

IMPLICAȚIILE LEPTINEI ÎN SISTEMUL REPRODUCĂTOR FEMININ

THE IMPLICATIONS OF LEPTIN IN THE FEMALE REPRODUCTIVE SYSTEM

Conf. univ. dr. **Marius Moga**^{1,2}, dr. **Alina Trifan**², assoc. prof. **Didem Evci**³,

¹Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania Brașov

²Clinica Obstetrică-Ginecologie,

³Dept. of Public Health, Medical Faculty, Adnan Menderes University Aydin, TURKEY

Autor corespondent: Marius Moga; moga.og@gmail.com

Abstract:

Leptin is a hormonal factor that signals the reproductive system on nutritional status. The presence of leptin receptors at both the hypothalamic-pituitary and ovary strengthens the hypothesis regarding the role of leptin in reproduction.

In the hypothalamus, the leptin targets are the neuropeptide-Y (NPY) and pro-opiomelanocortin (POMC), both involved in regulation of body weight and reproduction. The inhibition of GnRH, with a subsequent decreased secretion of LH and FSH secretion, could partially cause infertility.

Leptin may be an active factor in the pathogenesis of PCOS and endometriosis, which are two major causes of primary infertility.

Key-words: leptin, infertility, endometriosis

Introducere

Leptina (din *leptos* greacă, însemnând subțire) este un hormon proteic de 16 kDa, codificată de gena Ob/LEP (Ob pentru obezi, LEP pentru leptină) situată pe cromozomul 7 la om, care joacă un rol-cheie în reglementarea aportului de energie și consumul de energie, metabolism și reproducere.[2] Aceasta este produsă în adipocite de către țesutul adipos alb, sursă majoră de leptină și de asemenea de țesutul adipos brun, placentă (sincițio-trofoblast), ovare, mușchii scheletici, stomac (partea de jos a glandelor fundice), celulele epiteliale mamare, măduva osoasă, hipofiză și ficat [14]. Leptina a fost de asemenea identificată ca fiind sintetizată de celulele sușă gastrice și de celulele P/D1 din stomac. [6]

Leptina interacționează cu receptori (OB-Ra-Ob-Rf sau LepRa-LepRf) în hipotalamus, care se găsesc atât în zona asociată cu centrul foamei și bilanțul energetic cât și cu zona de reproducere (nucleul arcuat, ventromedial și nucleul paraventricular), care la rândul lor, sunt codificați de către o singură genă, LEPR [1]. OB-Rb este singura izoformă a receptorului care poate semnala intracelular căile de transducție, prin intermediul semnalelor Jak-Stat și MAPK .[7]

Odată ce leptina s-a legat la receptorul Ob-Rb, activează stat3, care este fosforilat și se deplasează la nucleu probabil, în a efectua

modificări în expresia genelor. Unul dintre principalele efecte asupra expresiei genelor este down-regulation de exprimare, responsabile pentru creșterea poftei de mâncare. [9] Mai multe persoane au fost identificate cu deficit congenital de leptină din cauza unor mutații în gena recesivă a leptinei (Delta133G, R105W și N103K) sau receptorul leptinei. Caracteristicile clinice ale deficitului congenital de leptină la om includ debutul precoce a obezității, hiperfagia, hipogonadismul hipogonadotrop și întârzierea debutului pubertății [5].

În hipotalamus, obiectivul leptinei este neuropeptidă-Y (NPY) și pro-opiomelanocortin (POMC), implicate în reglarea greutății corporale și reproducere. Leptina inhibă sinteza și eliberarea neuropeptidei Y, care este chiar ea un inhibitor de GnRH, alterează producția de GnRH și gonadotropine. Neuronii NPY sunt un element-cheie în reglementarea poftei de mâncare; doze mici de NPY injectate în creierul de animale experimentale stimulează hrănirea, în timp ce distrugerea selectivă a neuronilor NPY stimulează anorexia.[17]

În ovar, leptina prezintă receptori în ovocite, celulele granuloase și celulele tecale.

Imunohistochemic, se pare că cea mai înaltă expresie de leptina este limitată la ovocit, în timp ce receptorul leptinei are cea mai mare expresie în celulele tecale. Administrarea leptinei nu afectează maturizarea spontană sau

indusă de ovocite denudate izolate sau de complexe cumulus-ovocit, nu crește semnificativ rata de reluare meiotică în ovocitele foliculilor preovulatori. Acest efect nu pare a fi mediat prin activarea fosfodiesterazei 3B, ci de reducerea ulterioară a cAMP [19].

La om, leptina imunolocalizează ovocitele în foliculii primordiali și primari precum și în celulele granuloase ce înconjoară ovocitele. În foliculii preantrali, leptina este preferențial exprimată în celulele granuloase, iar în foliculii antrali, leptina este preferențial exprimată în stratul tecal. [3] Studiile au arătat că femeile care au genele ob / ob deficitare în leptină sunt obeze, au un număr subnormal de foliculi ovarieni, iar ovarele conțin foliculi antrali cu apoptoză pronunțată a celulelor granuloase. Pierderea în greutate nu restaurează fertilitatea, însă leptina non-gonadală poate restabili fertilitatea [7]. Infertilitatea se datorează parțial inhibării activității secreției GnRH care conduce la scăderea secreției de LH și FSH. Feed-back-ul Leptinei pe nucleul paraventricular ar putea inhiba eliberarea de corticotrophin releasing hormon (CRH), sau ar putea induce hiper-cortizolism printr-o creștere a secreției de CRH. Astfel, o producție inadecvată de leptină poate apare și condiționa amenoreea nutrițională [16].

Dovezile indică faptul că stresul nutrițional / psihologic / metabolic ar putea fi baza de amenoree hipotalamică funcțională (FHA). Pacientele cu amenoree au o deficiență în secreția de GnRH pulsatil. În funcție de gradul de suprimarea a GnRH, FHA este caracterizată clinic prin variate tulburări ale ciclului menstrual (fază luteală inadecvată, anovulație ocazională sau amenoree) [3].

Există o corelație între nivelul leptinei serice și nivelul pulsațiilor LH la persoanele normale. De obicei, femeile infertile prezintă o hiperfuncție a axei hipotalamo-hipofizo-adrenal cu o secreție redusă de LH, FSH, o reducere a nivelurilor circulante de PRL, o hipersecreție nocturnă de melatonină, dar cu o secreție crescută de hormon CRH-adrenocorticotrophic (ACTH) - cortizol, factorul de creștere insulin-like proteină-1 (IGFBP-1) și hormonul de creștere (GH) [10]. Unele studii au sugerat că administrarea de estrogen ar putea stimula secreția de leptină. Legătura dintre obezitate și capacitatea de reproducere asigură statusul

nutrițional optimal pentru concepție și sarcină. [13]

Leptina poate fi un factor activ în patogenia sindromului de ovar polichistic (PCOS) și în endometrioza, care sunt două cauze majore ale infertilității primare. Endometrioza poate fi asociată cu nivele crescute de leptină în lichidul peritoneal [18].

Conway și Jacobs, în studiile lor recente, au sugerat existența rolului unui sistem leptin în controlul secreției gonadotrofinelor la femeile cu PCOS [15].

Concentrațiile serice crescute de leptină pot determina o legătură între PCOS și disfuncțiile ovariene (determinând anovulație și infertilitate) la unele femei aflate în această situație [12].

Studiile au demonstrat că multe femei cu anovulație au rezistență la acțiunea insulinei asupra metabolismului carbohidraților. Femeile cu PCOS posedă un defect al receptorului de care se leagă insulina, astfel că insulina normală care induce autofosforilarea tirozinei (un component esențial al transducției semnalului insulinei) este înlocuită cu fosforilarea serinei [11]. Este afectată transducția semnalului insulinei. Anomalia se pare că este genetică. Este o corelație între concentrația serică a insulinei și intervalul dintre menstrue. Excesul de insulină crește secreția de androgen. Impactul hipersecreției de insulină este compensat la paciențele obeze, deoarece crește rezistența insulinei și deci crește secreția de insulină [16].

Ca efect asupra reproducerii, creșterea secreției de insulină are efect advers asupra metabolismului colesterolului și tensiunii arteriale. Dhalgren și colab. au constatat la femeile cu PCOS un risc de 15% de diabet zaharat și 40% risc de hipertensiune arterială la 15-20 ani după diagnostic [19].

Rezultatele studiilor indică faptul că femeile subfertile ovulatorii cu BMI peste 29 kg/m² au o rată de sarcină mai scăzută comparativ cu cele cu greutate normală. Femeile obeze, în special cele cu partea superioară a corpului obeză, au rezistență la insulină și pot prezenta: hiperinsulinemie, hiperandrogenemie, aromatizarea periferică crescută a androgenilor la estrogeni, alterarea secreției gonadotropice, scăderea SHBG, scăderea hormonului de creștere (GH) și scăderea IGFBP, creșterea nivelului de leptină și alterarea neuroreglării

axei hipotalamice - glanda pituitară - gonade. Acum știm că nu numai femeile obeze cu anovulație au șanse mai mici de concepție, dar și femeile obeze cu ciclul regulat [16].

Administrarea de leptină a fost folosită cu succes pentru a atenua unele dintre caracteristicile de deficit de leptină congenitale, ducând la pierderea în greutate și inversare de hipogonadism [10].

Tratamentul cu leptină recombinată duce la refacerea fertilității, efect de nu poate fi explicat prin pierderea în greutate, ci se pare că este mediat de influența asupra controlului hipotalamic al secreției gonadotrofice [4].

Concluzii

Leptina interacționează cu receptori (OB-Ra-Ob-Rf sau LepRa-LepRf) în hipotalamus, care se găsesc atât în zona asociată cu centrul foamei și bilanțul energetic cât și cu zona de reproducere (nucleul arcuat, ventromedial și nucleul paraventricular).

Caracteristicile clinice ale deficitului de leptină uman congenital includ debutul precoce al obezității, hiperfagia, hipogonadismul hipogonadotrop și întârzierea debutului pubertății.

Infertilitatea se datorează parțial inhibării activității secreției GnRH care conduce la scăderea secreției de LH și FSH.

Leptina influențează secreția pulsatilă de GnRH-LH și axa CRH-ACTH-cortizol.

Leptina poate fi un factor activ în patologia PCOS și în endometrioză, care sunt două cauze majore ale infertilității primare. Sistemul leptină este implicat și în apariția și întreținerea elementelor patogene din PCOS, fiind asociat cu obezitate și stimularea apetitului, chiar bulimie.

Studiile au demonstrat că multe femei cu anovulație au rezistență crescută la insulină.

Bibliografie

- [1] Ahima R.S., Dushay J., Flier S.N., Prabakaran D., Flier J.S. - Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest* 1997; 99:391-395.
- [2] Auwerx J., Staels B. - Leptin. *Lancet* 1998; 351:737-742.
- [3] Brannian J.D., Hansen K.A. - Leptin and ovarian folliculogenesis: implications for ovulation induction and ART outcomes. *Sem Reprod Med* 2002; 20:103-112.
- [4] Brannian J.D., Schmidt S.M., Kreger D.O., Hansen K.A. - Baseline non-fasting serum leptin concentration to body mass index ratio is predictive of IVF outcomes. *Hum Reprod* 2001; 16:1819-1826.
- [5] Butzow T.L., Moilanen J.M., Lehtovirta M., et al. - Serum and follicular fluid leptin during in vitro fertilization: relationship among leptin increase, body fat mass, and reduced ovarian response. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3135-3139.
- [6] Chehab F.F., Mounzih K., Lu R., Lim N.E. - Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997; 275:88-90.
- [7] Cioffi J.A., Van Blerkom J., Antczak M., Shafer A., Wittmer S., Snodgrass H.R. - The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod* 1997; 3:467-472.
- [8] Farooqi I.S. - Leptin and the onset of puberty: insights from rodent and human genetics. *Sem Reprod Med* 2002; 20: 139-144.
- [9] Finn P.D., Cunningham M.J., Pau K.Y., Spies H.G., Clifton D.K., Steiner R.A. - The stimulatory effect of leptin on the neuroendocrine reproductive axis of the monkey. *Endocrinology* 1998; 139: 4652-4662.
- [10] Licinio J., Negrao A.B., Mantzoros C., Kaklamani V., Wong M.L., Bongiorno P.B., Mulla A., Cernal L., Veldhuis J.D., Flier J.S., McCann S.M. & Gold P.W. (1998) - Synchronicity of frequently sampled, 24-h concentrations of circulating leptin, luteinizing hormone, and estradiol in healthy women. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 95, 2541-2546.
- [11] Loffler S., Aust G., Kohler U., Spanel-Borowski K. - Evidence of leptin expression in normal and polycystic human ovaries. *Mol Hum Reprod* 2001; 7:1143-1149.
- [12] Mantzoros C.S., Cramer D.W., Liberman R.F., Barbieri R.L. -

- 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.
- [13] Mantzoros C.S., Flier J.S., Rogol A.D. - A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys: V. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997.
- [14] Moynihan A., Hehir M., Glavey S., Smith T., Morrison J. - Inhibitory effect of leptin on human uterine contractility in vitro. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 195:504-509.
- [15] Pirwany I.R., Fleming R., Sattar N., Greer I.A. & Wallace A.M. Circulating leptin concentrations and ovarian function in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 2001, 145, 289-294.
- [16] Remsberg K.E., Talbott E.O., Zborowski J.V., Evans R.W. & McHugh-Pemu, K. (2002) 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*, 78, 479-486.
- [17] Sahu A, Plant TM. Leptin, neuropeptide Y, and puberty in nonhuman primates. In: Bourguignon J-P, Plant TM, eds. *The Onset of Puberty in Perspective*. Amsterdam: Elsevier 2000; 351-361.
- [18] Vicennati, V., Gambineri, A., Calzoni, F., Casimirri, F., Macor, C., Vettor, R. & Pasquali, R. (1998) Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism*, 47, 988-992.
- [19] Zachow, R. & Magoffin, D.A. (1997) 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*, 138, 847-850.