

SVEUČILIŠTE J. J. STROSSMAYERA U OSIJEKU

ODJEL ZA KEMIJU

PREDDIPLOMSKI STUDIJ KEMIJE

Leptin u trudnoći

Leptin in pregnancy

ZAVRŠNI RAD

Mentor: doc. dr. sc. Martina Šrajer Gajdošik

Student: Elizabeta Ižaković

Osijek, 2017

Sažetak

Leptin je polipeptidni hormon, produkt ob/ob gena koji u organizmu djeluje kao adipostat. Glavno mjesto produkcije leptina je adipozno tkivo, a u ostalim tkivima je prisutan u manjim količinama. Signalizira o dostupnim količinama energije, te utječe na rast, razvoj, razmnožavanje i metabolizam. Djeluje preko leptinskih receptora, OB-Rb duge forme proteina i OB-Ra kratke forme proteina. Leptin je metabolički signal koji signalizira spremnost organizma na reprodukciju, sudjeluje u kontroli spolne diferencijacije mozga, početku puberteta, u trudnoći preko posteljice i u laktaciji. Poslije puberteta i u ranoj trudnoći koncentracija leptina u serumu raste, te se smanjuje prema kraju trudnoće i menopauzi. Leptinski receptori prisutni su u endometriju i decidui, te mogu sudjelovati u implantaciji blastociste za stijenku maternice. U trudnoći leptin produciraju majka, fetus i posteljica. Također, prisutan je u krvi novorođenčeta, a također utječe i na porođajnu duljinu masu, fetalnu angiogenezu, hematopoezu embrija i biosintezu hormona između majke i posteljice. Nova istraživanja upućuju na povezanost inzulina i leptina, što dovodi doprekomjernog fetalnog rasta kod trudnica s dijabetesom.

Ključne riječi: leptin, trudnoća, leptinski receptori, adipozno tkivo, fetalni razvoj

Abstract

Leptin is a polypeptide hormone, the product of the ob gene that works as adipostat in the human organism. Leptin is mainly produced in adipose tissue, but its presence can be found in smaller amounts in other tissues too. Leptin signalises the available amounts of energy and influences growth, development, reproduction and metabolism. It works through leptin receptors, OB- Rb long form of protein and OB-Rb short form. Leptin is a metabolic signal that signalises the readiness of the organism for reproduction. It also takes part in controlling sexual differentiation of the brain, the beginning of puberty, the pregnancy through placenta and in lactation. After the puberty and in the early stage of pregnancy, the concentration of leptin in serum grows, and it reduces with the end of pregnancy and menopause. Leptin receptors are present in the endometrium and decidua and can participate in placental implantation of blastocyst. During pregnancy, leptin is produced by mothers, fetus and placenta. It is also present in the blood of an infant, and influences the infant's length and mass, fetal angiogenesis, hematopoiesis of embryos, and biosynthesis of hormones between the mother and the placenta. New researches point to a connection between insulin and leptin, which leads to fetal overgrowth in mothers diagnosed with diabetes.

Key words: leptin, pregnancy, leptin receptors, adipose tissue, fetal development

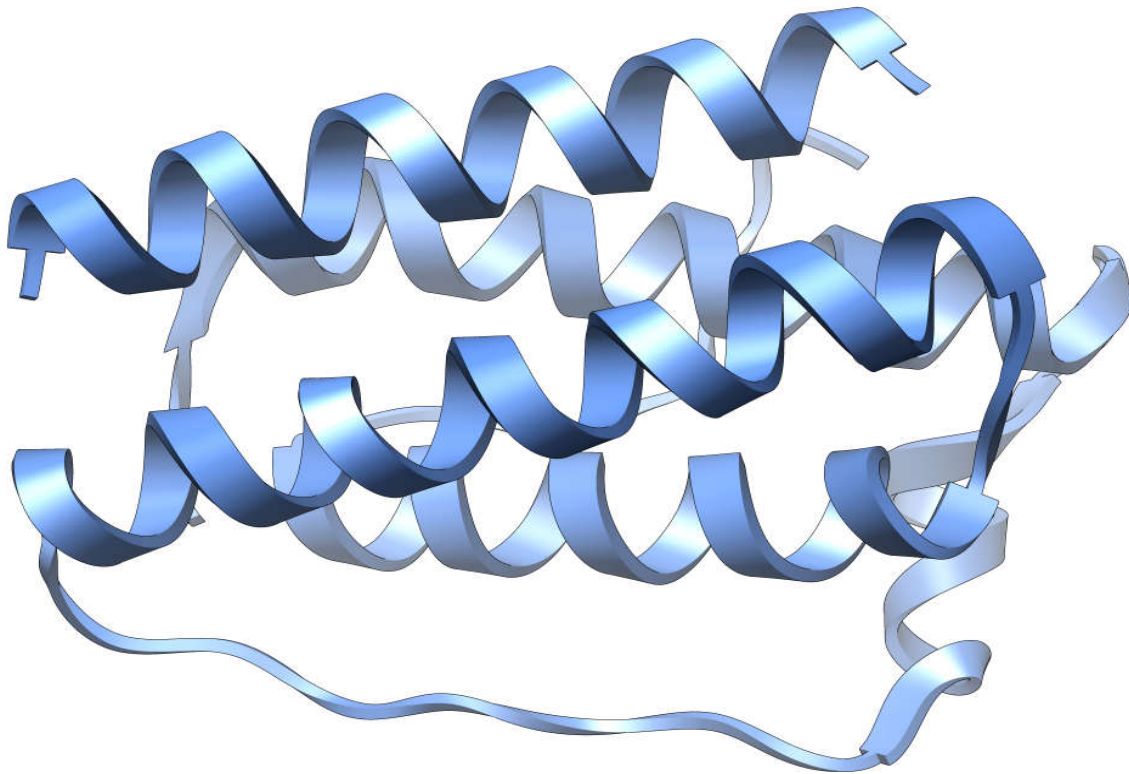
SADRŽAJ :

1. UVOD.....	5
2. FIZIOLOGIJA MATERNICE.....	6
2.1. TRUDNOĆA	7
3. LEPTIN.....	8
3.1. Metabolički efekti leptina	8
3.2. Leptinski receptori	10
3.3. Sinteza i otpuštanje leptina u pubertetu i reproduktivnim godinama.....	10
3.4. Utjecaj leptina na reprodukciju	12
4. IZLUČIVANJE I REGULACIJA LEPTINA U TRUDNOĆI.....	13
4.1. Leptin u ljudskoj trudnoći	13
4.2. Leptin i fetalni rast.....	14
4.3. Placentalni leptin.....	14
5. LEPTIN U PATALOŠKIM STANJIMA VEZANIM ZA TRUDNOĆU.....	16
5.1. Leptin u trudnoći kod trudnica sa šećernom bolesti tipa 1.....	16
5.2. Uloga leptina u preeklampsiji	19
6. ZAKLJUČAK.....	22
8. LITERATURA	24

1. UVOD

Leptin je polipeptidni hormon koji se sastoji od 167 aminokiselina, produkt je tzv. ob gena ili gena pretilosti (eng. obese gen) koji je smješten na dužem djelu hormona 7(7q31). Fridman i sur. su 1994.godine proučavali labaratorijski uzgojene pretile miševe, poznate i kao ob/ob miševi. Kod tih se miševa genetička mutacija očitavala povećanim tekom, teškom debljinom, šećernom bolešću i neplodnošću[1]. Ispitivanja su pokazala da je kod ob/ob miševa mutiran ob gen čiji je produkthormon koji sudjeluje u regulaciji tjelesne mase. Fridman je novootkriveni hormon nazvao leptin, ime potječe od grčke riječi *leptos* što znači vitak, mršav, tanak. Nakon njegova otkrića, miševi su tretirani injekcijama leptina, pri čemu je fenotip debelih ob/ob miševa preokrenut i oni počinju brzo mršaviti[2]. Ustanovljeno je da leptin djeluje kao aferentni signal, odnosno signal koji donosi podražaj u jezgru hipotalamusa, dva načina: smanjuje aktivnost putova koji signaliziraju glad, a potiče aktivnost putova koji šalju signale da je organizam energetske stabilan. Osim na smanjenje unosa hrane, leptin djeluje i na pojačanu potrošnju energije utjecajem na simpatički sustav i termogenezu, proces stvaranja topline u tijelu oksidacijom hranjivih tvari u tijelu. Prosljeđuje hipotalamusu informacije okolišni energije spremljene u masnom tkivu i na taj način predstavlja dio povratne sprege koja kontrolira stabilnost energetske zaliha. Kod gladovanja koncentracija leptina je u opadanju, te se potiču hormonski, metabolički i kongitivni mehanizmi prilagodbe na nedostatak energije, što rezultira pojačanjem teka i smanjenjem energetske potrošnje[3]. U obrnutom slučaju, leptin smanjuje tek i pojačava energetske potrošnje[3]. Leptin sudjeluje u povećanoj produkciji topline, stimulira simpatikus, kemijska termogeneza povećava nivo staničnog metabolizma i oslobađa energiju u obliku topline, a ne u obliku ATP-a. Leptin je odmah nakon otkrića povezan s debljinom, te se sukladno novim otkrićem pokušao riješiti problem debljine kod pretilih osoba, ali primjena rekombiniranog leptina kod ljudi s prekomjernom težinom nije dala željene rezultate. Uzrok tome je što terapijska primjena leptina utječe na smanjenje mase kod ljudi koji imaju genetički nedostatak polipeptidnog hormona leptina, a ne kod ljudi čija prekomjerna težina nije genetički uvjetovana[4].

Uloga leptina pokazala se složenijom nego što se činilo. Leptin je ujedno prepoznat i kao regulator reproduktivne funkcije kod čovjeka i životinja, a također je i poveznica između reprodukcije i hranidbenog statusa[5]. Ima važnu ulogu u početku puberteta, u trudnoći od začeća do procesa laktacije, te u porođajnoj masi i duljini novorođenčeta kod ljudi i životinja[6]. Udio leptina proporcionalan je količini masnog tkiva u organizmu[7]. Leptin djeluje preko leptinskih receptora, a uglavnom se eliminira iz organizma putem bubrega.



Slika 1. Prikaz strukture leptina

2. FIZIOLOGIJA MATERNICE

Maternica je šuplji, kruškoliki organ s vrhom okrenutim prema dolje. Sastoji se od gornjeg proširenog dijela koji se naziva trup ili tijelo (lat. *corpus*) koji se nastavlja na suženi dio (lat.

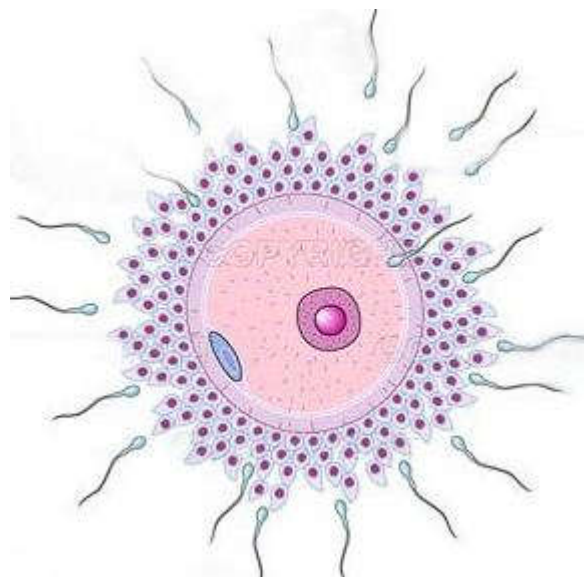
isthmus)te najdonjeg dijela ili vrata (lat. *cervix*). Pokretljivost maternice omogućuju parne sveze ili ligamenti na kojima je obješena u maloj zdjelici. Oni čine potporni ili suspenzorni aparat koji se sastoji od okrugle sveze (lat. *lig. rotundum*), široke (lat. *lig. latum*) i sakrouterine sveze (lat. *lig. sacrouterinum*). Težina maternice se kreće između 40 i 60 grama. Normalni položaj maternice je u sredini zdjelice, a dvostruko je nagnuta prema naprijed, tj. postoji nagib trupa prema vratu maternice i nagib cijele maternice prema rodnici [8]. Kod žena u fertilnom razdoblju svakog mjeseca sluznica u materničnoj šupljini buja, postaje deblja, priprema se prihvatiti oplođeno jajašce i u prvo vrijeme ga pohraniti. Ako ne dođe do trudnoće, tj. oplođeno se jajašce ne ugnijezdi u sluznici, ona se ljušti, odbacuje i nastaje mjesečno pranje, krvarenje – menstruacija. Ukoliko se dogodi trudnoća, maternica se razvija i plod raste. Ona štiti plod, a i sama je još zaštićena koštanim prstenom male zdjelice. U trudnoći se povećava 7-8 puta, a pretežno je građena od glatkih mišićnih niti. Stezanjem tih mišićnih niti, trudovima, maternica istiskuje plod iz tijela žene u porođaju. Šupljina maternice, osim vanjskog otvora prema rodnici, ima i dva otvora prema jajovodima.

2.1. TRUDNOĆA

Trudnoća (lat. *Graviditet*) nastaje usađivanjem oplođene jajne stanice u endometrij maternice. Ovulacijom izde Grafovog folikula zrela jajna stanica dospijeva u lumen jajovoda, gdje ju opkole spermatozoidi koji nastoje prodrijeti u nju što je prikazano na slici 2. Po probijanju vanjske opne jajne stanice i ulaska spermatozoida u nju, dolazi do zgušnjavanja opne koja na taj način sprječava ostale spermatozoide da prodru u nju. Pri prodoru u jajnu stanicu dolazi do miješanja sadržaja spermatozoida s jezgrom jajne stanice. Embrionalni razvitak započinje neposredno nakon oplodnje i odvija se u četiri faze:

- brazdanje
- formiranje zametnih listića
- osnivanje organa
- histološka diferencijacija organa

Oplodena jajna stanica pod djelovanjem peristaltičkih pokreta jajovoda i vodene struje koja nastaje kretanjem trepetiljki epitela u tubama dospjeva u šupljinu maternice i tada dolazi do nidacije, odnosno implantacije oplodjenog jajašca[9]. Usađena jajna stanica naziva se zametak ili embrij. Po završenoj organogenezi, poslije trećeg mjeseca trudnoće začetak postaje plod odnosno fetus. Normalna trudnoća traje deset lunarnih mjeseci ili devet kalendarskih mjeseci, odnosno 40 tjedana ili 280 dana. Ako dođe do prekida trudnoće prije 28 tjedana, taj se prekid naziva pobačajem jer plod nije sposoban za život izvan maternice. Porodajem se naziva svaki prekid trudnoće poslije 28 tjedana. Prema vremenu kada se dogodi porodaj može biti prijevremeni, na vrijeme i kasniji, a novorođenče nedoneseno (lat. *prematurus*), doneseno (lat. *maturus*) i preneseno (lat. *postmaturus*). Nedonošče je, po pedijatriskim parametrima, svako dijete manje tjelesne težine od 2500 grama[10].



Slika 2. Prodor spermatozoida u jajnu stanicu, gdje slijedi spajanje muškog i ženskog pronukleusa

3. LEPTIN

3.1. Metabolički efekti leptina

Leptin, kojeg lučemasne stanice te želuca, placente i poprečnoprugastih mišića ulazi u cirkulaciju i prolazi krvno-moždanu barijeru. U hipotalamusu se veže za receptore na anoreksigenim neuronima (oni koji smanjuju apetit)[11]. Neuropeptid Y (NPY) i pro-opiomelanokortin (POMC) / kokain i amfetamin regulirani transkript (CART) neuroni su posebno osjetljivi na periferne hormone kao što su leptin i inzulin. Medialni neuroni koriste NPY peptide za stimulaciju apetita u funkciji neurotransmitera, a lateralni neuroni koriste POMC i CART koje leptin stimulira i istovremeno smanjuje razinu oreksigenog NPY čime stvara osećaj sitosti i smanjuje unos hrane, dok na periferiji utječe na povećanu potrošnju energije. Rezultat navedenoga je negativni energetska balans. Periferni utjecaj leptina na jetru, mišiće i gušteraču potpomognut je i centralnom stimulacijom simpatičkog živčanog sustava[12]. U jetri smanjuje glukoneogenezu i oslobađanje glukoze uglavnom potiskujući sekreciju glukagona iz alfa stanica Langerhansovih otočića. Također djeluje i na povećano periferno preuzimanje glukoze. Studije na miševima su pokazale da su efekti leptina na homeostazu glukoze povezani sa različitim mehanizmima koji uključuju aktivaciju neurona za osećaj sitosti i gladi[13]. Neto efekt leptina na homeostazu glukoze je antihiperглиkemijski. Pri manjim koncentracijama u beta stanicama gušterače dovodi do smanjene sinteze proinzulina kao i smanjene sekrecije inzulina, dok pri većim koncentracijama leptin djeluje stimulatивно nanjegovo lučenje. Inzulin stimulira i sintezu i sekreciju leptina i tako se uspostavlja adipoinzularna osovina. Pretpostavlja se da leptin utječe ina metabolizam lipida aktivacijom simpatikusa. Inhibira lipogenezu i stimulira lipolizu u adipocitima i jetri. Povećava beta oksidaciju masnih kiselina podižući razinu PPAR gama koaktivatora 1 alfa, transkripcijskog koaktivatora koji aktivira termogene gene koji su uključeni u metabolizam energije i tako smanjuje razinu uskladištenih triglicerida[14]. U mišićima povećava oksidaciju masnih kiselina aktivacijom enzima 5' adenozin monofosfat-aktivirane protein kinaze ili AMPK. Važna uloga leptina je regulacija intracelularne homeostaze masnih kiselina i prevencija nastajanja lipotoksičnosti u neadipoznim tkivima, posebno u stanjima pretjeranog hranjenja. Kada god izostaje akcija leptina, zbog hipoleptinemije ili zbog rezistencije na leptin, dolazi do deponiranja masti u neadipoznim tkivima i njihove disfunkcije (beta stanice gušterače, miokard, jetra, bubrezi, mišići). U patološkim stanjima kao što su gojaznost, povećana inzulinska rezistencija i nezavisni tip dijabetesa, razina leptina je povišena što se povezuje s nastajanjem rezistencije na leptin. Rezistencija na leptin se objašnjava na više načina:

- 1) redukcijski transport leptina kroz krvnomoždanu barijeru u slučajevima gdje je visokarazina triglicerida;
- 2) onemogućena transdukcija signala preko leptinskih receptora zbog prisustva supresora (*engl. suppressor of cytokine signaling 3-SOCS 3*);
- 3) defekt na genu za leptinski receptor;
- 4) disfunkcija leptinskog receptora zbog polimorfizma

3.2. Leptinski receptori

Receptori leptina izraženi su u mnogim organima i tkivima, a posebno u stanicama osovine hipotalamus-hipofiza-gonade[15]. Leptinski receptori pripadaju skupini citokinskih receptora koji postoje u najmanje pet izooblika. Poluživot leptina iznosi 30 minuta, a oslobađa se ciklički, unutar 24 sata tri do četiri puta, obično dva do tri sata poslije obroka. Receptori za leptin su produkti dva gena koji kodiraju protein čija dužina varira. Receptor za leptin je usko specifičan transmembranski protein poznat kao LEP-R ili OB-R, postoje dva oblika. OB-Rb-duga forma proteina se sastoji od domene velike 301 aminokiselina i nalazi se u određenim regijama hipotalamusa, djeluje preko kinaze koja aktivira intracitoplazmatske transdukcijske puteve i aktivatore transkripcije[16]. Količina dugolančane forme proteina je u međuovisnosti s dobi, primjerice, količina OB-Rb-duge forme proteina povećana je prije puberteta. OB-Ra-kratka forma proteina se sastoji od domene velike 31 aminokiselina, nalazi se u jetri, gušterači, skeletnim mišićima, granuloznim i teka stanicama folikula jajnika. Zadaća kratke forme je aktivacija mitogen aktivirajućeg proteina. Vezanje leptina i receptora potiče lančanu reakciju, kao rezultat reakcije, aktivira se transkripcijski faktor 3 koji sudjeluje u ekspresiji gena.

3.3. Sinteza i otpuštanje leptina u pubertetu i reproduktivnim godinama

Bijelo masno tkivo je glavni izvor leptina odakle se on otpušta u perifernu cirkulaciju, djeluje u hipotalamusu inhibirajući neuropeptid Y i smanjuje unos hrane u organizam. Posrednici aktivnosti leptina u neuronima hipotalamusa su proopiomelanokortin, neuropeptid Y, kisspeptin

neuroni i gama-amino maslačna kiselina[17]. Proopiomelanokortin i neuropeptid Y posreduju djelovanju leptina u regulaciji unosa hrane, tjelesne mase i homeostaze glukoze. Također, djeluju i kao poveznica između metabolizma i reprodukcije. Uklanjanje receptora leptina i inzulina iz proopiomelanokortinskih stanica uzrokuje hiperandrogenizam i abnormalnost jajnika[18]. Aktivacija proopiomelanokortina dovodi do stimulacije kisspeptinskih neurona, odnosno metastina, čiji aksoni završavaju blizu neuropeptida Y. Utjecaj leptina može biti izravno na kisspeptin neurone što povećava stimulaciju izlučivanja GnRH i sintezu gonotropnih hormona iz hipofize. Kisspeptin je neuropeptid hipotalamusa i stimulator sekrecije gonadotropina. Kisspeptini pripadaju skupini strukturno srodnih peptida kodiranih s Kiss 1 genom, a djelovanje im je izraženo putem receptora vezanog G-proteina[19]. Sudjeluju u kontroli spolne diferencijacije mozga, početku puberteta, negativnoj povratnoj spregi spolnih hormona te valu gonadotropina koji nastaje prije ovulacije. Energetsko stanje organizma utječe na ekspresiju Kiss 1 sustava. Negativan energetski balans smanjuje razinu mRNA Kiss 1 u hipotalamusu, što rezultira smanjivanjem luteinizirajućeg hormona(LH) koji je važan za pravilnu reproduktivnu funkciju spolnog sustava[19].Luteinizirajući hormon je hormon koji se stvara i izlučuje iz gonadotropnih stanica prednjeg režnja hipofize. Kod žena, nagli porast LH uzrokuje ovulaciju. U pubertetu, zbog specifičnih energetskih potreba nivo leptina je niži, a kada se zadovolji potrebno energetsko stanje organizma započinje seksualni razvoj. U dobi poslije puberteta, ekspresija kisspeptina i receptora kisspeptina raste, a dolazi i do povećanog izlučivanja LH. Povećano izlučivanje LH povezano je sa supresivnim djelovanjem estradiola na ekspresiju kisspeptina. Tijekom spolnog sazrijevanja izražena je važnost kisspeptina, javlja se povezanost metaboličkih ili energetskih rezerva s kisspeptinom. Učinak kisspeptina na energetski balans posljedica je djelovanja leptina. Leptin povećava sekreciju LH i osjetljivost gonadotropnih stanica hipofize na GnRH. Blizina gena za neuropeptid Y i mRNA leptinskog receptora dokazuju da leptin pokazuje utjecaj na neuropeptid Y. Neuropeptid Y može imati stimulirajući ili inhibitorni utjecaj na sekreciju GnRH, a koje djelovanje će biti izraženo ovisi o količini steroidnih hormona, razvojnom stadiju i ekspresiji steroidnih receptora. Promjene energetske ravnoteže utječu na sekreciju leptina i na njegov utjecaj na reprodukciju[20].Leptin djeluje preko osovine hipotalamus-hipofiza, što se dokazuje činjenicom da su receptori leptina aktivni u hipofizi, gdje dovode do oslobađanja LH, te u hipotalamusu gdje se oslobađa GnRH. U reproduktivnoj dobi nivo leptina kod žena je viši nego kod muškaraca, te isti opada nakon menopauze.

3.4. Utjecaj leptina na reprodukciju

Utjecaj leptina na reprodukciju izražen je izravnim djelovanjem na različite tipove stanica. Leptin i leptinski receptori utječu na funkciju jajnika tako što kontroliraju steroidogenezu u posteljici kako bi se održala razina steroidnih hormona nužnih za održavanje trudnoće, ovulaciju, ciklus i trudnoću. Primjenom reverzibilne transkripcijske reakcije polimerazom, RT-PCR (engl. Reverse transcription polymerase chain reaction) utvrđeno je postojanje receptora leptina u izoliranim stanicama granulose i tkivu jajnika. Također, leptin može imati inhibitorni utjecaj na steroidogenezu, djeluje tako što inhibira izlučivanje estradiola i progesterona. Utjecaj leptina na razvoj žutog tijela (*corpus luteum*) objašnjen je povećanjem steroidogenog kapaciteta luteinskih stanica nakon izlaganja somatskih stanica preovulatornih folikula leptinu. Povećana proizvodnja progesterona iz stanica granulose tretiranih leptinom povezana je s povećanom ekspresijom steroidogenog akutnog regulacijskog proteina (engl. *steroidogenic acute regulatory protein* StAR)[21]. Predloženi mehanizam smatra se glavnim regulacijskim elementom utjecaja leptina na proizvodnju steroida. Ekspresija leptinskih receptora povećava se tijekom luteinizacije i veći je u sredini luteinskog ciklusa. Leptin utječe na razvoj folikula te na kasnije djelovanje žutog tijela. Indirektno djelovanje leptina na reprodukciju može biti povezan s njegovim utjecajem na periferni metabolizam time što povećava unos glukoze, glukoneogenezu u jetri te oksidaciju ugljikohidrata i masnih kiselina. Pravilna ishrana i energetske rezerve su od velike važnosti za reprodukciju. Ukoliko su energetske rezerve male ili je organizam u stanju stresa reprodukcija je inhibirana. U ovim stanjima snižena je koncentracija leptina jer simpatikus i glikokortikoidi snižavaju njegovu razinu[21]. Povišenjem razine leptina, regulira se trenutna sterilnost žene koja je bila u stanju stresa ili s niskom razinom energetske rezerve, što rezultira ovulacijom, trudnoćom, porođajem i laktacijom. Tokom reproduktivnih godina koncentracija leptina je veća u sredini luteinske faze. Estrogeni povećavaju produkciju leptina, a povišena koncentracija leptina snižava nivo estrogena. Leptinski receptori su otkriveni u granulosa i teka

stanicama u kojima inhibiraju produkciju estrogena, a koncentracija receptora se mijenja s ciklusom, te raste u ranoj luteinskoj fazi[22].

4. IZLUČIVANJE I REGULACIJA LEPTINA U TRUDNOĆI

4.1. Leptin u ljudskoj trudnoći

Leptinski receptori prisutni su u endometriju i decidui, te mogu sudjelovati u implantaciji[23]. U trudnoći leptin produciraju majka, fetus i posteljica pa je koncentracija leptina u serumu kod trudnica povišena. Njegova koncentracija značajno raste u ranoj trudnoći što je dokaz da postoje drugi faktori, osim adipoznosti, koji utječu na razinu leptina. Koncentracija leptina u serumu raste do polovice gestacija nakon čega se primjećuje lagani pad. Imunocitokemijskim obilježavanjem embrija starosti šest do deset tjedana pokazano je da leptin nastaje razvojem masnih stanica na početku lipidogeneze i diferencijacije. Koncentracije leptina kod fetusa povezana je s težinom na porodu[24].

Više koncentracije u pupčanim venama nego u pupčanim arterijama dokazuju da je posteljica važan izvor leptina. Specifičan transkript za leptin, kao i OB-RL i OB-RS izoforme nalaze se u posteljici od rane gestacije. Kompetitivnom RT-PCRmetodom napravljena je kvantitativna procjena mRNA transkripta za gene[25]. Nisu pronađene promjene u zastupljenosti OB-RS i OB-RL transkripta ovisno o stupnju trudnoće, ali se zastupljenost mRNA transkripta za leptin u posteljici smanjila uoči poroda. mRNA kodirajući OB-RL dolazi iz hipotalamusa, a zastupljen je u manjim količinama u većini tkiva, npr. pluća, bubrezi, želudac, epitel mliječne žljezde, mišići, kosti i hrskavica, zubi i placenta[25]. *In situ* hibridizacija pokazala je da je ekspresija transkripta OB-RL i OB-RS ekskluzivna za aktivne trofoblaste, u sloju sincitotrofoblasta koji prekrivaju posteljicu. Leptin u trudnoći regulira fetalni rast i razvoj, a iz krvi pupčane vrpce potječe iz fetalnog izvora ili iz posteljice, te utječe na porođajnu tjelesnu težinu djeteta[24]. Osim težine, leptin se povezuje s duljinom novorođenčeta jer potencira izlučivanje hormona rasta.

Također, istraživanja su pokazala povezanost između nivoa serumskog leptina i crvenih krvnih stanica što pokazuje da leptin može biti i regulator hematopoeze i angiogeneze. Koncentracije leptina povezane su nivoom progesterona tijekom menstrualnog ciklusa te s nivoom hCG tijekom

trudnoće, a samim time ga se povezuje s steroidnim i polipeptidnim hormonima nužnim za održavanje trudnoće. Nakon dodavanja rekombinantnog leptina u ranoj trudnoći zabilježeno je pojačano otpuštanje hCG, te se dokazuje uloga leptina u razvoju endokrine funkcije posteljice[26]. Pokazano je da leptin reguliran steroidnim hormonom estrogenom ima ulogu pojačanja transkripcije gena ili produkcije tkiva koja sadrže leptin. Uz reguliranje rasta, leptin se povezuje s mehanizmima koji reguliraju laktaciju i neonatalni rast, tako da mu je razina prolaktina obrnuto proporcionalna. Kod novorođenčadi, razina leptina naglo opada zbog stimulacije ponašanja hranjenja i održavanja homeostaze energije u prvim danima života[27].

4.2. Leptin i fetalni rast

Veliki broj radova potvrdio je povezanost razine leptina i tjelesne mase po rođenju. Međutim, ima i autora koji nisu dokazali ovu povezanost kod intrauterusnog zastoja rasta(IUZR) novorođenčadi. Pored masnog tkiva i placenta je mjesto stvaranja leptina što ukazuje na njegovu povezanost sa maternalnom adaptacijom na trudnoću kao i regulacijom fetalnog rasta. Razina leptina ubrzo po rođenju naglo opada te se pretpostavlja da je to jedan od dokaza da je placenta značajan izvor fetalnog leptina[28]. Postoje mišljenja da razina majčinog leptina utječe na fetalni rast, a samim time i na porođajnu masu, teda je povezan s rzinom fetalnog leptina. Veći broj autora tu povezanost negira.

4.3. Placentalni leptin

Porast leptina u majčinoj plazmi koji se javlja u ranoj trudnoći, objašnjava se sintezom leptina unutar posteljice[29]. Fetalno masno tkivo također stvara leptin, što je dobar dokaz da je leptin uzročnik perinatalne i postnatalne debljine. Nema dokaza da je leptin direktni regulator fetalnog rasta. Dijabetes pojačava stvaranje leptina u fetoplacentarnoj jedinici i intrauterino

izaziva hiperleptinemiju[30]. Visoke vrijednosti placentarnog leptina su produkt kroničnog upalnog okruženja u trudnoći povezanog s dijabetesom. Koncentracija leptina kod trudnica s gestacijskim dijabetesom je povišena u odnosu na zdrave trudnice, a snižena je u umbilikalnoj

krvi kod makrosomne djece. Normalne su razine leptina u plazmi u niskim koncentracijama mjerenim ng/mL, a nešto su veće koncentracije nađene u trudnica nego u negravidnih žena. Smatra se primjerice jednim od glavnih uzroka teških jutranjih mučnina u žena za vrijeme trudnoće. Kako bi se razjasnilo mjesto proizvodnje leptina tijekom trudnoće, mjerena je razina leptina u majčinoj plazmi i plazmi pupkovine. Bez obzira na BMI (engl. *body mass index*), razine leptina u plazmi u trudnica bile su znatno više nego kod žena koje nisu trudne. Razine leptina u plazmi mjerene su uzastopce tijekom 40 normalnih trudnoća i puerperija (razdoblja od šest tjedana nakon poroda), te su uočene dvostruko više razine u odnosu na razdoblje nakon[27]. U drugom i trećem tromjesečju, razine leptina u plazmi se dalje povećavaju na otprilike 35 ng/ml i vraćaju u normalnu ne-trudnu razinu unutar 24 sata od poroda, što upućuje na to da je glavni izvor leptina u plazmi majke placenta[27]. Da bi se potvrdila produkcija leptina u posteljici, ispitala se ekspresija leptinskog gena u maternici trudnica. Northern blot analizom identificirana je u placentarnom korionskom tkivu (vanjska embrionalna ovojnica) jedna vrsta leptinske mRNA iste veličine (4,5kb) kao u zrelih adipocitima. Leptinski geni su obilno pronađeni u prvom tromjesečju u korionskimresicama (izdanci koji oblažu korion s ulogom povezivanja majčina i djetetova krvotoka). U manjoj količini, u trećem tromjesečju, pronađeni su u korionuleave (nedjelotvornom membranskom dijelu koriona) i u amnionu (unutarnja embrionalna ovojnica koja zatvara šupljinu koju uz zametak ispuni amnionska tekućina). Imunohistokemijski su i sinciciotrofoblasti i citotrofoblasti pozitivno obojeni za leptin. Razine leptina u plazmi pupčane arterije i pupčane vene bile znatno su niže od onih u majčinoj plazmi. Štoviše, razine leptina u pupčanoj arteriji značajno su niže od onih u pupčanoj veni.

Rezultati ukazuju na to da se leptin sintetizira u ljudskoj posteljici i izlučuje se i u majčinsku i u fetalnu cirkulaciju. Nedavne studije *in vitro*su potvrdile da se najveći dio leptina koji proizvodi placenta izlučuje u krvotok majke, ali da se znatan dio također oslobađa u cirkulaciju fetusa . Linnemann i sur. i Lepercq i sur. su izvijestili da je relativno mali udio (1,6% i 5%) placentalnog leptina izlučen u cirkulaciju fetusa. Lepercq i sur. su mjerili ekspresiju leptinske mRNA u adipoznom tkivu fetusa pomoću RT-PCR te su sugerirali da se razine pupčane leptina mogu uzeti kao marker masnog tkiva u fetusu čovjeka[31]. Nasuprot tome, Hoggard i sur. izvijestili su da je veći udio leptina (13,6%) oslobođen u fetalnu cirkulaciju. Dakle, podrijetlo i fiziološko značenje leptina u cirkulaciji fetusa zanimljiv je cilj buduće istrage[31].

5. LEPTIN U PATALOŠKIM STANJIMA VEZANIM ZA TRUDNOĆU

5.1. Leptin u trudnoći kod trudnica sa šećernom bolesti tipa 1

Prema Pedersonovoj hipotezi smatra se da povišena razina glukoze dovodi do fetalne hiperglikemije i pojačane stimulacije beta stanica fetalne gušterače (producira inzulin i kontrolira razinu šećera u fetalnom organizmu). Pojačana stimulacija beta stanica fetalne gušterače, koju izaziva povišenje razine šećera u krvi, stvara fetalnu hiperinzulinemiju (stanje u kojem je povišena razina hormona inzulina u krvi). Fetalna hiperglikemija i hiperinzulinemija dovode do pojačane lipogeneze i deponiranja fetalnih triglicerola, što dovodi do prekomjernog fetalnog rasta[32]. Novorođenčad majki sa šećernom bolesti tipa 1, tzv. *diabetesmellitus*(DM1) su mjesecima izloženi hiperinzulinemiji, te je sukladno tome povećan i mRNA transkripti leptina. Inzulin proizvodi beta stanice u fetalnoj gušterači gdje su i leptinski receptori, na taj način dolazi se do povezanosti inzulina i leptina.

Tablica 1. Opći podatci trudnica s DM-1 i kontrolne skupine :

Demografski podaci/General data	Skupina/Group	N	Srednja vrijednost/Mean	SD	p
Dob trudnice (g)/ Age (yrs)	DM 1/T1DM	60	29,87	4,53	n.s.
	Kontrola/Control	60	31,28	5,18	
Indeks tjelesne mase/BMI (kg/m ²)	DM 1/T1DM	58	23,16	4,03	0,023
	Kontrola/Control	59	24,36	3,58	
Porast tjelesne mase/Gestational weight gain (kg)	DM 1/T1DM	59	14,75	4,48	0,009
	Kontrola/Control	59	16,83	4,54	
Tjedan dovršenja trudnoće/Completion week of pregnancy	DM 1/T1DM	60	38,78	0,90	<0,001
	Kontrola/Control	60	39,87	1,08	
Masa novorođenčeta/Birth	DM 1/T1DM	60	3769,67	633,60	n.s.

weight (g)	Kontrola/Control	60	3782,33	516,31	
Duljina novorođenčeta/Birth length (cm)	DM 1/T1DM	60	50,22	2,32	0,014
	Kontrola/Control	60	51,23	2,08	
Ponderalni indeks/Ponderal index	DM 1/T1DM	60	2,94	0,28	0,006
	Kontrola/Control	60	2,79	0,27	
Apgar 1. min	DM 1/T1DM	60	9,55	1,08	n.s.
	Kontrola/Control	60	9,73	0,98	
Apgar 5. min	DM 1/T1DM	60	9,88	0,37	n.s.
	Kontrola/Control	60	9,92	0,38	
pH art. umb/ Blood pH of the umbilical artery	DM 1/T1DM	54	7,22	0,07	n.s.
	Kontrola/Control	43	7,23	0,05	

U tablici 1.prikazani su i uspoređeni demografski podaci istraživane skupine trudnica s tipom 1 šećerne bolesti i kontrolne skupine zdravih trudnica. Trudnice iz kontrolne skupine su imale veći indeks tjelesne mase od trudnica sa šećernom bolesti sa statistički značajnom razlikom ($p=0,023$). Također vidljiva je razlika u porastu tjelesne mase. Trudnice iz kontrolne skupine imaju veći porast tjelesne mase od trudnica sa DM 1 ($p=0,09$). Novorođenčad trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 imaju veći index mase djeteta, tzv. ponderalni indeks od novorođenčadi kontrolne skupine ($p=0,006$) [33].

Tablica 2. Koncentracija leptina, adipokina, glukoze i inzulina u krvi majke trudnica sa DM 1 i kontrolne skupine

Koncentracija/Concentration	Skupina/Group	N	Srednja vrijednost/Mean	SD	p
Leptin (ng/mL)	DM 1/T1DM	60	29,34	23,02	n.s.

	Kontrola/Control	60	26,57	18,53	
Adiponektin /Adiponectin (ng/mL)	DM 1/T1DM	60	28691,59	27095,31	<0,001
	Kontrola/Control	60	18102,69	20378,35	
Inzulin/Insulin (mU/L)	DM 1/T1DM	60	9,19	8,48	n.s.
	Kontrola/Control	60	12,39	11,57	
GUK /Glucose (mmol/L)	DM 1/T1DM	60	4,50	1,85	n.s.

U tablici 2.prikazana je koncentracija leptina, adipokina, glukoze i inzulina u majčinoj krvi trudnica s DM 1 i kontrolne skupine. Koncentracija leptina u majčinoj krvi je veća kod trudnica s DM 1 nego u kontrolnoj skupini,a razina adiponektina u majčinoj krvi je veća kod trudnica sa DM 1 nego u kontrolnoj skupini sa statistički značajnom razlikom ($p<0,001$).

Tablica 3. Koncentracija leptina, adipokina, glukoze i inzulina u umbilikalnoj veni trudnica sa DM 1 i kontrolne skupine

Koncentracija/ Concentration	Skupina/Group	N	Srednja vrijednost/ Mean	SD	p
Leptin (ng/mL)	DM 1/T1DM	60	25,97	23,67	<0,001
	Kontrola/Control	60	11,10	9,17	
Adiponektin/Adiponectin (ng/mL)	DM 1/T1DM	60	70250,58	3032,14	n.s.
	Kontrola/Control	60	34524,36	20363,70	
Inzulin/Insulin (mU/l)	DM 1/T1DM	60	36,73	45,83	<0,001
	Kontrola/Control	60	5,04	3,08	
GUK/Glucose (mmol/L)	DM 1/T1DM	60	3,89	4,46	n.s.
	Kontrola/Control	60	3,08	0,59	

U tablici 3.prikazana je koncentracija adipokina, glukoze i inzulina u umbilikalnoj veni trudnica s DM 1 i kontrolne skupine [33]. Koncentracija leptina u umbilikalnoj veni je veća kod trudnica s DM 1 nego u kontrolnoj skupini sa statistički značajnom razlikom ($p < 0,001$). Razlika u koncentraciji inzulina u umbilikalnoj veni je ($p < 0,001$). Veća koncentracija je bila u trudnica sa DM 1 nego u kontrolnoj skupini. Značajna razlika u koncentraciji adiponektina i glukoze u umbilikalnoj veni trudnica sa DM 1 i kontrolne skupine nije zamjećena.

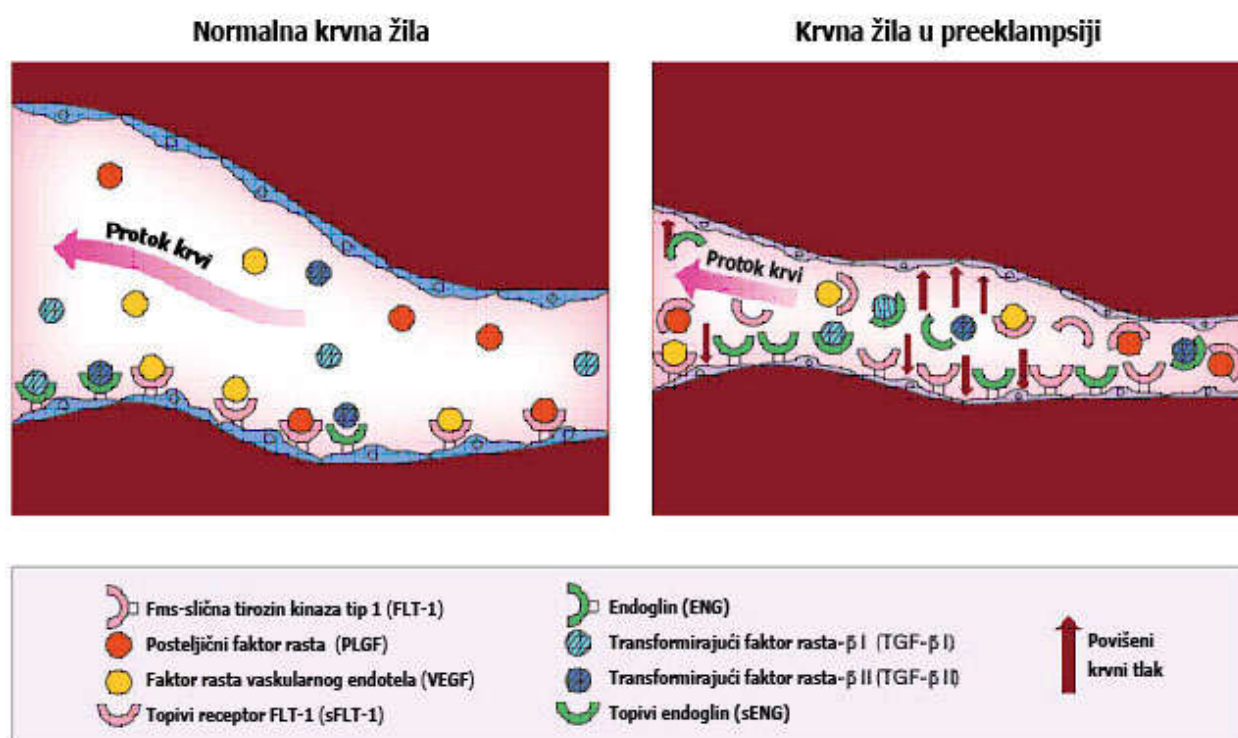
Porast koncentracije leptina u majčinom serumu koja se javlja u ranoj trudnoći objašnjava se povećanom sintezom leptina unutar posteljice ili povećanjem udjela slobodnog leptina . Nije primjećena statistički značajna razlika između koncentracije leptina u majčinoj krvi kod trudnica sa šećernom bolesti tipa 1 i zdravih trudnica (Tablica 2). Rezultati su jednaki s rezultatima ostalih istraživanja koji pokazuju podjednaku koncentraciju leptina u majčinoj krvi između trudnica sa DM 1 i kontrolne skupine. Novorođenčad majki s DM 1 predstavljaju zanimljiv metabolički model za određivanje uloge leptina i njegovog utjecaja na regulaciju fetalne težine. U prijašnjim su studijama dokazane povišene koncentracije cirkulirajućeg leptina u novorođenčadi majki sa šećernom bolesti tipa 1 u usporedbi s novorođenčadi zdravih trudnica , kao što je potvrđeno i u gore navedenom istraživanju (Tablica 3). Nedavno istraživanje je pokazalo da je koncentracija leptina u fetalnoj krvi pozitivno povezana s težinom djeteta, iako nije pronađena potpuna povezanost koncentracije leptina u majčinoj krvi i težine djeteta. Također je u istom istraživanju nađena, u umbilikalnoj veni novorođenčadi majki sa DM 1, statistički značajna razlika u koncentraciji inzulina u usporedbi s kontrolnom skupinom (Tablica 3). To je potvrđeno i Pedersonovom hipotezom koja smatra da glukoza dovodi do fetalne hiperglikemije i pojačane stimulacije β -stanica fetalne gušterače što stvara prekomjerno lučenje inzulina, a rezultira hipertrofijom i hiperplazijom fetalnih stanica, odnosno prekomjernog fetalnog rasta[32].Novorođenčad majki sa DM 1 sumjesecima izložena hiperinzulinemiji i na takav način dolazi do direktne povezanosti inzulina i povećane razine leptina. Lindsay i sur. su dokazali povećanu koncentraciju inzulina u umbilikalnoj veni djece majki sa DM 1, što korelira s navedenim rezultatima[34].

5.2. Uloga leptina u preeklampsiji

Preeklampsija(PE) je komplikacija u trudnoći koja se odlikuje visokim krvnim tlakom, povećanom koncentracijom proteinima u urinu i znacima oštećenja drugih organa, često bubrega.Preeklampsija obično počinje nakon 20.tjedna trudnoće, kod žena čiji je krvni tlak ranije bio normalan. Čak i blagi porast krvnog tlaka može biti znak preeklampije.Pretpostavlja se da postoji poveznica između trudnoća zakompliciranih preeklampsijom i promjena u koncentracijama leptina u posteljici (sinteza je pojačana, ali je koncentracija u pupčanoj vrpci niska). Niska koncentracija leptina u pupčanoj vrsti prvo se smatrala posljedicom male količine masnog tkiva fetusa i sporog unutarmaterničnog rasta. Osim toga, preeklampsija je popraćena povišenom koncentracijom leptina u tijelu majke, koja raste s napredovanjem bolesti.S obzirom da se većina leptina otpušta u krvotok majke, pretpostavlja se da je suvišak leptina odgovoran za hiperleptinemiju kod majki normalne tjelesne težine. Nadalje, hiperleptinemija majke nije povezana s lošim radom bubrega i hemokoncentracijom, što dokazuje da potiče iz posteljice. Kao i u slučaju dijabetesa, povećana sinteza leptina u posteljici rezultat je povećane ekspresije mRNA leptina. Točni uzroci povećane ekspresije još nisu poznati, a hipoksija se smatra jednim od mogućih uzroka. Posljedice povećane koncentracije leptina i hiperleptinemije majke još nisu razjašnjene. Leptin može utjecati i na trombozu arterija nakon endotelijalne ozljede preko interakcije s trombocitnim receptorom za leptin. Alternativno, leptin može imati utjecaj na stimulaciju angiogeneze posteljice. Mjerenja leptina u plazmi predložena su kao neinvazivni način dijagnoze preeklampsije[35].

Liječenje PE uključuje antihipertenzivnu terapiju,antikonvulzivnu profilaksu, kontroliranu ekspanzijuvolumena, liječenje mogućih poremećaja koagulacijete dovršenje trudnoće. Ciljevi antihipertenzivneterapije su: smanjiti povišeni periferni otpor,povećati perfuziju tkiva, uključujući uteroplacentarnui fetalnu perfuziju, te spriječiti eklamptični napad, razvoj progresije bolesti i HELLP sindroma. U zadnjem desetljeću ovim je kautilama znatno smanjenmajčin mortalitet (< 1%), te perinatalni mortalitet (9,4– 16,2%) u zapadnoeuropskim zemljama kod teškihPE i HELLP sindroma.Završetak trudnoće zasigurno je definitivnaterapija PE, imajući u obzir dob trudnoće i zrelostploda, težinu PE, te opstetrički nalaz. Više studija potvrdilo je povoljan perinatalni ishod kod trudnica s teškom PE porođenih nakon 34. tjednatružnoće i opravdanosti antihipertenzivne terapije. Kod trudnica između 28. – 34. tjedna indicirana je kratkoprimgjena betametazona (2x12 mg dnevno) za stimulaciju maturacije fetalnih pluća. Indikacije zadovršenje trudnoće kod teške PE jesu: navršениh 34tjedna trudnoće, terapijski

refrakterni PE ili PIH, oligo ili anurija/6 sati, plućni edem, intrakranijska hemoragija, ruptura jetre, abrupcija posteljice, progredirajući pomak u laboratorijskim nalazima, IUGR, znaci hipoksije (patološki nalaz doplerske pretrage ili biofizikalnog profila). Cilj terapije kod teške PE definitivno nije trenutna normalizacija tlaka. Naime, RR se kod PE ne smije snižavati prebrzo jer je autoregulatorska krivulja u hipertoničarapomaknuta udesno (prilagođena na više vrijednosti srednjeg arterijskog tlaka), te se mogu javiti dodatna, često ireverzibilna oštećenja ciljnih organa. Farmakološko liječenje uključuje antihipertenzive i u indiciranim slučajevima onkotsku terapiju, niskomolekularni heparin i kortikosteroide, uz nefarmakološke mjere.



Slika4. Prikaz razlike između krvnih žila kod normalne trudnoće i preeklampsije

6. ZAKLJUČAK

Leptin je prvobitno otkriven kao hormon koji utječe na regulaciju tjelesne mase i metabolizma, a tek je nedavno prepoznata njegova važnost za reprodukciju kod čovjeka i životinja. Zbog toga su mehanizmi izlučivanja i regulacije leptina za vrijeme ovulacije, u trudnoći i poslije nje, za sada nedovoljno proučeni. Dosadašnja istraživanja odgovaraju na temeljna pitanja o rastu i razvoju fetusa, povezanosti razine leptina kod fetusa i majke, te povezanosti leptina sa steroidnim i polipeptidnim hormonima koji su nužni za održavanje trudnoće. Nedavna istraživanja pokazala su da leptin igra integralnu ulogu u normalnoj fiziologiji reproduktivnog sustava. Opservacijske studije su pokazale da stanja hiperleptinemije, hipoleptinemije ili stanja u kojem postoji razvijena leptinska rezistencija, dovode do abnormalne funkcije reproduktivnog sustava žene. Buduće interventne studije očekuju da će se daljim izučavanjem leptina bolje razjasniti ove složene procese i potencijalno obezbjediti nove i bolje terapijske metode u liječenju ovih kliničkih sindroma.

7. POPIS KRATICA, OZNAKA I SIMBOLA

- ATP - adenzin trifosfat – (engl. *adenosine triphosphate*)
- AMPK – adenzin monofosfat protein kinaza –(engl. *adenosine monophosphate kinase*)
- BMI – indeks tjelesne težine -(engl. *body mass index*)
- db/db - (engl. *diabetic dyslipidemia*)
- DM 1- diabetes mellitus tipa 1
- GnRH- gonadotropni oslobađajući hormon - (engl. *gonadotropin releasing hormone*)
- HEELP sindrom –(engl. *H-hemolysis, EL-elevated liver enzymes, LP-low platelets*)
- Hcg- humani korionski gonadotropin- (engl. *human chorionic gonadotropin*)
- Kiss 1 - (engl. *kisspeptin*)
- LH – luteinizirajući hormon
- m-RNA -glasnička ribonukleinska kiselina - (engl. *messenger-RNA*)
- NPY – neuropeptid Y
- ob/ob - (engl. *obese mouse*)
- POMC - pro-opiomelanokortin – (engl. *pro-opiomelanocortin*)
- PPAR –peroksisom proliferator aktivni receptori - (engl. *peroxisome proliferator-activated receptors*)
- p – ponderalni indeks
- PE- preeklampsija
- RR- respiratorna stopa - (engl. *respiratory rate*)

- RT-PCR – lančana reakcija polimerazom reverznom transkripcijom - (engl. *reverse transcription polymerase chain reaction*)

8. LITERATURA

1. Y.Zhang, R.Proenca, M.Maffei, M.Barone, L. Leopold, J.M. Friedman, Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue, *Nature*. **372** (1994), 425-32.
2. J.M.Friedman, Modern science versus the stigma of obesity, *Nat. Med.* **10**(2004), 563-9.
3. P.Grasso, M.C.Leinung, S.P.Ingher, D.W.Lee, In vivo effects of leptinrelated synthetic peptides on body weight and food intake in female ob/ob mice: localization of leptin activity to domains between amino acid residues 106-140,*Endocrinology*. **138**(1997),1413-8.
4. J.Halaas, C.Boozer, J.Blair-West, N.Fidahusein, D.Denton, J.Friedman, Physiological response to long-term peripheral and central leptin infusion in lean and obese mice,*Proc Natl Acad Sci US*. **94**(1997),8878-83.
5. M.A.Pelleymounter, M.J.Cullen, M.B.Baker et al, Effects of the obese gene product on body weight regulation on ob/ob mice,*Science*. **269**(1995),540-543.
6. T.Cadence, K.L.Grove, M.S.Smith, Beyond Leptin: Emerging Candidates for the Integration of Metabolic and Reproductive Function during Negative Energy Balance,*Front Endocrinol*. **2** (2011), 53.
7. T.Tomimatsu, M.Yamaguchi, T.Murakami, K.Ogura, M.Sakata, N.Mitsuda , et al, Increase of mouse leptin production by adipose tissue after midpregnancy gestational profile of serum leptin concentration,*Biochem Biophys Res Commun*. **240** (1997), 213-5.

8. Sorina Grisar-Granovsky, Arnon Samueloff, Deborah Elstein, The role of leptin in fetal growth: A short review from conception to delivery. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. **136**(2008), 146-150.
9. C.Michael Henson and V.Daniel Castracane, Leptin in Pregnancy,*Biology of Reproductio*.**63** (2000), 1219-1228.
10. J.W.Sparks, J.R.Girard, F.C.Battaglia, An estimate of the caloric requirements of the human fetus,*Biol Neonate*. **38** (1980),113-9.
11. L.A.Campfield, F.J.Smith, Y.Guisez, R.Devos, P.Burn, Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks,*Science*. **269** (1995),546-9.
12. M.W.Schwartz, S.C.Woods, D.Jr.Porte, R.J.Seeley, D.G.Baskin, Central nervous system control of food intake,*Nature*. **404** (2000), 661-71.
13. V.A.Barr, D.Malide, M.J.Zarnowski, S.I.Taylor, S.W.Cushman, Insulin stimulates both leptin secretion and production by rat white adipose tissue,*Endocrinology*.**138** (1997), 4463-72.
14. P.Catalano, S. Nizielski, J. Shao, L. Presley, L.Qiao, J. Friedman, Down regulation of IRS-1 and PPAR γ in obese women with gestational diabetes: relationship to free fatty acids during pregnancy, *Am J Physiol*. **282** (2002), 522-33.
15. C. Bjorbaek, J.K. Elmquist, P. Michl, R.S. Ahima, A. van Bueren, A.L. McCall, et al, Expression of leptin receptor isoforms in rat brain microvessels, *Endocrinology*. **139** (1998), 3485-91.
16. C.C. Cheung, D.K. Clifton, R.A. Steiner, Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in hypothalamus, *Endocrinology*.**38**(1997), 4489-4492.
17. J. Flier, T. Marathos-Flier, Obesity and the hypothalamus: novel peptides for new pathways, *Cell*. **92**(1998), 437-40.
18. J. M. Castellano, A. H. Bentsen, J. D. Mikkelsen, M. Tena – Sempere, Kisspeptins: Bridging energy homeostasis and reproduction, *Brain Research*. **1364**(2010), 129-138.
19. J.M.Castellano, V.M.Navarro, R. Fernandez-Fernandez, R. Nogueira, S. Tovar, J. Roa, M.J. Vazquez, E.Vigo, F.F. Casanueva, E. Aguilar, L.Pinilla, C. Dieguez, M. Tena

- Sempere , Changes in hypothalamic KiSS-1 system and restoration of pubertal activation of the reproductive axis by kisspeptin in undernutrition, *Endocrinology*. **146**(2005), 3917–3925.
20. R. Ahima, J. Flier, R.B.Harris, Leptin, much more than a satiety signal. *Ann Rev Nutr*. **20**(2000), 45-75.
 21. Sylvie Hauguel-de Mouzon, PhD, Jacques Lepercq, Patrick Catalano, The know and unknown of leptin in pregnancy, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. **194**(2006), 1537-45
 22. Norimasa Sagawa, Shigeo Yura, Hiroaki Itoh, Kazuyo Kakui,1 Maki Takemura, Mercy A. Nuamah, Yoshihiro Ogawa, Hiroaki Masuzaki, Kazuwa Nakao,2 and Shingo Fujii, Possible Role of Placental Leptin in Pregnancy, *Departments of Gynecology and Obstetrics, and Medicine and Clinical Science, Kyoto University Graduate School of Medicine*. Kyoto, Japan **66** (2002),
 23. R. Considine, M. Sinha, M. Heiman, Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans, *N Engl J Med*. **334**(1996), 292-5
 24. J.W. Sparks, J.R. Girard, F.C. Battaglia, An estimate of the caloric requirements of the human fetus, *Biol Neonate*. **38**(1980),113-9.
 25. E.K. Chien, M. Hara, M. Rouard, H. Yano, M. Phillippe, K.S. Polonsky, et al, Increase in serum leptin and uterine leptin receptor mRNA during pregnancy in rats, *Biochem Biophys Res Commu*. **237**(1997), 476-80.
 26. T. Highman, J.Friedman, L.Huston, W.Wong, P.Catalano, Longitudinal changes in maternal leptin serum concentrations, body composition and resting metabolic rate in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*. **178**(1998), 1010-5.
 27. M. Maffei, L.Volpe, G. Di Cianni et al, Plasma leptin levels in newborns from normal and diabetic mothers, *Horm Metab Res*. **30**(1998), 575-80
 28. M. Henson, K. Swan, J. O’Neil, Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term, *Obstet Gynecol*. **92**(1998),1020-8.
 29. R. Senaris, T. Garcia-Caballero, X. Casabiell, R. Gallego, R. Castro, R. Considine, et al, Synthesis of leptin in human placenta, *Endocrinology*. **138**(1997), 4501-4.

30. O. Gavrilova, V. Barr, B. Marcus-Samuels, M. Reitman, Hyperleptinemia of pregnancy associated with the appearance of a circulating form of the leptin receptor, *J Biol Chem.* **272**(1997)
31. M.L. Reitman, S. Bi, B. Marcus-Samuels, O.Gavrilova, Leptin and its role in pregnancy and fetal development: an overview, *Biochem Soc Trans.* **29**(2001), 68-72.
32. J. Pedersen, Weight and length at birth of infants of diabetic mothers, *Acta Endocrinol.* **16**(1954), 342-7.
33. S.M. Haffner, M.P. Stern, H. Miettinen, M. Wei, R.L. Gingerich, Leptin concentrations in diabetic and nondiabetic Mexican-Americans, *Diabetes.* **45**(1996), 822-4.
34. S. Hauguel-de Mouzon, J. Lapercq, J.Đelmiš, G. Desoye, M. Ivanišević M (eds), *Diabetology of Pregnancy, Karger.* (2005), 46-57
35. N. Okereke, L.Huston-Presley, S. Amini, S. Kalhan, P. Catalano, Longitudinal changes in energy expenditure and body composition in obese women with normal and impaired glucose tolerance mellitus on cord leptin concentration, *Am J Physiol Endocrinol Metab.* **287**(2004), 472-9