

LEPTINA ȘI PROCESELE DE REPRODUCERE

Pelin Elina¹, Globa Lilian², Șaptefrați Lilian^{1,3}, Globa Tatiana^{1,4}, Globa Pavel⁵

¹Catedra de histologie, citologie și embriologie, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova;

²Catedra de anatomie și anatomie clinică, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova;

³Laboratorul de morfologie, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova;

⁴Laboratorul de inginerie tisulară și culturi celulare, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova;

⁵Catedra de biochimie și biochimie clinică, USMF "Nicolae Testemițanu", Republica Moldova;

elina.pelin@usmf.md

Abstract

Background: Leptin is a hormone produced by the adipocytes that circulates into the bloodstream in free and bound forms. The leptin level in the blood plasma reflects the total energy resource of adipose tissue. This level can change with short-term disturbances in the energy balance and changes in the concentration of certain cytokines and hormones circulating in the blood. Leptin plays an important role in the reproductive process by regulating GnRH secretion in the hypothalamus and gonadotropins in the pituitary gland. Considering the wide distribution of leptin receptors in the body, hypotheses have been issued on both central and peripheral mechanisms involving the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The exact mechanism by which leptin activates neurons that secrete GnRH for the puberty and reproduction onset remains unclear.

Methods: Our bibliographic analysis includes a total of 20 specialized publications, conducted in order to describe the physiological mechanism of leptin and its relationship with various reproductive disorders, as well as discussing the possibilities of using this hormone in clinical practice.

Results: Leptin is necessary for normal reproductive function, but when it is in excess, it can have harmful effects on the reproductive system. Thus, leptin plays an important role in the appearing of various functional disorders in the ovaries, uterus during puberty, in women of reproductive age and in physiological pregnancy or in premature births. Leptin may also be a marker for the detection of breast cancer of reproductive age women.

Conclusion: The study of the physiological and pathophysiological role of leptin enlarges our knowledge about the mechanisms that regulate neuroendocrine function, body weight and energy exchange. Understanding these mechanisms will lead to new approaches to the treatment of obesity, appetite disorders and other fertility disorders.

Key words: leptin, placenta, pregnancy, obesity, reproduction.

Actualitatea

În ultimii ani s-a dovedit că țesutul adipos reprezintă un organ endocrin activ care nu numai că reacționează la semnalele aferente venite din alte organe endocrine sau sistemul nervos central, dar și secretă substanțe proprii, așa ca adipokinele ce îndeplinesc funcții endocrine, autocrine și paracrine [13].

Prima adipokină descrisă a fost leptina. Cercetările din ultimii ani au arătat că leptina este crucială într-o serie de procese cum ar fi inflamația, angiogeneza, hematopoieza, imunitatea [16], reproducerea [5].

La om, leptina este sintetizată de către adipocitele brune (țesutul adipos brun) și albe (țesutul adipos alb), țesutul muscular striat scheletal, stomac și placenta. Adipocitele din hipoderm secretă de 2,5 ori mai multă leptină decât cele viscerale. Leptina acționează asupra centrului foamei și sațietății, participă în reglarea homeostaziei energetice și controlează masa corporală prin diminuarea biosintezei și secreției neuropeptidei Y, ce provoacă senzația de foame. Secreția leptinei este neuniformă: ea atinge valori maxime la amiază și respectiv valori minime după miezul nopții. Savanții susțin că în cazul obezității apare rezistența compensatorie a hipotalamusului la acțiunea centrală a leptinei, care ulterior duce la hiperleptinemie [10].

Parțial prin aceasta poate fi explicată frecvența înaltă a disfuncției reproductive la femeile obeze. Hiperleptinemia are un efect inhibitor asupra steroidogenezei în testicule și ovare. Pentru a menține o funcție reproductivă normală este nevoie de o anumită concentrație de leptină deoarece concentrațiile scăzute sau prea ridicate servesc drept obstacol pentru funcționarea normală a axei hipotalamo-hipofizo-gonadice [8].

În normă, concentrația leptinei libere în sânge atinge maximul său în faza luteală și scade în faza foliculară. În caz de obezitate o astfel de periodicitate a cantității de leptină și estrogeni deseori se dereglează și ovulația nu are loc sau este neregulată. În faza luteală a ciclului, leptina stimulează apoptoza și sinteza prostoglandinei F2 α , activând involuția corpului galben la femeile negravidă. În schimb, în caz de fecundare și implantarea ulterioară a conceptului, menținerea acestei balanțe este necesară pentru o dezvoltare normală a corpului galben. În cultura celulelor granuloase, prelevate din peretele foliculului de la femeile cu fertilizare *in vitro*, o concentrație sporită a leptinei suprimă expresia estradiolului de către aceste celule. Astfel, s-a demonstrat că dereglarea balanței normale a cantității de leptină se răsfrânge negativ asupra funcției ovarelor, micșorând secreția estradiolului de către celulele granuloase. Leptina reglează și ovulația stimulând proteoliza și eliberarea conținutului folicular [7].

La femeile adulte cu ciclu anovulator se atestă concentrații scăzute de leptină comparativ cu femeile cu o ovulație normală, ceea ce presupune implicarea hormonului în reglarea acestui proces [12].

Nivelul de leptină circulantă crește odată cu nivelul de estradiol în caz de stimulare ovariană.

În perioada pubertății atât la fete cât și la băieți are loc mărirea concentrației de leptină în sânge. Deficitul genetic al leptinei (sinteza căruia este legat de gena **ob** (gena obezității)) provoacă obezitate patologică, care se tratează prin administrarea leptinei exogene. În restul cazurilor pentru persoanele obeze este caracteristic din contra, o sporire a concentrației de leptină. Leptina reglează o serie de funcții neuroendocrine. În special, dereglarea interacțiunii moleculelor de leptină cu receptorul său duce la amenoree hipotalamică. Au fost descrise mutațiile genei **Lep** ce codează leptina și poate duce la hipoleptinemie și dereglarea secreției GnRH cu stoparea bruscă a gonadotropinelor de către hipofiză cu apariția ulterioară a hipogonadismului. Leptina nu se sintetizează de către celulele ovarului, dar concentrația ei în lichidul folicular este aproape de concentrația acestui hormon în sânge. Acțiunea leptinei asupra funcțiilor ovariene este ambiguă și depinde de etapa pubertății.

A fost depistat că leptina acționează și asupra foliculogenezei. Leptina participă în reglarea foliculogenezei în ovare direct prin receptorii dispuși în ovocite și indirect prin secreția gonadotropinelor contribuind astfel la inducerea ovulației.

Sarcina se caracterizează prin sporirea metabolismului în rezultatul căreia are loc o creștere semnificativă a greutateii mamei preponderent în ultimul trimestru de sarcină, la rând cu modificările neuroendocrine ca adaptare la noul statut hormonal. În timpul sarcinii nivelul de leptină este sporit indiferent de creșterea greutateii corporale și cantitatea de țesut adipos [9].

Astfel, concentrațiile serice ale leptinei sporesc în timpul sarcinii, scad imediat după naștere, apoi iarăși cresc timp de 6 luni după naștere. Nemijlocit înainte de naștere se atestă o sporire bruscă a nivelului de leptină, ulterior timp de 24 ore până la naștere atinge nivelul caracteristic femeilor care nu sunt însărcinate cu reducerea lui timp de 24 ore după naștere. Aceste fluctuații pot provoca o sporire în greutate postpartum, observate la unele femei [13].

Se presupune că creșterea concentrației de leptină în timpul sarcinii se datorează creșterii rezistenței la leptină cauzată de sarcină și de aici sporirea întrebunțării hranei de către mamă, în pofida cantității de țesut adipos suficiente, ca o continuare a acumulării rezervelor de substanțe nutritive pentru lactație.

Expresia leptinei în placentă stimulează proliferarea și diferențierea trofoblastului. Producerea leptinei în placentă este reglată de 17 β estradiol, care joacă un rol crucial în implantarea blastocistului, în diferențierea și invazia trofoblastului, la fel și în reglarea creșterii rețelei vasculare din uter și în activarea căilor proteinkinazice [6].

În caz de obezitate și o concentrație anormală de leptină în serul sanguin se observă schimbări patologice în endometru și respectiv o probabilitate scăzută de implantare sau sporită de întreprindere a sarcinii. Receptori la leptină au fost depistați și în epiteliul de acoperire, glandular al endometrului, iar la interacțiunea lor cu leptina are loc activarea proliferării celulelor stromale și epiteliale ale endometrului, ce asigură o implantație reușită a blastocistului. Există date despre implicarea leptinei în patogenia endometriozei prin reglarea autocrină și paracrină [14].

S-a presupus ipoteza despre influența leptinei în implantarea conceptului datorită efectului

său stimulator asupra expresiei metaloproteinazei matriciale în citotrofoblast. Dereglarea metabolismului leptinei și/sau funcționarea placentei poate fi implicată în patogeneză diferitor tulburări în timpul sarcinii cum ar fi avorturile spontane repetate, diabetul zaharat gestațional, reținerea creșterii fătului, preeclampsia [19].

Sursa de producere sporită a leptinei în timpul sarcinii poate servi țesutul adipos și placentă. Este demonstrat că, la femeile însărcinate se secretă o cantitate considerabilă de leptină și că placentă poate secreta cantități egale sau chiar sporite de leptină comparativ cu țesutul adipos [17].

Toate aceste date indică faptul că leptina joacă un rol important în menținerea sarcinii [4]. Mai mult ca atât, leptina se leagă de receptorii leptinici din organele fătului astfel se presupune acțiunea ei asupra creșterii și dezvoltării fătului [2].

Un nivel destul de scăzut de leptină serică a fost observat la femeile care au avut avort spontan în primul trimestru de sarcină. A fost detectat o sporire a nivelului de leptină în placentă și a nivelului de insulină și leptină în sângele gravidelor, ce sufereau de diabet și care primeau tratament cu insulină (la femeile gravide ce sufereau de diabet se nășteau copii cu o greutate mai mare).

Leptina se detectează în sângele din cordonul ombilical la făt chiar de la începutul săptămânii a 18-a de sarcină cu o creștere semnificativă în săptămâna a 34-a [11].

Aceste date corespund cu începutul formării țesutului adipos în al doilea trimestru de sarcină și o creștere semnificativă a acestui țesut în volum în ultimele săptămâni de sarcină. S-a demonstrat că nivelul de leptină corelează cu cantitatea de țesut adipos la copii, dar nu cu nivelul seric de leptină la mamă, ce denotă faptul că sinteza și secreția leptinei la făt poate fi asigurată doar de el. Nivelul de leptină în sângele ombilical la fetițe este cu 40% mai mare decât la băieți [20].

Datele primite privind nivelurile disproporțional de mari de leptină la nou-născuți (greutatea lor reprezintă doar 5% din greutatea mamei lor, dar nivelul lor de leptină este de 50% din nivelul matern), cu normalizarea ulterioară a nivelului de leptină pe parcursul a 2 săptămâni după naștere poate susține teoria implicării leptinei în calitate de semnal ce contribuie la creșterea și dezvoltarea fătului în ultimele săptămâni de sarcină [3].

Expresia genei în placentă, precum și nivelul de leptină în plasma mamei în cazul unei preeclampsii severe este mult mai mare decât în sarcina normală.

Nașterile premature reprezintă aproximativ 10% din toate nașterile. Indiferent de tratamentul aplicat, numărul lor continuă să crească pe plan mondial, sporind, astfel și numărul de copii născuți prematur. Existența multitudinii de factori etiologici creează dificultăți de elaborare a unei clasificări unificate și respectiv stabilirea unor metode de diagnosticare, tratament și profilaxie a acestei patologii. Unul dintre cele mai importante motive ce duc la o naștere prematură este inflamația, inductorii de bază fiind citokinele, inclusiv chemokinele, care atrag în focarul inflamator celule imune, precum neutrofilele.

Un rol important în menținerea inflamației la nivel de placentă, făt, miometru îl are leptina, care aprovizionează celulele și țesuturile cu energie. Identificarea capacității leptinei de a inhiba contractiile uterine *in vitro* și a unor mecanisme pe baza cărora are loc această acțiune (stimularea sintezei de colagen, inhibarea MMP-2, MMP-9) permite să presupunem că acest efect se poate urmări și *in vivo* în cazul nașterilor premature.

Numeroase cercetări demonstrează că leptina poate fi un potențial marker al depistării riscului de apariție al cancerului mamar. Nivelurile de leptină în sânge sufereau schimbări în diverse loturi de la cele mai joase la cele mai înalte în consecutivitatea: control, pacientele cu afecțiuni benigne ale glandei mamare, pacientele cu cancer, pacientele cu metastaze în ganglionii limfatici. O altă cercetare ce compara lotul pacientelor, ce sufereau de obezitate, cărora li s-a stabilit diagnoza de cancer mamar cu lotul de control de aceeași vârstă la fel ce sufereau de obezitate, a arătat că nivelurile de leptină serică și raportul leptină/indicele masei corporale erau mult mai ridicate la pacientele cu cancer [15].

Cu toate acestea cercetările epidemiologice, care au studiat legătura între nivelul de leptină și riscul apariției cancerului mamar este ambiguu. În alte cercetări s-a constatat absența legăturii leptinei cu riscul apariției cancerului de sân la femeile în postmenopauză, iar la femeile în premenopauză s-a depistat chiar o corelație inversă între nivelul de leptină și riscul apariției cancerului mamar [1].

Concluzii

Studiul rolului fiziologic și fiziopatologic al leptinei extinde cunoștințele noastre despre mecanismele care reglează funcția neuroendocrină, greutatea corporală și schimbul de energie. Înțelegerea acestor mecanisme va duce la noi abordări pentru tratamentul tulburărilor de obezitate și apetit. Analiza detaliată a rolului leptinei în reglarea diferitor funcții ale organismului, inclusiv funcția de reproducere va permite rezolvarea problemelor legate de disfuncția ovarelor, avorturilor spontane, dereglărilor peri/postnatale ale metabolismului, precum și apariția tumorilor în sistemul reproducitiv.

Bibliografie

1. Agnoli C., Grioni S., Pala V. et al. Biomarkers of inflammation and breast cancer risk: a case-control study nested in the EPIC-Varese cohort. *Sci. Rep.* 2017 Oct 5;7(1):12708. doi: 10.1038/s41598-017-12703-x.
2. Ashworth CJ., Hoggard N., Thomas L., et al. Placental leptin. *Rev Reprod*, 2000; 5: 18-24.
3. Baldelli R., Dieguez C., Casanueva FF: The role of leptin in reproduction: experimental and clinical aspects. *Ann Med.* 2002; 34: 5-18.
4. Brannian JD., Hansen KA. Leptin and Ovarian Folliculogenesis: Implications for Ovulation Induction and ART Outcomes. *Seminars in Reproductive Medicine.* 2002; 20: 103-112.
5. Brewer CJ., Balen AH. The adverse effects of obesity on conception and implantation. *Reproduction.* 2010. 140(3):347-64.
6. Gambino YP., Maymo JL., Perez A. et al. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells-focus on leptin expression. *Placenta*, 2011;33:S63-S70.
7. Gonzalez-Bulnes A., Pallares P., Cristina. Ovulation, implantation and placentation in females with obesity Ovulo and metabolic disorders: life in the balance *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2011 Dec;11(4):285-301.
8. Guzmán A., Hernández-Coronado CG., Rosales-Torres AM., Hernández-Medrano JH. Leptin regulates neuropeptides associated with food intake and GnRH secretion *Ann Endocrinol (Paris).* 2019 Feb;80(1):38-46.
9. Henson MC., Castracane VD. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod*, 2000; 63: 1219-28.
10. Ifrah AM., Damayanthi D., Harbindar JS. Leptin and its actions on reproduction in males. *Asian J Androl* May-Jun 2019;21(3):296-299.
11. Jaquet D., Leger J., Levy Marchal C., et al. 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.
12. Kaseki H., Maruyama S., Ishihara K., Araki T. Serum leptin concentration in young adult women with ovulatory dysfunction. *J Nippon Med Sch.* 2003; 70:270-273.
13. Lage M., Garcia-Mayor RV., Tome MA., et al: Serum leptin levels in women throughout pregnancy and the postpartum period and in women suffering sponatenous abortion. *Clin Endocrinol.* 1999; 50: 211-216.
14. Lima-Couy I., Cervero A., Bonilla-Musoles F. et al. Endometrial leptin and leptin receptor expression in women with severe/moderate endometriosis. *Molecular Human Reproduction.* 2004. 10(11):777-82.
15. Pan H., Deng LL., Cui JQ. et al. Association between serum leptin levels and breast cancer risk: An updated systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(27):e11345.
16. Pérez-Pérez A., Sánchez-Jiménez F., Maymó J., Dueñas JL., Varone C., Sánchez-Margalet V. Role of leptin in female reproduction *Clin Chem Lab Med.* 2015 Jan;53(1):15-28.
17. Pérez-Pérez A., Toro A., Vilariño-García T., Maymó J., Guadix P., Dueñas JL., et al. Leptin action in normal and pathological pregnancies *J Cell Mol Med.* 2018 Feb; 22(2):716-727.
18. Rabiépoor S, Abedi M., Saboory E., Khalkhali HR. Stress during pregnancy affected neonatal outcomes and changed cortisol and leptin levels both in mothers and newborns *J Neonatal Perinatal Med.* 2019;12(2):209-219.
19. Remsberg KE., Talbot EO., Zborowski JV., et al: Evidence for competing effects of body mass, hyperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2002; 78: 479- 486.
20. Strobel A., Issad T., Camoin L., et al. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet.* 1998; 18: 213-215.

