

نقش لپتین در باروری

فاطمه السادات امجدی^۱، انسیه صالحی^۲، دکتر شقایق حق جوی جوانمرد^۳

اهداف آموزشی:

- فراگیر در پایان مطالعه‌ی این خودآموز باید بتواند:
- ۱- آگاهی‌های لازم را در مورد نقش چاقی و اضافه وزن در ناباروری کسب کند.
 - ۲- بداند که چگونه لاغری بیش از حد نیز در عملکرد نامناسب سیستم تولید مثلی مؤثر است.
 - ۳- نقش لپتین را در سیستم تولید مثل در همه‌ی مراحل رشد بداند.
 - ۴- در مورد لزوم درخواست آزمایشات تکمیلی هنگام مراجعه به بیمار نابارور آگاهی پیدا کند.

خلاصه

لپتین یک هورمون پپتیدی مترشح از بافت چربی است که نقش کلیدی در هموستاز انرژی و وزن بدن ایفا می‌کند؛ این ماده در پژوهش‌های اخیر به عنوان یک میانجی نورواندوکرین در سیستم‌های مختلف بدن، از جمله سیستم تولید مثلی، شناخته شده است که به عنوان یک حلقه‌ی کلیدی بین بافت چربی و سیستم تولید مثلی عمل کرده، اعلام می‌کند که ذخیره‌ی کافی انرژی برای عملکرد تولید مثلی طبیعی وجود دارد. لپتین بر سیستم تولید مثل در سطوح مختلف محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - گنادی اثر گذاشته، دارای تأثیرات فیزیولوژیک مهمی بر بلوغ، حفظ سیکل قاعدگی طبیعی شیردهی و حتی فیزیولوژی نوزاد است. در شرایطی که تغذیه نامناسب باشد و یا در شرایط القا کننده‌ی آمنوره، سطح لپتین سرم پایین و بر عکس در شرایطی مانند ذخیره‌ی بیش از حد انرژی (نظیر چاقی) و در سندرم پلی کیستیک تخمدان سطح لپتین سرم و مایع فولیکولی افزایش می‌یابد و این احتمال را ایجاد می‌کند که کمبود لپتین و یا مقاومت به لپتین تا حدی مسؤول ناهنجاری‌های تولید مثلی محسوب می‌شود. به هر حال، نقش دقیق عملکرد لپتین در داخل تخمدان و در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی انسان نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

واژگان کلیدی: لپتین، باروری، محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - گنادی.

مقدمه

که جزء رسپتورهای خانواده‌ی یک سیتوکاین‌هاست؛ پردازش‌های مختلف رسپتور لپتین (OB-R) شش نوع مختلف از این رسپتور را با نام‌های OB-Ra تا OB-Rf ایجاد می‌کند (۶).

کلمه‌ی لپتین از یک کلمه‌ی یونانی به نام Leptos گرفته شده است. این هورمون نخستین بار در سال ۱۹۹۴ توسط دانشمندی به نام Zhang کشف شد (۷-۶). غلظت خونی لپتین رابطه‌ی مستقیمی با میزان چربی بدن و شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) در افراد مختلف دارد؛ بدین صورت که غلظت

لپتین نوروپپتیدی است با وزن مولکولی ۱۶ کیلودالتون و ۱۶۷ اسید آمینه که توسط ژن OB کد می‌شود (۳-۱) و دارای ساختار سوم شبیه سیتوکاین‌ها و هورمون‌های لاکتوتزینیک است (۴). این هورمون اگر چه در اصل توسط ادیپوسیت‌ها ترشح می‌شود اما ژن مولد آن در بافت‌های دیگر مانند هیپوتالاموس، هیپوفیز، معده، عضله‌ی اسکلتی، سلول‌های سن سیتوترفوبلاست در جفت و اپی تلیوم پستان نیز بیان می‌شود (۵). لپتین آثار بیولوژیک خود را از طریق رسپتورهایش اعمال می‌کند

^۱ دانشجوی دکترای بیولوژی تولید مثل، گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

لپتین در سرم افراد چاق بالاتر از افراد لاغر است؛ هر چند در مایع مغزی- نخاعی این افراد غلظت لپتین تفاوت چندانی با هم ندارد (۸-۹). بنابراین کاهش وزن نه تنها باعث بهبود مقاومت به انسولین می‌شود بلکه سطح لپتین سرم را نیز کم می‌کند (۱۰). نتایج چندین مطالعه نشان می‌دهد که افراد با غلظت بالای لپتین سرمی دیرتر توده‌ی چربی اضافی خود را از دست می‌دهند و این مؤید نقش لیپوستاتیک برای لپتین است. مهم‌ترین عمل لپتین مهار اشتهاست؛ اگر چه نقص در ژن لپتین و رسپتور آن، نه تنها سبب پرخوری و چاقی می‌شود، بلکه مجموعه‌ای از مشکلات مانند عملکرد نادرست تولید مثل، عدم تعادل هورمونی، نازایی، کاهش ترشح گنادوتروپین، نقص در سیستم ایمنی و سیستم گردش خون، دیابت و مقاومت به انسولین را ایجاد می‌کند (۱۱-۱۵) و درمان با لپتین سبب کاهش دریافت غذا، کاهش وزن، بازگرداندن قدرت تنظیم باروری، هم در حیوانات ماده و هم در حیوانات نر، می‌گردد. از آثار مرکزی لپتین می‌توان به تنظیم اشتها، دما، وزن و متابولیسم در هیپوتالاموس و از آثار محیطی آن می‌توان به تنظیم ترشح انسولین، عملکردهای تولید مثلی، آنژیوژنز، پاسخ‌های ایمنی، سنتز گلوکوکورتیکوئیدها و متابولیسم گلوکز اشاره کرد؛ این شواهد نشان می‌دهد که لپتین برای فرایندهای فیزیولوژیک چندگانه ضروری است (۱۶، ۳). ترشح لپتین دارای یک ریتم سیرکادین و ضربانی است که به هنگام شب افزایش یافته، به اوج ترشح خود در صبح زود می‌رسد و این برای کاهش اشتها در طول خواب شبانه مفید است (۱۶-۱۷)؛ این ویژگی در افراد چاق و لاغر یکسان می‌باشد، با این تفاوت که دامنه‌ی ضربان در افراد چاق

بالاتر است. میزان ترشح لپتین نه تنها تحت تأثیر دریافت غذاست بلکه عوامل هورمونی نیز بر آن مؤثر است؛ انسولین، گلوکوکورتیکوئیدها و سیتوکین‌های پیش التهابی مانند $TNF-\alpha$ ترشح لپتین را افزایش و سوماتواستاتین و اندروژن‌ها ترشح آن را کاهش می‌دهد (۱۸، ۱۶، ۳).

نقش لپتین در فیزیولوژی تولید مثل

لپتین برای عملکرد سیستم تولید مثل در حالت متعادل بودن ذخیره انرژی بدن ضروری است (۱۹). حضور میزان زیاد رسپتور لپتین در همه‌ی سطوح محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی نشان می‌دهد که آثار تنظیمی لپتین بر تولید مثل، شامل مجموعه‌ای از عملکردهای پیچیده است و لپتین نه تنها از طریق محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی عمل می‌کند، بلکه به طور مستقیم نیز بر ارگان‌های هدف از قبیل اندومتر، جفت و غدد پستانی نیز مؤثر بوده، دارای تأثیرات فیزیولوژیک مهمی بر بلوغ، سیکل قاعدگی، بارداری و شیردهی است و حتی به نظر می‌رسد در مراحل اولیه‌ی رشد جنینی نیز ضروری باشد (۱۷، ۵). لپتین در غلظت‌های طبیعی در هیپوتالاموس و هیپوفیز دارای اثر تحرکی و در گندها دارای اثر مهارتی می‌باشد (۵). لپتین به صورت وابسته به دوز، ضربانات ترشچی GnRH در هسته‌ی قوسی و شکمی میانی هیپوتالاموس را افزایش می‌دهد؛ در حالی که بر دامنه و مقدار ترشح آن در هر ضربان بی‌تأثیر است (۲۰). این مکان‌ها کنترل‌کننده‌ی رفتارهای جنسی و دریافت غذا هستند (۲۱). لپتین علاوه بر اثر تحرکی بر هیپوتالاموس، دارای اثر تحرکی بر آدنوهیپوفیز نیز می‌باشد؛ حدود ۹۰ درصد سلول‌های گنادوتروپ در آدنوهیپوفیز دارای رسپتورهای لپتین هستند و لپتین به

پلاسمای سمینال نیز بیان می‌شود (۲۶-۲۷) و مکانیسم‌هایی که موجب بلوغ، ظرفیت یابی و تحرک اسپرم می‌شود را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۸). مطالعات دیگر نشان می‌دهد که اسپرم انزال یافته‌ی انسان دارای توانایی ترشح لپتین است (۲۹) که اسپرم را قادر می‌سازد، نیاز خود به انرژی را به صورت مستقل از لپتین موجود در گردش خون برطرف کند؛ این در واقع، یک مکانیسم حفاظتی در تولید مثل افراد مذکر است که توانایی اسپرم برای بارورسازی تخمک را تضمین می‌کند (۳۰-۲۹). از این روست که سطوح پایین لپتین در مایع سمینال یک عامل خطر ساز برای ناباروری مردان است (۲۸). Steiman و همکاران نشان دادند که مردان آرواسپریمیک، در مقایسه با مردان بارور، سطح بالاتری از لپتین در سرم خون خود دارند (۳۱). از طرفی، مطالعه‌ای دیگر نشان داد که غلظت لپتین در پلاسمای سمینال هیچ ارتباطی با غلظت، تحرک، پایداری، مورفولوژی، ظرفیت یابی و اصلاح سر و دم اسپرم ندارد (۳۲). با این حال، نقش لپتین در تولید مثل مردان و در ظرفیت یابی اسپرم نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد (۲۸).

در انسان‌ها سطوح لپتین به طور ثابتی در زنان، حتی بعد از اصلاح BMI و توده‌ی چربی، بالاتر از مردان است و در چاقی نیز غلظت لپتین سرم در زنان ۳ برابر بالاتر از مردان می‌باشد؛ این یافته نشان می‌دهد که اگر چه لپتین در کنترل عملکرد تولید مثلی هر دو جنس مشارکت دارد اما تفاوت جنسیت بر میزان این کنترل تأثیر می‌گذارد. بر این اساس، استروئیدهای جنسی تنظیم ترشح لپتین را به صورت متفاوتی انجام می‌دهد؛ استروژن‌ها آزاد سازی لپتین توسط ادیپوسیت‌ها را در محیط خارج بدن (in vitro)

طور مستقیم ترشح LH و تا حد کمتری FSH را از آدنوهیپوفیز تحریک می‌کند؛ این اثر لپتین به واسطه‌ی NO اعمال می‌شود (۲۲-۲۳).

از آثار داخل تخمدانی لپتین این است که اثر سینرژیسیم FSH و IGF بر تولید استرادیول به وسیله‌ی سلول‌های گرانولوزا را کاهش می‌دهد؛ ضمن این که غلظت‌های بیش از حد لپتین، تولید استرادیول و پروژسترون القا شده توسط انسولین را مهار می‌کند و مانع پیش‌روی فولیکول بالغ می‌گردد. آزمایشات نشان می‌دهد که لپتین به وسیله‌ی تخمدان نیز تولید می‌شود و استرادیول تولید لپتین را تحریک می‌کند؛ به طوری که برداشتن تخمدان منجر به کاهش لپتین سرم حیوان می‌گردد؛ این کاهش را می‌توان با درمان حیوان با استرادیول برطرف ساخت. بنابراین، لپتین هم به صورت پاراکرین و هم به صورت اندوکرین، بر تخمدان اثر می‌گذارد؛ حضور رسپتورهای لپتین بر سلول‌های گرانولوزای تخمدان تأییدی بر اثر مستقیم لپتین بر تخمدان می‌باشد (۲۴، ۱۶). بافت اندومتر رحم نیز دارای رسپتورهای لپتین است و به نظر می‌رسد که افزایش لپتین از طریق مهار واکنش‌های دسیدوال و یا پیشبرد واکنش‌های التهابی موضعی سبب ناباروری گردد (۲۵). از طرف دیگر، آزمایشات مختلف نشان می‌دهد که لپتین در غلظت‌های کم، اثر تسهیل کننده بر ترشح گنادوتروپین‌ها دارد؛ در حالی که در غلظت‌های زیاد، دارای اثر مهاری بر محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی-گنادی است. این مسأله ناهنجاری تولید مثلی را در افرادی که دچار نقص لپتین و یا افزایش بیش از حد لپتین هستند، توجیه می‌کند (۵).

لپتین در سلول‌های لایدیگ، توبول‌های سمینفر و

تحریک می‌کند، در حالی که تستوسترون ترشح لپتین را کاهش می‌دهد. فرضیه‌ی دیگر این که ایجاد مقاومت به لپتین در زنان سبب ایجاد تفاوت بین آن‌ها می‌شود (۱۶).

نقش لپتین در پاتوفیزیولوژی تولید مثل

سازمان بهداشت جهانی چاقی و اضافه وزن را به عنوان یکی از ۱۰ فاکتوری که بر روی سلامت عمومی تأثیر گذار است، اعلام نمود (۳۳). محرومیت شدید غذایی نیز با به هم خوردن عملکرد بسیاری از سیستم‌های بدن از جمله سیستم تولید مثل مرتبط است. بررسی‌ها نشان می‌دهد که نه فقط در زنانی که دچار چاقی مفرط هستند، بلکه در زنانی که مانند زنان ورزشکار دچار لاغری مفرط هستند و زنان مبتلا به انورکسی عصبی، الیگومنوره، آمنوره و ناباروری نیز افزایش می‌یابد. بنابراین نقش لپتین در تنظیم عملکرد تولید مثل در وضعیت کم انرژی شبیه نقش احتمالی آن در چاقی است (۳۴، ۱۹). در زنان ورزشکار دچار آمنوره ترشح شبانه‌ی لپتین به کلی از بین رفته می‌رود؛ اگر چه علت این مسأله به طور کامل واضح نیست، اما نشان دهنده‌ی یک ارتباط قوی بین چاقی، سوء تغذیه و توانایی باروری در زنان است (۱۶). هنگام افزایش ذخیره‌ی انرژی و به هم خوردن شرایط متابولیک، مانند چاقی و سندرم پلی‌کیستیک تخمدانی، افزایش سطح لپتین در سرم و مایع فولیکولی تخمدان دیده می‌شود؛ بر عکس، در شرایطی که فرد دچار آمنوره و بی‌اشتهایی عصبی است، کاهش سطح لپتین در سرم وی مشاهده می‌گردد. آمنوره در زنان مبتلا به انورکسی عصبی نشان می‌دهد که محتوای چربی بدن از طریق لپتین حس می‌شود و پایین بودن لپتین در این زنان موجب مهار تخمک گذاری می‌گردد؛ از طرف دیگر مشاهده شده است که

افزایش هورمون LH در پاسخ به بهبود شرایط تغذیه‌ای در این افراد، با افزایش لپتین سرم همراه می‌باشد؛ به همین دلیل است که طبیعی شدن سطح لپتین یک فاکتور لازم برای از سرگیری قاعدگی در این بیماران محسوب می‌شود (۳۶-۳۵، ۶). البته این مسأله در همه‌ی موارد صدق نمی‌کند؛ به طور مثال، آزمایشات دیگری نشان می‌دهد که طبیعی شدن قاعدگی علاوه بر لپتین، به فاکتورهای اضافی دیگری مانند IGF-1 نیازمند است. پس، مقدار لپتین کافی شرط لازم اما ناکافی جهت اعاده‌ی قاعدگی می‌باشد (۳۷). موش‌های OB/OB با نقص ژن لپتین نازا هستند و میزان گنادوتروپین‌ها در آن‌ها کاهش یافته، دچار هیپوگنادیسم و عدم تخمک گذاری می‌شوند. تجویز لپتین به این موش‌ها سبب بهبود این وضعیت شده، میزان گنادوتروپین‌ها در آن‌ها را افزایش می‌دهد و سبب رشد فولیکول‌های تخمدان و ایجاد باروری در آن‌ها می‌گردد. تزریق لپتین به موش‌های طبیعی پیش از بلوغ سبب تسریع بلوغ سیستم تولید مثل، افزایش وزن بیضه در موش‌های نر، افزایش وزن رحم، تخمدان‌ها و اویداکت، باز شدن واژن و وقوع اولین سیکل استروسی در موش‌های ماده می‌گردد. اما از سوی دیگر، چاقی و افزایش بیش از حد لپتین نیز به دلیل ایجاد مقاومت به لپتین سبب ناباروری می‌گردد (۱۹، ۱۲).

سندرم پلی‌کیستیک تخمدان (PCOS) یکی از شایع‌ترین ناهنجاری‌هایی است که ۵ تا ۱۰ درصد زنان را در سن باروری تحت تأثیر قرار می‌دهد و یکی از معمول‌ترین علل نازایی در آن‌ها است. این بیماری با نقص در سیکل ماهانه، افزایش میزان اندروژن و عدم تخمک گذاری مشخص شده، اغلب با عدم تنظیم متابولیک (مانند چاقی)، مقاومت به انسولین و ترشح

ناجای LH, FSH و GnRH همراه است (۳۷، ۶). برخی از زنان با PCOS چاق هستند؛ با این احتمال که میزان لپتین در این افراد بالا است. برخی از دانشمندان تلاش کرده‌اند که نقش لپتین را در سندرم PCOS بیابند؛ در اولین مطالعات، غلظت لپتین سرم در زنان با PCOS اندازه‌گیری و مشخص شد که ۲۹ درصد این زنان میزان لپتین سرمی خیلی بالایی دارند و غلظت لپتین سرم در این افراد بالاتر از گروه شاهد است (۳۸). علایمی مانند الیگومنوره، آمنوره و چاقی، که خود زمینه‌ساز مقاومت به انسولین است، مقاومت به انسولین را نیز نشان می‌دهد که مشابه نتایج به دست آمده از آزمایشات بر روی موش‌های دچار نقص ژن لپتین و کمبود لپتین است. احتمال می‌رود، علت این مسأله آن باشد که زنان PCOS قادر به تولید فرم فعال لپتین نیستند یا بافت‌های هدف در این افراد، قادر به پاسخ‌گویی به لپتین نیست (به عنوان مثال، رسپتورهای لپتین دچار نقص شده یا در اثر مقاومت به لپتین، رسپتورهای لپتین با یک مکانیسم دفاعی دچار تنظیم شده‌اند). توضیح دیگر آن که غلظت‌های بالاتر از حد فیزیولوژیک لپتین، ترشح گنادوتروپین‌ها را کاهش می‌دهد و ممکن است باعث کاهش تولید استرادیول، کاهش رشد فولیکول و بلوغ اووسیت گردد و در نتیجه منجر به نازایی شود؛ این حالت در خانم‌های چاق شایع‌تر است (۳۹، ۳۴، ۱۶). البته این حقیقت که سطوح لپتین در تعداد زیادی از زنان مبتلا به PCOS طبیعی است، این احتمال را که لپتین نقش انحصاری در پاتوفیزیولوژی PCOS دارد، نقض می‌کند (۳۷).

لپتین و بلوغ

لپتین همراه با هورمون رشد و گنادوتروپین‌ها در فرایند پیچیده‌ی بلوغ مؤثر است (۵). Frisch نشان داد

که برای وقوع منارک در دختران تازه بالغ، وزن بدن باید به یک حد لازم و ضروری برسد (۴۰). وقتی یک کودک به بلوغ نزدیک می‌شود، درصد چربی بدن زیاد شده، به نظر می‌رسد که سیگنالی برای مغز جهت شروع بلوغ ارسال می‌کند. از طرف دیگر مشخص شده است که محرومیت غذایی شروع بلوغ را به تأخیر می‌اندازد؛ در حالی که غذا دادن دوباره موجب برگشت این تأخیر می‌شود. کشف لپتین یک حلقه‌ی رابط قدرتمند بین ذخایر انرژی و عملکرد تولید مثلی فراهم آورد. یک مطالعه در موش‌ها نشان داد، موش‌های ماده‌ای که لپتین دریافت کردند، زودتر از گروه شاهد علایم بلوغ را نشان می‌دهند؛ این مطالعه پیشنهاد می‌کند که لپتین، سیگنالی است که به مغز اطلاع می‌دهد اکنون ذخایر کافی انرژی برای باروری و تولید مثل موجود است. بنابراین لپتین در تعیین زمان بلوغ نقش دارد (۱۶)؛ اما مطالعه‌ای دیگر در موش‌های ماده نشان می‌دهد که لپتین قادر به بازگرداندن تأخیر بلوغ در حیواناتی که دچار محرومیت غذایی بوده‌اند، نمی‌باشد و این یافته پیشنهاد می‌کند که لپتین یک سیگنال اولیه برای شروع ناگهانی بلوغ نیست (۴۱)، بلکه نقش یک تسهیل‌کننده را دارد و به عنوان یک دروازه‌ی متابولیک برای پیش‌روی بلوغ است؛ در مطالعه در موش‌های نر ثابت شده است که سطح لپتین تا زمانی که مجموعه‌ای از علایم بلوغ آغاز نشود (به عنوان مثال، سطح تستوسترون سرم کمی افزایش نیابد، که نشان دهنده‌ی آغاز بلوغ است)، تغییر نمی‌کند (۴۱-۴۲). جالب توجه است که سطح لپتین سرم قبل از شروع بلوغ در پسران بیش از ۵۰ درصد افزایش می‌یابد و پس از پیدایش بلوغ، شروع به کاهش می‌کند؛ بنابراین می‌توان گفت که لپتین در پسران به

عنوان یک سیگنال برای شروع بلوغ عمل می‌کند (۴۴). در مورد دختران نیز افزایش لپتین سرم با کاهش سن منارک همراه است؛ به طوری که سن منارک، که به طور متوسط ۱۲ سال است، به ازای هر ۱ کیلوگرم افزایش چربی بدن ۱۳ روز کاهش می‌یابد (۱۶). بررسی‌های متعدد در انسان یافته‌های ضد و نقیضی را نشان می‌دهد. یکی از این مطالعات سطح لپتین را در دختران و پسران قبل از بلوغ یکسان اعلام می‌کند؛ در حالی که مطالعه‌ی دیگری نشان دهنده‌ی دی‌مورفیسیم جنسی در غلظت لپتین در دوره‌ی قبل از بلوغ است. اگر چه دلیل این دی‌مورفیسیم مشخص نیست؛ اما دی‌مورفیسیم جنسی در غلظت لپتین بعد از بلوغ امری کاملاً بدیهی است. به طوری که پس از بلوغ، سطح لپتین در پسران اندکی کاهش و در دختران افزایش می‌یابد. در همه‌ی این مراحل، صرف نظر از جنسیت غلظت لپتین با BMI رابطه‌ی مستقیم دارد (۴۳). در مردان، سطح لپتین در سراسر کودکی افزایش می‌یابد تا به یک قله در مراحل اولیه‌ی بلوغ برسد و سپس رو به کاهش می‌گذارد؛ در حالی که در تکامل بلوغ در زنان، غلظت لپتین به طور یکنواخت افزایش می‌یابد. در نتیجه، سطوح لپتین ۳ تا ۴ برابر در زنان بیشتر از مردان است. دلیل این دی‌مورفیسیم جنسی بعد از بلوغ این است که در مردان سطح لپتین با تستوسترون سرم و حجم بیضه‌ای رابطه‌ی معکوس دارد؛ در حالی که در زنان با توده‌ی چربی و استرادیول رابطه‌ای مستقیم دارد؛ بنابراین اندروژن و استرادیول حداقل تا قسمتی، مسؤول اختلافات جنسی در میزان لپتین در گردش محسوب می‌شود (۱۶، ۶).

لپتین و سیکل قاعدگی

آزمایشاتی که غلظت لپتین را در سیکل قاعدگی در

سرم افراد اندازه گرفته‌اند، نشان می‌دهند که غلظت لپتین به طور معنی‌داری در مرحله‌ی پیش از تخمک گذاری افزایش یافته، در طول فاز لوتئال به حداکثر مقدار خود می‌رسد. غلظت لپتین در مرحله‌ی لوتئال بیشتر از مرحله‌ی فولیکولار است که نشان می‌دهد یک رابطه‌ی مثبت معنی‌دار بین غلظت لپتین و پروژسترون در طول فاز لوتئال وجود دارد؛ ممکن است ترشح لپتین تحت تأثیر افزایش پروژسترون تحریک شده باشد. علت پایین بودن غلظت لپتین در طول فاز فولیکولار به درستی مشخص نیست؛ برخی از مطالعات نشان دهنده‌ی یک رابطه‌ی معکوس بین غلظت لپتین و استرادیول است اما به هر حال، بین میزان لپتین سرم و استرادیول در مرحله‌ی آخر فاز فولیکولار ارتباط مستقیم وجود دارد. همچنین ضربان ترشح لپتین و LH در این مرحله در زنان سالم کاملاً یکسان و هماهنگ است (۲۰، ۱۶، ۹). آزمایشات نشان دهنده‌ی افزایش گذرای لپتین و رسپتور عملکردی آن در تخمدان بلافاصله قبل از تخمک گذاری است (۴۵)؛ این مسأله باعث افزایش نفوذ پذیری از طریق افزایش ترشح پروستاگلاندین‌ها، افزایش سطح پروتئین‌ها از ADAMSTS-1 و متالوپروتئین‌ها در فولیکول‌ها می‌گردد که سبب پارگی فولیکول و بیرون زدن محتویات آن می‌شود (۴۶). یک مطالعه نشان داده است که فولیکولوژن ناقص و مرگ سلول‌های گرانولوزا در موش‌های با نقص لپتین افزایش می‌یابد (۴۷).

ثابت شده است که لپتین تخمک گذاری را، حتی مستقل از فوران LH، القا می‌کند؛ بنابراین احتمال می‌رود لپتین در درمان ناباروری افرادی که به خصوص به طور مناسب به LH پاسخ نمی‌دهند، مؤثر

باشد. سیکل قاعدگی، سطح هورمون‌های تولید مثلی و رشد فولیکول‌ها با تزریق لپتین به زنانی که دچار آمنوره هیپوتالامیک هستند و در اثر آن دچار نازایی شده‌اند، بهبود یافته، طبیعی می‌شود؛ اگرچه چاقی مفرط نیز با افزایش تعداد سیکل‌های بدون تخمک گذاری رابطه‌ی مستقیم دارد، میزان بالای لپتین به طور مستقیم تولید استروئید را در تخمدان مهار می‌کند و می‌تواند منجر به بلوغ فولیکولی غیر مؤثر و کاهش پاسخ LH و FSH به GnRH شود (۶).

لپتین و بارداری

در طی بارداری تغییرات متابولیکی فراوانی رخ می‌دهد که منجر به اضافه وزن، افزایش توده‌ی چربی و تغییر در ترشح هورمون‌های مختلف می‌گردد؛ بنابراین، در زمان بارداری که چاقی نسبی به وقوع می‌پیوندد، لپتین نقش مهمی را ایفا می‌کند. لپتین اندازه‌گیری شده در زنان باردار، به خصوص در ثلث دوم و سوم بارداری، به طور معنی‌داری بیشتر از زمان پس از زایمان است (۴۸، ۱۶). همچنین در زنانی که دچار افزایش وزن بیشتری در زمان بارداری شده‌اند نیز غلظت لپتین بالاتر است. میزان افزایش یافته‌ی لپتین در طول بارداری را نمی‌توان تنها به اکتساب وزن و افزایش در BMI نسبت داد؛ این افزایش به طور عمده نتیجه‌ای از فاکتورهای دیگر است که شامل لپتین ترشح شده از جفت و افزایش فرم محلول رسپتور لپتین در گردش خون مادر می‌شود. تغییرات هورمون‌هایی مانند HCG، انسولین، استروژن و کورتیزول در طی بارداری نیز ممکن است ترشح لپتین را تحریک کند. میزان لپتین ظرف ۲۴ ساعت پس از زایمان به سطح طبیعی خود بر می‌گردد که ممکن است به دلیل تغییر مکانیسم‌های کنترل کننده‌ی ترشح لپتین باشد. هدف از افزایش لپتین در

بارداری به طور کامل مشخص نیست؛ اما با اطمینان می‌توان گفت که لپتین نقش مهمی را در کنترل وزن و متابولیسم مادر باردار دارد؛ هر چند افزایش لپتین در طی بارداری و کاهش پس از آن تا حدی نشان دهنده‌ی مقاومت به لپتین در زنان باردار است (۴۹-۴۸، ۱۶). آزمایشات متعدد نشان می‌دهد که تزریق لپتین به موش‌های ماده‌ی OB/OB که دچار کمبود لپتین هستند، نقص‌های نازایی را در آن‌ها اصلاح کرده، منجر به تخمک گذاری، بارداری و زایمان می‌گردد (۵۰). افزایش غلظت لپتین بعد از تخمک گذاری، همچنین با افزایش توانایی لانه‌گزینی جنین رابطه‌ی مستقیم دارد. ضمن آن که آزمایشات نشان می‌دهد که سطح لپتین در سلول‌های درونی بلاستومر بالاتر است و احتمال می‌رود، لپتین دارای نقش حیاتی در مراحل اولیه‌ی رشد رویان قبل از لانه‌گزینی باشد.

لپتین و شیردهی

تکامل و شیردهی غده‌ی پستانی فرایند پیچیده‌ای است که به وسیله‌ی فاکتورهای متعدد رشد، مانند لپتین، تنظیم می‌شود. لپتین به صورت پاراکرین و اتوکرین در پستان، شاخه شاخه شدن مجاری و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال و تشکیل آلئول را در طی بارداری تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵۲). لپتین تولید شیر را به مدت ۲۴ ساعت بعد از زایمان رابه تأخیر می‌اندازد که شاید به علت اثر منفی آن بر تولید پرولاکتین باشد. رشد غده‌ی پستانی و تکامل آن مستلزم واکنش‌های متقابل اپی‌تلیال و ادیپوسیت‌های غده پستانی است. لپتین به عنوان یک فاکتور رشد موضعی به صورت رابط بین این سلول‌ها عمل می‌کند و نقش مهمی در تعدیل تکامل پستان، شیردهی و برگشت پستان به حالت اولیه بعد از خاتمه‌ی شیردهی

این است که افرادی با نقص لپتین مشاهده شده‌اند که رشد خطی ناقصی در زندگی پس از تولد داشته‌اند (۴۹). میزان لپتین در طول شیردهی و حتی زمان باکرگی کاهش می‌یابد اما ۸ روز بعد از برداشتن بچه از شیر، دچار تنظیم افزایشی می‌شود (۵۷).

نتیجه‌گیری

آنچه از بررسی‌های متعدد به دست آمده، این است که یک ارتباط مستقیم بین چاقی که خود تابعی از سبک زندگی، عوامل ژنتیک و رژیم غذایی است و باروری در انسان وجود دارد؛ حلقه‌ی کلیدی این ارتباط، هورمون لپتین مترشح از بافت چربی است که نشان می‌دهد که آیا ذخیره‌ی کافی انرژی برای عملکرد طبیعی سیستم تولید مثلی وجود دارد یا نه. اما به هر حال، تحقیقات بیشتری برای درک نقش لپتین در فیزیولوژی و پاتوفیزیولوژی فرایند باروری در انسان وجود دارد (۵۸، ۱۶).

ایفا می‌کند (۵۲). حضور لپتین در شیر پیشنهاد می‌کند که این هورمون می‌تواند در فیزیولوژی نوزاد و تنظیم اشتهای آن دخیل باشد (۱۶)؛ در این جا این سؤال مطرح می‌شود که آیا پستان لپتین را از خون انتقال می‌دهد و یا این که آن را سنتز می‌کند؟ Houseknecht و همکاران نشان دادند که لپتین انسانی در غده‌ی پستانی تولید می‌شود (۵۳). گاهی سطح لپتین سرم به عنوان یک بیومارکر از چاقی جنین در نظر گرفته می‌شود (۵۴)؛ سطح لپتین در عروق خونی جنین رابطه‌ی مستقیمی با وزن نوزاد و وزن جفت در هنگام تولد دارد و این ارتباط مستقیم، اهمیت لپتین در تنظیم انرژی در جنین را روشن می‌سازد (۱۶). همچنین پیشنهاد می‌شود که لپتین در نوزاد تنظیم‌کننده‌ی رشد و افزایش دهنده‌ی هماتوپویتز و لنفوژنز است (۵۵-۵۶). البته، این دیدگاه به تازگی مورد چالش قرار گرفته است؛ چرا که نوزاد موش‌های OB/OB با نقص لپتین نیز به طور طبیعی رشد کرده‌اند. به هر حال، حقیقت

References

- Ribatti D, Conconi MT, Nussdorfer GG. Non-classic endogenous novel [corrected] regulators of angiogenesis. *Pharmacol Rev* 2007; 59(2): 185-205.
- Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, Garsia-Cardena G, Papapetropoulos A, Sessa W, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. *Science* 1998; 281 (5383): 1683-6.
- Mistry T, Digby JE, Desai KM, Randeva HS. Obesity and prostate cancer: a role for adipokines. *Eur Urol* 2007; 52(1): 46-53.
- Caprio M, Fabbrini E, Isidori AM, Aversa A, Fabbrini A. Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12(2): 65-72.
- Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and reproduction: a review. *Fertil Steril* 2002; 77(3): 433-44.
- Cai C, Shi FD, Matarese G, La Cava A. Leptin as clinical target. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009; 3(3): 160-6.
- Bray GA, York DA. Clinical review 90: Leptin and clinical medicine: a new piece in the puzzle of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(9): 2771-6.
- Considine R, Considine E, Williams C, Nyce MR, Magosin SA, Bauer TL, et al. Evidence against either a premature stop codon or the absence of obese gene mRNA in human obesity. *J Clin Invest* 1995; 95(6): 2986-8.
- Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, Fowler P. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997; 47(1): 101-6.
- Rezvani H, Hashemipour M, Kelishadi R, Tavakoli N, Poursafa P. A randomized, triple masked, placebo-controlled clinical trial for controlling childhood obesity. *World J Pediatr* 2010; 6(4): 317-22.
- Carro E, Pinilla L, Seoane LM, Considine RV, Aguilar E, Casanueva FF; et al. Influence of endogenous leptin tone on the estrous cycle and lu-

- teinizing hormone pulsatility in female rats. *Neuroendocrinology* 1997; 66(6): 375-7.
12. Chehab F, Lim M, Ronghua L. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice. *Nat Genet* 1997; 12: 318-20.
 13. Howard JK, Lord GM, Matarese G, Vendetti S, Ghati MA, Ritter MA, et al. Leptin protects mice from starvation-induced lymphoid atrophy and increases thymic cellularity in ob/ob mice. *J Clin Invest* 1999; 104(8): 1051-9.
 14. Ozata M, Ozdemir IC, Licinio J. Human leptin deficiency caused by a missense mutation: multiple endocrine defects, decreased sympathetic tone, and immune system dysfunction indicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10): 3686-95.
 15. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C, et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110(8): 1093-103.
 16. Messinis IE, Milingos SD. Leptin in human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999; 5(1): 52-63.
 17. Chan JL, Mantzoros CS. Leptin and the hypothalamic-pituitary regulation of the gonadotropin-gonadal axis. *Pituitary* 2001; 4(1-2): 87-92.
 18. Bluher S, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating neuroendocrine function in humans. *J Nutr* 2004; 134(9): 2469S-74S.
 19. Mantzoros CS. Role of leptin in reproduction. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900: 174-83.
 20. Lebrethon MC, Vandersmissen E, Gerard A, Parent AS, Junien JL, Bourguignon JP. In vitro stimulation of the prepubertal rat gonadotropin-releasing hormone pulse generator by leptin and neuropeptide Y through distinct mechanisms. *Endocrinology* 2000; 141(4): 1464-9.
 21. Mercer JG, Hoggard N, Williams LM, Lawrence CB, Hannah LT, Trayhurn P. Localization of leptin receptor mRNA and the long form splice variant (Ob-Rb) in mouse hypothalamus and adjacent brain regions by in situ hybridization. *FEBS Lett* 1996; 387(2-3): 113-6.
 22. Iqbal J, Pompolo S, Considine RV, Clarke JJ. Localization of leptin receptor-like immunoreactivity in the corticotropes, somatotropes, and gonadotropes in the ovine anterior pituitary. *Endocrinology* 2000; 141(4): 1515-20.
 23. Yu WH, Kimura M, Walczewska A, Karanth S, McCann SM. Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(3): 1023-8.
 24. Zachow RJ, Magoffin DA. Direct intraovarian effects of leptin: impairment of the synergistic action of insulin-like growth factor-I on follicle-stimulating hormone-dependent estradiol-17 beta production by rat ovarian granulosa cells. *Endocrinology* 1997; 138(2): 847-50.
 25. Tanaka T, Utsunomiya T, Bai T, Nakajima S, Umesaki N. Leptin inhibits decidualization and enhances cell viability of normal human endometrial stromal cells. *Int J Mol Med* 2003; 12(1): 95-8.
 26. Jope T, Lammert A, Kratzsch J, Paasch U, Glander HJ. Leptin and leptin receptor in human seminal plasma and in human spermatozoa. *Int J Androl* 2003; 26(6): 335-41.
 27. Glander HJ, Lammert A, Paasch U, Glasow A, Kratzsch J. Leptin exists in tubuli seminiferi and in seminal plasma. *Andrologia* 2002; 34(4): 227-33.
 28. Jorsaraei S, Shibahara H, Ayustawat Hi, Hyrano Y, Suzuki T, Tahmasbpour M. The leptin concentration s in seminal plasma of men and its relationship to semen parameters. *Iranian journal repro ductive medicine* 2010; 8(3): 95-100.
 29. Aquila S, Gentile M, Middea E, Catalano S, Morelli C, Pezzi V, et al. Leptin secretion by human ejaculated spermatozoa. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(8): 4753-61.
 30. Lange CA, Dell'Aquila ME, Fiandanese N, Ambrosi B, Cho YS, Bosi G, et al. Effects of leptin on in vitro maturation, fertilization and embryonic cleavage after ICSI and early developmental expression of leptin (Ob) and leptin receptor (ObR) proteins in the horse. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 113.
 31. Steinman N, Gamzu R, Yogev L, Botchan A, Schreiber L, Yavetz H. Serum leptin concentrations are higher in azoospermic than in normozoospermic men. *Fertil Steril* 2001; 75(4): 821-2.
 32. Camina JP, Lage M, Menendez C, Grana M, Garcia-Devesa J, Dieguez C, et al. Evidence of free leptin in human seminal plasma. *Endocrine* 2002; 17(3): 169-74.
 33. Sarrafzadegan N, Kelishadi R, Siadat ZD, Esmaillzadeh A, Solhpour A, Shirani S et al. Obesity and cardiometabolic risk factors in a representative population of Iranian adolescents and adults in comparison to a Western population: the Isfahan Healthy Heart Programme. *Public Health Nutr* 2010; 13(3): 314-23.
 34. Frühbeck G. Leptin Involvement in Reproductive Performance. *J Nutr* 1997; 127(8): 1553.
 35. Audi L, Mantzoros CS, Vidal-Puig A, Vargas D, Gussinye M, Carrascosa A. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 1998; 3(6): 544-7.
 36. Ballauff A, Ziegler A, Emons G, Sturm G, Blum WF, Remschmidt H, et al. Serum leptin and gonadotropin levels in patients with anorexia nervosa during weight gain. *Mol Psychiatry* 1999; 4(1): 71-5.

37. Mendonça HC, Montenegro RM, Silva de Sá MF, Foss MC, Ferriani RA. Positive correlation of serum leptin with estradiol levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Brazilian journal of medical and biological research* 2004; 37: 729-36.
38. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK, Weitsman SR, Buyalos RP, Magoffin DA. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 4166-9.
39. Kelishadi R. Childhood overweight, obesity, and the metabolic syndrome in developing countries. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 62-76.
40. Frisch RE. The right weight: body fat, menarche and ovulation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1990; 4(3): 419-39.
41. Cheung CC, Thornton JE, Kuijper JL, Weigle DS, Clifton DK, Steiner RA. Leptin is a metabolic gate for the onset of puberty in the female rat. *Endocrinology* 1997; 138(2): 855-8.
42. Plant TM, Durrant AR. Circulating leptin does not appear to provide a signal for triggering the initiation of puberty in the male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Endocrinology* 1997; 138(10): 4505-8.
43. Saad MF, Damani S, Gingerich RL, Riad-Gabriel MG, Khan A, Boyadjian R, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(2): 579-84.
44. Kashani HH, Kavosh MS, Klishadi R, et al. Age of puberty in a representative sample of Iranian girls. *World j pediatr* 2009; 5(2): 132-5.
45. Ryan NK, Van der Hoek KH, Robertson SA, Norman RJ. Leptin and leptin receptor expression in the rat ovary. *Endocrinology* 2003; 144(11): 5006-13.
46. Barkan D, Hurgin V, Dekel N, Amsterdam A, Rubinstein M. Leptin induces ovulation in GnRH-deficient mice. *FASEB J* 2005; 19(1): 133-5.
47. Hamm ML, Bhat GK, Thompson WE, Mann DR. Folliculogenesis is impaired and granulosa cell apoptosis is increased in leptin-deficient mice. *Biol Reprod* 2004; 71(1): 66-72.
- Sivan E, Whittaker PG, Sinha D, Homko CJ, Lin M, Reece EA, et al. Leptin in human pregnancy: the relationship with gestational hormones. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(5): 1128-32.
48. Goumenou AG, Matalliotakis IM, Koumantakis GE, Panidis DK. The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106(2): 118-24.
49. Chehab FF, Lim ME, Lu R. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet* 1996; 12(3): 318-20.
50. Antczak M, Van Blerkom J. Oocyte influences on early development: the regulatory proteins leptin and STAT3 are polarized in mouse and human oocytes and differentially distributed within the cells of the preimplantation stage embryo. *Mol Hum Reprod* 1997; 3(12): 1067-86.
51. Lin Y, Qingzhang L. The Regulation of Development and Lactation of the Mammary Gland by Leptin. *Journal of American science* 2005; 1(1): 63-7.
52. Houseknecht KL, McGuire MK, Portocarrero CP, McGuire MA, Beerman K. Leptin is present in human milk and is related to maternal plasma leptin concentration and adiposity. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 240(3): 742-7.
53. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194(6): 1537-45.
54. Carro E, Senaris R, Considine RV, Casanueva FF, Dieguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997; 138(5): 2203-6.
55. Bennett BD, Solar GP, Yuan JQ, Mathias J, Thomas GR, Matthews W. A role for leptin and its cognate receptor in hematopoiesis. *Curr Biol* 1996; 6(9): 1170-80.
56. Aoki N, Kawamura M, Matsuda T. Lactation-dependent down regulation of leptin production in mouse mammary gland. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1427(2): 298-306.
57. Kelishadi R, Alikhani S, Delavari A, Alaedini F, Safaie A, Hojatzadeh E. Obesity and associated lifestyle behaviours in Iran: findings from the First National Non-communicable Disease Risk Factor Surveillance Survey. *Public Health Nutr* 2008; 11(3): 246-51.

Leptin and Fertility

Fateme Sadat Amjadi¹, Ensieh Salehi², Shaghayegh Haghjooy Javanmard PhD³

Abstract

Leptin, the adipocyte-derived hormone that plays a key role in energy and body weight homeostasis, has recently known as a mediator in the reproductive system. Leptin acts as a link between fat tissue and reproduction in human and is a signal which transmits the information to the brain; where is adequate fat in stores to cover the energy requirements of reproduction. Leptin acts on reproductive system at multiple levels including hypothalamic-pituitary-gonadal axis. It influences puberty, menstruation, pregnancy, and lactation. The nutritional suboptimal conditions such as eating disorders and obesity can influence serum leptin levels and are associated with some reproductive system disorders such as amenorrhea and polycystic ovarian syndrome. Future studies are expected to clarify the exact role of leptin in human reproductive physiology and pathophysiology.

Keywords: Leptin, Fertility, Hypothalamic-pituitary-gonadal axis.

¹ PhD Student of Reproductive Biology, Department of Anatomy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

² MSc Student, Department of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Department of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Shaghayegh Haghjooy Javanmard MD, PhD, Email: sh_haghjoo@med.mui.ac.ir

سؤالات بازآموزی

- ۱- زنی نازا و مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان با BMI بالا به پزشک مراجعه کرده و آزمایشات، نشان دهنده‌ی بالا بودن سطح لپتین این زن است؛ با تجویز کدام مورد زیر، سطح لپتین سرم به سطح طبیعی خود بر می‌گردد؟
- الف- آنتی‌اندروژن‌ها
 - ب- استروژن‌ها
 - ج- حساسیت‌زاها به انسولین
 - د- به طور قطع نمی‌توان گفت که داروهای فوق اثری بر سطح لپتین این بیمار دارد.
- ۲- مایع سمینال از ۳۱ مرد عقیم به علت کاهش تحرک اسپرم، که برای درمان به مرکز IVF مراجعه کرده‌اند، جمع‌آوری شده است. سطح لپتین در مایع سمینال این مردان:
- الف- بالاتر از حد طبیعی است.
 - ب- پایین‌تر از حد طبیعی است.
 - ج- در حد طبیعی است.
- ۳- دختری با BMI بالاتر از حد طبیعی به پزشک مراجعه کرده است؛ سن منارک این زن:
- الف- بالاتر از حد طبیعی است.
 - ب- پایین‌تر از حد طبیعی است.
 - ج- طبیعی است.
- ۴- میزان لپتین در زنان باردار در کدام مرحله افزایش می‌یابد؟
- الف- سه ماهه‌ی اول و دوم بارداری
 - ب- سه ماهه‌ی دوم و سوم بارداری
 - ج- سه ماهه‌ی آخر بارداری
 - د- در تمام مراحل بارداری ثابت می‌ماند.
- ۵- بیماری با یک التهاب شدید به پزشک مراجعه کرده است؛ سطح لپتین سرم این فرد:
- الف- افزایش یافته است.
 - ب- کاهش یافته است.
 - ج- طبیعی است.
 - د- مشخص نیست.
- ۶- میزان لپتین سرم در زنان چه مدت بعد از زایمان به سطح طبیعی خود بر می‌گردد؟
- الف- ۴۸ ساعت بعد
 - ب- ۲۴ ساعت بعد
 - ج- یک هفته بعد
 - د- یک ماه بعد
- ۷- سطح لپتین در کدام فاز از سیکل قاعدگی به حداکثر میزان خود می‌رسد؟
- الف- فاز فولیکولار
 - ب- فاز لوتئال
 - ج- فاز Menstruation
 - د- در زمان تخمک گذاری

۸- کاهش سطح کدام یک از هورمون‌های زیر توانایی لانه‌گزینی جنین را کاهش می‌دهد؟

الف- کورتیزول

ب- لپتین

ج- پروستاگلاندین

د- انسولین

۹- کدام یک از بیومارکرهای زیر را در نوزادی که دچار نقص در رشد و هماتوپویزیس شده است، اندازه می‌گیرید؟

الف- آنژیوتانسین

ب- لپتین

ج- سکرترین

د- موتیلین

۱۰- در زن ورزشکاری که ورزش دوی استقامت انجام می‌دهد و دچار آمنوره است، سطح لپتین سرم:

الف- افزایش می‌یابد.

ب- کاهش می‌یابد.

ج- طبیعی است.

د- بستگی به عوامل هورمونی دیگر دارد.