχουν βρεθεί στους περισσότερους ιστούς. Η μακρά ισομορφή του υποδοχέα (Ob-Rb) εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο, ενώ δεν ανευρίσκεται στους περισσότερους άλλους ιστούς^{5,6}, με αποτέλεσμα ο υποθάλαμος να είναι ο κύριος υπεύθυνος για τις κεντρικές δράσεις της λεπτίνης^{7,8,9}. Η παρουσία των βραχέων ισομορφών του υποδοχέα της λεπτίνης δεν είναι απαραίτητη για την εμφάνιση του db φαινότυπου.

• Ενδοκρινική ρύθμιση και δράσεις της λεπτίνης

Ο σημαντικότερος παράγοντας που ρυθμίζει την έκκριση της λεπτίνης είναι το βάρος του σώματος. Συγκεκριμένα, υψηλότερη θετική συσχέτιση με τα επίπεδα λεπτίνης ορού παρουσιάζει η ολική μάζα του λιπώδη ιστού και ακολουθούν η εκατοστιαία αναλογία λίπους και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI)^{5,10,11}. Η έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης ρυθμίζεται επίσης από διάφορους ορμονικούς και αυξητικούς παράγοντες, καθώς και από διάφορες κυτταροκίνες. Η ινσουλίνη αυξάνει τα επίπεδα της λεπτίνης^{5,12,13}. Τα γλυκοκορτικοειδή είναι επίσης ισχυροί ρυθμιστές της έκφρασης της λεπτίνης, προκαλώντας διεγερτική



Σχήμα 2. Η δημιουργία συμπλόκου ορμόνης-υποδοχέα, η συνάθροιση των υποδοχέων της λεπτίνης και οι κυτταροκινάσες Janus (JAK) που συνδέονται με τον υποδοχέα, θα προκαλέσουν φωσφορυλίωση (P) των υπολειμμάτων τυροσίνης (Y) στο κυτταροπλασματικό τμήμα του υποδοχέα, δημιουργώντας σημεία σύνδεσης φωσφοτυροσίνης για τους παράγοντες STAT. Μετά τη φωσφορυλίωση, τα υπολείμματα τυροσίνης των παραγόντων STAT αποσυνδέονται από τον υποδοχέα και διμερίζονται. Τα διμερή αυτά αποτελούν τους ενεργούς μεταγραφικούς ρυθμιστικούς παράγοντες. Μετά την είσοδό τους στον πυρήνα του κυττάρου, συνδέονται με ειδικά στοιχεία για τους STAT και το DNA και υποκινούν τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων στόχων.

επίδραση στη σύνθεση και στην έκφρασή της^{5,14,15}. Οι κατεχολαμίνες φαίνεται να παίζουν αρνητικό ρόλο στη ρύθμιση της λεπτίνης^{5,11}. Τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα ενδέχεται να διαμορφώνουν, εν μέρει τουλάχιστον, τα επίπεδα της λεπτίνης. Πράγματι, σε *in vitro* μελέτες καλλιεργημένων λιπιδίων κυττάρων αποδείχθηκε ότι τα ανδρογόνα αναστέλλουν ενώ τα οιστρογόνα προάγουν την έκφραση της λεπτίνης^{5,16,17}. Τέλος, διάφορες κυτταροκίνες που συμμετέχουν στη φλεγμονώδη αντίδραση, όπως είναι ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων α (TNF-α) και η ιντερλευκίνη-1, προάγουν άμεσα την έκφραση του γονιδίου της λεπτίνης.

Η λεπτίνη μεταφέρεται διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού στον εγκέφαλο, μέσω ενός μεταφορικού συστήματος κορεσμού (saturable)^{18,19}, όπου δρα προκαλώντας απελευθέρωση ή αναστολή παραγόντων, οι οποίοι έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της λήψης τροφής, την αύξηση των ενεργειακών δαπανών, καθώς και την αύξηση της φυσικής δραστηριότητας.

Στον υποθάλαμο η λεπτίνη αναστέλλει τη σύνθεση του νευροπεπτιδίου Y (NPY). Το NPY είναι το κυρίως μόριο που δρα ως μεταφορέας μηνυμάτων στον εγκέφαλο και διεγείρει πολύ τη λήψη τροφής. Με αυτό τον τρόπο, η λεπτίνη ρυθμίζει τη λήψη της τροφής^{12,20,21}. Η λεπτίνη αλληλεπιδρά στον υποθάλαμο εκτός από το NPY και με άλλα νευροπεπτίδια και ορμόνες για τη ρύθμιση της λήψης τροφής και της κατανάλωσης ενέργειας²².

Περιφερικά η λεπτίνη ρυθμίζει την έκκριση και τη δράση της ινσουλίνης, δρώντας κατασταλτικά στην ινσουλίνη και στη γλυκόζη^{5,21,23,24}. Επίσης, αναστέλλει άμεσα την ενδοκυττάρια συγκέντρωση των λιπιδίων, μειώνοντας τη σύνθεση των λιπαρών οξέων και των τριγλυκεριδίων, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει την οξείδωση των λιπιδίων²⁵. Υποδοχείς λεπτίνης ανευρίσκονται

επίσης στα επινεφρίδια, στη φλοιώδη και στη μυελώδη μοίρα τους^{26,27}. Φαίνεται ότι η λεπτίνη μπορεί να διαμορφώσει την έκκριση των κορτικοστεροειδών από τα επινεφρίδια, αναστέλλοντας τη βασική έκκριση της κορτιζόλης, καθώς επίσης και την έκκριση της αλδοστερόνης και της δεϋδροεπιανδροστερόνης σε καλλιέργειες φλοιωδών κυττάρων^{26,28,29}. Οι κύριες δράσεις της λεπτίνης απεικονίζονται στην εικόνα 3.

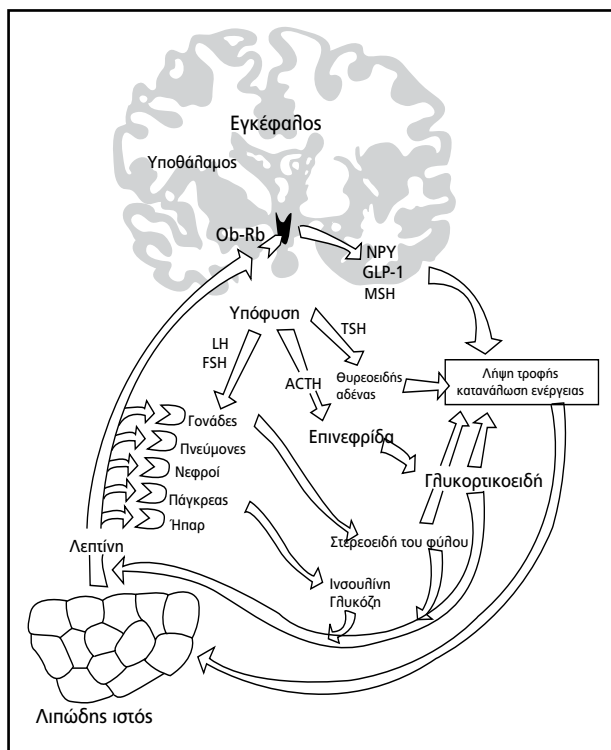
Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΑΞΟΝΑ ΥΠΟΘΑΛΑΜΟΣ - ΥΠΟΦΥΣΗ - ΓΟΝΑΔΕΣ

• Κεντρική δράση

Η λεπτίνη και οι νευρώνες της εκλυτικής των γοναδοτροπινών υποθαλαμικής ορμόνης (GnRH)

Είναι γνωστό από πολλές μελέτες ότι η μακρά ισομορφή (Ob-Rb) του υποδοχέα της λεπτίνης εκφράζεται κυρίως στον υποθάλαμο. Επίσης, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η λεπτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του άξονα υποθάλαμος - υπόφυση.

In vitro παρατηρήσεις έδειξαν ότι πάρα πολύ μικρές συγκεντρώσεις λεπτίνης ενεργοποιούν την έκκριση της GnRH από το σύστημα τοξοειδούς πυρήνα - χοάνης αρουραίων, ύστερα από σύντομη (εντός λεπτών) επώση³⁰. Εντούτοις, όταν χρησιμοποιήθηκαν λίγο μεγαλύτερες (μικρομοριακές) συγκεντρώσεις λεπτίνης, η διεγερτική επίδραση της λεπτίνης εξαφανίστηκε και η παραγωγή της GnRH ελαττώθηκε σε σύγκριση με τους μάρτυρες. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από μεταγενέστερες πειραματικές έρευνες σε κυτταρικές σειρές νευρώνων (GT1-7), οι οποίες εκκρίνουν GnRH και εκφράζουν και τον Ob-R³¹. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν συνολικά ότι η λεπτίνη δρα κεντρικά, επιδρώντας στην αναπαραγωγική ικανότητα και η διεγερτική επίδρασή της ασκείται μόνο μέσα σε ένα σχετικά στενό εύρος συγκεντρώσεών της.



Εικόνα 3. Σχηματική αναπαράσταση των κεντρικών και περιφερικών δράσεων της λεπτίνης στη ρύθμιση του σωματικού βάρους, καθώς και στη ρύθμιση μεταβολικών και ενδοκρινικών παραμέτρων. Η έκκριση της λεπτίνης από τα λιπώδη κύτταρα γίνεται μέσω της αλληλεπίδρασης της κατάστασης της θρέψης του οργανισμού, της ινσουλίνης, των γλυκοκορτικοειδών και των στεροειδών ορμονών του φύλου. Ο υποδοχέας της λεπτίνης (Ob-Rb) ανευρίσκεται κυρίως στον υποθάλαμο και στο χοριοειδές πλέγμα του εγκεφάλου, όπου γίνεται η ρύθμιση της λήψης τροφής μέσω διαφόρων νευροδιαβιβαστικών οδών, όπως είναι οι οδοί του NPY, του GLP-1 και της MSH. Η λεπτίνη, ενδεχομένως μπορεί να διαμορφώνει την έκκριση από την υπόφυση της TSH, της ACTH και των γοναδοτροπινών και κατά συνέπεια έμμεσα την έκκριση των T3/T4, της κορτιζόλης και των στεροειδών ορμονών του φύλου, αντίστοιχα. Όλες μαζί αυτές οι ορμόνες έχουν επιδράσεις στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας. Ο υποδοχέας της λεπτίνης ανευρίσκεται επίσης ευρέως σε περιφερικά όργανα, όπως είναι οι πνεύμονες, το ήπαρ, οι νεφροί, το πάγκρεας και οι γονάδες. Στα όργανα αυτά η λεπτίνη αλληλεπιδρά με την παραγωγή και την έκκριση των διαφόρων ορμονών, οι οποίες στη συνέχεια επηρεάζουν την έκκριση της λεπτίνης από τα λιπώδη κύτταρα, με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα σύστημα παλινδρόμησης ρύθμισης.

Δεν υπάρχει κανένα σημαντικό αποδεικτικό στοιχείο μέχρι σήμερα για την έκφραση του υποδοχέα της λεπτίνης στους GnRH νευρώνες^{32,33}, υποδεικνύοντας ότι σημαντικές πρέπει να είναι οι προσυναπτικές επιδράσεις της ορμόνης αυτής, αν και άμεσες δράσεις στους GnRH νευρώνες δε μπορούν να αποκλειστούν.

Ακολούθως, γίνεται προσπάθεια να διευκρινιστούν κάποιοι από τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς, με τους οποίους οι μεταβολικές πληροφορίες έρχονται σε επικοινωνία με τους GnRH νευρώνες και ρυθμίζουν τη γονιμότητα. Έχει προταθεί ότι η λεπτίνη έχει διπλό ρόλο στον υποθάλαμο, αναστέλλοντας μερικούς υποπληθυσμούς νευρώνων³⁴ και ενεργοποιώντας κάποιους άλλους³⁵.

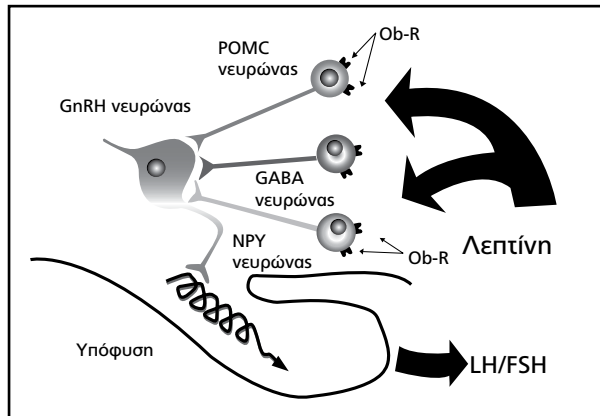
Ο νευροδιαβιβαστής γ-αμινο-βουτυρικό οξύ (GABA) είναι ένας μεσολαβητής μεταβολικών σημάτων στους GnRH νευρώνες. Οι GnRH νευρώνες δέχονται λειτουργικές συναπτικές πληροφορίες (input) διαμέσου των GABA υποδοχέων³³. Επιπλέον, οι GABAεργικοί νευρώνες εκφράζουν υποδοχείς λεπτίνης (εικόνα 4) και αυτό αποτελεί ένδειξη ότι η δραστηριότητά τους βούσκειται κάτω από μεταβολική ρύθμιση³⁶.

Υπάρχουν όμως και άλλες ουσίες που μπορούν να μεσολαβούν στην οδό μετάδοσης του σήματος μεταξύ της λεπτίνης και της απελευθέρωσης της GnRH (εικόνα 4). Νευρώνες που περιέχουν προϊόντα του γονιδίου της προοπιομελανοκορτίνης (POMC) (π.χ. β-ενδορφίνη και αδρενοκορτικοτρόπο ορμόνη) συνάπτονται άμεσα

με τους νευρώνες που περιέχουν GnRH^{37,38,39}. Οι νευρώνες αυτοί ανευρίσκονται στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου, όπου υπάρχει αυξημένη έκφραση του Ob-R mRNA. Η ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου της POMC από τη λεπτίνη στα ob/ob ποντίκια έχει αποδειχθεί πειραματικά^{40,41}. Κατά συνέπεια, είναι δυνατόν η λεπτίνη να επηρεάζει τη λειτουργία της αναπαραγωγής κατά τη διάρκεια της νηστείας μέσω της αλλαγής της διαθεσιμότητας των προϊόντων του γονιδίου της POMC.

Το νευροπεπτίδιο Y (NPY) που βρίσκεται στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου παίζει κύριο ρόλο και στην αναπαραγωγή, εκτός του ρόλου του στη σίτιση, όπως προαναφέρθηκε⁴². Έχει αποδειχθεί ότι το NPY διεγείρει την απελευθέρωση της GnRH. Αυτή η δράση του ενδέχεται να συμβαίνει in vivo μέσω συνάψεων μεταξύ των νευρώνων που περιέχουν NPY και GnRH⁴² (εικόνα 5). Γενικά το NPY εμφανίζεται να έχει ανασταλτική δράση στην έκκριση της GnRH όταν η χορήγησή του γίνεται σε χρόνια βάση ή σε ζώα με χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, υπάρχουν όμως στοιχεία για διεγερτική δράση του όταν χορηγείται άμεσα και γρήγορα^{43,44}.

Το πεπτιδίο cocaine- and amphetamine-related transcript (CART), που είναι ένας αναστολέας της σίτισης και του οποίου η δράση ρυθμίζεται από τη λεπτίνη⁴⁵, επιταχύνει την έκκριση της GnRH⁴⁶. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι το CART



Εικόνα 4. Η λεπτίνη προκαλεί την απελευθέρωση της εκκριτικής των γοναδοτροπινών υποθαλαμικής ορμόνης (GnRH). Οι μελέτες απέδειξαν ότι οι GnRH νευρώνες δεν εκφράζουν τον υποδοχέα της λεπτίνης (Ob-R). Εντούτοις, έχει βρεθεί ισχυρή ανοσολογική αντίδραση για τον Ob-R, στους GABA (γ-αμινο-βουτυρικό οξύ) νευρώνες, στους POMC (προοπιωμελανινοκορτίνη) νευρώνες, στους NPY (νευροπεπτίδιο Y) νευρώνες και στους CART (cocaine- and amphetamine-related transcript) νευρώνες στον τοξοειδή πυρήνα του υποθαλάμου. Τα ευρήματα αυτά, μαζί με άλλες λειτουργικές μελέτες, συνηγορούν ότι τα πεπτιδία αυτά μπορεί να συμπεριλαμβάνονται στις διεγερτικές δράσεις της λεπτίνης, στην έκκριση της GnRH. Συντμήσεις: FSH: ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, LH: ωχρινोटρόπος ορμόνη.

μπορεί να είναι ένας σημαντικός μεσολαβητής της δράσης της λεπτίνης στους νευρώνες που εκκρίνουν GnRH, κυρίως κατά το χρόνο έναρξης της εφηβείας⁴⁶.

Οι παραπάνω ενδείξεις στηρίζουν την άποψη ότι αν και η λεπτίνη έχει επιδράσεις στην αναπαραγωγή και στη διατροφή, οι επιδράσεις αυτές δεν είναι ξεκάθαρες μεταξύ τους, αλλά πιθανώς επικαλύπτονται. Επίσης, έχειδειχθεί ότι η λεπτίνη δεν είναι ο απόλυτος ρυθμιστής της έκκρισης της GnRH, αλλά δρα σε συνέργεια με άλλα μόρια διαμέσου πολύπλοκων βιολογικών οδών και μηχανισμών⁴⁷.

Εκτός από τη διεγερτική της επίδραση στο επίπεδο του υποθαλάμου στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, η λεπτίνη έχει επίσης άμεσες επιδράσεις και στην αδενοϋπόφυση⁴⁸. Περίπου το 90% των γοναδοτρόπων κυττάρων του τμήματος της υπόφυσης που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το πρόσθιο πυλαίο αγγειακό σύστημα και το 30% των γοναδοτρόπων κυττάρων του τμήματος της υπόφυσης, που είναι απομακρυσμένο από το πρόσθιο πυλαίο αγγειακό σύστημα, εκφράζουν τον υποδοχέα της (Ob-R)⁴⁹. Τέλος, άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν την παρουσία της λεπτίνης και του υποδοχέα της σε νεοπλασματικά κύτταρα ανθρώπινης υπόφυσης⁵⁰.

Η λεπτίνη μπορεί άμεσα να υποκινήσει την απελευθέρωση από την υπόφυση της ωχρινोटρόπου (LH) και σε μικρότερη έκταση της ωοθυλακιοτρόπου (FSH) ορμόνης, μέσω της ενεργοποίησης της συνθετάσης του NO στα γοναδοτρόπα κύτταρα³⁰. Επίσης, περισσότερα από 20%-25% των κυττάρων της αδενοϋπόφυσης, κυρίως τα βασεόφιλα και τα κορτικοτρόπα, εκφράζουν τη λεπτίνη, γεγονός που αποδεικνύει ότι η λεπτίνη μπορεί να ρυθμίσει την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των κυττάρων της υπόφυσης, εκτός από την άμεση επίδρασή της στην έκκριση της LH και της FSH⁵⁰.

In vitro πειράματα με υποφυσιικά αδενώματα έδειξαν απελευθέρωση λεπτίνης στο μέσο επώασης των κυττάρων αυτών, αλλά η απελευθέρωση της

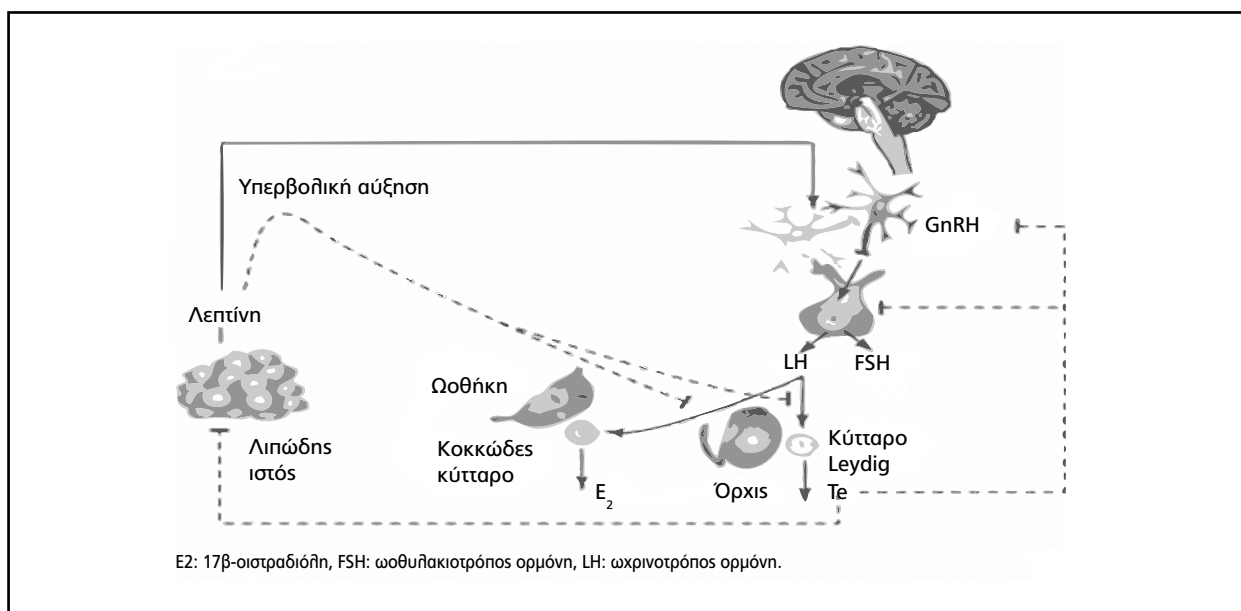
λεπτίνης δεν σχετιζόταν με το είδος του αδενώματος ή με την απελευθέρωση άλλων ορμονών της υπόφυσης⁵¹. Άλλες in vitro μελέτες έδειξαν επίσης ότι επώαση πρόσθιας υπόφυσης ενήλικα αρσενικού αρουραίου με λεπτίνη οδήγησε σε δόσο-εξαρτώμενη απελευθέρωση γοναδοτροπινών³⁰. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι υψηλές συγκεντρώσεις (10^{-8} – 10^{-6} M) λεπτίνης αναστέλλουν in vitro τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της υπόφυσης στον άνθρωπο και στον αρουραίο⁵⁰.

Συμπερασματικά λοιπόν φαίνεται ότι η λεπτίνη έχει τη δυνατότητα να ρυθμίζει τη λειτουργία της υπόφυσης μέσω ενδοκρινικών, παρακρινικών ή/και αυτοκρινικών μηχανισμών και πιο συγκεκριμένα μπορεί να επηρεάζει άμεσα και θετικά τη λειτουργία των γοναδοτρόπων κυττάρων.

• Περιφερικές δράσεις της λεπτίνης Ωοθήκες και όρχις

Η ανακάλυψη των υποδοχέων της λεπτίνης (Ob-R) σε διάφορους περιφερικούς ιστούς (για παράδειγμα στην ωοθήκη, στον όρχι και στα επινεφρίδια)^{12,26,28,52,53} δείχνει έμμεσα ότι η λεπτίνη μπορεί να έχει άμεση επίδραση στους ενδοκρινικούς στόχους του αναπαραγωγικού άξονα. Για το λόγο αυτό, σε πολλές μελέτες εστιάστηκε το ενδιαφέρον στην ωοθήκη, όπου η έκφραση των υποδοχέων της λεπτίνης είναι μεγάλη^{12,54,55}.

In vitro μελέτες σε κοκκώδη κύτταρα και σε κύτταρα της έσω θήκης έδειξαν ότι η λεπτίνη έχει μία αρνητική παλίνδρομη ρύθμιση στην παραγωγή στεροειδών από την ωοθήκη (εικόνα 5), στους αρουραίους και στα βοοειδή. Ειδικότερα έχουν βρεθεί: 1) Η λεπτίνη αναστέλλει την προκαλούμενη από την ινσουλίνη παραγωγή προγεστερόνης και 17β-οιστραδιόλης από καλλιέργειες κοκκωδών κυττάρων βοοειδών⁵⁵. 2) Η λεπτίνη αποτρέπει την προκαλούμενη από την ινσουλίνη έκκριση προγεστερόνης και ανδροστενδιόνης στα κύτταρα της έσω θήκης των βοοειδών⁵⁶. 3) Τέλος, η λεπτίνη μειώνει την ορμονικά προκαλούμενη απελευθέρωση της 17β-οιστραδιόλης

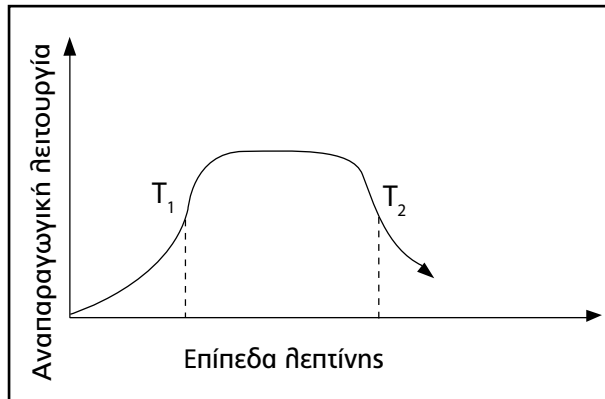


Εικόνα 5. Η λεπτίνη και ο λιπώδης ιστός είναι συστηματικοί ρυθμιστές του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (HPG). Η λεπτίνη δρα σε διάφορα επίπεδα του αναπαραγωγικού άξονα και η διαφορετική δράση της εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις της στο αίμα. Το μεταφορικό σύστημα κορεσμού της λεπτίνης, μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, αποτρέπει τη συγκέντρωση υψηλών επιπέδων λεπτίνης στους υποθαλαμικούς υποδοχείς, όπου η λεπτίνη ασκεί τις διεγερτικές δράσεις της στην GnRH και στη συνέχεια στην έκκριση των γοναδοτροπινών. Αντίθετα, τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης έχουν τη δυνατότητα επίδρασης στους περιφερικούς υποδοχείς της και άσκησης των ανασταλτικών δράσεών της στην ωοθηκική και ορχική στεροειδογένεση. Η μακροχρόνια επίδραση της τεστοστερόνης (Te) στο λιπώδη ιστό αναστέλλει τη σύνθεση και την έκκριση της λεπτίνης και κλείνει το σύνθετο κύκλο αλληλεπίδρασης μεταξύ λεπτίνης και άξονα HPG.

από καλλιέργειες κοκκωδών κυττάρων αρουραίων⁵⁷. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα είναι και το γεγονός ότι η επώαση κοκκωδών κυττάρων ωοθηκών από γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με λεπτίνη, σε συγκεντρώσεις μεταξύ 10 και 100 ng/ml, αναστέλλει σημαντικά την παραγωγή οιστραδιόλης, η οποία προκαλείται από την FSH και τον IGF-I^{8,54,58}. Σε μια πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η επιβράδυνση αυτή γίνεται διαμέσου της οδού του μονοξειδίου του αζώτου (NO). Το αποτέλεσμα αυτό⁵⁹ υποδηλώνει ότι η παραγωγή του NO που προκαλείται από τη λεπτίνη, μπορεί να αναστέλλει τη δραστηριότητα της αρωματάσης, ελαττώνοντας την παραγωγή οιστραδιόλης. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι η λεπτίνη, σε συγκεντρώσεις που βρίσκονται αρκετά συχνά σε παχύσαρκες γυναίκες, έχει τη δυνατότητα να παρεμποδίζει *in vivo* την παραγωγή οιστραδιόλης από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο, άμεσα ή μέσω της ελάττωσης του ανδρογονικού υποστρώματος που παράγεται από τα κύτταρα της έσω θήκης. Επιπλέον, η υπερβολική αύξηση της λεπτίνης μπορεί να αλλάζει την ανταπόκριση της ωοθήκης σε τοπικά τροφικά ερεθίσματα (π.χ. IGF-I) που παράγονται από το κυρίαρχο ωοθυλάκιο. Εάν τα αυξημένα επίπεδα της λεπτίνης παρεμποδίζουν την ανάπτυξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου και ελαττώνουν

την παραγωγή οιστραδιόλης, δεν θα υπάρχει επαρκής ώθηση για την έκκριση της LH, με αποτέλεσμα την ανοωθυλακιορρηξία⁶⁰. Συνολικά, αυτές οι παρατηρήσεις μπορούν να εξηγήσουν, τουλάχιστον εν μέρει, την υψηλή συχνότητα της αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας, καθώς και τη βελτίωση της ανοωθυλακιορρηξίας ύστερα από απώλεια βάρους στις παχύσαρκες γυναίκες³⁶.

Για να αξιολογήσει κανείς τη σημασία της λεπτίνης στη γονιμότητα των γυναικών, έπρεπε να προσδιορισθούν τα επίπεδα λεπτίνης στον ορό και στο ωοθυλακικό υγρό σε διάφορες κατηγορίες ασθενών, σε γυναίκες που πέτυχαν και σε γυναίκες που απέτυχαν να μείνουν έγκυες, ύστερα από την υποβολή τους σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και σε ασθενείς με PCOS. Βρέθηκε λοιπόν ότι οι χαμηλές συγκεντρώσεις της λεπτίνης στο ωοθυλακικό υγρό είναι προάγγελος επίτευξης εγκυμοσύνης και στις φυσιολογικές γυναίκες, αλλά και στις γυναίκες με PCOS⁶¹. Εντούτοις, τα επίπεδα της λεπτίνης στο πλάσμα και στο ωοθυλακικό υγρό, ύστερα από τη διόρθωση με βάση το BMI και την ηλικία, δεν ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των γυναικών με PCOS απ' ό,τι στις φυσιολογικές γυναίκες. Αυτά τα στοιχεία είναι συμβατά με την υπόθεση ότι όταν η ενδοωοθηκική συγκέντρωση της λεπτίνης είναι



Σχήμα 6. Η προτεινόμενη διπλή δράση της λεπτίνης στην αναπαραγωγική λειτουργία. Οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης στον υποθάλαμο, πάνω από ένα κατώτατο όριο (T_1), είναι απαραίτητες για να ενεργοποιήσουν τον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες, με αποτέλεσμα την έναρξη της εφηβείας και τη διατήρηση της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Υπερβολικές συγκεντρώσεις λεπτίνης, πάνω από ένα ορισμένο κατώτατο όριο (T_2), όπως αυτές ανευρίσκονται στην παχυσαρκία, μπορεί να επηρεάσουν τη στεροειδογένεση στις ωοθήκες και στους όρχεις, καθώς επίσης να έχουν επιβλαβή αποτελέσματα στην αναπαραγωγική λειτουργία.

υψηλή, μπορεί να ελαττώσει την παραγωγή οιστραδιόλης και να παρεμποδίσει την ανάπτυξη του κυρίαρχου ωοθυλακίου και την ωρίμανση του ωαρίου, συμβάλλοντας με αυτό τον τρόπο στην παθογένεια της υπογονιμότητας που εμφανίζεται πολύ συχνά στις παχύσαρκες γυναίκες.

Πιο πρόσφατες μελέτες⁶², όμως, έδειξαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης του ορού και του ωοθυλακικού υγρού σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε IVF. Επίσης, στις γυναίκες αυτές δε βρέθηκε συσχέτιση των επιπέδων λεπτίνης ορού και ωοθυλακικού υγρού με την επίτευξη εγκυμοσύνης. Φαίνεται από τα δεδομένα αυτά ότι τα επίπεδα λεπτίνης ορού και ωοθυλακικού υγρού, στις γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, δεν επηρεάζουν τη γονιμότητα της γυναίκας και επομένως δεν επιβεβαιώνεται η προηγούμενη υπόθεση. Πιθανώς, ο ρόλος της να είναι πιο σημαντικός σε άλλο επίπεδο δράσης, ίσως στο επίπεδο των υποδοχέων της.

Έχει βρεθεί ότι οι όρχεις εκφράζουν τον υποδοχέα της λεπτίνης⁶³. Η είσοδος της λεπτίνης στους όρχεις, μέσω του αιματοορχικού φραγμού, γίνεται με παθητικό τρόπο⁶⁴. Σε διάφορα πειραματικά μοντέλα, έχει δείχθει ότι η λεπτίνη ασκεί μία ταχεία και δόσοεξαρτώμενη αναστολή της προκαλούμενης από την LH παραγωγή τεστοστερόνης⁶⁵ (εικόνα 5). Επίσης, η ανασταλτική δράση της λεπτίνης στην έκκριση της τεστοστερόνης, που προκαλείται από την hCG, συνοδεύεται από παράλληλη μείωση των επιπέδων της ανδροστενδιόνης και από συνακόλουθη αύξηση των πρόδρομων μεταβολιτών της. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει αναστολή της δράσης της 17-20 λύσης, που προκαλείται από τη λεπτίνη⁶⁵. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η λεπτίνη έχει τη δυνατότητα να επηρεάζει το παρακρινικό δίκτυο που ρυθμίζει την προκαλούμενη από τις γοναδοτροπίνες στεροειδογένεση⁶⁶, γεγονός ανάλογο με τη δράση της στην ωοθήκη. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι η ανασταλτική δράση της λεπτίνης στην προκαλούμενη από την hCG παραγωγή τεστοστερόνης, εμφανίζεται σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές των επιπέδων

της λεπτίνης στους παχύσαρκους άνδρες.

Παχύσαρκοι άνδρες εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα τους και ελαττωμένες συγκεντρώσεις ανδρογόνων⁶⁷. Επιπλέον, είναι γνωστό εδώ και αρκετό καιρό ότι ο βαθμός της ελάττωσης των ανδρογόνων σχετίζεται με την ποσότητα της μάζας του λίπους⁶⁸, η οποία έχει αποδειχθεί ότι έχει σχέση με τα επίπεδα της λεπτίνης⁶⁹. Τέλος, καταδείχθηκε ότι η λεπτίνη είναι ο καλύτερος ορμονικός προγνωστικός παράγοντας της εξαρτώμενης από την παχυσαρκία ελάττωσης της αναντικτικότητας των ανδρογόνων⁷⁰. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η υπερβολική συγκέντρωση λεπτίνης μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην ελαττωμένη παραγωγή ανδρογόνων στους παχύσαρκους άνδρες.

• Ο ρόλος της λεπτίνης στο ενδομήτριο και στον πλακούντα

Η λεπτίνη και ο υποδοχέας της έχουν ανιχνευθεί στο ενδομήτριο, στα αδενικά και στα στρωματικά κύτταρα της ανθρώπινης μήτρας. Ορισμένοι ερευνητές δε βρήκαν mRNA λεπτίνης στο ενδομήτριο, ενώ κάποιοι άλλοι απέδειξαν την παρουσία του mRNA αλλά και της ίδιας της πρωτεΐνης^{71,72}. Μια πιθανή ερμηνεία των διαφορών αυτών είναι ότι η έκφραση της λεπτίνης στο ενδομήτριο είναι πάρα πολύ μικρή και μπορεί να ανιχνευθεί μόνο με τη μέθοδο της PCR.

Είναι γνωστό ότι τα επίπεδα του λειτουργικού υποδοχέα της λεπτίνης (Ob-Rb) κυμαίνονται κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου^{73,74,75,76,77}. Βρέθηκε ότι η έκφραση του λειτουργικού υποδοχέα της λεπτίνης, καθώς και των διαλυτών ισομορφών του είναι αυξημένη στην πρόωμη εκκριτική φάση του κύκλου και πολύ ελαττωμένη στα αρχικά στάδια της παραγωγικής φάσης⁷². Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η λεπτίνη μπορεί να δρα αυτοκρινικά στη ρύθμιση των λειτουργιών του ενδομητρίου ή παρακρινικά στο έμβρυο.

Ανακοινώθηκε επίσης ότι η λεπτίνη ενισχύει τον πολυπλασιασμό των στρωματικών κυττάρων της μήτρας⁷³. Καταδείχθηκε ότι η λεπτίνη υποκινεί την παραγωγή της IL-6 και χυμοκινών σε συνκαλλιέργειες κυττάρων

ενδομητρίου⁷⁸. Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης μπορεί να επιδρούν στη λειτουργία και στην κυκλοφορία των φλεγμονωδών κυττάρων στο ενδομήτριο, με τη διαμόρφωση της παραγωγής των παραπάνω κυτταροκινών.

Έχει προταθεί ότι η λεπτίνη παίζει κάποιο ρόλο στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, καθώς και στην ανάπτυξη της πρώιμης εγκυμοσύνης^{4,76,79}. Επιπλέον, έχει βρεθεί ανεπάρκεια της έκφρασης των λειτουργικών υποδοχέων της λεπτίνης (Ob-R) στο ενδομήτριο ασθενών με υπογονιμότητα, οι οποίες είχαν πρόβλημα ωρίμανσης του ενδομητρίου, αλλά φυσιολογικά επίπεδα στεροειδών πλάσματος και ενδομητρίου⁷⁶.

Στον ανθρώπινο πλακούντα η λεπτίνη ανιχνεύθηκε στη συγγυτιοτροφοβλάστη, όπου παράγονται και εκκρίνονται στη μητρική κυκλοφορία οι περισσότερες πλακουντιακές ορμόνες (hCG και πλακουντιακό γαλακτογόνο [hPL])⁷⁹. Το αποτέλεσμα είναι η σημαντική αύξηση της λεπτίνης στην κυκλοφορία της μητέρας στην εγκυμοσύνη⁷⁹. Στην αύξηση αυτή, όμως, δεν φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά ούτε το έμβρυο, ούτε ο πλακούντας⁸⁰. Συνάγεται το συμπέρασμα ότι η αύξηση του βάρους της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δε διαμορφώνεται από τη λεπτίνη ούτε του εμβρύου, ούτε του πλακούντα⁸⁰. Έχει βρεθεί τέλος, ότι ο πλακουντιακός ιστός της πρώιμης εγκυμοσύνης εκφράζει τη μακρά, καθώς και τις βραχείες ισομορφές του υποδοχέα της λεπτίνης (Ob-R)⁸¹.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

• Έκκριση της λεπτίνης

Στους ανθρώπους, η έκκριση της λεπτίνης είναι οργανωμένη σε 24ωρη βάση και σχετίζεται με τη διατροφική συμπεριφορά. Γενικά, ο νυχθήμερος ρυθμός έκκρισης χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα της λεπτίνης μεταξύ 08.00-12.00 και μέγιστα επίπεδα μεταξύ 24.00-04.00, τα οποία υποχωρούν σταδιακά στα ελάχιστα περί τη 12.00η ώρα⁸². Η λεπτίνη εκκρίνεται με ένα κυματοειδή ρυθμό, με το μέγιστο διάστημα του κύματος να διαρκεί περίπου 44 λεπτά^{82,83} και ο νυχθήμερος ρυθμός της αποδίδεται απλώς στην αύξηση του ύψους του κύματος. Ενδιαφέρον είναι επίσης ότι ο κιρκάδιος ρυθμός της έκκρισης της λεπτίνης παραμένει και σε παχύσαρκους ασθενείς και τα υψηλά επίπεδα στο αίμα θα μπορούσαν να οφείλονται στο αυξημένο ύψος του κύματος της έκκρισης της λεπτίνης. Στις γυναίκες με νευρογενή ανορεξία, τα επίπεδα της λεπτίνης παραμένουν στα κατώτερα τους επίπεδα⁸⁴. Αυτοί οι νυχθήμεροι και κυματοειδείς ρυθμοί των διακυμάνσεων των επιπέδων της λεπτίνης στο αίμα στηρίζουν την άποψη ότι νευρικοί και νευροχυμικοί παράγοντες στον

εγκέφαλο ρυθμίζουν την έκκρισή της από τα λιποκύτταρα.

Έχει παρατηρηθεί συγχρονισμός της ρυθμικής έκκρισης της λεπτίνης με τη ρυθμική έκκριση της οιστραδιόλης και της LH κατά τη διάρκεια της παραγωγικής φάσης του εμμηνορρυσιακού κύκλου⁸⁵.

Για την περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης λεπτίνης και LH μελετήθηκε η ρυθμική έκκρισή τους σε περιπτώσεις πρωτοπαθούς (σύνδρομο Kallmann) και δευτεροπαθούς (αμηνόρροια γαλουχίας) υπογοναδοτροπικού υπογοναδισμού. Στις περιπτώσεις αυτές, αν και υπήρχε η αναμενόμενη απουσία κυματοειδούς ρυθμικής έκκρισης του GnRH και της LH, η έκκριση της λεπτίνης γινόταν με κυματοειδή ρυθμό⁸⁶. Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν ότι η έκκριση και η ρυθμικότητα της έκκρισης της LH δεν ρυθμίζει την έκκριση της λεπτίνης. Παρατηρήθηκε επίσης ότι η χορήγηση λεπτίνης για 12 μήνες, σε ένα κορίτσι με ανεπάρκεια λεπτίνης και υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, είχε ως αποτέλεσμα την αυξημένη βασική και προκαλούμενη έκκριση των γοναδοτροπινών. Η έκκριση αυτή ήταν παρόμοια με την έκκριση των γοναδοτροπινών που παρατηρείται στην πρώιμη εφηβεία⁸⁷. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών καταδεικνύουν ότι η λεπτίνη ρυθμίζει ή συμμετέχει σημαντικά στη ρύθμιση της έκκρισης της LH.

• Φυλετικός διμορφισμός των επιπέδων λεπτίνης

Οι γυναίκες έχουν υψηλότερα επίπεδα λεπτίνης από τους άνδρες, ύπερα ακόμη και από τη διόρθωση για το βάρος τους και το σωματικό τους λίπος^{10,88}. Είναι επίσης ενδιαφέρουσες οι αναφορές ότι ο φυλετικός διμορφισμός των επιπέδων λεπτίνης είναι εμφανής κατά τη γέννηση^{89,90} ή ακόμη και κατά το τέλος της ενδομήτριας ζωής⁹¹, στοιχείο όμως που δεν επιβεβαιώθηκε^{92,93}. Η διαφορά αυτή αποδόθηκε στα σχετικά αυξημένα επίπεδα των στεροειδών ορμονών στα νεογνά. Κατά συνέπεια, τα επίπεδα λεπτίνης έχουν αρνητική συσχέτιση με τα επίπεδα της τεστοστερόνης⁹⁴, με τα άρρενα νεογνά να έχουν χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου απ' ότι τα θήλεα νεογνά.

Ο φυλετικός διμορφισμός στις συγκεντρώσεις της λεπτίνης γίνεται περισσότερο εμφανής μετά την εφηβεία. Τα επίπεδα της λεπτίνης στους άνδρες αυξάνουν σε όλη τη διάρκεια της παιδικής τους ηλικίας, φθάνουν σε ένα μέγιστο σημείο στα αρχικά στάδια της εφηβείας και έπειτα πέφτουν². Στις γυναίκες, όμως, τα επίπεδα της λεπτίνης αυξάνονται σταθερά κατά τη διάρκεια της εφηβείας και είναι τρεις με τέσσερις φορές υψηλότερα απ' ότι στους άνδρες². Δεν είναι ακόμη γνωστός ο λόγος γι' αυτό το φυλετικό διμορφισμό των επιπέδων της λεπτίνης μετά την εφηβεία. Η αυξημένη εναπόθεση λίπους στις γυναίκες θα μπορούσε να εξηγήσει, ενμέρει, τα διαφορετικά επίπεδα λεπτίνης στα δύο

φύλα⁹⁵. Η ανεύρεση, όμως, σημαντικά χαμηλότερων επιπέδων λεπτίνης ορού σε άνδρες με την ίδια μάζα λιπώδη ιστού με εκείνη των γυναικών, αποκλείει τη μοναδική ρυθμιστική συμβολή της μάζας του λιπώδη ιστού στο φυλετικό διμορφισμό της λεπτίνης⁹⁶. Έτσι, η διαφορά αυτή των επιπέδων της λεπτίνης αποδόθηκε στα στεροειδή του φύλου. Μετά την εφηβεία, τα επίπεδα της τεστοστερόνης του πλάσματος και ο όγκος των όρχεων στους άνδρες είναι αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα της λεπτίνης, ενώ στις γυναίκες με φυσιολογικό δείκτη μάζας λιπώδη ιστού, η οιστραδιόλη του πλάσματος είναι ανάλογη των επιπέδων της λεπτίνης^{16,97,98,99}. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα ενδέχεται να παίζουν ρόλο, εν μέρει τουλάχιστον, στη διαμόρφωση των διαφορετικών επιπέδων λεπτίνης στα δύο φύλα. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε *in vitro* μελέτες καλλιεργημένων λιπωδών κυττάρων, όπου αποδείχθηκε ότι τα ανδρογόνα αναστέλλουν, ενώ τα οιστρογόνα προάγουν την έκφραση της λεπτίνης^{16,17}. Κατά συνέπεια, η εφηβεία αποτελεί το κομβικό σημείο του φυλετικού διμορφισμού στη σχέση μεταξύ του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες και της λεπτίνης. Αυτό συμβαίνει, γιατί στην εφηβεία καθορίζεται το περιβάλλον των στεροειδών του φύλου, το οποίο οδηγεί σε διαφορετική ρύθμιση της έκκρισης της λεπτίνης στα δύο φύλα. Η άποψη, όμως, αυτή δε γίνεται καθολικά αποδεκτή και έχει διατυπωθεί η θέση ότι τα στεροειδή του φύλου δε συμμετέχουν σημαντικά στη ρύθμιση της έκκρισης της λεπτίνης¹⁰⁰.

• Λεπτίνη και εφηβεία

Είναι αποδεδειγμένο ότι οι διατροφικές διαταραχές, καθώς και οι διαταραχές του μεταβολισμού, μπορούν να διαταράξουν το σύνθετο πλέγμα της αλληλεπίδρασης των γοναδοτροπινών και των στεροειδών ορμονών των γονάδων. Η αλληλεπίδραση, όμως, αυτή των ορμονών είναι απαραίτητη για τη γονιμότητα. Η προσαρμοστική απάντηση του οργανισμού αποτελεί τον κατάλληλο αντισταθμιστικό μηχανισμό για την αποφυγή των υπερβολικών μεταβολικών απαιτήσεων που απαιτούνται για την αναπαραγωγή, σε περιπτώσεις ελάττωσης της λήψης τροφής. Τα συνολικά στοιχεία δείχνουν ότι η λεπτίνη μπορεί να αποτελεί τον κρίσιμο συνδετικό κρίκο μεταξύ των αποθηκών λίπους του σώματος και των υποθαλαμικών κέντρων που ρυθμίζουν τη γονιμότητα στα τρωκτικά¹⁰¹.

Η παρατήρηση ότι ο περιορισμός της τροφής μπορεί είτε να καθυστερήσει την έναρξη της εφηβείας ή να αλλάξει την αναπαραγωγική λειτουργία, οδήγησε στην υπόθεση ότι για την εμφάνιση της εφηβείας

είναι απαραίτητη η επίτευξη ενός κρίσιμου βάρους σώματος ή μιας ορισμένης μάζας λίπους σώματος¹⁰². Από βιολογικής άποψης, η εφηβεία αντιπροσωπεύει την επιταχυνόμενη ανάπτυξη του οργανισμού και την επίτευξη της αναπαραγωγικής ικανότητάς του. Η εφηβεία επίσης επηρεάζεται από περιφερικούς μεταβολικούς παράγοντες, οι οποίοι δίνουν το σήμα για το μέγεθος του σώματος ή και του σωματικού λίπους. Το κύριο σήμα που προκαλεί την έναρξη της εφηβείας είναι ακόμη άγνωστο. Φαίνεται, όμως, ότι την έναρξή της την προκαλεί μία ακολουθία ορμονικών αλλαγών, οι οποίες περιλαμβάνουν διάφορα συστήματα, όπως η λεπτίνη, η ενεργοποίηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες και η ενεργοποίηση του άξονα αυξητικής ορμόνης (GH)/IGF-I.

Οι ενδείξεις ότι η λεπτίνη μπορεί να παίζει ρόλο στην έναρξη της εφηβείας είναι πολλές. Προέρχονται κυρίως από την παρατήρηση ότι τα *ob/ob* και *db/db* ποντίκια είναι υπογόνιμα και αποτυγχάνουν να φτάσουν στη φυσιολογική σεξουαλική ωρίμανση, λόγω των μεταβολών στη λειτουργία του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση¹⁰³. Έχει γίνει επίσης μεγάλη συζήτηση γύρω από τις παθοφυσιολογικές επιδράσεις της λεπτίνης στην έναρξη της εφηβείας. Είναι δύσκολο όμως να συσχετιστούν οι σύνθετοι μηχανισμοί της εφηβείας με τις τροποποιήσεις που προκαλεί ένα απλό σήμα όπως είναι η λεπτίνη.

Η στέρηση τροφής καθυστερεί την έναρξη της εφηβείας, ενώ η επαναχορήγηση τροφής καταργεί αυτή την καθυστέρηση^{104,105}. Επιπλέον, γενετικά μοντέλα τρωκτικών και ανθρώπων με αντίσταση στη λεπτίνη, αποτυγχάνουν να μπουν στην εφηβεία και η χορήγηση λεπτίνης μπορεί να προκαλέσει την κατά ώσεις έκκριση των γοναδοτροπινών, η οποία είναι χαρακτηριστική για την έναρξη της εφηβείας¹⁰⁶. Στο θηλυκό διαγονιδιακό λεπτόσωμο (*transgenic skinny*) ποντίκι, το οποίο είναι ένα *in vivo* μοντέλο χρόνιας υπερλεπτιναιμίας με απουσία λιπώδη ιστού, η εφηβεία έρχεται πολύ πρόωρα¹⁰⁷.

Τα στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις της χορήγησης λεπτίνης στην έναρξη της εφηβείας είναι διφορούμενα. Έχει αποδειχθεί ότι η χορήγηση λεπτίνης εντός των κοιλιών του εγκεφάλου αποτρέπει την καθυστέρηση της διάνοιξης του κόλπου που προκαλεί στους αρουραίους η στέρηση τροφής¹⁰⁸. Αντίθετα, έχει βρεθεί ότι τα τεχνητά αυξημένα επίπεδα λεπτίνης δεν επαρκούν για να εμποδίσουν την καθυστέρηση της έναρξης της εφηβείας που προκαλεί η στέρηση τροφής¹⁰⁹. Κατά συνέπεια, το ερώτημα που δημιουργείται είναι εάν η λεπτίνη μπορεί να αποτελεί «επιτρεπτικό παράγοντα» (τονικός μεσολαβητής), του οποίου οι συγκεντρώσεις πάνω από ένα ορισμένο όριο απαιτούνται για την έναρξη της εφηβείας, ή έναν

«ωθητικό παράγοντα» (φασικός μεσολαβητής), ο οποίος καθορίζει την έναρξη της εφηβείας, μέσω της συγκέντρωσής του στο πλάσμα την κατάλληλη στιγμή της ανάπτυξης του οργανισμού (σχήμα 6).

• *Ο ρόλος της λεπτίνης στην ανάπτυξη του εμβρύου*

Εδώ και μια δεκαετία περίπου, έχει διαπιστωθεί με ανοσολογικές μεθόδους ότι η λεπτίνη και οι STAT3 πρωτεΐνες ανευρίσκονται στα ωάρια των ποντικών και των ανθρώπων¹¹⁰. Επίσης, διαπιστώθηκε ότι και η κατανομή τους στα κύτταρα των εμβρύων πριν αυτά εμφυτευτούν είναι διαφορετική¹¹⁰. Η μελέτη αυτή κατέδειξε ότι η λεπτίνη και οι STAT3 βρίσκονται σε διαφορετικά σημεία των βλαστομεριδίων μετά την πρώτη κυτταρική διαίρεση. Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι στο στάδιο του μοριδίου οι δύο αυτές πρωτεΐνες έχουν έναν ιδιαίτερο τρόπο έκφρασης. Συγκεκριμένα, στο στάδιο αυτό τα εσωτερικά βλαστομερίδια περιέχουν μικρή ποσότητα λεπτίνης/STAT3, ενώ τα εξωτερικά κύτταρα αποτελούνται από κύτταρα που είναι πλούσια, αλλά και από κύτταρα φτωχά σε λεπτίνη/STAT3. Τα ευρήματα αυτά διαπιστώθηκαν και στο στάδιο της εκκολαπτόμενης (hatched) βλαστοκύστης, όπου κύτταρα φτωχά σε λεπτίνη/STAT3 βρίσκονται στην εσωτερική μάζα κυττάρων, ενώ κύτταρα πλούσια και φτωχά, έχει δείχθει ότι ανευρίσκονται στην τροφοβλάστη¹¹⁰. Αυτή η ειδική κατανομή υποδηλώνει, ότι οι πρωτεΐνες αυτές μπορεί να αποτελούν δείκτες του μελλοντικού πόλου του ζώου, ο οποίος μπορεί να είναι ήδη καθορισμένος από το στάδιο του ωαρίου. Παρά την απουσία mRNA λεπτίνης στα ώρια ωάρια ποντικών¹¹¹, τα προαναφερόμενα ευρήματα οδήγησαν στην υπόθεση ότι η λεπτίνη προήλθε από εξωγενείς πηγές και μπορεί να μεταφέρθηκε μέσα στο ωάριο μέσω ενός άγνωστου ακόμη μηχανισμού. Νεότερες μελέτες για την κυτταρική κατανομή της β υποομάδας της ανθρώπινης χοριονικής γοναδοτροπίνης (β-hCG) στα ανθρώπινα έμβρυα πριν την εμφύτευσή τους, έδειξαν ότι η έκφρασή της είναι περιορισμένη σε ορισμένα κύτταρα¹¹². Από τη στιγμή που η λεπτίνη υποκινεί την έκκριση της HCG από τα κυτταροτροφοβλαστικά κύτταρα¹¹³, δεν θα αποτελούσε έκπληξη η ανακάλυψη ότι τα θετικά στις λεπτίνη/STAT3 κύτταρα των προεμφυτευτικών εμβρύων θα μπορούσαν να εκφράζουν επίσης και τη β-hCG. Έτσι, αυτή η πρώιμη διαφοροποίηση των βλαστομεριδίων σε εξωτερικά κύτταρα τροφοεξωδέρματος και εσωτερική μάζα κυττάρων μπορεί να σχετίζεται με την ενδοκυττάρια έκφραση της λεπτίνης/STAT3 και της β-hCG μαζί με άλλες πρωτεΐνες.

Ένα άλλο σημαντικό εύρημα ήταν η ανακάλυψη του υποδοχέα της λεπτίνης στα ωάρια ποντικών που βρίσκονται στο στάδιο της μετάφασης II και η ικανότητα της ανασυνδυασμένης λεπτίνης να αυξάνει

τη φωσφορυλίωση της τυροσίνης των STAT3 σε αυτό τον τύπο ωαρίων¹¹⁴. Το εύρημα αυτό, κατά το οποίο η STAT3 φαίνεται να παίζει ένα σημαντικό ρόλο στο στάδιο της πρώιμης εμφύτευσης του εμβρύου, προκάλεσε τη διενέργεια μιας μελέτης¹¹⁵ που έδειχνε ότι τα έμβρυα με ανεπάρκεια της STAT3 μπορούσαν να αναπτυχθούν μέχρι την 6^η ημέρα. Εντούτοις, σύμφωνα με άλλες μελέτες¹¹⁰ αυτή η αντίφαση μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η STAT3 πρωτεΐνη «ζει» για μεγάλο χρονικό διάστημα, είναι παρούσα στα ωάρια και είναι μητρικής προέλευσης, δεδομένου ότι τα STAT3^{-/-} έμβρυα προέρχονται από STAT3^{+/-} γονείς. Μερικά χρόνια αργότερα, περαιτέρω έρευνες διαφώτισαν τον τρόπο που η λεπτίνη βοηθάει την ανάπτυξη των προεμφυτευτικών εμβρύων ποντικών *in vitro*¹¹⁶. Τα δεδομένα που αποκτήθηκαν από τη μελέτη αυτή, έδειξαν ότι η προσθήκη λεπτίνης στα έμβρυα ποντικών ευνόησε την ανάπτυξη των εμβρύων από το στάδιο των 2 κυττάρων στο στάδιο της βλαστοκύστης με ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Επιπρόσθετα, αναφέρθηκε ότι η λεπτίνη αύξησε το συνολικό αριθμό κυττάρων της βλαστοκύστης¹¹⁶. Η αύξηση αυτή παρατηρήθηκε και στην εσωτερική μάζα κυττάρων της βλαστοκύστης και στα κύτταρα του τροφοεξωδέρματος, αν και αυτή η επίδραση ήταν σημαντικά ισχυρότερη στο τελευταίο. Εντούτοις, δύο σχετικά πρόσφατες μελέτες αναίρεσαν αυτά τα ευρήματα. Στην πρώτη, η προσθήκη λεπτίνης όχι μόνο μείωσε την ανάπτυξη των εμβρύων ποντικών στο στάδιο των 2 κυττάρων, αλλά προκάλεσε και αύξηση της συχνότητας της απόπτωσης στα εν λόγω έμβρυα¹¹⁷. Στη δεύτερη από τις προαναφερθείσες μελέτες η εξέταση των επιδράσεων της λεπτίνης στα ωάρια και στην ανάπτυξη των εμβρύων των ποντικών έδειξε ότι η λεπτίνη δεν είχε καμία επίδραση στην ωρίμανση των ωαρίων και στην ανάπτυξη των προεμφυτευτικών εμβρύων¹¹⁸. Οι αποκλίσεις αυτές μπορούν να αποδοθούν στη χρήση διαφορετικών μεθοδολογιών, όπως είναι το είδος των ποντικών, τα καλλιεργητικά υλικά των εμβρύων, ο τρόπος βαθμολογίας της ανάπτυξης των εμβρύων και οι συγκεντρώσεις της εξωγενούς λεπτίνης. Κατά συνέπεια, οι πειραματικές συνθήκες μπορεί να είναι σημαντικές στην αξιολόγηση του ρόλου της λεπτίνης στην ανάπτυξη των προεμφυτευτικών εμβρύων και απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για να επικυρώσουν αυτά τα αποτελέσματα.

Οποιαδήποτε δράση της λεπτίνης στο έμβρυο πραγματοποιείται μέσω του υποδοχέα της. Έχοντας ως αξίωμα το γεγονός αυτό, ανιχνεύθηκαν δύο ισομορφές του υποδοχέα της λεπτίνης που εκφράζονται στο πρώιμο προεμφυτευτικό στάδιο ανάπτυξης του εμβρύου ποντικού¹¹⁶. Μία από αυτές ήταν ο λειτουργικός υποδοχέας της, ο OB-Rb. Πρόσφατα τα ίδια ευρήματα διαπιστώθηκαν και στα ανθρώπινα έμβρυα⁷².

Μία πολύ ενδιαφέρουσα και αναπάντεχη ανακάλυψη ήταν ότι το mRNA της λεπτίνης ανευρίσκεται μόνο στο στάδιο της βλαστοκύστης στα ποντίκια αλλά και στους ανθρώπους^{72,116}. Αυτά τα αποτελέσματα έδωσαν την ιδέα ότι η λεπτίνη που βρίσκεται στα ωάρια και στα πρώτα στάδια ανάπτυξης των εμβρύων των ανθρώπων και των ποντικών προέρχεται από εξωγενείς πηγές⁷². Επιπλέον, ανακαλύφθηκε ότι οι καλλιεργημένες ανθρώπινες βλαστοκύστες εκκρίνουν υψηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης από ότι τα έμβρυα που προέρχονται μετά από αυτόματη σύλληψη, υποδηλώνοντας ότι το μόριο αυτό μπορεί να αποτελεί δείκτη μεταβλητότητας. Ακόμη, είναι πιθανό η λεπτίνη που εκκρίνεται από τα εμβρυϊκά κύτταρα, να αλληλεπιδρά μέσω του συμπλόκου με τον υποδοχέα της, με τους υποδοχείς της στα κύτταρα του ενδομητρίου και να ρυθμίζει με τον τρόπο αυτό διάφορες βιολογικές δράσεις. Κατ' αυτό τον τρόπο, έχει καταδειχθεί ότι η παρουσία της ανθρώπινης βλαστοκύστης δεν αυξάνει την έκφραση του OB-RL και του διαλυτού υποδοχέα της λεπτίνης σε καλλιέργειες επιθηλιακών κυττάρων ενδομητρίου⁷². Τέλος, άλλες πιθανές δράσεις της αλληλεπίδρασης του συμπλόκου λεπτίνης – υποδοχέα πρέπει ακόμη να διερευνηθούν.

• *Ο ρόλος της λεπτίνης στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου*

Είναι αποδεκτό, εδώ και καιρό, ότι μεταξύ του ενδομητρίου και του εμβρύου υπάρχει ένας μοριακός διάλογος, ο οποίος είναι απαραίτητος για την εμφύτευση του εμβρύου στον άνθρωπο. Αυτές οι μοριακές αλληλεπιδράσεις φαίνεται να λαμβάνουν χώρα στο επιθήλιο του ενδομητρίου^{119,120}. Αν και η ανθρώπινη βλαστοκύστη δε ρυθμίζει την έκφραση του mRNA του υποδοχέα της λεπτίνης⁷², η πιθανότητα να λαμβάνουν χώρα άλλες δράσεις, όπως είναι η ρύθμιση γονιδίων που σχετίζονται με τη σύνδεση του εμβρύου στο ενδομήτριο διαμέσου της ενεργοποίησης του υποδοχέα της λεπτίνης, δεν πρέπει να αποκλειστεί¹²¹. Σύμφωνα με αυτό είναι και το γεγονός ότι η λεπτίνη εμπλέκεται ενεργικά στην ενεργοποίηση της αγγειογένεσης και της διαπερατότητας των αγγείων μαζί με τις FGF-2 και VEGF¹²². In vitro μελέτες έδειξαν επίσης ότι η λεπτίνη αυξάνει την έκφραση της MMP-2 μεταλλοπρωτεϊνάσης, καθώς και τη δραστηριότητα της MMP-9 μεταλλοπρωτεϊνάσης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο¹²³. Η αγγειογένεση και η έκφραση των μεταλλοπρωτεϊνών είναι απαραίτητες για την επιτυχία της εμφύτευσης.

Πριν αρκετά χρόνια δημοσιεύθηκε μια μελέτη που έδειχνε ότι η έλλειψη λεπτίνης δεν απέτρεψε την εμφύτευση και την ανάπτυξη του εμβρύου¹²⁴. Η μελέτη περιελάμβανε ζευγάρια ob/ob ποντικών που προηγουμένως είχαν θεραπευθεί με ανασυνδυασμένη λεπτίνη και ακολούθως η θεραπεία διακοπτόταν σε

διαφορετικά στάδια της εγκυμοσύνης. Μια παρόμοια τακτική εφαρμόστηκε αργότερα σε μία άλλη μελέτη, η οποία όμως έδειξε τα αντίθετα αποτελέσματα από την προηγούμενη¹²⁵. Στη μελέτη αυτή όμως χρησιμοποιήθηκε μικρή δόση ανασυνδυασμένης λεπτίνης (5 αντί 50mg/kg). Η χρήση πολύ υψηλής δόσης λεπτίνης στην πρώτη μελέτη προτάθηκε από τους συγγραφείς της δεύτερης μελέτης, ως η εξήγηση των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων των δύο μελετών. Θεωρήθηκε με επιφύλαξη ότι υπάρχει η πιθανότητα να παρέμειναν κάποια υπολείμματα λεπτίνης στις μητέρες, τα οποία ήταν επαρκή για να επιτρέψουν την εμφύτευση. Τα συμπεράσματα και των δύο μελετών συνέκλιναν στο γεγονός ότι η λεπτίνη δεν είναι απαραίτητη για να προχωρήσει η εγκυμοσύνη, αφού προηγουμένως επιτευχθεί η εμφύτευση.

• *Η λεπτίνη στην εγκυμοσύνη και στη γαλουχία*

Τα επίπεδα λεπτίνης σε υγιείς γυναίκες κυμαίνονται μεταξύ 5ng/ml και 50ng/ml¹²⁶. Ύστερα από τη σύλληψη, τα επίπεδα αυτά ρυθμίζονται προς τα πάνω έως την 5^η-6^η εβδομάδα της κύησης¹²⁷ και αυξάνονται πάρα πολύ μέχρι το τέλος της εγκυμοσύνης, κυρίως στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο^{79,128,129,130}. Ακολούθως πέφτουν γρήγορα μετά τον τοκετό. Το ενδιαφέρον, όμως, είναι ότι τα αυξημένα επίπεδα λεπτίνης δεν μπορούν να αποδοθούν μόνο στο αυξημένο βάρος των εγκύων κατά τη διάρκεια της κύησης και στο συνακόλουθο αυξημένο BMI^{128,130}. Έχει αποδειχθεί ακόμη, ότι η λεπτίνη παράγεται και από τον πλακούντα¹³¹, καθώς επίσης ότι και το βάρος του πλακούντα έχει στενή συσχέτιση με τα επίπεδα της λεπτίνης στον ομφάλιο λώρο¹³². Κατά συνέπεια, η λεπτίνη του πλακούντα συμβάλλει στην αύξηση της συγκέντρωσης της λεπτίνης στο μητρικό ορό, ακόμα κι αν δεν είναι γνωστό μέχρι ποιο σημείο. Εκτός αυτού, η αύξηση της λεπτίνης είναι το αποτέλεσμα και άλλων παραγόντων, οι οποίοι περιλαμβάνουν την έκκριση της παραγόμενης από τον πλακούντα λεπτίνης^{133,134} και της διαλυτής ισομορφής του υποδοχέα της (Ob-Re) στη μητρική κυκλοφορία¹³⁵, όπως επίσης και τις αλλαγές στα επίπεδα των ορμονών που μπορούν να προκαλέσουν την έκκριση λεπτίνης (ινσουλίνη, οιστρογόνα και hCG)¹³⁶.

Η υπερλεπτιναιμία, που προκαλείται κατά την εγκυμοσύνη, δεν έχει σχέση με την ελάττωση της λήψης τροφής ή με την αύξηση των ενεργειακών δαπανών¹³⁷. Η αιτία αυτής της αύξησης της λεπτίνης δεν έχει γίνει ακόμη απόλυτα κατανοητή. Επιπλέον, το γεγονός ότι ο πλακούντας συνθέτει λεπτίνη και εκκρίνει τους υποδοχείς της⁷⁹, στηρίζει την άποψη ότι η λεπτίνη που παράγεται από τον πλακούντα μπορεί να διαδραματίζει παρακρινικό ή/και αυτοκρινικό ρόλο στην πλακουντο-εμβρυϊκή φυσιολογία.

Τα επίπεδα της λεπτίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου αυξάνουν σημαντικά ύστερα από την 34^η

εβδομάδα της κύησης¹³⁸. Υπάρχει επίσης σημαντική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της λεπτίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου και του δείκτη νεογνικής ανάπτυξης (neonatal ponderal index)^{139,140}. Αυτές, καθώς και άλλες παρατηρήσεις, δείχνουν ότι η παραγόμενη από τον πλακούντα λεπτίνη μπορεί να δρα ως σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης του εμβρύου ή και να αποτελεί σήμα της ενεργειακής κατάστασης μεταξύ της μητέρας και του εμβρύου^{5,141,142}. Πράγματι, έμβρυα με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης έχουν σημαντικά χαμηλότερες συγκεντρώσεις λεπτίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου απ' ό,τι φυσιολογικά έμβρυα στο τέλος της κύησης^{143,144,145}. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι ο λιπώδης ιστός των εμβρύων είναι η κύρια πηγή λεπτίνης στο αίμα του ομφάλιου λώρου¹⁴⁶. Εντούτοις, οι συγκεντρώσεις λεπτίνης στον ορό της μητέρας είναι μεγαλύτερες όταν κυοφορείται έμβρυο με ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης¹⁴⁵. Αυτή η αύξηση μπορεί να οφείλεται σε εγγενείς μηχανισμούς του πλακούντα, οι μικροί δηλαδή πλακούντες παράγουν περισσότερη λεπτίνη ως αντιτάξιμο στην πρόωμη υποξία. Τέλος, μια πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα λεπτίνης στο αμνιακό υγρό γυναικών με προεκλαμψία. Τα επίπεδα αυτά, όμως, ελαττώθηκαν με την πρόοδο της εγκυμοσύνης¹⁴⁷.

Η πτώση των επιπέδων της λεπτίνης που πραγματοποιείται ύστερα από τον τοκετό μπορεί να παίζει ρόλο στην ελάττωση της γονιμότητας κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΕΠΤΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

• Ο ρόλος της λεπτίνης στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) είναι μια ετερογενής νοσολογική οντότητα που χαρακτηρίζεται από διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου και υπερανδρογοναιμία. Συνοδεύεται συχνά από μεταβολικές διαταραχές, όπως είναι η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη και από ένα παθολογικό τρόπο έκκρισης της GnRH, ο οποίος οδηγεί σε αυξημένο λόγο LH/FSH. Παρά τα στοιχεία που δείχνουν ότι η λεπτίνη μπορεί να ρυθμίζει κατά κάποιο τρόπο την έκκριση των γοναδοτροπινών, κάποιος συγκεκριμένος ρόλος της λεπτίνης στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου των πολυκυστικών ωοθηκών δεν έχει βρεθεί ακόμη. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό γυναικών που πάσχουν από PCOS δεν διαφέρουν από εκείνα των υγιών γυναικών μαρτύρων παρόμοιας ηλικίας και βάρους^{148,149}. Επιπλέον, η θεραπεία με αντιανδρογόνα, οιστρογόνα και ευαισθητοποιητές ινσουλίνης δεν έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τα επίπεδα της λεπτίνης του

ορού στους ανθρώπους^{148,150}.

• Ο ρόλος της λεπτίνης στις διατροφικές διαταραχές

Πολλά στοιχεία δείχνουν, ότι στις μεταβολές του αναπαραγωγικού άξονα που προκαλούνται από τον υποσιτισμό, η λεπτίνη και η πείνα είναι οι κύριοι μεσολαβητές. Σε μια πρωτοποριακή μελέτη, που διενεργήθηκε σε ποντίκια, βρέθηκε ότι η παρεμπόδιση της πτώσης των επιπέδων της λεπτίνης, που προκαλείται από τον υποσιτισμό, με την εξωγενή χορήγηση λεπτίνης άμβλυνε ουσιαστικά και τις αλλαγές που παρατηρούνται στις γονάδες των αρσενικών¹⁵¹. Επίσης, εμπόδισε την καθυστέρηση της ωοθυλακιωρρηξίας που προκαλείται από τον υποσιτισμό στα θηλυκά¹⁵¹. Σε άλλες μελέτες σε πρωτεύοντα έχει αποδειχθεί ότι η ενδοφλέβια χορήγηση λεπτίνης σε αρσενικούς πιθήκους *rhesus*, που βρίσκονται σε κατάσταση νηστείας, διατηρεί την κατά ώσεις έκκριση της LH³². Με τον τρόπο αυτό καταδεικνύεται η δυνατότητα της λεπτίνης να αίρει τις ανασταλτικές επιδράσεις της νηστείας στην έκκριση των γοναδοτροπινών. Επιπλέον, σε πειράματα σχεδιασμένα να μιμούνται την πτώση της λεπτίνης κατά τη διάρκεια της νηστείας (χορηγήθηκε αντιορός λεπτίνης στις πλάγιες κοιλίες φυσιολογικών σιτισμένων αρουραίων), παρατηρήθηκε ελάττωση της κατά ώσεις έκκρισης της LH και παύση της κυκλικότητας του οίστρου¹⁵². Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η λεπτίνη ασκεί μια τονική ευοδωτική δράση σε κεντρικά νευρικά δίκτυα, τα οποία ρυθμίζουν την έκκριση των γοναδοτροπινών από την υπόφυση. Εντούτοις, η χορήγηση λεπτίνης σε ζώα που στερούνται την τροφή τους δεν μπορεί να υπερνικήσει την καταστολή της σεξουαλικής τους συμπεριφοράς¹⁵³.

Ο σοβαρός υποσιτισμός που παρατηρείται σε περιπτώσεις ασθενών με νευρογενή ανορεξία (NA), σχετίζεται άμεσα με πολύ χαμηλά επίπεδα λεπτίνης στο πλάσμα και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, καθώς και με χαμηλά επίπεδα γοναδοτροπινών, οι οποίες εκκρίνονται χωρίς ώσεις¹⁵⁴. Με τον τρόπο αυτό επέρχονται αλλαγές στη λειτουργία του εμμηνορρυσιακού κύκλου και αμηνόρροια¹⁵⁴. Τιμές λεπτίνης χαμηλότερες του 1.85ng/ml βρέθηκε να σχετίζονται με αμηνόρροια σε ελλιποβαρείς γυναίκες με προβλήματα διατροφής¹⁵⁵. Επιπλέον, η επανεμφάνιση της περιόδου τους σχετίζεται με επίπεδα λεπτίνης μεγαλύτερα από αυτό το όριο¹⁵⁵. Εντούτοις, σε ελλιποβαρείς ασθενείς, η γρήγορη αύξηση των επιπέδων της λεπτίνης πλάσματος με αύξηση του σωματικού βάρους δεν συνοδεύεται άμεσα με την εμφάνιση της εμμήνου ρύσεως. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι η επανέναρξη της φυσιολογικής λειτουργίας του εμμηνορρυσιακού κύκλου μπορεί να εξαρτάται και από πρόσθετους παράγοντες, όπως είναι ο άξονας GH-IGF-I¹⁵⁶. Οι παρατηρήσεις αυτές έδειξαν ότι τιμές της λεπτίνης πάνω από ένα ορισμένο κατώτατο όριο μπορεί να είναι αναγκαίες,

όχι όμως επαρκείς, για την επανεμφάνιση της εμμήνου ρύσεως στις ασθενείς με νευρογενή ανορεξία.

Η νευρογενής βουλιμία (NB) αντιπροσωπεύει το άλλο άκρο του φάσματος των διαταραχών της διατροφής. Στην πάθηση αυτή, το βάρος του σώματος τείνει να διατηρηθεί στα φυσιολογικά επίπεδα, παρά τη συνεχή και υπερβολική λήψη τροφής. Οι ασθενείς με NB έχουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα λεπτίνης ορού, συγκρινόμενα με υγιείς μάρτυρες της ίδιας ηλικίας και του ίδιου σωματικού βάρους^{157,158}. Τα επίπεδα αυτά παραμένουν χαμηλά, ακόμη και στις περιόδους που οι ασθενείς είναι απαλλαγμένοι από τα συμπτώματα της NB¹⁵⁷, αλλά δεν είναι τόσο χαμηλά στη NB όσο στη ΝΑ. Οι διαταραχές του εμμηνορρυσιακού κύκλου στις περιπτώσεις αυτές έχουν μελετηθεί λιγότερο, αλλά φαίνεται να εμφανίζονται σπανιότερα απ' ό,τι στη ΝΑ και είναι συνήθως υποθαλαμικής προέλευσης¹⁵⁹.

Οι επιδράσεις της λεπτίνης στην αναπαραγωγή περιλαμβάνουν και τον ενδοκυττάριο μεταβολισμό, ο οποίος εξαρτάται από τα περιφερικά ενεργειακά αποθέματα του οργανισμού. Έτσι, σε ινδικά χοιρίδια που υποβάλλονται σε νηστεία και θεραπεύονται με 2-δεοξυγλυκόζη (ένας ανταγωνιστικός αναστολέας του μεταβολισμού της γλυκόζης), η χορήγηση λεπτίνης οδήγησε μερικώς μόνο στην επανεμφάνιση της κυκλικότητας του οίστρου^{160,161}. Κατά συνέπεια, φαίνεται ότι η λεπτίνη μπορεί να μην είναι ικανή να προκαλέσει την επανέναρξη της έκκρισης των γοναδοτροπινών όταν ο ήδη υπάρχων μεταβολικός κίνδυνος επιβαρύνεται και από την ελάττωση των περιφερικών ενεργειακών αποθεμάτων. Έτσι, οι κεντρικές δράσεις της λεπτίνης στην αναπαραγωγική ικανότητα μπορεί να συνδυάζονται με τη δράση και άλλων μεταβολικών σημάτων, όπως για παράδειγμα η διαθεσιμότητα της γλυκόζης, για να ρυθμίσουν τη δραστηριότητα των GnRH νευρώνων¹⁶².

• Ο ρόλος της λεπτίνης στην αμηνόρροια της άσκησης

Μια άλλη ομάδα γυναικών, στις οποίες συνήθως εμφανίζεται υποθαλαμική αμηνόρροια, είναι οι αθλήτριες που ασκούνται επίπονα και πολύ έντονα. Η αμηνόρροια των γυναικών αυτών είναι το αποτέλεσμα της καταστολής της κατά ώσεις έκκρισης της GnRH, η οποία οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων. Πρωταθλήτριες με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης ορού, συγκρινόμενες με μάρτυρες της ίδιας ηλικίας και εκατοστιαίας μάζας λίπους^{163,164} έχουν καθυστερημένη εμμηναρχή, καθώς και καθυστερημένη ωρίμανση των οστών. Έχει προταθεί ότι οι διαταραχές της γονιμότητας στις γυναίκες με αμηνόρροια της άσκησης μπορεί να σχετίζονται με αρνητική ενεργειακή ισορροπία¹⁶⁵. Το γεγονός ότι οι αμηνόρροϊκές αθλήτριες έχουν επίσης σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα λεπτίνης¹⁶⁶ και μια εντυπωσιακή απουσία του φυσιο-

λογικού νυχθήμερου ρυθμού έκκρισης της λεπτίνης, ο οποίος είναι παρών στις αθλήτριες με κανονική έμμηνο ρύση¹⁶⁷, έχει προταθεί ότι τα χαμηλά επίπεδα της λεπτίνης μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση αμηνόρροιας στις αθλήτριες αυτές.

• Ο ρόλος της λεπτίνης στην υπογονιμότητα που σχετίζεται με την παχυσαρκία

Η ύπαρξη ενός ζωικού προτύπου, με μια ομόζυγη μετάλλαξη του ob γονιδίου, αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για τη μελέτη των βιοχημικών μηνυμάτων μεταξύ των αποθηκών λίπους και του αναπαραγωγικού άξονα. Το ob/ob ποντίκι είναι υπογόνιμο και έχει πολύ μειωμένη σπερματογένεση, ενδεχομένως λόγω ανεπάρκειας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση και ελάττωσης των επιπέδων των στεροειδών ορμονών¹⁶⁸. Η χορήγηση λεπτίνης στα ob/ob ποντίκια οδηγεί στην αύξηση του βάρους της μήτρας και των ωοθηκών στα θηλυκά και των σπερματοδόχων κύστεων και των όρχεων στα αρσενικά, ενώ συγχρόνως αποκαθιστά τη γονιμότητα και στα δύο φύλα^{169,170}. Αντίθετα, ο περιορισμός των θερμίδων δεν αποκαθιστά τη γονιμότητα των ob/ob ποντικών. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η παχυσαρκία αυτή κάθε αυτή δεν προκαλεί υπογονιμότητα σε περιπτώσεις αντίστασης στη λεπτίνη, αλλά ότι η ίδια η λεπτίνη σχετίζεται άμεσα με τις τροποποιήσεις της αναπαραγωγικής ικανότητας¹⁶⁹.

Μια μετάλλαξη του db γονιδίου, του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της λεπτίνης (Ob-R), έχει ως αποτέλεσμα, όπως προαναφέρθηκε, τη σύνθεση ενός μη λειτουργικού υποδοχέα λεπτίνης⁷. Το db/db ποντίκι εμφανίζει αλλαγές στην αναπαραγωγική λειτουργία, παρόμοιες με αυτές που εμφανίζονται στο ob/ob ποντίκι, αλλά η θεραπεία με λεπτίνη αδυνατεί να τροποποιήσει την όρεξη και να αποκαταστήσει τη γονιμότητα. Αυτό συμβαίνει επειδή η βλάβη είναι στο επίπεδο του υποδοχέα. Σε ενήλικους ασθενείς, οι ομόζυγες μεταλλάξεις του db γονιδίου έχουν ως αποτέλεσμα την πρόωμη εμφάνιση της παχυσαρκίας, την αποτυχία έναρξης της εφηβείας, την πρωτοπαθή αμηνόρροια στα κορίτσια και την εμφάνιση των κλινικών χαρακτηριστικών του υπογοναδισμού στα αγόρια (μη εμφάνιση γενίου, τριχών εφηβαίου και μασχάλων, καθώς και μικρό πέος με μικρούς όρχεις). Αυτές οι κλινικές εκδηλώσεις συνοδεύονται από προεφηβικού τύπου απάντηση των γοναδοτροπινών στην GnRH¹⁷¹.

Η θεραπεία για 12 μήνες με ανασυνδυασμένη λεπτίνη ενός 9χρονου ασθενή με συγγενή ανεπάρκεια λεπτίνης, οδήγησε σε σημαντική μείωση του βάρους, καθώς και της μάζας του λίπους του, ενώ εμφανίστηκε και η νυχτερινή, κατά ώσεις, έκκριση των γονα-

δοτροφινών, η οποία είναι χαρακτηριστική της έναρξης της εφηβείας¹⁰⁶. Παρόμοια, έχουν περιγραφεί γυναίκες ασθενείς που είναι ομόζυγες ως προς μια μετάλλαξη του db γονιδίου, μετάλλαξη η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη σύνθεση υποδοχέα λεπτίνης χωρίς το ενδοκυτταρικό και το διαμεμβρανικό τμήμα του. Αυτές οι ασθενείς δεν εμφανίζουν εφηβεία, έχουν υποπλαστικούς μαστούς, αραιό τρίχωμα εφηβαίου και αμηνόρροια. Επιπλέον, έχουν χαμηλά βασικά επίπεδα οιστραδιόλης, καθώς και χαμηλά επίπεδα ωχρινोटρόπου (LH) και ωθυλακιотρόπου (FSH) ορμόνης¹⁴³. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι το σήμα διαμέσου του Ob-R υποδοχέα είναι απαραίτητο για την έναρξη της εφηβείας στις γυναίκες¹⁷².

Η ύπαρξη, τέλος, ενός τροφικού με χρόνια υπερλεπτιναιμία, παρέχει νέα στοιχεία για το ρόλο της λεπτίνης στην αναπαραγωγή. Το τροφικό αυτό είναι το θηλυκό διαγονιδιακό λεπτόσωμο ποντίκι, τα χαρακτηριστικά του οποίου είναι η παντελής έλλειψη λιπώδη ιστού και τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης. Το τροφικό αυτό έχει γρήγορα επιταχυνόμενη εφηβεία και φυσιολογική γονιμότητα στις νεαρές ηλικίες, ακολουθούμενη από όψιμη έναρξη υποθαλαμικού υπογοναδισμού, ο οποίος χαρακτηρίζεται από παρατεταμένο οίστρο, ατροφικές ωθήκες και ελαττωμένη έκκριση ωθυλακιотρόπου και ωχρινотρόπου ορμόνης¹⁰⁷.

Η υπερλεπτιναιμία in vivo φαίνεται να διευκολύνει την έναρξη της εφηβείας, αλλά εάν παραμένει χρόνια μπορεί να προκαλέσει απευαισθητοποίηση (down-regulation) των υποδοχέων της λεπτίνης στις περιοχές του κεντρικού νευρικού συστήματος που ρυθμίζουν την αναπαραγωγική λειτουργία. Κατά συνέπεια, είναι πιθανό να υπάρχουν πολλαπλές περιοχές για δράση της λεπτίνης και διαφορετικά κατώτατα όρια συγκέντρωσης για τις διάφορες επιδράσεις της λεπτίνης στην αναπαραγωγή.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πολλά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η λεπτίνη είναι ο πιθανός σύνδεσμος ανάμεσα στη θρέψη και στη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος. Η δράση της είναι σημαντική και πολύπλοκη σε όλα τα επίπεδα του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες. Πολλές μελέτες και παρατηρήσεις έδειξαν ότι καταστάσεις όπως η ανεπάρκεια, η αντίσταση ή η υπερβολική έκθεση στη λεπτίνη συνδέονται με παθολογικές καταστάσεις της αναπαραγωγικής λειτουργίας. Επίσης, η λεπτίνη και ο υποδοχέας της φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου και στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου. Πρέπει, όμως, να γίνουν και άλλες μελέτες, για να διευκρινιστούν όλες οι

λεπτομέρειες των δράσεων και αλληλεπιδράσεων της λεπτίνης και να υπάρξουν αποτελεσματικότερες θεραπευτικές επιλογές για όλες τις παθολογικές καταστάσεις της αναπαραγωγικής λειτουργίας στις οποίες εμπλέκεται η λεπτίνη.

Summary

Drizis E, Panidis D, Prapas I

The role of leptin in fertility

Helen Obstet Gynecol 19(4):384-404, 2007

Leptin is a small pleiotrophic peptide initially found to be secreted by adipose tissue, whose secretion has been tightly linked to food consumption, energy balance and body weight. Leptin has been implicated in the regulation of reproductive function, acting at the endocrine and paracrine levels as stimulator for hypophysis and hypothalamus and inhibitor for the gonads. More recently, leptin has been implicated in the regulation of endometrial, placental and breast function influencing the menstruation, the pregnancy and the lactation. It has been demonstrated that the leptin receptor and its functional long form isoform are expressed in the endometrium, becoming available at implantation in order to be activated by its ligand.

Leptin as a peripheral signal indicating the adequacy of nutritional status and energy balance in collaboration to gonadotropins and growth hormone may be involved in the process of puberty in humans.

All cases with low nutritional status (nutritional disorders, amenorrhea due to stress, functional hypothalamic amenorrhea) had lower than normal serum leptin levels while in cases with elevated amount of body fat or cases with PCOS the leptin levels were higher than normal in the serum or the follicular fluid. Consequently, leptin insufficiency or receptor's resistance to leptin may result in reproductive disorders.

Key words: *leptin, reproduction, hypothalamic-pituitary-gonadal axis.*

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature (Lond.)* 1994; 372:425-432.
2. Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM, et al. Leptin in reproduction. *Trends Endocr. Metabol* 2001; 12:65-72.
3. Ihle J. STATs: signal transducers and activators of transcription. *Cell* 1996; 84:331-334.
4. Watowich SS, Wu H, Socolovsky M, Klingmuller U, et al. Cytokine receptor signal transduction and the control of hematopoietic cell development. *Annu*

- Rev Cell Dev Biol 1996; 12:91-128.
5. Wauters M, Considine RV and Van Gaal LF. Human leptin: from an adipocyte hormone to an endocrine mediator. *Eur J Endocrinology* 2000; 143:293-311.
 6. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, et al. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98:1101-1106.
 7. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X, et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83:1263-1271.
 8. Glaum SR, Hara M, Bindokas VP, et al. Leptin, the obese gene product, rapidly modulates synaptic transmission in the hypothalamus. *Mol Pharmacol* 1996; 50:230-235.
 9. Zigman JM and Elmquist JK. Minireview: From Anorexia to Obesity-The Yin and Yang of Body Weight Control. *Endocrinology* 2003; 144:3749-3756.
 10. Maffei M, Halaas J and Ravussin E. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* 1995; 1:1155-1161.
 11. Houseknecht KL, Baile CA, Matteri RL and Spurlock ME. The biology of leptin: a review. *J Anim Sci* 1998; 76:405-420.
 12. Moschos S, Chan JL and Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77:433-444.
 13. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, et al. Plasma leptin in diabetic and insulin-treated diabetic and normal rats. *Metabolism* 1998; 47:84-591.
 14. Sliker LJ, Sloop KW, Surface PL, et al. Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem* 1996; 271:5301-5304.
 15. Wabitsch M, Jensen PB, Blum WF, et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes* 1996; 45:1435-1438.
 16. Wabitsch M, Blum WF, Muehe R, et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest* 1997; 100:808-813.
 17. Casabiell X, Pineiro V, Peino R, et al. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2149-2155.
 18. Baumann H, Morella KK, White DW, et al. The full length leptin receptor has signalling capabilities of interleukin 6-type receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93:8374-8378.
 19. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides* 1996; 17:305-311.
 20. Erickson JC, Hollipeter G and Palmiter RD. Attenuation of the obesity syndrome of ob/ob mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 1996; 274:1704-1707.
 21. Stephens TW, Basinski M, Bristow PK, et al. The role of neuropeptide Y in the antiobesity action of the obese gene product. *Nature* 1995; 377:530-532.
 22. Kalra SP, Dube MG, Pu S, et al. Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocrine Reviews* 1999; 20:68-100.
 23. Pelleymounter MA, Cullen MJ, Baker BM, et al. Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science (Wash DC)* 1995; 269:540-543.
 24. Sivitz WI, Walsh S, Morgan D, et al. Effects of leptin on insulin sensitivity in normal rats. *Endocrinology* 1997; 138:3395-3401.
 25. Shimabukuro M, Koyama K, Chen G, et al. Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:4637-4641.
 26. Glasow A, Haidan A, Hilbers U, et al. Expression of Ob receptor in normal human adrenals: differential regulation of adrenocortical and adrenomedullary function by leptin *J Clin Endocrin Metabol* 1998; 83:4459-4466.
 27. Takekoshi K, Motooka M, Isobe K, et al. Leptin directly stimulate catecholamine secretion and synthesis in cultured porcine adrenal medullary chromaffin cells. *Biochem. Biophys Res Commun* 1999; 261:426-431.
 28. Bornstein SR, Uhlmann K, Haidan A, et al. Evidence for a novel peripheral action of leptin as a metabolic signal to the adrenal gland. Leptin inhibits cortisol release directly. *Diabetes* 1997; 46:1235-1238.
 29. Pralong F, Roduit R, Waeber G, et al. Leptin inhibits directly glucocorticoid secretion by normal human and rat adrenal gland. *Endocrinology* 1998; 139:4264- 4268.
 30. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, et al. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:1023-1028.
 31. Magni P, Vettor P, Pagano C, et al. Expression of a leptin receptor in immortalized gonadotropin-releasing hormone-secreting neurons. *Endocrinology* 1999; 140:1581-1585.
 32. Finn PD, Cunningham MJ, Pau KY, et al. The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine re-

- productive axis of the monkey. *Endocrinology* 1998; 139:4652-4662.
33. Cunningham MJ, Clifton D, Kand Steiner RA. Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod* 1999; 60:216-222.
 34. Spanswick D, Smith MA, Groppi VE, et al. Leptin inhibits hypothalamic neurons by activation of ATP-sensitive potassium channels. *Nature* 1997; 390:521-525.
 35. Cowley MA, Smart JL, Rubinstein M, et al. Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature* 2001; 411:480-484.
 36. Ovesjo ML, Gamstedt M, Collin M and Meister B. GABAergic nature of hypothalamic leptin target neurones in the ventromedial arcuate nucleus. *J Neuroendocrinol* 2001; 13:505-516.
 37. Leranth C, MacLusky NJ, Shanabrough M and Naftolin F. Immunohistochemical evidence for synaptic connections between pro-opiomelanocortin-immunoreactive axons and LH-RH neurons in the preoptic area of the rat. *Brain Res* 1988; 449:167-176.
 38. Thind KK and Goldsmith PC. Infundibular gonadotropin-releasing hormone neurons are inhibited by direct opioid and autoregulatory synapses in juvenile monkeys. *Neuroendocrin* 1988; 47:203-216.
 39. Chen W-P, Witkin JW and Silverman A-J. Beta-Endorphin and gonadotropin-releasing hormone synaptic input to gonadotropin-releasing hormone neurosecretory cells in the male rat. *J Comp Neurol* 1989; 286:85-95.
 40. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, et al. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997; 46:2119-2123.
 41. Mizuno TM, Kleopoulos SP, Bergen HT, et al. Hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA is reduced by fasting and in ob/ob and db/db mice, but is stimulated by leptin. *Diabetes* 1998; 47:294-297.
 42. Kalra SP and Kalra PS. Nutritional infertility: the role of the interconnected hypothalamic neuropeptide Y-galanin-opioid network. *Front Neuroendocrinol* 1996; 17:371-401.
 43. McDonald JK. Role of neuropeptide Y in reproductive function. *Ann NY Acad Sci* 1990; 611:258-272.
 44. Catzeflis C, Pierroz DD, Rohner-Jeanrenaud F, et al. Neuropeptide Y administered chronically into the lateral ventricle profoundly inhibits both the gonadotropic and the somatotrophic axis in intact adult female rats. *Endocrinology* 1993; 132:224-234.
 45. Kristensen P. Hypothalamic CART is a new anorectic peptide regulated by leptin. *Nature* 1998; 393:72-76.
 46. Lebrethon MC. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. *Endocrinology* 2000; 141:1464-1469.
 47. Terasawa E. Cellular mechanism of pulsatile LHRH release. *Gen Comp Endocrinol* 1998; 112:283-95.
 48. Jin L, Burguera BG, Couce ME, et al. Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinology and Metabolism* 1999; 84:2903-2911.
 49. Iqbal J, Pompolo S, Considine RV and Clarke IJ. Localization of leptin receptor-like immunoreactivity in the corticotropes, somatotropes, and gonadotropes in the ovine anterior pituitary. *Endocrinology* 2000; 141:1515-20.
 50. Jin L, Zhang S, Burguera BG, et al. Leptin and leptin receptor expression in rat and mouse pituitary cells. *Endocrinology* 2000; 141:333-339.
 51. Korbonits M, Chitnis MM, Gueorguiev M, et al. Leptin in pituitary adenomas: a novel paracrine regulatory system. *Pituitary* 2001; 4:49-55.
 52. Zamorano PL, Mahesh VB, De Sevilla LM, et al. Expression and localization of the leptin receptor in endocrine and neuroendocrine tissues of the rat. *Neuroendocrin* 1997; 65:223-228.
 53. Fei H, Okano HJ, Li C, et al. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94:7001-7005.
 54. Karlsson C, Lindell K, Svensson E, et al. Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4144-4148.
 55. Spicer LJ and Francisco CC. The adipose gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology* 1997; 138:3374-3379.
 56. Spicer LJ and Francisco CC. Adipose gene product, leptin, inhibits bovine ovarian thecal cell steroidogenesis. *Biol Reprod* 1998; 58:207-212.
 57. Zachow R and Magoffin DA. Direct intra ovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997; 138:847-850.
 58. Agarwal SK, Vogel K, Weistman SR and Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1072-1076.

59. Huang HF, Wang B, Yang XF, et al. Nitric oxide mediates inhibitory effect of leptin on insulin-like growth factor I augmentation of 17beta-estradiol production in human granulosa cells. *Biol Reprod* 2005; 72:102–106.
60. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner GR, et al. The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology* 2000; 141:1971–1976.
61. Mantzoros CS, Cramer DW, Liberman RF and Barbieri RL. Predictive value of serum and follicular fluid leptin concentrations during assisted reproductive cycles in normal women and in women with the polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2000; 15:539–544.
62. Δριζης Ε. Επίπεδα λεπτίνης στον ορό γυναικών που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Διδακτορική διατριβή. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης Ιούνιος 2005.
63. Hoggard N, Mercer JG, Rayner DV, et al. Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232:383–387.
64. Banks WA, McLay RN, Kastin AJ, et al. Passage of leptin across the blood–testis barrier. *Am J Physiol* 1999; 276:E1099–E1104.
65. Caprio M, Isidori AM, Carta AR, et al. Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology* 1999; 140:4939–4947.
66. Gnessi L, Fabbri A and Spera G. Gonadal peptides as mediators of development and functional control of the testis: an integrated system with hormones and environment. *Endocr Rev* 1997; 18:541–609.
67. Tchernof A, Despres JP, Dupont A, et al. Reduced testosterone and adrenal C19 steroid levels in obese men. *Diabetes Care* 1995; 18:292–9.
68. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Plasma free and non-SHBG-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:929–931.
69. Vettor R, De Pergola G, Pagano C, et al. Gender differences in serum leptin in obese people: relationship with testosterone, body fat distribution and insulin sensitivity. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:1016–1024.
70. Isidori AM, Caprio M, Strolo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgens levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3673–3680.
71. Cervero A, Horcajadas JA, Dominguez F, et al. Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reprod Biomed Online* 2005; 10:217–223.
72. Cervero A, Horcajadas JA, Martin J, et al. The leptin system during human endometrial receptivity and preimplantation development. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2442–2451.
73. Wu MH, Chuang PC, Chen HM, et al. Increased leptin expression in endometriosis cells is associated with endometrial stromal cell proliferation and leptin gene up-regulation. *Mol Hum Reprod* 2002; 8:456–464.
74. Alfer J, Muller-Schottle F, Classen-Linke I, et al. The endometrium as a novel target for leptin: differences in subfertility. *Mol Hum Reprod* 2000; 6:595–601.
75. Kitawaki J, Koshiba H, Ishihara H, et al. Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1946–1950.
76. Gonzalez RR, Caballero-Campo P, Jasper M, et al. Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4883–4888.
77. Koshiba H, Kitawaki J, Ishihara H, et al. Progesterone inhibition of functional leptin receptor mRNA expression in human endometrium. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:567–572.
78. Fukuda J, Nasu K, Sun B, et al. Effects of leptin on the production of cytokines by cultured human endometrial stromal and epithelial cells. *Fertil Steril* 2003; 80:783–787.
79. Linnemann K, Malek A, Sager R, et al. Leptin production and release in the dually in vitro perfused human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4298–4301.
80. Malik NM, Carter ND, Wilson CA, et al. Leptin expression in the fetus and placenta during mouse pregnancy. *Placenta* 2005; 26:47–52.
81. Bodner J, Ebenbichler CF, Wolf HJ, et al. Leptin receptor in human term placenta: in situ hybridization and immunohistochemical localization. *Placenta* 1999; 20:677–682.
82. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, et al. Ultradian oscillations of leptin secretion in humans. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228:733–738.
83. Licinio J, Mantzoros C, Negrao AB, et al. Human leptin levels are pulsatile and inversely related to pituitary-adrenal function. *Nat Med* 1997; 3:575–579.
84. Grinspoon S, Gulick T, Askari H, et al. Serum leptin levels in women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3861–3863.
85. Licinio J, Negrao AB, Mantzoros C, Kaklamani

- V, Wong ML, Bongiorno PB, et al. Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:2541–2546.
86. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Palomino A, Vantman D, Recabarren SE, Wildt L. Episodic leptin release is independent of luteinizing hormone secretion. *Hum Reprod* 1999; 14:2695–2699.
 87. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341:879–884.
 88. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:579–584.
 89. Gomez L, Carrascosa A, Yeste D, et al. Leptin values in placental cord blood of human newborns with normal intrauterine growth after 30–42 weeks of gestation. *Horm Res* 1999; 51:10–14.
 90. Tome MA, Lage M, Camina JP, et al. Sex-based differences in serum leptin concentrations from umbilical cord blood at delivery. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:655–658.
 91. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD and Drevon CA. Leptin levels in pregnant women and newborn infants: gender differences and reduction during the neonatal period. *Pediatrics* 1998; 101:102.
 92. Hytinen T, Koistinen HA, Koivisto VA, et al. Changes in leptin concentration during the early postnatal period: adjustment to extrauterine life? *Pediatr Res* 1999; 45:197–201.
 93. Shekhawat PS, Garland JS, Shivpuri C, et al. Neonatal cord blood leptin: its relationship to birth weight, body mass index, maternal diabetes, and steroids. *Pediatr Res* 1998; 43:338–343.
 94. Ertl T, Funke S, Sarkany I, et al. Postnatal changes of leptin levels in full-term and preterm neonates: their relation to intrauterine growth, gender and testosterone. *Biol Neonate* 1999; 75:167–176.
 95. Haffner SM, Mykkanen L and Stern MP. Leptin concentrations in women in the San Antonio Heart Study. Effect of menopausal status and postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1997; 146:581–585.
 96. Goumenou A, Matalliotakis I, Koumantakis G and Panidis D. The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106:118–124. Review.
 97. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence of body mass index, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2904–2910.
 98. Clayton PE, Gill MS, Hall CM, et al. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol* 1997; 46:727–733.
 99. Isidori AM, Strollo F, More M, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1954–1962.
 100. Nader S, Riad-Gabriel MG and Saad MF. The effect of a desogestrel-containing oral contraceptive on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3074–3077.
 101. Apter D and Hermanson E. Update on female pubertal development *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2002; 14:475–481.
 102. Frisch RE. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? Evidence from the rat and human female. *Fed Proc* 1980; 39:2395–2400.
 103. Swerdloff RS, Batt RA and Bray GA. Reproductive hormonal function in the genetically obese (ob/ob) mouse. *Endocrinology* 1976; 98:1359–1364.
 104. Foster DL and Olster DH. Effect of restricted nutrition on puberty in the lamb: patterns of tonic luteinizing hormone (LH) secretion and competency of the LH surge system. *Endocrinology* 1985; 116:375–381.
 105. Kennedy GC and Mitra J. Body weight and food intake as initiating factors for puberty in the rat. *J Physiol* 1963; 166:408–418.
 106. Ozata M, Ozdemir IC and Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3686–3695.
 107. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest* 2000; 105:749–755.
 108. Gruaz NM, Lalaoui M, Pierroz DD, et al. Chronic administration of leptin into the lateral ventricle induces sexual maturation in severely food-restricted female rats. *J Neuroendocrinol* 1998; 10:627–633.
 109. Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, et al. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997; 138:855–858.
 110. Antczak M, Van Blerkom JV. Oocyte influences on early development: the regulatory proteins leptin and STAT3 are polarized in mouse and human oocytes and differentially distributed within the cells

- of the preimplantation stage embryo. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:1067-1086.
111. Cioffi JA, Antezac M, Van Blerkom JV Shafer A, et al. The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:467-472.
 112. Hansis C and Edwards R. Cell differentiation in the preimplantation human embryo. *Reprod Biomed Online* 2003; 6:215-220. Review.
 113. Islami D, Bischof P and Chardonnens D. Modulation of placental vascular endothelial growth factor by leptin and hCG. *Mol Hum Reprod* 2003; 9:395-398.
 114. Matsuoka T, Tahara M, Yokoi T, et al. Tyrosine phosphorylation of STAT3 by leptin through leptin receptor in mouse metaphase 2 stage oocyte. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 24:256:4840-4844.
 115. Takeda K, Noguchi K, Shi W, et al. Targeted disruption of the mouse Stat3 gene leads to early embryonic lethality. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 5:94:3801-3804.
 116. Kawamura K, Sato N, Fukuda J, et al. Leptin promotes the development of mouse preimplantation embryos in vitro. *Endocrinology* 2002; 143:1922-1931.
 117. Fedorcsak P and Storeng R. Effects of leptin and leukemia inhibitory factor on preimplantation development and STAT3 signaling of mouse embryos in vitro. *Biol Reprod* 2003; 69:1531-1538.
 118. Swain JE, Dunn RL, McConnell D, et al. Direct effects of leptin on mouse reproductive function: regulation of follicular, oocyte and embryo development *Biol Reprod* 2004; 71:1446-1452.
 119. Galan A, O'Connor JE, Valbuena D, et al. The human blastocyst regulates endometrial epithelial apoptosis in embryonic adhesion. *Biol Reprod* 2000; 63:430-439.
 120. Meseguer M, Aplin JD, Caballero-Campo P, et al. Human endometrial mucin MUC1 is up-regulated by progesterone and down-regulated in vitro by the human blastocyst. *Biol Reprod* 2001; 64:590-601.
 121. Cervero A, Domvnguez F, Horcajadas J, et al. The role of the leptin in reproduction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18:297-303.
 122. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, et al. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 22:98:6390-6395.
 123. Castellucci M, De Matteis R, Meisser A, et al. Leptin modulates extracellular matrix molecules and metalloproteinases: possible implications for trophoblast invasion. *Mol Hum Reprod* 2000; 6:951-958.
 124. Mounzih K, Qiu J, Ewart-Toland A and Chehab FF. Leptin is not necessary for gestation and parturition but regulates maternal nutrition via a leptin resistance state. *Endocrinology* 1998; 139:5259-5262.
 125. Malik NM, Carter ND, Murray JF, et al. Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology* 2001; 142:5198-5202.
 126. Ludwig M, Klein HH, Diedrich K and Ortmann O. Serum leptin concentrations throughout the menstrual cycle. *Arch Gynecol Obstet* 2000; 263:99-101.
 127. Laird SM, Quinton ND, Anstie D, et al. Leptin and leptin-binding activity in women with recurrent miscarriage: correlation with pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2001; 16:2008-2013.
 128. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D and Fowler P. Circulating leptin in women a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1997; 47:101-106.
 129. Chehab FF. The reproductive side of leptin. *Nat Med* 1997; 3:952-953.
 130. Chien EK, Hara M, Rouard M, et al. Increase in serum leptin and uterine leptin receptor messenger RNA levels during pregnancy in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 237:476-480.
 131. Masuzaki H, Ogawa Y, Isse N, et al. Human Obese gene expression adipocyte-specific expression and regional differences in the adipose tissue. *Diabetes* 1995; 44:855-858.
 132. Schubring C, Kiess W, Englaro P, et al. Levels of leptin in maternal serum amniotic fluid, and arterial and venous cord blood: Relation to neonatal and placental weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1480-1483.
 133. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:2367-2372.
 134. Dotsch J, Nusken KD, Knerr I, et al. Leptin and neuropeptide Y gene expression in human placenta: ontogeny and evidence for similarities to hypothalamic regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2755-2758.
 135. Lewandowski K, Horn R, O'Callaghan CJ, et al. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:300-306.
 136. Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1128-

- 1132.
137. Holness MJ, Munns MJ and Sugden MC. Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. *Mol Cell Endocrinol* 1999; 157:11–20.
138. Jaquet D, Leger J, Levy-Marchal C and Czernochow P. Ontogeny of leptin in human fetuses and newborns: Effect of intrauterine growth retardation on serum leptin concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1243–1246.
139. Ong KK, Ahmed ML, Sheriff A, et al. Cord blood leptin is associated with size at birth and predicts infancy weight gain in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1145–1148.
140. Yang SW and Kim SJ. The relationship of the levels of leptin, insulin-like growth factor-I and insulin in cord blood with birth size, ponderal index, and gender difference. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:289–296.
141. Hoggard N, Hunter L, Duncan JS, et al. Leptin and leptin receptor mRNA and protein expression in the murine fetus and placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:11073–11078.
142. Hassink SG, de Lancey E, Sheslow DV, et al. Placental leptin: an important new growth factor in intrauterine and neonatal development. *Pediatrics* 1997; 100:E1.
143. Lea RG, Howe D, Hannah LT, et al. Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2000; 6:763–769.
144. Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, et al. Fetal plasma leptin concentrations: Relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res* 2000; 48:646–651.
145. Pighetti M, Tommaselli GA, D'Elia A, et al. Maternal serum and umbilical cord blood leptin concentrations with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2003; 4:535–543.
146. Lepercq J, Challier JC, Guerre-Millo M, et al. Prenatal leptin production: Evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2409–2413.
147. Chan TF, Su JH, Chung YF et al. Elevated amniotic fluid leptin levels in pregnant women who are destined to develop preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85:171–174.
148. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1687–91.
149. Rouru J, Anttila L, Koskinen P, Penttila TA, Irjala K, Huupponen R, Koulu M. Serum leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1697–700.
150. Panidis DK, Rousso DH, Matalliotakis IM, Kourtis AI, Stamatopoulos P, Koumantakis E. The influence of long-term administration of conjugated estrogens and antiandrogens to serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14:169–72.
151. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C, et al. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382:250–252.
152. Pinilla L, Seoane LM, Gonzalez LC, et al. Regulation of serum leptin levels by gonadal function in rats. *Eur J Endocrinol* 1999; 140:468–473.
153. Wade GN, Lompicki RL, Panicker AK and Frisbec RM. Leptin facilitates and inhibits sexual behavior in female hamsters. *Am J Physiol* 1997; 272:R1354–1358.
154. Mantzoros C, Flier JS, Lesem MD, et al. Cerebrospinal fluid leptin in anorexia nervosa: correlation with nutritional status and potential role in resistance to weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 2:1845–1851.
155. Kopp W, Blum WF, von Prittwitz S, et al. Low leptin levels predict amenorrhea in underweight and eating disordered females. *Mol Psychiatry* 1997; 2:335–340.
156. Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puig A, et al. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 1998; 3:544–547.
157. Jimerson DC, Mantzoros C, Wolfe BE and Metzger ED. Decreased serum leptin in bulimia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4511–4514.
158. Brewerton TD, Lesem MD, Kennedy A and Garvey WT. Reduced plasma leptin concentrations in bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25:649–658.
159. Cantopher T, Evans C, Lacey JH and Pearce JM. Menstrual and ovulatory disturbance in bulimia. *BMJ* 1988; 297:836–837.
160. Schneider JE. Leptin indirectly affects estrous cycles by increasing metabolic fuel oxidation. *Horm Behav* 1998; 33:217–228.
161. Schneider JE and Zhou D. Interactive effects of central leptin and peripheral fuel oxidation on estrous cyclicity. *Am J Physiol* 1999; 277:R1020–R1024.
162. Foster DL and Nagatani S. Physiological perspectives on leptin as a regulator of reproduction: role in timing puberty. *Biol Reprod* 1999; 69:205–215.
163. Weimann E, Blum WF, Witzel C, Schwidergall S, Bohles HJ. Hypoleptinemia in female and male elite gymnasts. *Eur J Clin Invest* 1999; 29:853–60.
164. Matejek N, Weimann E, Witzel C, Molenkamp

- G, Schwidergall S, Bohles H. Hypoleptinaemia in patients with anorexia nervosa and in elite gymnasts with anorexia athletica. *Int J Sports Med* 1999; 20: 451–6.
165. Laughlin GA, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4301–9.
166. Thong FS, McLean C, Graham TE. Plasma leptin in female athletes: relationship with body fat, reproductive, nutritional, and endocrine factors. *J Appl Physiol* 2000; 88:2037–44.
167. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm with amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 318–21.
168. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al. Weight reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science (Wash DC)* 1995; 269:543-546.
169. Chehab FF, Lim ME and Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12:318–320.
170. Mounzih K, Lu R and Chehab FF. Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology* 1997; 138:1190–1193.
171. Strobel A, Issad T, Camoin L, et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nature Genetics* 1998; 18:213-215.
172. Clument K, Vaisse C, Lahlou N, et al. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 39.