

بررسی اثرات لپتین بر وزن گیری مادران بارداری: مروری سیستماتیک

مرضیه فغانی آغوزی^۱، نجمه تهرانیان^{۲*}

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۴/۲۲ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۱/۹

خلاصه

مقدمه: بارداری وضعیتی است همراه با کاهش گرمزایی که منجر به افزایش توده چربی بدنی می شود. در ابتدای بارداری مسیرهای لیپوژنز غالب شده که به نظر می رسد این مسیر توسط هورمون هایی مانند لپتین به راه می افتند؛ در حالی که در انتهای آن، مسیرهای مولکولی لیپولیز فعال ترند. نقش کلیدی لپتین در حیوانات و انسان ها، تنظیم چربی بدنی است که سطح آن با افزایش سن بارداری بالا می رود، در سه ماهه دوم به بالاترین حد رسیده و تا زمان ترم، ثابت می ماند. این مطالعه مروری با هدف خلاصه بندی مطالعات مرتبط با لپتین و وزن گیری دوران بارداری انجام شد.

روش کار: در این مطالعه، ۵۶ مقاله خلاصه و کامل از طریق جستجوی الکترونیکی با وارد کردن کلید واژه های مورد نظر در بانک های اطلاعاتی PubMed، Science Direct، Iran Medex، Yahoo، Google Scholar، Google و SID از بازه زمانی ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۳ به دست آمد که در نهایت ۲۲ مقاله کامل شامل ۴ مقاله فارسی و ۱۸ مقاله انگلیسی مورد نقد و بررسی قرار گرفتند.

یافته ها: مرور مقالات مورد بررسی، حاکی از ارتباط احتمالی قوی بین سطوح سرمی لپتین مادری و وزن گیری دوران بارداری آنان بود و این ارتباط در اکثر مطالعات، مستقل از شاخص توده بدنی، ارتباطی معنادار بود. **نتیجه گیری:** اگرچه نتایج این مطالعه مروری، مؤید ارتباط قوی بین لپتین سرمی مادران و افزایش وزن ایشان در دوران بارداری بود اما به دلیل مطالعات متناقض در این زمینه، برای قضاوت قطعی تر، مطالعات بیشتری در آینده نیاز است.

کلمات کلیدی: بارداری، لپتین، وزن گیری

* نویسنده مسئول مکاتبات: نجمه تهرانیان؛ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۳۵۸۹؛ پست الکترونیک:

n_tehranian@modares.ac.ir

مقدمه

بافت چربی، به عنوان ارگان قدرتمند اندوکرینی می تواند اثرات سیستمیک خود را با تولید و ترشح موادی به نام "آدیپوکین ها" ظاهر سازد (۱، ۲). آدیپوکین^۱ های تولیدی از این بافت همانند لپتین، کِمَرین^۲، ویسفاتین^۳، رزیستین^۴ و واسپین^۵، نقش های مهمی را در تنظیم میزان حساسیت به انسولین، متابولیسم چربی و ثبات انرژی ایفا می کنند (۳، ۴). توده چربی بدنی نقش کلیدی در متابولیسم هورمون های استروئیدی جنسی، شامل آنزیم آروماتاز دارد که با تبدیل آندروژن ها به استرون، باعث الفاء سطوح افزایش یافته هورمون LH و FSH و تحریک آندروژن های تخمدانی می شود (۵). لپتین، هورمون تولیدی و مترشح از بافت های چربی، در سال ۱۹۹۴ توسط زانک کشف شد (۶) که پروتئینی رشته ای و مارپیچ با زنجیره ای طولانی، متعلق به ابر خانواده سیتوکین های گروه ۱ از ژن Ob^۶ واقع در کروموزوم ۶ و ۷ می باشد. بیان ژن لپتین، توسط عوامل مختلفی تنظیم می شود، ولی به طور عمده توسط دریافت غذا و هورمون ها صورت می گیرد (۷، ۸).

این آدیپوکین ۱۶ کیلودالتونی غیرگلیکوزیله^۷ بافت چربی سفید، طبیعت دوگانه هورمونی و سیتوکینی دارد (۸-۱۲) و دارای طیف وسیعی از فعالیت های بیولوژیکی در دو سطح مرکزی و محیطی (۱۳-۱۵) از جمله تنظیم وزن بدن، تعادل انرژی با جلوگیری از دریافت غذا، تحریک مصرف انرژی، سیری، اثر بر متابولیسم پایه گلوکز و اسید چرب، اثر بر حساسیت انسولین، رگزائی، استخوان سازی، انتقال های سیناپسی، اثرات ایمنی، هومئوستاز، استرس اکسیداتیو، عملکرد قلبی - عروقی، تنظیم محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال، فعال سازی سیستم سمپاتیک، اثرات گوارشی، رشد و نمو جنین به ویژه در بلوغ سلول های

تیپ II ریوی برای تولید سورفاکتانت، شروع دوره بلوغ، بارداری، بارداری و شیردهی در گونه های مختلف است (۱۶-۲۳).

نقش کلیدی لپتین در حیوانات و انسان ها، تنظیم چربی بدنی است و در صورت محدودیت کالری و کاهش وزن، لپتین در گردش سرمی به شکل سریعی کاهش می یابد، همچنین کاهش حساسیت به لپتین، باعث چاقی و به طور جبرانی، افزایش سطح سرمی لپتین می شود (۲۲، ۲۴، ۲۵). هسته هیپوتالاموسی در سیستم اعصاب مرکزی، بافت هدف لپتین جهت اعمال اثر بر متابولیسم انرژی است و لپتین با عبور فعالانه از سد خونی- مغزی، باعث فعالیت نورون های ضد اشتها هیپوتالاموسی و مهار نوروپپتیدهای اشتها آور می شود (۸، ۲۴، ۲۶)، اگرچه مطالعات اخیر از مراکز اعصاب مرکزی دیگری چون مخچه و قشر خاکستری نیز نام برده اند (۲۷).

گیرنده های لپتین دارای ایزوفرم بلند (LEPRL)^۸ در هیپوتالاموس، ایزوفرم کوتاه (LEPRS)^۹ در ارگان ها و بافت ها (۲۷) و نیز ایزوفرم قابل حل (SolLEPR)^{۱۰} فقط در انسان ها هستند که احتمالاً ایزوفرم قابل حل گیرنده لپتین در بارداری، مسئول مقاومت لپتین مادری و انتقال های جفتی لپتین برای نمو جنینی است (۱۹، ۲۸، ۲۹)؛ به این ترتیب که در دوران بارداری، با وجود افزایش غذای دریافتی، کاهش حساسیت به انسولین و چربی خون بالا، جهت تطبیق مادر با پرولاکتین، لاکتوژن و هورمون های استروئیدی، نوعی مقاومت فیزیولوژیک به لپتین مشهود است (۱۷) و با اثر بر متابولیسم کربوهیدرات، باعث استفاده جنین از گلوکز مادری می شود. لذا ارتباط احتمالی لپتین سرمی با هورمون های استروئیدی، پویایی این هورمون را در دوران بارداری مطرح می کند (۳۰)؛ به گونه ای که بنابر مطالعات انجام شده، بیان پروتئین لپتین به طور تنگاتنگ با ترشح هورمون های کلیدی بارداری مانند

¹ adipokine

² Chmerin

³ Visfatin

⁴ Resistin

⁵ Vaspin

⁶ Obese gene

⁷ non-glycosylated

⁸ Leptin receptor_{long}

⁹ Leptin receptor_{short}

¹⁰ Soluble Leptin receptor

هورمون گونادوتروپین کوریونیک انسانی (HCG)^۱ و استرادیول (E2) تنظیم می شود (۱۹، ۳۱).

طی نظریه ای جدید، لپتین با کاهش میزان تحریک نورون های دوپامینی، باعث کاهش رفتار خوردن (به صورت مستقل از مکانیسم هیپوتالاموسی) می شود (۳۲). در نخستی (پریمات) های^۲ انسانی و غیر انسانی در دوران بارداری، لپتین به طور اتوکراین و پاراکراین از بافت های چربی مادری، جنینی و تروفوبلاست جفتی ترشح شده که گیرنده های اختصاصی لپتین در اندومتریم رحمی، دسیدوآی^۳ مادری، بافت سین سیشیوتروفوبلاست (Syncytiotrophoblast)^۴ و جنین، موجبات اثر این هورمون را بر لانه گزینی، تبادلات مادری- جنینی، عملکرد اندوکرینی جفت و رشد جنین آشکار می سازد (۱۹). جفت با ترشح مقدار متوسط ۱۱۵ نانوگرم در دقیقه لپتین سرمی، سهم ترشح ۱۴ درصدی لپتین تولید شده از کل بدن را دارد که از این میزان، ۹۵٪ آن به گردش خون مادری آزاد می شود (۲۱)، هرچند بررسی سطوح سرمی لپتین در زنان ۲۰-۱۵ هفته تک قلو و دوقلو، تفاوت چندانی را نشان نداد، بلکه بیش از تعداد و اندازه جفتی، میزان چربی مادری در غلظت سرمی این هورمون مؤثر بود (۱۹، ۲۲).

اگرچه لپتین به طور مستقیم با توده چربی کل بدن همبستگی دارد، ولی در زنان باردار، به طور مستقل از شاخص توده بدنی بیشتر از سایر زنان است؛ به گونه ای که در سه ماهه اول بارداری، سطح آن به دو برابر قبل از بارداری می رسد و این افزایش، قبل از هرگونه افزایش محسوس وزن، بیانگر اثر فاکتورهای دیگر غیر از بافت چربی در تنظیم ترشح آن است. افزایش سطوح سرمی آن با افزایش سن بارداری، به خصوص در سه ماهه دوم و سوم بالا می رود و در سه ماهه دوم بارداری (۲۸ هفته) به بالاترین میزان خود می رسد (۳۳). تا زمان زایمان با غلظتی معادل ۴-۲ برابر زنان غیر باردار، ثابت باقی می ماند و دقیقاً قبل از زایمان و در پست

پارتوم، بعد از زایمان جفت، سطوح لپتین کاهش می یابد (۱۷، ۱۹، ۲۴، ۳۴).

شیوع چاقی در بسیاری از کشورهای جهان حتی در کشورهای دچار سوء تغذیه بالا، در حال افزایش است. چاقی، بیماری های قلبی- عروقی و دیابت تیپ II، امروزه در بین بالغین کشورهای پیشرفته شایع بوده و این بیماری های مزمن به شکل های مختلف، از جمله اجتماعی- اقتصادی تأثیرات سوئی بر زندگی خانواده ها می گذارند (۳۵-۳۹). نازایی و اختلالات قاعدگی، اغلب با چاقی همراه است و سطوح پایه گونادوتروپین ها و پاسخ LH به هورمون ترشح کننده گونادوتروپین (GnRH)، با وزن و متابولیسم پایه مرتبط است؛ به گونه ای که کاهش وزن باعث کاهش لپتین پلاسما، آندروژن ها و در نتیجه پاسخ دهی LH و تخمک گذاری در زنان چاق نازا می شود (۵، ۴۰). بارداری وضعیتی است که با پرخوری، کاهش گرمایی و تطابق سلول های چربی که منجر به افزایش توده چربی بدنی می شوند، همراه است. در مراحل اولیه بارداری، تولید اسیدهای چرب از گلوکز افزایش یافته و مسیرهای لیپوژنز غالب می شوند که به نظر می رسد این مسیر توسط هورمون هایی نظیر انسولین و لپتین به راه می افتند؛ در حالی که در مراحل انتهایی بارداری، مسیرهای مولکولی لیپولیز فعال ترند (۳۹).

قسمت اعظم افزایش وزن طبیعی در دوران بارداری، مربوط به رحم و محتویات آن، پستان ها و افزایش حجم خون و مایع خارج عروقی سلولی است. درصد اندکی از افزایش وزن، در اثر تغییرات متابولیکی که منجر به افزایش آب سلولی و رسوب چربی و پروتئین جدید می شوند (ذخایر مادری)، رخ می دهد که این افزایش وزن ناشی از احتباس آب و سدیم، افزایش حجم مایع خارج سلولی و نیز افزایش توده چربی بدنی مادر و جنین، به خصوص در سه ماهه سوم بارداری می باشد. به طور میانگین در این دوران، زنان بیش از ۱۲/۵ کیلوگرم اضافه وزن پیدا می کنند که کمتر از ۳/۵ کیلوگرم آن چربی می باشد؛ به طوری که تجزیه و تحلیل افزایش وزن بر اساس حوادث فیزیولوژیک جریان بارداری، تا هفته ۱۰ بارداری حدود ۶۵۰ گرم، تا

^۱ Human Chorionic Gonadotropin

^۲ primates

^۳ Decidua: آستر رحم در بارداری

^۴ اپیتلیال پوششی خارجی مهاجم پرزهای جنینی به اندومتر رحم

روش کار

این مطالعه مروری سیستماتیک با هدف بررسی ارتباط لپتین سرمی با وزن گیری دوران بارداری، بر روی ۲۲ مطالعه مرتبط در این زمینه انجام شد. کل مقالات مورد بررسی شامل ۵۶ مقاله مرتبط با لپتین و وزن مادر در دوران بارداری بود. در نهایت ۱۸ مقاله لاتین و ۴ مقاله فارسی با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه گزینش شدند که دارای طرح مطالعاتی مختلف از جمله کوهورت، کارآزمایی، مورد-شاهدی، مقطعی و مروری بودند. بانک های اطلاعاتی علمی و موتورهای جستجوی پژوهشگر شامل Science، PubMed، Google، Yahoo، Iran Medex، Direct، google، Scholar و SID (پایگاه اطلاعات علمی جهاد دانشگاهی) بودند که پس از بررسی چکیده های مقالات، منابع دارای معیارهای ورود انتخاب شدند. جستجوی مقالات در بانک های اطلاعاتی با کلید واژه های "لپتین"، "بارداری"، "حاملگی"، "وزن گیری" و معادل لاتین این کلیدواژه ها انجام شد. معیارهای اصلی ورود مقالات به مطالعه شامل: سنجش لپتین سرمی مادر، مایع آمنیون یا بند ناف در دوران بارداری و معیارهای خروج شامل: وجود برخی عوارض بارداری نظیر مول، حاملگی نابجا، جفت سرراهی، دکولمان و مطالعات بررسی لپتین در افراد غیر باردار بود. کل مطالعات از بازه زمانی ۱۹۹۵ تا ۲۰۱۳ انتخاب شدند، با توجه به معیارهای ورود و خروج، ۲۲ مقاله انتخاب شده و سایر مقالات مرتبط با لپتین که این شرایط را نداشتند، از بررسی حذف شدند (نمودار ۱). نتایج مطالعات فیش برداری و تحلیل محتوا و دسته بندی انجام شد. همچنین در تحلیل آماری مقالات، میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

هفته ۲۰ حدود ۴۰۰۰ گرم، تا ۳۰ هفتگی ۸۵۰۰ گرم و تا انتهای هفته چهارم بارداری نزدیک ۱۲۵۰۰ گرم افزایش وزن را نشان می دهد (۳۴).

عوامل هورمونی متعددی مانند انسولین و فاکتورهای شبه انسولینی (IGFs)^۱ استعداد ژنتیکی و ناهنجاری های کروموزومی، عوامل محیطی مانند سلامت، تغذیه، عفونت ها و سمومی نظیر الکل و نیکوتین، در وزن گیری مادر و جنین مؤثرند. اضافه وزن بیش از حد بارداری و ثبات وزن پس از بارداری، مهمترین عامل خطر چاقی در ادامه عمر برای زنان است (۳۹، ۴۲). قسمت اعظم کاهش وزن مادر در هنگام زایمان (حدود ۵/۵ کیلوگرم) به دلیل تخلیه محتویات رحم و میزان طبیعی خونریزی و نیز کاهش دیگری در حد ۲-۳ کیلوگرم به دلیل پر اداری و در دو هفته بعد از آن (حدود ۴ کیلوگرم) رخ می دهد. بنابراین به طور متوسط ۱/۴ کیلوگرم از اضافه وزن ناشی از بارداری همچنان باقی می ماند (۳۴). عوامل مؤثر در حفظ وزن پس از زایمان نیز شامل چاقی قبل از لقاح، وزن مادر در طول بارداری، طول مدت بارداری، وزن گیری سه ماهه اول بارداری، سن مادر، تحصیلات و وضعیت اقتصادی می باشند که خطر مورتالیتی و موربیدیتی جنینی و مادری را افزایش می دهند (۴۲). بر این اساس، در سال ۱۹۹۰ "مؤسسه پزشکی" بر اساس شاخص توده بدنی مادران باردار، محدوده میزان کلی افزایش وزن بارداری را اینگونه توصیه کرد: زنان با شاخص توده بدنی کمتر از ۱۹/۸ (کم وزن)، به میزان ۱۸-۱۲/۵ کیلوگرم؛ با شاخص توده بدنی ۲۶-۱۹/۸ (وزن طبیعی)، به میزان ۱۶-۱۱/۵ کیلوگرم؛ با شاخص توده بدنی ۲۹-۲۶ (اضافه وزن) به میزان ۱۱/۵-۷ کیلوگرم و شاخص توده بدنی بالای ۲۹ (چاق)، بزرگتر یا مساوی ۷ کیلوگرم مجاز به وزن گیری در دوران بارداری می باشند (۳۴).

این مطالعه مروری با هدف خلاصه بندی مطالعات مرتبط با سیتوکین حیاتی بدن (لپتین) با وزن گیری دوران بارداری و وجود ارتباط احتمالی بین آن با وزن گیری مادران در این دوران انجام شد.

¹ Insulin-like growth factors



نمودار ۱- فلوجارت مراحل ورود مطالعات به مرور سیستماتیک

یافته ها

بر اساس مطالعات بررسی شده در زمینه لپتین و وزن دوران بارداری و مکانیسم های مولکولی مرتبط با نقش لپتین در بارداری، نتایج زیر استخراج شد که بسیاری از مطالعات ارتباط بین آن دو را مثبت نشان دادند و تعداد محدودی از مطالعات، این ارتباط را معنادار نیافتند. مطالعاتی که رابطه لپتین با هورمون های ویژه بارداری را تأیید کردند به این قرار بودند:

در مطالعه مروری هنسون و همکاران (۲۰۰۶) نقش لپتین در حالات گرسنگی، چاقی و سوخت و ساز بررسی شد که در کشت های سلولی غلظت لپتین با هورمون های بارداری از جمله HCG و هورمون های استروئیدی ارتباط مستقیمی داشت. در مطالعه گامبینو^۱ و همکاران (۲۰۱۲) نیز نقش تنظیمی لپتین جفتی در سلول های تروفوبلاستی بررسی شد که در نتایج مطالعه، ارتباط تنظیمی لپتین با گیرنده های استروئیدهای غالب بارداری نظیر ۱۷-بتاسترادیول تأیید شد (۱۹، ۳۱). در مطالعه پرز و همکاران (۲۰۱۰) نیز فعالیت بیومولکولی لپتین در تحریک ساخت

پروتئین در سلول های تروفوبلاستیک انسانی مورد بررسی قرار گرفت که حضور گیرنده های لپتین در سلول های تروفوبلاست به عنوان فعال کننده مسیرهای مهم بیومولکولی در سنتز پروتئین مطرح شد (۱۴).

بسیاری از مطالعات مورد بررسی نیز ارتباط معنادار غلظت لپتین با وزن دوران بارداری را تأیید کردند. در مطالعه بوت و همکاران (۱۹۹۷) که بر روی ۶۷ زن باردار سالم انجام شد، همبستگی مثبتی بین توده چربی و لپتین وجود داشت که با مطالعه لک و همکاران (۲۰۱۱) همخوانی داشت (۵، ۱۳). مطالعه حشمتی و همکار (۲۰۱۰) در کرمانشاه لپتین زنان باردار را بطور مستقل از شاخص توده بدنی بیشتر از سایر زنان گزارش کرد و نقش آن را در رشد و تکامل جنین برای استفاده از گلوکز مادری قلمداد کرد (۱۷). مطالعه هلاند و همکاران (۱۹۹۸) نیز که در زمینه سطوح لپتین در بارداری انجام شد، سطوح فزاینده لپتین مادران از هفته ۱۴-۴ بارداری را توضیحی برای افزایش وزن زنان در آن دوره دانست (۴۵).

در مطالعه وی کی در ۲۰۱۱ تحت عنوان "اثر اضافه وزن و چاقی در سطوح لپتین سرمی در بارداری"، پس از سنجش سطوح سرمی لپتین مادران در ۴ وعده

¹ Gambino

کردند که برخی از آن‌ها، این ارتباط را معنادار و برخی فاقد معنا گزارش کردند.

در مطالعه هندلر و همکاران (۲۰۰۵)، سطوح سرمی لپتین به روش ELISA در ۹۹ زن طبیعی، اضافه وزن و چاق با و بدون پره اکلامپسی بررسی شد که سطوح سرمی لپتین با افزایش شاخص توده بدنی مادر افزایش داشت و در گروه پره اکلامپتیک، اضافه وزن و چاق نسبت به گروه کنترل به طور معناداری بالاتر بود (۶۱). در مطالعه اشمیت و همکاران (۲۰۰۶) تحت عنوان "لپتین و دیابت تیپ ۲: ریسک یا پیشگیری؟" مطالعه کوهورت بر روی ۱۱۰۰ زن انجام شد که در یافته‌ها سطوح فزاینده لپتین با خطر دیابت مادران همراه بود و با شاخص توده بدنی آن‌ها ارتباط معناداری داشت که با مطالعه مقبولی و همکاران (۲۰۰۶) در ایران که بر روی ۷۴۱ زن باردار مبتلا به دیابت بارداری انجام شد، همخوانی داشت (۳۳، ۲۰). اما در مطالعه نظریان و همکاران (۲۰۱۲) در ایران در ارتباط با کمترین^۱ و شاخص‌های سندرم متابولیک در مادران باردار با دیابت بارداری و مادران باردار سالم، بین لپتین سرمی مادر با فاکتورهای متابولیکی نوزادان مادران دو گروه که در بروز چاقی نقش داشتند، همبستگی مشاهده نشد (۱۶). در مطالعه مقطعی دبیری اسکوتی و همکاران (۲۰۱۱) نیز سطح لپتین سرمی به روش ELISA در ۶۰ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی و سالم مقایسه شد و نتایج، اختلاف معناداری را بین دو گروه نشان نداد (۱۶). (۴۷) که با نتایج مطالعه سایلیک و همکاران (۲۰۰۹) همخوانی داشت (۱۵).

مطالعات محدودی نیز ارتباط بین لپتین و وزن دوران بارداری را معنادار نشان ندادند. در مطالعه شوپرینگ و همکاران (۱۹۹۷)، سطوح لپتین سرم مادری، مایع آمنیون و بند ناف در ارتباط با وزن دوران نوزادی به روش رادیوایمونواسی (RIA) بر روی ۲۷ مورد بارداری بررسی شد که شاخص توده بدنی مادر در ابتدای بارداری و ترم با سطوح لپتین مادری در ترم همبستگی نداشت (۳۹). در مطالعه ماکدو (۲۰۰۸) نیز غلظت انسولین و لپتین سرمی در گروه‌های مورد مطالعه

ملاقات پره ناتال، سطح سرمی لپتین در دو گروه مورد نسبت به کنترل به طور معناداری بالاتر بود (۱۲) که با نتایج مطالعات اس.بی (۲۰۱۱)، اسموکنیا (۲۰۱۲)، تسیرا (۲۰۱۳) و فریزر (۲۰۱۰) همخوانی داشت (۱۳)، ۲۷، ۲۸، ۳۶.

در مطالعه کارآزمایی تصادفی اس.وولف (۲۰۰۸) که بر روی ۵۰ زن باردار چاق (شاخص توده بدنی بالای ۲۹) قفقازی انجام شد، اثرات مشاوره تغذیه بر وزن گیری دوره بارداری و متابولیسم گلوکز مورد بررسی قرار گرفت و سطوح لپتین در ۲۰٪ زنان کاهش معناداری داشت. در مطالعه ورهاگ و همکاران (۲۰۰۶) نیز ارتباط توده بدنی ۶۳۱ مادر ۲۹-۲۴ هفته تک قلو با آدیپوکین‌ها بررسی شد و ارتباطی معناداری بین وزن مادری و غلظت لپتین و گیرنده‌های قابل حل این هورمون مشاهده شد (۵۳).

در مطالعه استین و همکاران (۱۹۹۸)، تأثیر لپتین پلاسمایی در وزن گیری دوران بارداری و احتباس وزن پس از زایمان مورد بررسی قرار گرفت که مادران از هفته ۱۷ بارداری تا ۶ ماه پس از زایمان مورد مطالعه قرار گرفتند. لپتین سرمی مادران در بدو بارداری به طور معناداری پیش‌گویی‌کننده وزن گیری مادر در هر سه ماهه بارداری و احتباس وزن تا ۶ ماه پس از زایمان بود (۲۵). در مطالعه کیم و همکاران (۲۰۰۸) نیز که به بررسی ارتباط بین لپتین سرمی و ثبات وزن پس از زایمان پرداخت، لپتین پلاسمایی در سه ماهه اول با شاخص توده بدنی اولیه پره ناتال و ترم و وزن هنگام ترم همبستگی مثبتی داشت (۵۷). در گزارش مورد براون و همکاران (۲۰۱۲) پس از مطرح کردن نقش لپتین در ایجاد باروری، سیکل قاعدگی، بارداری و شیردهی، یک مورد بارداری در زنی با جهش ژن گیرنده‌های لپتین عنوان شد که در بررسی‌های اولتراسونیک وی، ماکروزومی جنینی پیش‌بینی شده‌ای مشاهده شد و وزن گیری کل بارداری مادر به ۵۰ کیلوگرم رسید (۱۰).

گروهی از مطالعات، لپتین را در شرایط بارداری‌های پرخطر مادران در ارتباط با وزن گیری آنان بررسی

¹ Chemerin

تفاوتی نداشت و با دریافت غذا نیز همبستگی نداشت (۳۷، ۳۹). در مطالعه دی.اسیس (۲۰۰۶) نیز ارتباط وزن گیری دوران بارداری با فاکتورهای سرطانزای پستانی بررسی شد و ارتباطی بین وزن گیری بارداری و غلظت انسولین و لپتین مشاهده نشد (۱).

جدول ۱- مطالعات بررسی شده در مورد ارتباط لپتین و شاخص توده بدنی و وزن گیری دوران بارداری

ردیف	سال	نویسنده	سطح معنی داری	روش مطالعه	نتایج
۱	۲۰۰۵	اوترو و همکاران	-	مروری	افزایش لپتین در چاقی
۲	۲۰۱۲	نوگراس و همکاران	-	کارآزمایی بالینی	ردپای لپتین در تعامل با سیستم دوپامینی غیر وابسته به هیپوتالاموس در تنظیم رفتارهای غذایی مشاهده شد.
۳	۱۹۹۷	بوت و همکاران	۰/۰۰۱	کوهورت	همبستگی معنادار مثبت بین توده چربی و لپتین مشاهده شد.
۴	۲۰۱۱	لک و همکاران	-	مروری	غلظت لپتین در موارد افزایش وزن به طور معناداری بالاتر بود.
۵	۱۹۹۸	هلاند و همکاران	۰/۰۱	مورد شاهدهی	با افزایش وزن بارداری، سطوح لپتین افزایش داشت
۶	۲۰۱۱	ویکی و همکاران	<۰/۰۱	مورد شاهدهی	سطح سرمی لپتین در دو گروه مورد نسبت به کنترل به طور معناداری بالاتری بود.
۷	۲۰۰۹	امجدی و همکاران	-	مروری	لپتین در زنانی که دچار افزایش وزن بیشتری در زمان بارداری شده اند، غلظت بالاتری دارد.
۸	۲۰۱۳	تسیر و همکاران	-	مروری	غلظت لپتین سرمی در موارد چاقی حاملگی افزایش داشته و بالعکس با کاهش گیرنده های لپتین در جفت نوعی مقاومت به لپتین مشاهده شد.
۹	۲۰۰۸	کیم و همکاران	<۰/۰۰۱	کوهورت	لپتین پلاسمایی در سه ماهه اول با شاخص توده بدنی اولیه پره ناتال و ترم و وزن هنگام ترم همبستگی مثبتی داشت.
۱۰	۲۰۰۸	ولف و همکاران	۰/۰۰۴	کارآزمایی تصادفی	سطوح لپتین در ۲۰ درصد زنان کاهش معناداری داشت.
۱۱	۱۹۹۸	استین و همکاران	<۰/۰۵	کوهورت	لپتین سرمی مادران در بدو حاملگی به طور معناداری، پیشگویی کننده وزن گیری مادر در هر سه ماهه و احتباس وزن تا ۶ ماه پس از زایمان بود.
۱۲	۲۰۱۳	برین هیلسن و همکاران	<۰/۰۰۱	کوهورت	لپتین به طور معناداری در گروه اضافه وزن و چاق بیشتر از گروه کنترل بود.
۱۳	۲۰۰۶	ورهاگ و همکاران	<۰/۰۴	کوهورت	ارتباطی معنادار بین وزن مادری و غلظت لپتین و گیرنده های قابل حل این هورمون یافت شد.
۱۴	۱۹۹۷	شوپرینگ و همکاران	<۰/۰۵	کوهورت	شاخص توده بدنی مادر در ابتدای بارداری و ترم با سطوح لپتین مادری در ترم همبستگی نداشت.
۱۵	۲۰۰۸	مکدو و همکاران	>۰/۰۵	کارآزمایی بالینی	غلظت انسولین و لپتین سرمی در گروه های مورد مطالعه تفاوتی نداشتند و با دریافت غذا نیز همبستگی نداشت.
۱۶	۲۰۰۹	سایلیک و همکاران	۰	کوهورت	بین شاخص توده بدنی مادران و سطوح لپتین ارتباط معنادار نبود اما با وزن هنگام تولد نوزاد مرتبط بود.
۱۷	۲۰۱۰	دبیری اسکونی و همکاران	۰/۱۸	مقطعی	نتایج اختلاف معناداری را بین دو گروه نشان نداد.

۱۸	۲۰۰۵	هندلر و همکاران	۰/۰۲	مقطعی	سطوح سرمی لپتین با افزایش شاخص توده بدنی مادر افزایش داشت که در گروه پراکلامپتیک، اضافه وزن و چاق نسبت به کنترل به طور معناداری بالاتر بود
۱۹	۲۰۰۶	اشمیت و همکاران	<۰/۰۰۱	کوهورت	سطوح فزاینده لپتین با خطر دیابت همراه بود و با شاخص توده بدنی مادران باردار ارتباط معناداری داشت.
۲۰		مقبولی و همکاران	<۰/۰۵	مقطعی	بیماران مبتلا به دیابت نسبت به گروه کنترل، شاخص توده بدنی و سطح سرمی لپتین بالاتری داشتند.
۲۱	۲۰۱۰	فریزر و همکاران	<۰/۰۵	کوهورت آینده نگر	وزن بیشتر مادر در دوران قبل از بارداری و پس از ۳۶ هفتهگی با لپتین در ارتباط بود.
۲۲	۲۰۱۱	نظریان و همکاران	۰/۳۸۶	مقطعی	بین لپتین سرمی مادر با فاکتورهای متابولیکی نوزادان مادران دو گروه که در بروز چاقی نقش داشتند همبستگی مشاهده نشد.

بحث

این مطالعه مروری با هدف بررسی مطالعات مرتبط با نقش هورمون لپتین در وزن گیری دوران بارداری انجام شد. اگرچه اکثر مطالعات مورد بررسی، ارتباط لپتین و وزن گیری بارداری را به گونه ای معنادار مورد تأیید قرار دادند، اما از آنجایی که احتمال چاق و انتشار مطالعاتی با نتایج مثبت معنادار بیشتر وجود دارد، در نتیجه خطای انتشار^۱ دور از انتظار نیست که این از محدودیت های مطالعات مروری از جمله این مطالعه است. مطالعات پایه ای بسیاری نقش لپتین را در رفتار خوردن بررسی کردند. به عنوان مثال در مطالعه مروری اوترو و همکاران (۲۰۰۵)، نقش های بیولوژیک لپتین از چاقی تا التهاب مورد بررسی قرار گرفت که سطوح افزایش یافته لپتین در چاقی، نقش فیزیولوژیک این سیتوکین را در سیگنال گرسنگی نشان داد (۸). در مطالعه نوگراس و همکاران (۲۰۱۲) نیز تاثیرات احتمالی لپتین در تعامل با سیستم دوپامینی غیر وابسته به هیپوتالاموس در تنظیم رفتارهای غذایی مشاهده شد (۸، ۳۲).

از نقاط قوت مطالعه حاضر، بررسی مطالعات پایه مختلف جهت شناخت بهتر پاتوفیزیولوژی عملکردی لپتین بود. مطالعات متعددی مکانیسم های سلولی-مولکولی لپتین را در رابطه با وزن گیری بررسی کردند. از جمله در مطالعه موردی پیمنتال و همکاران (۲۰۱۳)

نقش AMPK^۲ هیپوتالاموسی در تنظیم دریافت غذا و هومئوستاز (هم ایستایی)^۳ انرژی رت ها و موش ها بررسی شد که سیگنال های هورمونی و غذایی وابسته به لپتین در کنترل این مکانیسم نقش داشتند (۶۲)، اما بر اساس مطالعه ساموکنی و همکاران (۲۰۱۲) در موارد چاقی، ماده خاکستری مغز، مخچه و اینسولا حجم کمتری داشته، با لپتین همبستگی منفی داشت که این نتایج تحت تأثیر شاخص توده بدنی نبود (۲۷). مطالعه جفری و همکار (۲۰۰۲) پاسخ هیپوتالاموس با افزایش تون پاراسمپاتیک، کاهش دما، کاهش GnRH^۴، افزایش CRH^۵ و عملکرد آدرنال را در رابطه با تنظیم لپتین مطرح کرد (۲۱)، در حالی که ونتاکال و همکاران (۲۰۱۳) با بررسی ارتباط بین لپتین مادران با شاخص توده بدنی بالا و اثرات آنتاگونیستی آن در لیبر، افزایش بارداری های از موعد گذشته، القاء لیبر و خونریزی های آتونیک پس از زایمان در زنان چاق با لپتین بالا را گزارش کردند که به نظر می رسد این پیامدها را با مسدود کردن گیرنده های اکسی توسینی موجب می شود (۲۱، ۶۳).

مطالعات متعددی که رابطه لپتین و وزن گیری بارداری را مثبت و معنادار نشان دادند، عموماً از روش الایزا و RIA^۶ بهره گرفتند. در مطالعه بوت و همکاران

^۲ adenosine monophosphate kinase

^۳ Homeostasis: ثبات وضعیت محیطی داخل بدن

^۴ Gonadotropin-releasing hormone

^۵ Corticotropin-releasing hormone

^۶ Radioimmunoassay

(۱۹۹۷) که بر روی ۶۷ زن باردار سالم انجام شد، غلظت لپتین سرمی به روش ایمنواسی سنجش شد (۵). در مطالعه کیم و همکاران (۲۰۰۸) ارتباط بین لپتین سرمی و ثبات وزن پس از زایمان به روش ELISA در ۷۵ زن کره ای مورد مطالعه قرار گرفت (۴۲). در مطالعه شوپرینگ و همکاران (۱۹۹۷) سطوح لپتین سرم مادری، مایع آمنیون و بند ناف در ارتباط با وزن دوران نوزادی نیز به روش RIA بر روی ۲۷ مورد بارداری بررسی شد (۵، ۳۹، ۵۷). در مطالعه مقطعی دبیری اسکویی و همکاران (۲۰۱۱) در ایران نیز سطح لپتین سرمی به روش ELISA در ۶۰ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی و سالم مقایسه شد (۴۶). همچنین مطالعه هندلر و همکاران (۲۰۰۵)، سطوح سرمی لپتین را به روش ELISA در ۹۹ زن طبیعی، اضافه وزن و چاق با و بدون پره اکلامپسی بررسی کردند (۴۷، ۶۱). مطالعه امجدی و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که لپتین در زنانی که دچار افزایش وزن بیشتری در زمان بارداری می شوند، غلظت بالاتری دارد؛ به طوری که میزان افزایش یافته آن در بارداری را نمی توان تنها به اکتساب وزن و افزایش شاخص توده بدنی نسبت داد، بلکه به طور عمده نتیجه ای از فاکتورهای دیگری است که شامل لپتین ترشحی از جفت و افزایش فرم محلول گیرنده لپتین در گردش خون مادر می باشد و لپتین را دارای نقش مهمی در کنترل وزن و متابولیسم مادر باردار مطرح کردند (۶۴).

از طرفی سنجش این هورمون، حتی در مطالعات مؤید این رابطه هم در هفته های مختلف بارداری مورد بررسی قرار گرفته است؛ مثلاً در مطالعه هلاند و همکاران (۱۹۹۸) که در زمینه سطوح لپتین در بارداری و نوزادان انجام شد، بین شاخص توده بدنی مادران و سطوح لپتین سرمی بدن آنان همبستگی مشاهده شد؛ به طوری که سطوح فزآینده لپتین مادران از هفته ۱۴-۴ را توضیحی برای افزایش وزن آنان در همان دوره دانستند (۶۰). در مطالعه استین و همکاران (۱۹۹۸)، تأثیر لپتین پلاسمایی در وزن گیری دوران بارداری و احتباس وزن پس از زایمان مورد بررسی قرار گرفت که در این مطالعه ۱۰۳ زن دریافت کننده

مراقبت پره ناتال با حاملگی طبیعی در شاخص توده بدنی طبیعی، از هفته ۱۷ بارداری تا ۶ ماه پس از زایمان مورد مطالعه قرار گرفتند و لپتین سرمی مادران در بدو حاملگی به طور معناداری، پیش گویی کننده وزن گیری مادر در هر سه ماهه و احتباس وزن تا ۶ ماه پس از زایمان بود (۲۵). در مطالعه برین هیلسن و همکاران (۲۰۱۳) لپتین بند ناف ۶۰ مادر با وزن طبیعی، ۴۵ مادر با اضافه وزن و ۱۴۵ مادر چاق در هفته های بالای ۳۷ هفته سنجش شد که در نتایج مطالعه، لپتین به طور معناداری در گروه اضافه وزن و چاق بیشتر از گروه کنترل بود (۵۱). در مطالعه ورهاگ و همکاران (۲۰۰۶) نیز ارتباط توده بدنی ۶۳۱ مادر ۲۴ تا ۲۹ هفته تک قلو با آدیپوکین ها بررسی شد و در نتایج، ارتباطی معناداری بین وزن مادری و غلظت لپتین و گیرنده های قابل حل این هورمون مشاهده شد (۵۳، ۶۵). بنابراین برای نتیجه گیری صحیح، نیاز به مقایسه مطالعات منطبق تری به لحاظ هفته های بارداری است. همچنین برای قضاوت دقیق تر، بررسی های متعدد و با ساختار مطالعاتی مشابه مطلوب است؛ چرا که عموم مطالعات انجام شده، در خارج از ایران صورت گرفته اند و تأثیر تفاوت های فرهنگی، اقلیمی و ژنتیکی را نیز در تغییرات هورمونی، به ویژه هورمون های محلول در چربی نباید نادیده گرفت و این از تورش های غیر قابل اجتناب هر مطالعه ای است.

مطالعات معدودی نیز رابطه لپتین و وزن گیری دوران حاملگی را تأیید نکرده و آن را معنادار ندانستند (۱، ۳۷، ۳۹)، که با توجه به اینکه همه این مطالعات در شرایط طبیعی بارداری صورت نگرفته و شامل شرایط هیپوکسیک و دیابت بارداری هم بوده اند، نیازمند مطالعات بیشتری در زمینه بارداری های طبیعی و غیر طبیعی است که این از محدودیت های مطالعه حاضر بود.

نتیجه گیری

مرور مقالات مورد بررسی در این پژوهش، حاکی از ارتباط احتمالی قوی بین سطوح سرمی لپتین مادری و وزن گیری دوران بارداری ایشان بود و این ارتباط در

مطالعات گسترده و دقیق تری را در آینده می طلبد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات اساتید گرامی، پژوهشگران، نویسندگان مقالات موجود در این مطالعه و عزیزانی که ما را در نگارش این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می شود.

اکثر مطالعات، مستقل از شاخص توده ی بدنی، ارتباطی معنادار بود و به دلیل وجود ارتباط احتمالی بین لپتین سرمی مادران باردار و وزن گیری دوران بارداری ایشان و نیاز فزاینده ی علم مامایی به بیومارکرهای سرمی پیشگویی کننده ی خطرات اضافه وزن در دوران بارداری، اهمیت چنین بررسی هایی بیشتر آشکار شده که البته جهت نتایج قطعی تر،

منابع

- De Assis S, Wang M, Goel S, Foxworth A, Helferich W, Hilakivi-Clarke L. Excessive Weight Gain during Pregnancy Increases Carcinogen-Induced Mammary Tumorigenesis in Sprague-Dawley and Lean and Obese Zucker Rats. *J Nutr* 2006;136(4):998-1004.
- Khosrobeigi A KM, Ahmadvand H, Nasimidoost M. Comparison of serum levels of leptin and adiponectin in women Pregnant women with gestational diabetes and healthy. *Iran journal of gynecology and infertility* 2013 ;16(84):1-9. (Persian).
- Mazaki-Tovi S1, Kasher-Meron M, Hemi R, Haas J, Gat I, Lantsberg D, et al. Chemerin is present in human cord blood and is positively correlated with birthweight. *Am J Obstet Gynecol* 2012 ;207(5):412.e1-10
- Wendremaire M1, Bardou M, Peyronel C, Hadi T, Sagot P, Morrison JJ, et al. Effects of leptin on lipopolysaccharide-induced myometrial apoptosis in an in vitro human model of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ;205(4):363.e1-e9.
- Butte NF, Hopkinson JM, Nicolson MA.. Hopkinson, Nicolson MA. Leptin in Human Reproduction: Serum Leptin Levels in Pregnant and Lactating Women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):585-9.
- Jaime Hennessey, Dobson A. Leptin As Fat Orchestrator. *Reviews in Undergraduate Research*. 2003; 2:8-12.
- Yanni D1, Darendeliler F, Bas F, Kucukemre Aydin B, Coban A, Ince Z. The role of leptin, soluble leptin receptor, adiponectin and visfatin in insulin sensitivity in preterm born children in prepubertal ages. *Cytokine*. ۲۰۱۲; 64(1):448-53.
- Otero M, Lago R, Lago F, Casanueva FF, Dieguez C, Gómez-Reino JJ, et al. Leptin, from fat to inflammation: old questions and new insights. *FEBS Lett* 2005 ;579(2):295-301.
- Rodríguez L1, Panadero MI, Roglans N, Otero P, Alvarez-Millán JJ, Laguna JC, et al. Fructose during pregnancy affects maternal and fetal leptin signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 2013 ; 24(10):1709-16.
- Braun M, Young J, S. Reiner C, Poster D, P. Wüthrich R, AL S. Pregnancy in a Woman with a Leptin-Receptor Mutation. *The New England Journal of Medicine*. ۲۰۱۲; ۱۵;۳۶۶(۱۱):۵۰۶۴
- Coupé B, Grit I, Hulin P, Randuineau G, Parnet P. Postnatal growth after intrauterine growth restriction alters central leptin signal and energy homeostasis. *PLoS One* 2012;7(1): e30616.
- Misra VK, Trudeau S. The influence of overweight and obesity on longitudinal trends in maternal serum leptin levels during pregnancy. *Obesity (Silver Spring)* 2011 ; 19(2):416-21.
- Lecke SB, Morsch DM, Spritzer PM. Leptin and adiponectin in the female life course. *Braz J Med Biol Res* 2011;44(5):381-7.
- Pérez-Pérez A1, Gambino Y, Maymó J, Goberna R, Fabiani F, Varone C , et al. MAPK and PI3K activities are required for leptin stimulation of protein synthesis in human trophoblastic cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2010 ;396(4):956-60.
- Akansu Saylik S, Alki I, Bayram N, Tuna V, Imamoglu N, Ceylan Y. Maternal serum leptin levels in severe preeclamptic pregnant women in early postpartum stage. *International Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013;1(2):10-14.
- Nazarian A, Niknam F, Mazloomzadeh S, Kashanian M, Mazloomi S. Relationship between Chemerin and Metabolic syndrome in diabetic and non-diabetic pregnant women. *Endocrine and Metabolism of Iran Journal* 2012;14(5):423-9. (Persian).
- Javad Heshmati, Namazi n. Leptin in pregnancy. *Behbood* 2010. (Persian).
- Walker CD, Naef L, d'Asti E, Long H, Xu Z, Moreau A, et al. Perinatal maternal fat intake affects metabolism and hippocampal function in the offspring: a potential role for leptin. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1144:189-202. English.
- Michael C. Henson, Castracane VD. Leptin in Pregnancy: An Update. *Biology of Reproduction* 2006;74(2):218-29.
- Schmidt M1, Duncan BB, Vigo A, Pankow JS, Couper D, Ballantyne CM, et al. Leptin and incident type ۲diabetes: risk or protection? *Diabetologia*. 2006; 49(9):2086-96.

21. Jeffrey M. Friedman. The Function of Leptin in Nutrition, Weight, and Physiology. *Nut Rev* 2002 ; 60(10 Pt 2):S1-14.
22. Grosfeld A, Turban S, André J, Cauzac M, Challier JC, Hauguel-de Mouzon S, et al. Transcriptional effect of hypoxia on placental leptin. *FEBS Lett* 2001; 502(3):122-6.
23. Lea RG1, Howe D, Hannah LT, Bonneau O, Hunter L, Hoggard N. Hoggard. placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod* 2000;6(8):763-9.
24. Pedro L. Prieto-Hontoria a, Patricia Pérez-Matute b, Marta Fernández-Galilea a, Matilde Bustos c, J. Alfredo Martínez a, Moreno-Aliaga MJ. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: A molecular nutrition approach. *Biochimica et Biophysica Acta* 2011; 1807(6):664-78.
25. T Peter Stein, Theresa O Scholl , Margaret D Schluter, Schroeder CM. Plasma leptin influences gestational weight gain and postpartum weight retention. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(6):1236-40.
26. Schwartz GJ, Azzara AV, Heaner MK. Roles for central leptin receptors in the control of meal size. *Appetite* 2013; 71:466-9.
27. Smucny J, Cornier MA, Eichman LC, Thomas EA, Bechtell JL, Tregellas JR. Brain structure predicts risk for obesity *Appetite* 2012; 59(3):859-65.
28. Tessiera, Z.M. Ferraroc, Gruslinb. Role of leptin in pregnancy: Consequences of maternal obesity. *Placenta* 2013; 34(3):205-11.
29. Martin G. Myers, Michael A. Cowley, unzberg HM. Mechanisms of Leptin Action and Leptin Resistance. *The Annual Review of Physiology* 2008; 70:537-56.
30. Maymó JL, Pérez Pérez A, Gambino Y, Calvo JC, Sánchez-Margalet V, Varone CL. Review: Leptin gene expression in the placenta – Regulation of a key hormone in trophoblast proliferation and survival. *Placenta* 2011; 32(1):S146-53.
31. Gambino YP1, Maymó JL, Pérez Pérez A, Calvo JC, Sánchez-Margalet V, Varone CL. Elsevier Trophoblast Research Award Lecture: Molecular mechanisms underlying estrogen functions in trophoblastic cells – Focus on leptin expression. *Placenta* 2012 ;33(2):S63-70.
32. Nogueiras R, Seeley RJ. Our evolving understanding of the interaction between leptin and dopamine system to regulate ingestive behaviors. *Mol Metab* 2012 ;1(1-2):8-9.
33. Maghbooli Zh, Hosinnezhad A, KhoshniyyatNikoo M, Arzaghi SM, Rahmani M, Larijani B. Leptin serum levels in gestational diabetes. *Iran diabetes and Lipid journal* 2006;1(18):57-66. (Persian).
34. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. *Williams obstetrics*, 23rd ed. McGraw Hill Professional 2010;23:15.(persian).
35. Hogg K, Blair JD, von Dadelszen P, Robinson WP. Hypomethylation of the LEP gene in placenta and elevated maternal leptin concentration in early onset pre-eclampsia. *Mol Cell Endocrinol* 2013 ;367(1-2):64-73.
36. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion MJ, Benfield L, et al. Association of Maternal Weight Gain in Pregnancy With Offspring Obesity and Metabolic and Vascular Traits in Childhood. *Circulation* 2010 ; 121(23):2557-64.
37. Macêdo GS, Ferreira CL, Menegaz A, Arantes VC, Veloso RV, Carneiro EM, et al. Correlation of serum leptin and insulin levels of pregnant protein-restricted rats with predictive obesity variables. *Braz J Med Biol Res* 2008 ;41(6):519-25.
38. Group ECW. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update.* 2006 ;12(3):193-207.
39. SCHUBRING C, KIESS W, Englaro P, RASCHER W, Dotsch J, HANITSCH S, et al. Levels of Leptin in Maternal Serum, Amniotic Fluid, and Arterial and Venous Cord Blood: Relation to Neonatal and Placental Weight. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82(5):1480-3.
40. Rashidi B, Haghollahi F, Tehrani N, Shariat M, Zayeri F, Bagheri M, et al. Effect of calcium-vitamin D treatment in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproduction and Infertility* 2005:225-33. (Persian).
41. Gungor S, Gurates B, Aydin S, Sahin I, Kavak SB, Kumru S, et al. Ghrelin, obestatin, nesfatin-1 and leptin levels in pregnant women with and without hyperemesis gravidarum. *Clin Biochem* 2013 ;46(9):828-30.
42. Higgins MF, Russell NM, Brazil DP, Firth RG, McAuliffe FM. Fetal and maternal leptin in pre-gestational diabetic pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;120(2):169-72
43. Sánchez J, Priego T, García AP, Llopis M, Palou M, Picó C, et al. Maternal supplementation with an excess of different fat sources during pregnancy and lactation differentially affects feeding behavior in offspring: putative role of the leptin system. *Mol Nutr Food Res* 2012 ;56(11):1715-28
44. Chen Z, Zhao Y, Yang Y, Li Z. Leptin withdrawal after birth: A neglected factor account for cognitive deficit in offspring of GDM mother. *Med Hypotheses* 2011;77(1):125-7
45. Mojgan Mokhtari, Mohammad Hashemi, Minoo Yaghmaei, Mohammad Naderi, Abdolsamad Shikhzadeh, Ghavami S. Evaluation of the serum leptin in normal pregnancy and gestational diabetes mellitus in Zahedan, southeast Iran. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(3):539-42
46. Horosz EI, Bomba-Opon DA, Szymanska M, Wielgos M. Third trimester plasma adiponectin and leptin in gestational diabetes and normal pregnancies. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(3):350-6.
47. Dabiri Oskooyi A, Mazloomzadeh S, Amir Moghaddami H, Akbarshahi E. Comparing serum leptin levels in preeclampsia and normotensive

- pregnants, referring to Valie-asr(aj) educational treatment center in Zanjan in ۱۳۸۵. Scientific Research Journal of Zanjan University of Medical Sciences 2011;19(77):7-70. (Persian).
48. Genova M, Todorova K, Tzatchev K. LEVEL OF LEPTIN IN PREGNANT WOMEN WITH RISK FOR DIABETES. 18 th Meeting of Balkan Clinical Laboratory Federation. Tirana; 2010.
 49. Savino F, Liguori SA, Lupica MM. Adipokines in breast milk and preterm infants. *Early Hum Dev* 2010 ;86(Suppl 1):77-80.
 50. Ludwig DS1, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet* 2010;376(9745):984-90
 51. Wolff S, Legarth J, Vangsgaard K, Toubro S, Astrup A. A randomized trial of the effects of dietary counseling on gestational weight gain and glucose metabolism in obese pregnant women. *Int J Obes (Lond)* 2008 ;32(3):495-501
 52. Mumtaz F1, Memon AR, Yousfani S, Tahir SM, Khushk I, Memon M, et al. Role of serum Leptin level as a marker of severity of pre eclampsia. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2008 ;20(1):13-5.
 53. Verhaeghe J, Van Bree R, E. VH. Maternal body size and birth weight: can insulin or adipokines do better?. *Metabolism* 2006 ;55(3):339-44.
 54. Villamor E, Cnattingius S.. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 2006 ;368(9542):1164-70.
 55. Martínez-Abundis E, González-Ortiz M, Pascoe-González S. Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet* 2000 ;264(2):71-3.
 56. Kim KH, Kim YJ, Lee S, Oh SW, Lee K, Park Y, et al. Evaluation of plasma leptin levels & BMI as predictor of postpartum weight retention. *Indian J Med Res* 2008 ;128(5):595-600
 57. Helland IB, Reseland JE, Saugstad OD, Drevon CA. Leptin Levels in Pregnant Women and Newborn Infants: Gender Differences and Reduction During the Neonatal Period. *Pediatrics* 1998;101(3):E12.
 58. Hendler I, Blackwell SC, Mehta SH, Whitty JE, Russell E, Sorokin Y, et al.. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):979-83.
 59. Pimentel GD, Ropelle ER, Rochaa GZ, Carvalheira JBC. The role of neuronal AMPK as a mediator of nutritional regulation of food intake and energy homeostasis. *Metabolism* 2013;62(2):171-8.
 60. Wuntakal R, Kaler M, Hollingworth T. Women with high BMI: should they be managed differently due to antagonising action of leptin in labour?. *Med Hypotheses* 2013;80(6): 767-8.
 61. Amjadi FS, Salehi E, Javanmard SH. leptin role in fertility. *Journal of Isfahan Medical School* 2011 ;28(121):1701-11. (Persian).
 62. Brynhildsen J, Sydsjö G, Blomberg M, Claesson IM, Theodorsson E, Nyström F, et al. Leptin and adiponectin in cord blood from children of normal weight, overweight and obese mothers. *Acta Paediatr* 2013 ;102(6):620-4