

Leptina, în sarcină

Leptin in pregnancy

Carmen Constantinescu*, Irina Enăchescu**, Cristian Văduva***, Alice Văduva****

* medic primar obstetrică-ginecologie, Sp. Univ. C.F. Craiova, ** medic rezident obstetrică-ginecologie, Sp. Jud. de Urgență Craiova, *** medic primar obstetrică-ginecologie, Sp. Jud. de Urgență Craiova
**** medic specialist medicină internă, Sp. Jud. de Urgență Craiova

Abstract

Leptin was initially identified as an adipocyte-derived hormone that decreases food intake and body weight via its receptor in the hypothalamus. Leptin plays an essential role in reproduction by regulating gonadotropin-releasing hormone secretion from the hypothalamus. It also modulates glucose metabolism by increasing insulin sensitivity and activates the sympathetic nervous system. Leptin is produced by placental trophoblasts

and is secreted into both the maternal and fetal circulation. Leptin production in the placenta is increased in pregnancies complicated with several pathologic conditions. Leptin gene expression in the placenta is augmented in severe preeclampsia, and maternal plasma leptin levels in severe preeclampsia are significantly higher than those in normotensive pregnant women.

Keywords: leptin, preeclampsia

Rezumat

Leptina a fost inițial identificată ca un hormon derivat din adipocite, ce reduce ingestia alimentară și greutatea corporală prin intermediul receptorilor săi localizați la nivelul hipotalamusului. Leptina joacă roluri importante în procesul de reproducere prin reglarea secreției hormonului eliberator de gonadotropină de la nivelul hipotalamusului. De asemenea, modulează metabolismul glucozei prin creșterea sensibilității la insulină și activează sistemul nervos simpatic. Leptina este produsă de trofoblastul placentar și este secretată atât în circulația maternă, cât și fetală. Producția de leptină de la nivel placentar este crescută în sarcinile complicate cu condiții patologice severe. Exprimarea genei leptinei în placenta este crescută în preeclampsia severă și concentrația plasmatică de leptină maternă în aceste condiții este semnificativ mai mare comparativ cu aceea provenită de la pacientele gravide normotensive.

Cuvinte-cheie: leptină, preeclampsie

Leptina este considerată o proteină implicată în dezvoltarea obezității și este recunoscută ca un hormon produs de câteva țesuturi, țesutul adipos fiind situsul principal de secreție a leptinei și determinantul major al nivelului circulator al acestui hormon⁽¹⁾.

Funcțiile atribuite leptinei sunt reprezentative, incluzând reglarea ingestiei alimentare și balanța energetică prin intermediul căilor

centrale hipotalamice, acționând ca un semnal major al sistemului reproductiv, prin inhibiția secreției celulelor β pancreatice și stimularea transportului de glucoză.

Leptina poate acționa ca o legătură critică între țesutul adipos și sistemul reproductiv, indicând dacă rezervele energetice adecvate sunt prezente pentru o funcție reproductivă normală. Leptina alterează producția de

GnRH și gonadotropine și are roluri complexe în funcționarea ovarelor și endometriului, precum și în dezvoltarea embrionară.

Leptina interacționează cu axa reproductivă la nivelul mai multor situsuri, având efect stimulator asupra hipotalamusului și hipofizei și exercitând acțiuni inhibitorie asupra gonadelor.

Mai recent, s-a arătat că influențează și alte organe-țintă reproductive, precum endometriumul, placenta și glandele mamare, exercitând influențe corespunzătoare asupra unor procese ca menstruația, sarcina și lactația. Ca marker al unei rezerve nutriționale adecvate, leptina poate acționa în concordanță cu gonadotropinele și hormonul de creștere pentru a iniția procesul complex al pubertății. Situațiile în care statusul nutrițional este suboptimal (tulburări alimentare, amenoreea) sunt asociate cu un nivel seric scăzut al leptinei; în contextul unui exces al rezervei energetice sau tulburări metabolice, precum obezitatea sau sindromul ovarelor polichistice, se înregistrează deseori concentrații

crescute ale leptinei serice sau din lichidul folicular, indicând posibilitatea ca deficiența de leptină sau rezistența acesteia să fie măcar parțial responsabile de anomaliile reproductive care se întâlnesc în aceste situații⁽²⁾.

Leptina acționează prin intermediul unui receptor specific, care aparține familiei de receptori tip citokine clasa I și prezintă două izoforme care se diferențiază prin lungimea relativă a regiunii lor citoplasmice. Acestea includ forma lungă (LEPR L), care predomină la nivelul hipotalamusului și forma scurtă (LEPR S), care se găsește în mai multe organe și țesuturi. LEPR L expune o secvență de aminoacizi implicată în legarea de tirozin kinaza Janus (JAT/STAT), în timp ce LEPR S are capacitatea de a se lega de MAPK(mitogen-activated protein kinase). Un receptor de leptină solubil, circulator (solLEPR) este generat prin clivajul proteolitic de la nivelul receptorilor de legare membranari⁽³⁾.

Forma lungă a receptorului de leptină, care este responsabilă de transducția semnalelor este sintetizată în principal în nucleii hipotalamici arcuat și ventromedial, arii importante în controlul eliberării GnRH-ului și comportamentului sexual⁽⁴⁾. Leptina acționează central pentru a influența funcția reproductivă, dar menține incertitudinea dacă aceste acțiuni sunt exercitate direct asupra neuronilor GnRH sau indirect prin intermediul circuitelor interneuronale⁽⁵⁾. Receptorii leptinei nu au fost identificați la nivelul neuronilor GnRH, favorizând ideea intermediarilor neuronali ai acțiunilor leptinei asupra eliberării de GnRH⁽⁶⁾.

Leptina este sintetizată în placenta umană și este secretată atât în circulația maternă, cât și fetală. Sinteza de leptină a fost identificată în placenta, vilozități coriale, corion leave și amnios⁽⁷⁾. Leptina și ARN-ul său mesager sunt localizate și la nivelul celulelor endoteliale vilozitate vasculare, care sunt în contact direct cu sângele fetal. Atât forma lungă, cât și forma scurtă a receptorilor de leptină sunt prezente în placenta și sunt în contact cu leptina la nivelul sincitiotrofoblastului interfeței materne, implicând un potențial efect autocrin sau paracrin al leptinei asupra funcției placentare⁽⁸⁾.

Leptina îndeplinește multe roluri

fiziologice în sarcină. Leptina și receptorii de leptină au fost identificați în sincitiotrofoblastul placentar, sugerând existența la acest nivel a unor mecanisme autocrine și paracrine, care sintetizează hormonii necesari pentru menținerea sarcinii. În cultură, celulele citotrofoblastice produc leptină, iar adăugarea de leptină recombinată determină eliberarea de HCG.

Leptina stimulează eliberarea de HCG placentar și este responsabilă de inducerea și creșterea amplitudinii peak-urilor de HCG. Leptina activează eliberarea de citokine proinflamatorii și prostaglandine de la nivelul situsului placentar, sugerând existența unui rol de modulator al funcției endocrine placentare. Prezența leptinei și receptorilor de leptină în placenta umană și endometru, observația că secreția endometrială de leptină este crescută în prezența blastocistului viabil leagă acest polipeptid de dezvoltarea precoce a produsului de concepție și sugerează locul acesteia în grupul reglatorilor activi din fazele de apozitie și adeziune ale implantației⁽¹⁰⁾.

Concentrația periferică a leptinei crește pe măsură ce sarcina avansează. Uzual, concentrația de leptină este corelată cu nivelul progesteronului din faza luteală a ciclului menstrual și cu concentrația HCG-ului din sarcină, demonstrând existența unui potențial pentru asocierea cu steroizii placentari și hormonii polipeptidici necesari pentru menținerea sarcinii. Secreția de leptină de la nivelul vilozităților placentare din primul trimestru de sarcină este de aproximativ 50 de ori mai mare decât din țesuturile prelevate la termen. Această perioadă a peak-ului de leptină corespunde cu cea a creșterii HCG-ului. Concentrația de leptină este mai mică cu 38 % la pacientele care prezintă avorturi spontane în primul trimestru comparativ cu cele care mențin cu succes sarcina⁽⁹⁾.

Se cunoaște că: 1) alte țesuturi specifice sarcinii (decidua, corioamniotul) pot produce leptină și pe măsură ce gestația avansează contribuie progresiv la concentrația crescută din circulația periferică, 2) o alterare în contribuția placentară și/sau a rezervelor adipoase materne, determinate de concentrații crescute ale hormonilor (în special, estrogen) tipice sarcinii

avansate, pot să fie parțial responsabile pentru creșterea concentrației serice de leptină sau 3) creșterea concentrației materne de leptină în sarcina avansată poate fi atribuită acțiunii proteinelor de legare a leptinei sau receptorilor solubili de leptină prezenți din abundență în această perioadă. Interacțiunea cu un asemenea receptor circulator poate fi responsabilă, cel puțin în parte, de hiperleptinemia din sarcină și poate contribui la inhibarea optimă a interacțiunii cu receptorii hipotalamici în sarcină, determinând o stare de rezistență la leptină similară, ca efect, cu cea conferită de supresorii semnalului citokinelor în hipotalamus (SOCS-3)⁽¹¹⁾.

Secreția de leptină este crescută la nivelul liniei celulare trofoblastice în condiții de hipoxie. Hipertrigliceridemia sangvină ombilicală este importantă pentru rezerva energetică când fătul devine hipoxic. Hipoxia fetală induce hipersecreție de catecolamine de la nivelul glandelor adrenale și accelerează producția de energie prin transformarea glicogenului în glucoză. Când fătul este supus unui stres, acizii grași liberi sunt secretați ca o sursă de energie pentru a compensa consumul crescut de glucoză și leptina pare să fie în legătură cu acest mecanism. Aceste caracteristici metabolice par să aibă conexiuni cu secreție fetoplacentară de leptină⁽¹⁴⁾.

Preeclampsia, care afectează aproximativ 5-10% din sarcini, reprezintă una din cele mai comune complicații ale acesteia. Hipertensiunea cu vasoconstricția arteriolară este manifestarea clinică majoră, care determină reducerea fluxului uteroplacentar, producând hipoxie placentară, precum și hipotrofie fetală. Se știe că presiunea oxigenului reglează o serie de gene placentare care sunt critice pentru proliferarea și diferențierea trofoblastului, care se consideră că participă la patogenia preeclampsiei⁽¹³⁾.

Astfel, în preeclampsie, hipertensiunea contribuie la hipoxia placentară și concentrația plasmatică a leptinei crește semnificativ, situație care trebuie corelată cu gradul de obezitate, deoarece pacientele cu un indice al masei corporale înainte de sarcină mai mare de 25 kg/m² prezintă concentrații ale leptinei periferice scăzute

comparativ cu cele normotensive cu obezitate similară⁽¹²⁾.

În acest sens, raportul ARNm leptină/ARNm actină β este semnificativ mai mare în țesutul vilozităților placentare de la pacientele preeclampsice comparativ cu cele normale la aceeași vârstă gestațională⁽¹⁵⁾.

În sarcinile complicate cu preeclampsie, câțiva factori angiogenici (factorul endotelial vascular și factorul de creștere placentar) sunt în concentrație scăzută în serul matern, explicând probabil placentă caracteristică, leptina participând ca un regulator angiogenic la acest proces.

Semnificația funcțională a creșterii secreției placentare de leptină este încă neelucidată. Efectul de sațietate determinat de concentrația crescută de leptină plasmatică se consideră că poate produce o afectare severă a creșterii fetale în preeclampsia severă. Dar pacientele gravide care au concentrație plasmatică crescută a leptinei au, uzual, un apetit normal. Astfel, la gravide, se consideră că există un mecanism de rezistență la leptină⁽¹⁶⁾.

Leptina determină o creștere a turnover-ului noradrenalinei în țesutul adipos, sugerând că poate induce o accentuare a fluxului simpatic. Se știe că pacientele preeclampsice au o activitate simpatică crescută. Astfel, secreția crescută de leptină contribuie la intensificarea activității simpaticice în preeclampsie. Este tentant să speculăm că leptina poate juca rolul unui regulator local în preeclampsie.

Ischemia placentară poate să explice creșterea rapidă a concentrației leptinei în timpul trimestrului III de sarcină în preeclampsie. Alternativ, creșterea poate să reprezinte un răspuns adaptativ al unității fetoplacentare la perfuzia defectuoasă placentară. În final, s-a dovedit că mediatorii inflamației cresc concentrația leptinei plasmatică și, în preeclampsie, concentrația citokinelor inflamatorii, precum factorul tumoral de necroză α (TNF α) și interleukina 6 (IL-6) sunt crescuți⁽¹⁷⁾.

Concentrația de leptină crește înainte de 20 de săptămâni gestaționale la pacientele care dezvoltă preeclampsie, sugerând că leptina poate fi con-

siderată un marker precoce al acestei afecțiuni⁽¹⁸⁾.

Concluzii

✗ Leptina alterează producția de GnRH și gonadotropine și are roluri complexe în funcționarea ovarelor și endometriului, precum și în dezvoltarea embrionară. Leptina interacționează cu axa reproductivă la nivelul mai multor situsuri, având efect stimulator asupra hipotalamusului și hipofizei și exercitând acțiuni inhibitorie asupra gonadelor.

✗ Leptina stimulează eliberarea de HCG placentar și este responsabilă de inducerea și creșterea amplitudinii peak-urilor de HCG.

✗ Ischemia placentară poate să explice creșterea rapidă a concentrației leptinei în timpul trimestrului III de sarcină în preeclampsie. Alternativ, creșterea poate să reprezinte un răspuns adaptativ al unității fetoplacentare la perfuzia defectuoasă placentară.

✗ Secreția crescută de leptină contribuie la intensificarea activității simpaticice în preeclampsie.

Bibliografie selectivă

- Kershaw EE, Flier JS, Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 89:2548-2556
- Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002 77:433-444
- Bjorbaek C, Kahn BB. Leptin signaling in the central nervous system and the periphery. *Recent Prog Horm Res* 2004 59:305-331
- S. M. Hileman, D. D. Pierroz, and J. S. Flier Leptin, Nutrition, and Reproduction: Timing Is Everything. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, February 1, 2000; 85(2): 804 – 807
- Schulz S, Hackel C, Weise W. Hormonal regulation of neonatal weight: placental leptin and leptin receptors. *BJOG* 2000 107:1486-1491
- Edwards DE, Bohm RP, Jr, Purcell J, Ratterree MS, Swan KF, Castracane VD, Henson MC. Two isoforms of the leptin receptor are enhanced in pregnancy-specific tissues and soluble leptin receptor is enhanced in maternal serum with advancing gestation in the baboon. *Biol Reprod* 2004 71:1746-1752
- Sagawa N, Yura S, Itoh H, Mise H, Kakui K, Korita D, Takemura M, Nuamah MA, Ogawa Y, Masuzaki H, Nakao K, Fujii S. Role of leptin in pregnancy—a review. *Placenta* 2002 23: (suppl A, Trophoblast Res 16) S80-S86
- Bajoria R, Sooranna SR, Ward BS, Chatterjee R. Prospective function of placental leptin at maternal-fetal interface. *Placenta* 2002 23:103-115.
- Islami D, Bischof P, Chardonnens D. Possible interactions between leptin, gonadotrophin-releasing hormone (GnRH-I and II) and human chorionic gonadotrophin (hCG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 110:169-175
- Gonzalez RR, Caballero-Campo P, Jasper M, Mercader A, Devoto L, Pellicer A, Simon C. 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
- Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999; 274:30059–30065
- Mise H, Sagawa N, Matsumoto T, et al. Augmented placental production of leptin in preeclampsia: possible involvement of placental hypoxia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3225-3229
- Ozkan S, Erel CT, Madazli R, Aydin K. Serum leptin levels in hypertensive disorder of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 120:158-163
- Lepercq J, Guerre-Millo M, Andre J, Cauzac M, Haguel-de Mouzon S. Leptin: a potential marker of placental insufficiency. *Gynecol Obstet Invest* 2003 55:151-155
- Iwagaki S, Yokoyama Y, Tang L, Takahashi Y, Nakagawa Y, Tamaya T. Augmentation of leptin and hypoxia-inducible factor 1 alpha mRNAs in the pre-eclamptic placenta. *Gynecol Endocrinol* 2004 18:263-268
- Moore LE, Wallace KL, Alexander BT, May WL, Thigpen BD, Bennett WA. Reduced placental perfusion causes an increase in maternal serum leptin. *Placenta* 2003 24:877-881
- Li RH, Poon SC, Yu MY, Wong YF. Expression of placental leptin and leptin receptors in preeclampsia. *Int J Gynecol Pathol* 2004 23:378-385
- Cetin I, Morpurgo PS, Radaelli T, Taricco E, Cortelazzi D, Bellotti M, Pardi G, Beck-Peccoz P. 2000 Fetal plasma leptin concentrations: relationship with different intrauterine growth patterns from 19 weeks to term. *Pediatr Res* 48:646-651