



Effect of Leptins in Reproduction

Oya Korkmaz^{1,a,*}, Ömer Faruk Karasör^{2,b}, Ali Soleimanzadeh^{3,c}, Mustafa Numan Bucak^{4,d}, Sadık Küçükğünay^{5,d}, Mustafa Kul^{6,f}

¹Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Malatya Turgut Özal University, Malatya, Türkiye

²General Directorate of Agricultural Research and Policies, Ministry of Agriculture and Forestry, Ankara, Türkiye

³Department of Theriogenology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

⁴Department of Reproduction and Artificial Insemination, Faculty of Veterinary Medicine, Selçuk University, Konya, Türkiye

⁵Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Kırşehir Ahi Evran University, Kırşehir, Türkiye

⁶Department of Medical Services and Techniques, Vocational School of Health Services, Selçuk University, Konya, Türkiye

*Corresponding author

Review

History

Received: 27/03/2024

Accepted: 24/04/2024

ABSTRACT

Adipose tissue functions both as an energy store and as an active endocrine organ secreting a large number of biologically important molecules called adipokines. Adipokines have been shown to be involved in the regulation of reproductive functions and the first adipokine identified was leptin. Recent research has shown that leptin is not only a precursor of the amount of energy stores going to the brain derived from adipose tissue, but also a hormone/cytokine crucial for a number of different physiological processes such as inflammation, angiogenesis, haematopoiesis, immune function and reproduction. Leptin, an adipocyte-derived hormone, plays an important role in many physiological and metabolic functions in the body, especially during puberty and reproduction. Besides its central hypothalamic effects, leptin acts in many peripheral organs (stomach, skeletal muscle, pituitary cells, placenta), including the testes, and has a regulatory role in both male reproductive and female reproductive function. Leptin is essential for normal reproductive function, but in excess it can have detrimental effects on the reproductive system. Infertile men with disorders affecting the testicular parenchyma, including nonobstructive azoospermia, oligozoospermia and oligo-astheno-teratozoospermia, are known to have high leptin concentrations. Recent studies in the literature suggest a strong relationship between the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, androgen regulation and sperm production, leptin and infertility. Based on these studies, it is possible to say that leptin excess, deficiency or resistance may be associated with abnormal reproductive function. In addition, these abnormalities caused by high leptin have also been associated with increased oxidative stress. If the relationship between leptin and reproduction is fully understood, it may shed light on future targeted therapies for both male and female infertility. This review focuses on the relationship between leptin and fertility.

Keywords: Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis, Infertility, Leptin, Reproduction

Üremede Leptinlerin Etkisi

Süreç

Geliş: 27/03/2024

Kabul: 24/04/2024

ÖZ

Adipoz doku hem enerji deposu hem de adipokinler olarak adlandırılan biyolojik olarak önemli çok sayıda molekülü salgılayan aktif bir endokrin organ olarak işlev görmektedir. Adipokinlerin üreme fonksiyonlarının düzenlenmesinde yer aldığı kanıtlanmıştır ve tanımlanan ilk adipokin leptindir. Son yıllarda yapılan araştırmalar, leptinin beyine giden enerji depolarının miktarının yalnızca yağ dokusundan üretilen bir habercisi olmadığını, aynı zamanda iltihaplanma, anjiyogenez, hematopoez, bağışıklık fonksiyonu ve üreme gibi bir dizi farklı fizyolojik süreç için çok önemli bir hormon/sitokin olduğunu göstermektedir. Adiposit kaynaklı bir hormon olan leptin, özellikle ergenlik ve üreme döneminde vücutta çok sayıda fizyolojik ve metabolik fonksiyonda önemli rol oynamaktadır. Leptin, merkezi hipotalamik etkilerinin yanı sıra, testisler de dahil olmak üzere birçok periferik organda (mide, iskelet kası, hipofiz hücreleri, plasenta) etki göstermektedir. Hem erkek üreme hem de dişi üreme sisteminde düzenleyici bir role sahiptir. Leptin normal üreme işlevi için gereklidir, ancak fazla miktarda bulunduğu üreme sistemi üzerinde zararlı etkileri olabilir. Nonobstrüktif azospermi, oligozoospermi ve oligo-asteno-teratozoospermi dahil olmak üzere testiküler parankimi etkileyen bozuklukları olan infertil erkeklerin yüksek leptin konsantrasyonlarına sahip olduğu bilinmektedir. Literatürde yapılan son çalışmalar, hipotalamik-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini, androjen regülasyonu ve sperm üretimi ile leptin ve infertilite arasında güçlü bir ilişki olduğunu öne sürmektedir. Yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak, leptin fazlalığı, eksikliği veya direnç durumlarının anormal üreme işlevi ile ilişkili olabileceğini söylemek mümkündür. Ayrıca yüksek leptinin neden olduğu bu anormallikler artan oksidatif stres ile de ilişkilendirilmiştir. Leptin ve üreme arasındaki ilişki tam olarak anlaşılabilirliği takdirde, hem erkek infertilitesi hem de dişi infertilitesi için gelecekte hedeflenen tedavilere ışık tutabileceği düşünülmektedir. Bu derleme leptin ile fertilité arasındaki ilişkiye odaklanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Hipotalamik-Hipofiz-gonadal eksen, İnfertilite, Leptin, Üreme,

Copyright



This work is licensed under
Creative Commons Attribution 4.0
International License

^a oya.korkmaz@ozal.edu.tr

^c a.soleimanzadeh@urmia.ac.ir

^e sadik.kucukgunay@ahievran.edu.tr

^b https://orcid.org/0000-0003-2923-5869

^d https://orcid.org/0000-0002-1591-2198

^f https://orcid.org/0009-0005-7520-6788

^b omerfkarasor@gmail.com

^d mnumanbucak@gmail.com

^f mkul@selcuk.edu.tr

^b https://orcid.org/0000-0002-5090-779X

^d https://orcid.org/0000-0002-2955-8599

^f https://orcid.org/0000-0002-9170-5094

How to Cite: Korkmaz O, Karasor OF, Soleimanzadeh A, Bucak MN, Kucukgunay S, Kul M (2024) Effect of Leptins in Reproduction, Journal of Health Sciences Institute, 9(1): 98-114

Giriş

İnfertilite Dünya Sağlık Örgütü tarafından bir yıl boyunca korunmasız cinsel ilişkiye rağmen klinik olarak gebelik elde edilememesi durumu olarak tanımlanmaktadır (Zegers-Hochschild ve ark., 2017). Günümüzde dünya çapındaki çiftlerin %13-15'ini etkilediği bildirilmekte ve her yıl infertil çiftlerin sayısı giderek artış göstermektedir. İnfertiliteye neden olan faktörler arasında hormonal, genetik, anatomik ve çevresel faktörler sayılabilmektedir. İnfertilite nedenlerinin yaklaşık %40'ı erkek, %40'ı kadın, %20'sinin her iki cinsten kaynaklandığı bildirilmiştir (Sadock, 2003).

Diğer fizyolojik fonksiyonlarda olduğu gibi üreme fonksiyonunda da yağ dokusunda yağ olarak depolanan enerji rezervlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecekteki olası bir gebeliğin yüksek enerji gereksinimi, mevcut durumdaki düşük yağ depoları tarafından üreme işlevinin bozulmasının açıklanmasının temel bir gerekçesidir. Bu gerekçe, araştırmacılara beyindeki yağ depolarının boyutu hakkında bilgi ileten bir endokrin sinyalin olduğunu düşündürmüştü ve bu konu hakkında araştırmalar yapmaya teşvik etmiştir. Yağ ve üreme arasındaki "kayıp halka (missing link)" olduğu iddia edilen ilk adipokinin leptin olduğu 1994 yılında bildirilmiştir. Leptin, beyaz yağ dokusundaki adiposit hücrelerinden salgılanan bir peptid hormonudur ve vücut ağırlığının ve enerji harcanmasının düzenlenmesinde rol oynamaktadır. Günümüzde leptinin sadece vücut ağırlığı homeostazını değil, aynı zamanda termojenez, anjiyogenez, hematopoez, osteogenez, kondrojenez, nöroendokrin ve bağışıklık fonksiyonlarını ve arteriyel basınç kontrolünü düzenleyen bir hormon olduğu bilinmektedir (Bouloumie ve ark., 1998; Fantuzzi ve Faggioni, 2000; Mantzoros, 2000; Sagawa ve ark., 2002). Ayrıca leptin, mide, iskelet kası, hipofiz hücreleri ve plasenta gibi çeşitli doku ve organlar tarafından da üretilmektedir (Reitman ve ark., 2001). Literatürdeki mevcut çalışmalar leptinin ovaryum fonksiyonunun düzenlenmesinde, oosit olgunlaşmasında, embriyo gelişiminde, implantasyon ve plasentasyon gibi üreme fonksiyonlarında da rol oynadığını bildirmiştir (Cervero ve ark., 2005; Dos ve ark., 2012).

Leptinin insan üreme işlevi üzerindeki etkisi, leptin veya leptin reseptör eksikliği ile bozulmuş üreme gelişimi arasındaki gözlemlenen ilişkilerle gösterilmiştir (Clément ve ark., 1998; Strobel ve ark., 1998; Caprio ve ark., 2001). Leptin reseptörü (LepR/ObR), Diyabet (db) geninin bir ürünüdür ve bilinen altı izoforma (LepRa-LepRf) sahip olan sınıf I sitokin reseptör süper ailesinin bir üyesidir. Leptin reseptörleri vücutta yaygın dağılım göstermektedir ve vücutta hem merkezi hem de periferik etkilere sahiptir. Bu etkilerden bazıları besin alımının ve vücut ağırlığının düzenlenmesini, hipotalamik-hipofiz-tiroid ve hipotalamik-hipofiz-büyüme hormonu eksenlerinin modüle edilmesini, kıkırdak büyümesini ve kemik oluşumunu, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını, bağışıklık oluşumunu, enfeksiyon durumlarını ve üremenin denetlenmesini içerir (Cowley ve ark., 2001; Mantzoros ve ark., 2001; likuni ve ark., 2008; Paz-Filho ve ark., 2009; Batra ve ark., 2010; Idelevich ve ark., 2013; Schinzari ve ark., 2013; Wannamethee ve ark., 2013; Gonnelli ve ark., 2014). Leptin hipotalamus, pankreas, testis, ovaryum, iskelet kası, böbrek, akciğer ve spermatozoanın

kuyruğunda bulunan reseptörlerine bağlanarak etki etmektedir (Kieffer ve ark., 1996; Houseknecht ve Portocarrero, 1998; Sharma ve Considine, 1998; Jope ve ark., 2003; Abir ve ark., 2005; Guerra ve ark., 2007; Gorska ve ark., 2010). Araştırmalar leptinin, hipotalamik-hipofiz gonadal ekseninin (HPG) tüm seviyelerinde kompleks olan uyarıcı ve inhibe edici etkilerle üreme sisteminin normal fizyolojisinde bütünleyici bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Bu derlemede, leptinin biyolojik rolü üzerine odaklanılarak üremedeki etkileri tartışılacaktır.

Leptin

Tarihçesi

Yunanca ince zayıf anlamına gelen "leptos" kelimesinden türetilen leptin, ilk kez 1994 yılında yağ doku kökenli sinyal faktörü olarak Zhang isimli araştırmacı tarafından tanımlanmıştır (Zhang ve ark., 1994). Başlangıçta leptinin sadece beyaz yağ dokusundan sentezlendiği düşünülürken, daha sonraki çalışmalarla leptinin kahverengi yağ dokusu, hipotalamus, hipofiz, gastrik epitelyum, iskelet kası, plasenta gibi birçok dokudan da sentezlendiği gösterilmiştir (Masuzaki ve ark., 1997; Sobhani ve ark., 2000; Ahima ve Flier, 2000).

Yapısı, Sekresyonu ve Fonksiyonları

Leptin, insanlarda 7q31.3 kromozomunda yer alan, iki intronla ayrılmış üç ekzondan ve falerelerde 6. kromozomdan oluşan obez (ob) veya leptin (Lep) geni tarafından kodlanır (Green ve ark., 1995). Leptinin moleküler ağırlığı 16 kilodaltondur ve 167 aminoasitten oluşan polipeptid ve tek zincirli protein yapıda bir prohormon olarak sentezlenen bir sitokindir. Sentez sonrası, kan dolaşımına salınması için, 21 aminoasitlik sinyal peptidin sentezlenen molekülden ayrılacak ve 146 amino asitli formunu almaktadır. Bu protein hormonunun yapısı, proinflamatuvar sarmal sitokinlere benzer (dört sarmallı bir çekirdek içerir) ve leptin reseptörlerine bağlanmak için gerekli olan bir disülfid bağı içerir. Fizyolojik koşullar altında leptinin büyük çoğunluğu beyaz yağ dokusundaki adiposit hücreleri tarafından üretilirerek kan dolaşımına katılmaktadır. Bu nedenle, dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarının, her bireydeki adipoz doku depolarının miktarı ile doğrudan ilişkili olduğu ileri sürülmektedir (Frederich ve ark., 1995; Maffei ve ark., 1995). Fakat insan spermatozoası, kemik iliği, mide mukozası, plasenta, hipotalamus, ovaryum, meme bezi epitel hücreleri, bağışıklık hücreleri, iskelet kası ve lenfoid dokuda da üretilmektedir (Cioffi ve ark., 1997; Bado ve ark., 1998; Schubring ve ark., 1999; Aquila ve ark., 2005ab; Frühbeck, 2006; Wang ve ark., 2011; Gogga ve ark., 2011; Wolsk ve ark., 2012). Leptin, yağ doku veya adiposit hücrelerinin boyutuyla orantılı olarak yemek yedikten sonra kan dolaşımına salgılanmaktadır. İnsülin, leptin sekresyonunu tetikleyen ve Lep genini transkriptive eden anahtar bir faktörken, glukagon ve katekolaminler bu süreçlerin her ikisini de inhibe eder. Ayrıca leptinin adipoz doku dışında fetal gelişimin düzenlenmesi, bağışıklık yanıtları

ve üreme işlevi gibi olaylarda rol oynadığı bilinmektedir (Lago ve ark., 2008; Herrid ve ark., 2014; Pérez-Pérez ve ark., 2015). Bu nedenle, leptinin birçok biyolojik sistemde pleotropik etkilerinin olduğu söylenebilir.

Leptin seviyeleri vücut yağ rezervlerinin bir göstergesidir ve leptin seviyesi durumuna ilişkin bilgi enerji homeostazını düzenleyen belirli beyin bölgelerine iletilir. Dolaşımdaki yüksek leptin seviyeleri gıda alımında azalmayı tetikleyen ve enerji tüketimini artıran yağ dokusu depolarının merkezi sinir sistemine bilgi iletir. Ayrıca, dolaşımdaki leptin seviyelerindeki azalma gıda alımını teşvik eder ve enerji tüketimini azaltır (Hamann ve Matthaei, 1996; Kolaczynski ve ark., 1996). Bu mekanizma aşırı kilolu ve obez bireylerde düzensizdir ve klinik olarak leptin direnci ile karakterize edilmektedir. Bu durumda, dolaşımda yüksek leptin seviyeleri mevcuttur fakat beklenen fizyolojik yanıtı tetikleyemezler (Jung ve Kim, 2013; Sáinz ve ark., 2015).

Hayvanlarda leptin üretimi ve plazma leptin düzeyleri tür, ırk gibi genetik; yaş, cinsiyet, gebelik, laktasyon, beslenme alışkanlıkları gibi fizyolojik faktörler ile ısı, ışık gibi çevresel şartlara bağlı olarak değişebilmektedir (Montague ve ark., 1997; Andrews, 1998; Chilliard ve ark., 2001; Williams ve ark., 2002). Leptin sentezini adipoz hücre büyüklüğü sayısı ve vücut yağ kitlesi uzun sürede; beslenme düzeyi ve gün uzunluğu ise orta sürede artırmaktadır. Leptin sentezindeki saatler içinde gelişen kısa süreli değişimler ise glikoz, esterleşmemiş yağ asitleri (NEFA), keton cisimleri ile insülin, büyüme hormonu (GH), kateşolaminler, glikokortikoidler gibi hormonlardan etkilenmektedir (Chilliard ve ark., 2001).

Hayvan yetiştirme tipine göre salgılanan leptin seviyeleri farklılıklar göstermektedir (Zembayashi, 1995). Bellman ve ark. (2004) kas artışı besi yetiştiriciliğinde leptin salgılanmasının, yağ artışı eğiliminin daha fazla olduğu holstein ırkı yetiştiricilikten daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Bellman ve ark., 2004). Thomas ve ark. (2002) yaptıkları bir çalışmada Angus, Brangus ve Brahman boğalarda vücut ağırlığı, günlük canlı ağırlık artışı ve skrotum çevresi ölçümleri ile serum leptin seviyeleri arasında bir ilişkinin olduğunu bildirmişlerdir (Thomas ve ark., 2002).

Nöropeptid Y (NPY), proopiomelanocortin (POMC) ve gama-aminobutirik asit (GABA) leptinin etkisine aracılık ederler (Cunningham ve ark., 1999; Iqbal ve ark., 2001; Williams ve ark., 2002; Sullivan ve Meonter, 2004). Leptin düzeyinin ana belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da birçok faktör leptin salınımının düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu faktörlerden insülin, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini stimüle ederken, nöropeptid Y (NPY), tiroid hormonları, büyüme hormonu, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğuğa maruz kalma ve kateşolaminler leptin üzerinde inhibitör etki gösterirler (Sliker ve ark., 1996; Florkowski ve ark., 1996; Escobar-Morreale ve ark., 1997; Gualillo ve ark., 1999). İneklerde plazma leptin konsantrasyonu ile vücut kondüsyon skoru ve vücut yağı arasında doğrusal bir ilişki vardır. Leptin konsantrasyonu vücut yağı miktarındaki artış ve enerjiden zengin yemle besleme ile

artmaktadır (Ehrhardt ve ark., 2000; Kokkonen ve ark., 2005). Vücut ağırlığı ve metabolik denge üzerine olan etkisine ilaveten, leptinler pubertas, cinsel olgunlaşma ve üremede önemli bir role sahiptir. Obez olmayan normal prepubertal dişi farelere leptin uygulamaları üreme organlarının olgunlaşmasını hızlandırmıştır (Chehab ve ark., 1997). Ayrıca yapılan bazı çalışmalar 14 gün ve 21 gün boyunca rekombinant leptin enjeksiyonunun kısıtlı ve ad libitum beslenmiş hayvanlarda seksüel olgunlaşmayı geliştirdiği bildirmiştir (Barash ve ark., 1996; Ahima ve ark., 1997). Leptinin keşfi adipoz doku ve enerji dengesi arasındaki ilişkiyi anlamamızı sağlamıştır. Leptin geni türler arasında yüksek oranda korunmuş ve insanlarda 7q31.3 kromozom lokasyonunda bulunurken (Green ve ark., 1995), sığırlarda 4q32 kromozom lokasyonundadır (Stone ve ark., 1996).

Leptin Reseptörü (Lepr) ve Leptin Etki Mekanizmaları

Leptin geninin 1995 yılında klonlanmasından bir yıl sonra OB-Rb şeklinde kodlanan leptin reseptörünün tanımlanmasıyla önemli bir aşama gerçekleştirilmiştir (Tartaglia ve ark., 1995). Leptin reseptörü yapısının bir sitokin çeşidi olan IL-6 (interlökin 6) reseptörlerinin ve yaygın sinyal yollarının homologu olduğundan dolayı sınıf I sitokin reseptörlerinin (interferon (IFN) gama, tümör nekrozis faktör (TNF)-beta, interlökin(IL)-2, ve TNF-alfa) bir üyesi olarak sınıflandırılmıştır (Houseknecht ve Portocarrero, 1998). Kısa form reseptörler (OB-Ra) intrasellüler sinyal için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerinin bulunduğu başlıca dokular böbrek, akciğer, pleksus koroideus ve beyin kapillerleridir. Beyin kapillerleri ve pleksus koroideus'da OB-Ra reseptörlerinin bol olarak bulunması, kısa form reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğunu düşündürmektedir (La Cava ve ark., 2004). Uzun form reseptörler (OB-Rb), primer olarak hipotalamustan salgılanır. OB-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyon kapasitesine sahiptirler ve en çok hipotalamusta (nükleus arkuatus) bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciğer, iskelet kası, kalp, testis, hematopoetik hücreler, yağ dokusu) az da olsa saptanmışlardır (La Cava ve ark., 2004). Uzun leptin reseptörleri (OB-Rb), ekstrasellüler kısım, hidrofobik transmembran kısım ve intrasellüler kısım olmak üzere üç farklı yapıdan oluşmaktadır (Fei ve ark., 1997; Mercer ve ark., 1998). Kısa leptin reseptörleri hidrofobik transmembran kısmı içermez. Bu izoformun muhtemelen leptin reseptörünün çözülebilir şekli olduğu beyin koroid pleksus ile leptomeninks gibi alanlarında yoğun olarak bulunduğu kaydedilmiştir (Küçük Kurt, 2015). Bu bölgelerde kan-serebrospinal sıvıdan leptin alınmasına bu reseptör formun destek olduğu sanılmaktadır. İnsan, fare ve sıçan leptin reseptörleri uzunluk bakımından birbirleri ile benzerdir (Chen ve ark., 1996). Etçi ve sütçü ırk sığırlarda yapılan araştırmada ise, hipotalamustaki leptin reseptör mRNA düzeyleri bakımından ırklar arasında fark olmadığı

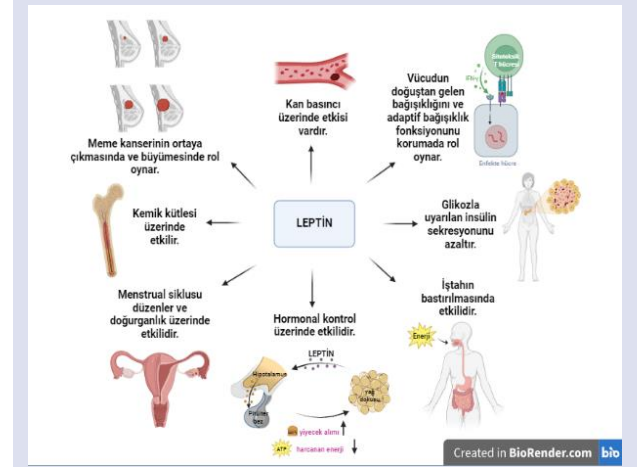
tespit edilmiştir (Ren ve ark., 2002). Uzun formdaki reseptörlerin (OB-Rb) yiyecek alımını ve enerji metabolizmasını düzenleyen hipotalamusta yerleştiği ve bu reseptörün birincil olarak leptin sinyalizasyonunda etkili olduğu kaydedilmektedir (Houseknecht ve ark., 1998; Wallace, 2000). Sınıf I sitokin reseptör ailesinin bir üyesi olan, uzun form leptin reseptörü janus-aktive kinaz (JAK)-sinyal dönüştürücüleri, sinyal iletilicileri ve aktivatörleri (STAT) aracılığıyla sinyal iletmektedirler (Houseknecht ve Portocarrero, 1998). Leptin reseptörünün kısa izoformu ise mitojen-aktive protein kinaz (MAPK) veya fosfotidil inositol-3 (PI3K) kinaz yolu ile sinyali iletmektedir (Bjørbaek ve ark., 1997). Leptinin metabolik etkilerinin çoğunu merkezi sinir sistemi ve periferik dokularda bulunan spesifik reseptörlerle etkileşerek gösterdiği anlaşılmıştır (Houseknecht ve ark., 1998). Etki alanı hipotalamus olan leptin reseptörleri iştah, üreme ve büyümenin kontrolü ile ilişkili hipotalamik alan içinde bulunur (Yu ve ark., 1997; Jin ve ark., 1999)

Leptin gıda alımını, neuroendokrin aksisi ve immunolojik prosesi düzenler. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştahı artırmak olan nöropeptid Y (NPY)'nin arkuat nükleustan salınımı ve ifadesini inhibe etmek şeklindedir. NPY'nin azaltılması, enerji harcanması ve sempatik sinir sistemi çıkış akımının artmasıyla sonuçlanır. Leptinler doğrudan lipid oksidasyonunu arttırarak, yağ asidi ve trigliserit sentezini azaltarak hücre içi lipid artışı engeller. Lipid metabolizmasına etkisi ise yağ asidi sentezinde enzim hızını sınırlayarak, asetil CoA karboksilaz aktivitesini engelleyici yöndedir (Marik, 2000). Leptinler, metabolik etkilerinin çoğunu reseptörleri aracılığıyla, merkezi sinir sisteminde ve periferik dokularda (akciğer, böbrek, karaciğer, kalp, pankreasin endokrin kısmında, adrenal bezler, uterus, ovaryum, testis, hematopoietik hücreler, iskelet kası vb.) österir (Houseknecht ve ark., 1998; Goumenou ve ark., 2003). Yapılan çalışmalar homeostatik sistem üzerinde leptinlerin rolü olduğunu bildirmektedir (Campfield ve ark., 1995; Pelleymounter ve ark., 1995). Leptinler açlık üzerine ve iştahın düzenlenmesine etki yapan hipotalamustaki doyumluk merkezine etkimektedirler (Halaas ve ark., 1995). Leptinlerin ayrıca direkt pankreatik β hücreleri üzerinde ve glikoz dengesinin düzenlenmesi üzerine de etkisinin olduğu gösterilmiştir (Kieffer ve ark., 1997; Zieba ve ark., 2003).

Beslenme durumunun kandaki leptin konsantrasyonunda etkisi vardır. Yetersiz beslenme veya gıda alınımının kısa dönem kısıtlanmasında ruminantlarda (Amstalden ve ark., 2000), rodentlerde (Trayhurn ve ark., 1995) ve insanlarda (Boden ve ark., 1996) leptinin konsantrasyonu belirgin bir şekilde azalmaktadır. Leptinlerin kan dolaşımındaki konsantrasyonu öncelikle vücudun yağ depolarında depolanmış proteinin miktarına bağlıdır ve bu ilişkide pozitif bir korelasyon mevcuttur (Maffei ve ark., 1995).

Uzun gün ışığındaki (18s:6s) inekler, eşit gün ışığında (12s:12s) veya kısa gün ışığı (6s:18s) koşullarında barındırılan ineklerle karşılaştırıldığında leptin salınımının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır (Bernabucci ve ark., 2006).

Leptinler, değişik tip hücrelerde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinaz B'ye etki yaparak enerji dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (Aiston ve ark., 1999). Benzer biçimde, kapasite olmamış sperma hücresinde leptinler PI3K aktivitesini artırdığı kadar, AktS473 ve GSK-3S9'un fosforilasyonunu da artırmıştır (Aquila ve ark., 2005a; Aquila ve ark., 2005b). Buradan, leptinlerin kapasitasyon süresince spermatozoanın enerji substratlarının kullanımını düzenlediği anlaşılmaktadır.



Resim 1. Leptinin vücuttaki fizyolojik süreçleri düzenlemedeki rolü

Figure 1. The role of leptin in regulating physiological processes in the body

Leptin ve Üreme

Gonadotrop salgılanmasının düzenlenmesinde leptinin rolü

Leptinin ergenlikle ilişkili nocturnal gonadotropin dalgalanmalarını tetikleyerek ergenliği başlattığı düşünülmektedir. Bu yüzden ergenlik gelişimi ve fertilité dönemi başlamadan önce uygun enerji depolarının özellikle kadınlarda sağlanması önemlidir. Leptin hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini ile doğrudan ve dolaylı olarak etkileşim göstermektedir. Bu HPG eksenindeki oluşabilecek herhangi bir değişiklik fertilitenin bozulmasına neden olabilmekte ve hem erkeklerde hem de kadınlarda üreme bozukluklarına yol açabilmektedir. HPG eksenini testis ve testiküler hücre fonksiyonlarının kontrolünde görev almaktadır ayrıca fertilité ve testosteron üretimini kontrol eden önemli bir düzenleyicidir (Johnson ve ark., 2008; Lee ve ark., 2019).

Sistem, hipofiz bezini gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salımı yoluyla hipofiziksel olarak uyararak hipotalamustan kaynaklanır. Hipotalamusta bulunan GnRH hücreleri ergenlik ve ovulasyonu düzenleyen üreme ekseninin birincil düzenleyicileridir. Beyindeki GnRH üreten hücrelerin büyük bir kısmı hipotalamusun preoptik bölgesinde bulunur. Hipotalamus tarafından salınan bir hormon olan GnRH, hipofizi testiküler steroidogenez ve spermatogenez olaylarını kontrol eden lüteinize edici hormon (LH) ve folikül uyarıcı hormonun (FSH) salınımı için uyarır. LH ve FSH, testislerde

testosteron üretiminde görev alan Leydig hücreleri ve spermatogenezde için önemli olan Sertoli hücreleri üzerinde etkilerini gösterir. Leydig hücreleri kolesterolün testosteroon dönüşürülmesinden sorumludur ve LH'dan gelen uyarıya doğrudan yanıt vermektedir. Testisin sertoli hücreleri FSH'nin ana etkisi altındadır, sperm üretiminin arttırılmasından ve inhibin B sentezlenmesinden sorumludur.

Leptinin GnRH sekresyonunun düzenlenmesinde, hem erkek hem de kadın fertilitesinde önemli bir rol oynadığı hipotezi çeşitli araştırmalarca doğrulanmıştır (Barash ve ark., 1996; Ahima ve ark., 1997; Clément ve ark., 1998; Strobel ve ark., 1998; Caprio ve ark., 2001). Fonksiyonel olarak aktif bir leptin genine sahip olmayan farelerin infertil olduğu ve atrofik üreme organlarına sahip olduğu bildirilmiştir (Chehab ve ark., 1996). Leptin eksikliğine sahip olan infertil bireylerin eksojen leptin ile tedavi edilebildiği rapor edilmiştir (Farooqi ve ark., 1999). Erkek ratlarda leptin uygulaması (10(-7) M), GnRH üretiminin doza bağımlı olarak uyarılmasına neden olur ve insanlarda leptin değerleri ergenlikten hemen önce pik yapar (Parent ve ark., 2000; Brandão ve ark., 2003). Bu pik, ergenlik döneminde gözlenen serbest testosteroon artışından önce gelmektedir.

Kadınların dolaşımdaki leptin konsantrasyonları erkeklerden daha yüksektir. Bu farklılık cinsiyetler arasındaki yağ dağılımından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, kadınlar erkeklere göre birim yağ kütlesi başına dolaşımda daha yüksek leptin konsantrasyonlarına sahiptir, bu da dolaşımdaki gonadal steroid konsantrasyonlarının leptin düzeylerinin cinsel dimorfizminin arkasında olduğunu düşündürmektedir (Rosenbaum ve Leibel, 1999; Wells, 2007). Leptinin testosteroon üretiminde inhibe edici bir etkiye sahip olduğu da bilinmektedir. Östrojenler adipositlerden leptin salınımını uyarır, bu durum erkeklerde ergenlikten sonra serum leptin konsantrasyonlarının azalması ile açıklanabilir. Kadınlardaki daha yüksek leptin konsantrasyonları ergenliğin sonraki aşamalarında bulunmaktadır (Shimizu ve ark., 1997; Tena-Sempere ve ark., 1999). Bu bulgulardan yola çıkarak serum leptin seviyelerinin vücut yağ yüzdesi ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini ve hipotalamusa enerji durumu hakkında gerekli bilgileri sağladığı söylenebilir.

Yapılan araştırmalar leptin genine sahip olmayan farelerin infertil olduğunu açıkça ortaya koymaktadır (Martins ve ark., 2015). Aynı yaştaki doğal fenotip kontrol farelerine göre leptin eksikliği olan farelerin testisleri ve ovaryumları morfolojik olarak daha küçüktür ve biyokimyasal bakımdan da çeşitli anormallikler içerdiği bildirilmiştir. Ayrıca, leptin eksikliği olan farelerin seminifer tübülleri kontrol fareleri ile kıyaslandığında daha az sayıda sperm içerdiği ve Leydig hücrelerinin daha küçük olduğu rapor edilmiştir (Mounzih ve ark., 1997). Ayrıca, fareler üzerinde yapılan bir başka çalışmada ise leptin tedavisinin leptin geninin eksik olduğu farelerde fertilitiyi geri kazandırdığı bildirilmiştir (Kiess ve ark., 1998).

Hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) eksenini fetüste gebeliğin ortasında aktive olmaktadır, fakat plasenta

hormonlarının (insan koryonik gonadotropin, insan koryonik somatomammotropin, insan koryonik tirotropin, insan koryonik kortikotropin) negatif feedback etkisiyle 38-42. haftaya doğru HPG eksenini susturmaktadır. Doğumda HPG ekseninin tekrar aktif olması gonadotropin düzeylerinde bir artışa neden olmaktadır ve ilk üç aylık dönemde yüksek olarak kalmaktadır. Gonadotropin seviyeleri 6.ay itibari ile düşmeye başlamaktadır. Gonadotropin seviyesindeki azalmaya rağmen, dişilerde FSH düzeyleri 3-4 yaşına kadar yüksek kalır. Daha sonra, HPG eksenini puberteye kadar susturulur, puberte çağı geldiğinde LH ve FSH düzeylerindeki artış nedeniyle cinsel olgunlaşma, östradiol ve testosteroon hormonlarının salgılanması meydana gelir (Grumbach ve Styne, 1998).

Literatürdeki mevcut bulgulardan yola çıkarak, leptinin GnRH üretimini dolaylı olarak etkilemesiyle ergenliğin başlangıcında leptinin önemli rol oynadığı söylenebilir. GnRH nöronal aktivitesini ve salgılanmasını düzenlemek için hipotalamusta hareket ederek ve doğrudan gonadotropin üzerinde etki ederek, normal üreme fonksiyonunun başlatılması ve sürdürülmesi için gerekli olan gonadotropin hormonlarının salgılanmasını arttırır.

Leptin ve erkek infertilitesi arasındaki ilişki

Leptinin etkileri ilk olarak dişi fertilitesinde tanımlanmıştır. İnsan ve hayvan çalışmalarıdan elde edilen bulgular yüksek leptin seviyelerinin sperm parametrelerini olumsuz olacak şekilde etkilediğini göstermektedir (Lampiao ve Du Plessis, 2008; Wang ve ark., 2018; Malik ve ark., 2019; Gao ve ark., 2022; Almabhouh ve Singh, 2023). İnsan spermatozoası ile ilgili olarak, Lampiao ve du Plessis (2008) tarafından yapılan bir çalışma, leptinin sperm hareketliliğini, akrozom reaksiyonunu ve nitrik oksit üretimini arttırdığını göstermiştir. İn vivo olarak, yetişkin sıçanlarda intraperitoneal leptin uygulaması sperm sayısını azaltmış ve anormal sperm miktarını artırmıştır (Haron ve ark., 2010). Serum leptin seviyelerinin VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Yüksek VKİ'ye sahip olan erkeklerden alınan sperma örneklerinde toplam spermatozoa sayısının düşük olduğu, spermatozoon hareketliliğinde azalmanın meydana geldiği ve spermatozoon DNA fragmentasyonunun artış gösterdiği çeşitli çalışmalarla ortaya konulmuştur (Jensen ve ark., 2004; Fejes ve ark., 2006; Kort ve ark., 2006; Hammoud ve ark., 2008; Hofny ve ark., 2010; Chavarro ve ark., 2010). Ayrıca, yüksek VKİ'ye sahip erkeklerin normal VKİ'li olan erkeklere göre daha yüksek estradiol ve LH seviyelerine ve daha düşük testosteroon seviyelerine sahip oldukları rapor edilmiştir (Isidori ve ark., 1999; Hofny ve ark., 2010; Jahan ve ark., 2011). Leptinin erkek infertilitesindeki rolünü daha açık bir şekilde doğrulayan bir başka çalışmada ise, 42 gün boyunca leptin ile tedavi edilen erkek Wistar ratlarının fertilitite potansiyelini ciddi derecede azalttığını ve yapılan suni tohumlama sonrası preimplantasyon embriyo kaybını arttırdığını bildirmiştir (Fernandez ve ark., 2017). İnsan ve hayvan çalışmalarından elde edilen bu bulgular, leptinin zayıf

sperm parametreleri ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir.

Leptinin spermatozoanın kapasitasyonunda ve hiperaktivasyonunda rol oynadığı rapor edilmiştir (Lange-Consiglio ve ark., 2016). Ayrıca bazı antioksidan enzimlerin aktivasyonu ile spermanın dondurularak saklanması iyileştirebildiği ve patolojik olmayan koşullarda reaktif oksijen türlerinin homeostazında yer alabileceği rapor edilmiştir (Fontoura ve ark., 2017). Bu bulgular, leptinin spermatozoan kapasitasyonunda ve hayatta kalmasında bir rolü olduğunu göstermektedir.

Leptinin olgun ejaküle edilmiş insan sperması üzerindeki etkisini inceleyen bir in vitro çalışma, 3 saatlik veya 24 saatlik inkübasyondan sonra spermanın hareketliliği ve kapasitasyon yeteneğinde hiçbir fark olmadığını ileri sürmüştür (Li ve ark., 2009). 6 hafta boyunca değişen dozlarda (5-30 microg/kg) günde bir kez intraperitoneal leptin enjeksiyonu verilen Sprague-Dawley farelerinde, önemli ölçüde düşük spermatozoon konsantrasyonu ve anormal morfolojiye sahip daha yüksek sperma fraksiyonu olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, aynı yaşta normal ratlara göre daha düşük seminifer tübül epitel yüksekliği ve çapına sahip oldukları rapor edilmiştir (Haron ve ark., 2010). Ayrıca yapılan bu çalışmada kontroller ve leptin ile tedavi edilen ratlar hem serum leptin seviyeleri hem de vücut ağırlığı bakımından önemli ölçüde farklılık göstermemiştir (Haron ve ark., 2010).

Yapılan araştırmalarda, araştırmacılar leptin uygulandıktan sonra artmış reaktif oksijen türleri (ROS) seviyeleri, artmış 8-hidroksi-2-deoksiguanozin (8-OHdG) seviyeleri ve artmış spermatozoon DNA fragmentasyonu olduğunu bildirmişlerdir (Abbasihormozi ve ark., 2013; Almabhouh ve ark., 2015; Almabhouh ve ark., 2017). Ayrıca, leptinin fagositik ve fagositik olmayan hücrelerde ve renal tübüler hücrelerde nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oksidazı aktive ederek ROS oluşumunu indüklediği gösterilmiştir (Caldefie-Chezet ve ark., 2001; Yamagishi ve ark., 2003; Fortuño ve ark., 2010; Schroeter ve ark., 2013; Blanca ve ark., 2016). Mevcut çalışmalar leptinin, seminifer tübüler hücrelerde veya epididimiste ROS üreterek sperm hasarını artırabildiğini göstermektedir. Ayrıca, leptinin bu olumsuz etkilerinin çok güçlü bir antioksidan olan melatoninin eşzamanlı olarak uygulanmasıyla oksidatif stresi önlediğine dair kanıtlarla da desteklenmektedir (Almabhouh ve ark., 2017). ROS, konsantrasyonuna ve çevresel faktörlere (süre, sıcaklık, iyonlar, proteinler ve ROS temizleyicileri gibi) bağlı olarak spermatozoa fonksiyonunu olumlu veya olumsuz yönde etkileyebilmektedir (Agarwal ve Saleh, 2002). Fizyolojik seviyelerdeki ROS, sperm olgunlaşması, kapasitasyon ve akrozom reaksiyonunda önemli rol oynamaktadır (De Lamirande ve Gagnon, 1995; Aitken ve ark., 2014). Patolojik seviyelerde ROS, testiküler germ hücre proliferasyonunu bozar, sperm plazma membran akışkanlığını olumsuz etkiler, sperm motilitesini bozar ve sperm DNA hasarını arttırmaktadır (Agarwal ve ark., 1994; Kemal Duru ve ark., 2000; Agarwal ve Saleh, 2002;

Shiraishi ve ark., 2007). Yüksek ROS seviyelerine sahip infertil erkekler, anormal morfolojiye sahip daha fazla spermatozoon sahip olma eğilimindedir (Aziz ve ark., 2004). Ayrıca ROS sperma örneklerinde artan apoptoz ile ilişkilendirilmektedir (Mahfouz ve ark., 2010). Spermatozoanın ROS saldırısına duyarlılığının yüksek olması, spermatozoonun somatik hücrelerden daha az sitoplazmaya sahip olması ve hücre zarının çoklu doymamış yağ asitleri açısından zengin olması ile ilişkilidir (Agarwal ve ark., 2005; Angelopoulou ve Kyriazoglou, 2005; Weir ve Robaire, 2007).

Leptinin spermatozoon konsantrasyonu ve morfolojisi üzerindeki etkilerinin geri dönüşümlü olduğunu söylemekte mümkündür. Yapılan bir çalışma, 6 haftalık leptin tedavisinden etkilenen sperma parametrelerinin, tedavi kesildikten 8 hafta sonra yapılan kontroller ile benzer seviyelere döndüğünü bildirmiştir (Almabhouh ve ark., 2015). Leptin tedavisinden sonra sperm parametrelerinin normale dönmesi için gereken süre, leptinin etkilerinin spermatogenezde bir yerde ortaya çıkabileceğini ve spermatogonia veya olgunlaşmış spermi içermeyebileceğini düşündürmektedir.

Leptin keşfedildikten sonra LepR ekspresyonu ilk olarak fare testislerinde, sperm ve Leydig hücrelerinde gösterilmiştir (Hoggard ve ark., 1997). Daha sonraki çalışmalar testisteki LepR ekspresyonunun farklı türlerde de olduğunu ortaya koymuştur. Fakat işlevi, spermatogenez ve steroidogenez gibi üreme süreçlerindeki rolü net olarak aydınlatılamamıştır (Ishikawa ve ark., 2007; Rago ve ark., 2009; Gong ve ark., 2013). Yapılan diğer çalışmaların bazılarında ise, testiste LepR'nin etkin olduğu ve leptin sinyalleşmesinde yer alan JAK/STAT yolaklarının tamamen işlevsel olarak aktif olduğu bildirilmektedir (Hoggard ve ark., 1997; Yuan ve ark., 2014).

LepR, insanlar dahil birçok türün germ hücrelerinde, sperm hücrelerinde ve Leydig hücrelerinde tanımlanmıştır (Caprio ve ark., 1999; Caprio ve ark., 2003; Jope ve ark., 2003; De Ambrogi ve ark., 2007; Ishikawa ve ark., 2007; Nikbakht ve ark., 2010; Martins ve ark., 2015; Lange-Consiglio ve ark., 2016). Leydig hücreleri, seminifer tübüllerin arasında bulunur ve spermatogenez için birincil erkek cinsiyet hormonu olan testosteron üretiminden sorumludur. Erkek üreme sisteminde testis, epididimis ve seminifer tübüllerde LepR tanımlanmıştır (Rago ve ark., 2009). Ratlarda yapılan bir çalışmada leptinin, testiküler testosteron sekresyonunu, Leydig hücrelerini testisteki leptin etkileri için aday araçlar olarak göstererek, cinsel olgunlaşma durumuna bağlı bir şekilde inhibe ettiği bildirilmiştir (Tena-Sempere ve ark., 1999). Daha sonra LepR ekspresyonunun olgun Leydig hücrelerinin bir özelliği olduğu ve yetişkin hayvanlarda tamamen işlevsel olduğu, fakat reseptörün prepubertal bireylerde işlevsel olmadığı gösterilmiştir (Caprio ve ark., 2003). Bu bulgulara ek olarak, kemirgenlerin testislerindeki Leydig hücrelerinin artan leptin konsantrasyonlarına maruz kalması, insan koryonik gonadotropinle uyarılan testosteron üretiminin doza bağlı bir inhibisyonuna yol açtığıda rapor edilmiştir

(Caprio ve ark., 1999). Ayrıca, erkeklerdeki leptin seviyeleri ile testosteron seviyeleri arasında ters orantılı bir durum söz konusudur, bu da leptinin, Leydig hücreleri üzerindeki doğrudan bir etkiyle, testiküler steroidogenezi modüle edebildiğini göstermektedir (Luukkaa ve ark., 1998).

Araştırmalar, leptin geni eksik olduğunda sperm hücrelerinin çekirdeklerinin yüksek düzeyde DNA fragmantasyonuna sahip olduğunu bildirmiştir (Abbasihormozi ve ark., 2013; Almabhouh ve Singh, 2023). Leptin geninin eksik olduğu farelerde spermatogonia, spermatozoidler ve spermatidlerin sayısı leptin geninin eksik olmadığı farelerle karşılaştırıldığında daha düşük olarak rapor edilmiştir (Martins ve ark., 2017). Bu çalışmaların bulguları leptinin spermatogenez için oldukça önemli olduğunu açıkça vurgulamaktadır.

Leptin ve kadın infertilitesi arasındaki ilişki

Leptin konsantrasyonları yeni aspire edilen foliküler sıvılarda ve insan koryonik gonadotropininin ovulatuvar dozunun uygulanmasından önce ve sonra maternal serumda ölçülmüştür. Bulgular, granüloza ve kumulus hücreleri tarafından mRNA ve protein seviyelerinde leptin ekspresyonunu ve olgun insan oositlerinde leptin varlığını göstermektedir. Foliküler leptin konsantrasyonu ile embriyo gelişimi arasında bir ilişki gözlenmezken, ovulasyon sonrası serum leptin konsantrasyonundaki artış implantasyon potansiyeli ile ilişkilendirilmiştir. Sonuçlar, leptinin erken insan gelişimindeki olası rollerinin olduğunu ortaya koymaktadır (Cioffi ve ark., 1997).

Leptin hem foliküler gelişimde hem de sonraki luteal fonksiyonda rol oynamaktadır ayrıca, LepR'ler insan ovaryumlarının granüloza, teka ve interstisyel hücrelerinde tanımlanmıştır (Cioffi ve ark., 1997; Karlsson ve ark., 1997). Birkaç in vitro çalışma, orta-yüksek fizyolojik dozlarda (10 ng/ml'den başlayarak) leptin ile tedavinin insan granüloza ve teka hücrelerinde steroidogenezi inhibe ettiğini (Agarwal ve ark., 1999; Brannian ve ark., 1999) ve oosit sayısında belirgin bir düşüşe yol açtığını göstermiştir (Duggal ve ark., 2000). Dolayısıyla, ovaryumdaki yüksek leptin konsantrasyonları östradiol üretimini baskılayabilmektedir ve baskın foliküllerin gelişimine ve oosit olgunlaşmasına müdahale ederek anovülasyona zemin hazırlayabilmektedir. Bu nedenle, obezite ve polikistik over sendromu gibi aşırı enerji depolarının veya metabolik bozuklukların olduğu durumlarda, leptin gonadlar üzerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir. Bununla birlikte, yeme bozuklukları, egzersize bağlı amenore ve fonksiyonel hipotalamik amenore gibi suboptimal beslenme durumunda, leptin eksikliği HPG disfonksiyonuna neden olmaktadır (Farooqi ve ark., 1999). Bu durum, leptin direncinin veya eksikliğinin bu patofizyolojik durumlarda ortaya çıkan üreme anormalliklerinden kısmi olarak sorumlu olabileceği olasılığını arttırmaktadır.

Leptinin implantasyonda önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir. Leptin, menstrüel döngü boyunca progesteron konsantrasyonları ile korelasyon gösterirken (Hardie ve ark., 1997), oositlerdeki LepR'ler oosit

olgunlaşmasını ve gelişimini etkileyebilmektedir (Craig ve ark., 2005). Ayrıca, leptin ve LepR'nin blastosist aşamasında eksprese edildiği bilinmektedir ve bu durum blastosist-endometriyal diyalogunda bir işlevinin olduğunu açıkça göstermektedir (Cervero ve ark., 2005).

Embriyo implantasyonu, gebeliğin gerçekleşebilmesi için önemli olan kompleks sinyal olaylar dizisini içeren üreme sürecinin en kritik adımıdır. Hormonlar, adezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri, lipidler dahil olmak üzere çok sayıda tanımlanmış moleküler aracının bu erken fetomaternal etkileşimde yer aldığı bilinmektedir (Achache ve Revel, 2006). Bu anlamda hem leptinin hem de LepR'nin menstrüel siklus boyunca endometriyumun glandüler ve luminal dokularında eksprese edildiği bildirilmiştir (Kitawaki ve ark., 2000; Cervero ve ark., 2005; Craig ve ark., 2005). Erken proliferatif faz sırasında gözlemlenen düşük LepR seviyelerini, menstrüel siklus döngüsünün erken salgı fazında kademeli bir artış ve bir pik takip eder, bu da LepR'lerin ovaryum steroidleri tarafından düzenlenebileceğini ve leptinin döllenmiş bir oositin implantasyonunda fizyolojik bir rolü olabileceğini düşündürmektedir (González ve ark., 2000).

Gebelik, ilişkili hormonal değişikliklerle (özellikle insülin, glukokortikoidler, östrojenler ve PRL) birlikte, yeme davranışı ve metabolik aktivitenin birbirinden ayrıldığı bir fizyolojik hiperleptinemi ve leptin direnci durumu olarak görünmektedir (Mukherjea ve ark., 1999). Serum leptin seviyelerinin gebe olmayan kadınlara kıyasla gebelerde daha yüksek olduğu iyi bilinmektedir (Highman ve ark., 1998; Sattar ve ark., 1998; Henson ve Castracane, 2000). Ayrıca, serum leptinemi maternal vücut ağırlığı ile korelasyon göstermektedir (McMillen ve ark., 2006). Ancak, dolaşımdaki leptin konsantrasyonları artan vücut ağırlığının ortaya çıkmasından önce önemli ölçüde arttığından, bu yükselmeye artan vücut ağırlığı ve adipozite aracılık ettiği tahmin edilmektedir (Highman ve ark., 1998).

Mevcut veriler, plasentanın sağlıklı gebelik sırasında maternal dolaşımda görülen yüksek leptin seviyelerine önemli ölçüde katkıda bulunabildiğini göstermektedir (Hardie ve ark., 1997; Mukherjea ve ark., 1999; Lepercq ve ark., 2001; Hauguel-De ve ark., 2006). Plasental leptin ekspresyon paternleri maternal serum leptin seviyeleri ile örtüşmektedir. Maternal leptin serum seviyeleri birinci ve ikinci trimester boyunca düzenli olarak artar ve ikinci trimesterin sonlarında veya üçüncü trimesterin başlarında zirve yapar (Hardie ve ark., 1997; Schubring ve ark., 1998; Mukherjea ve ark., 1999). Bu yüksek seviyeler gebeliğin geri kalan süresi boyunca korunur ve doğum sonrası ciddi oranda düşer.

Çeşitli çalışmalar leptinin fetal büyüme ve gelişmeyi de düzenlediğini göstermiştir (Reitman ve ark., 2001; Henson ve Castracane, 2006; Bertoni ve ark., 2009). Ancak plasentanın dolaşımdaki fetal leptine katkıda bulunup bulunmadığı hala tartışılmaktadır. Leptin, maternal ve fetal kanla doğrudan temas halinde olan villöz vasküler endotelial hücrelerde lokalize olmaktadır (Lea ve ark., 2000). Leptin plasenta tarafından fetal

dolaşıma salgılansa da, bu salgının oranı minimaldir (%98,4'ü maternal, %1,6'sı fetal dolaşıma salınır) (Linnemann ve ark., 2001) ve plasentada LEPR'nin daha kısa izoformlarının ekspresyonunun artmasına paralel olarak gebeliğin son dönemlerinde artar (Smith ve Waddell, 2002; Smith ve Waddell, 2003).

Leptinin fetal organlardaki LepR'lere bağlandığı gösterilmiştir, bu da leptinin fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyebileceğini düşündürmektedir (Ashworth ve ark., 2000). Fetal kemikte leptinin (ve reseptörünün) (Linnemann ve ark., 2001) yüksek düzeyde eksprese edilmesi, leptinin kemik veya kırıldak gelişiminde ve kemikleşme gelişiminde bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Aslında leptin, hem kondrosit hem de osteoblast farklılaşması ve proliferasyonu üzerinde etkili olarak fetal iskelet gelişiminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır (Bertoni ve ark., 2009). Daha spesifik olarak, fetal serum leptin seviyeleri kemik rezorpsiyonunun serum belirteçleri ile negatif korelasyon göstermektedir (Ogueh ve ark., 2000), bu da leptinin kemik kaybını azaltarak kemik kütesinin genel artışı üzerinde olası bir etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Leptin ayrıca intrauterin gelişim sırasında fetal pulmoner sistemle de ilişkili olabileceği belirtilmektedir (Henson ve Castracane, 2006). Ayrıca leptin miyelopoezi, eritropoezi, lenfopoezi uyarıcı bir role sahiptir ve bu nedenle fetal bağışıklık sisteminin olgunlaşmasını da teşvik edebilir (Gainsford ve ark., 1996; Linnemann ve ark., 2001). Fetüsün çeşitli dokularında leptin proteininin varlığı, ilgili yetişkin dokularında leptin yokluğuyla zıtlık oluşturmaktadır (Holness ve ark., 1999; Linnemann ve ark., 2001). Bu durum, leptinin yetişkinlerde olduğu gibi fetal enerji depolarının fetal MSS'ye bir sinyali olarak hareket etmekten ziyade fetal gelişimde bir büyüme faktörü olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla, leptin fetal organogenez sırasında önemli bir faktör olarak kabul edilebilir. Ayrıca, daha ileriki dönemde oluşabilecek obezitenin erken programlanmasında leptinin bir rolü olduğu da öne sürülmüştür. Leptin sentezinde, salgılanmasında veya eylemlerinde programlı bir değişiklik, erken yaşamda göreceli olarak aşırı veya yetersiz beslenmeye maruz kalmayı takiben daha sonraki obezitenin erken gelişmesinde rol oynayabilir (Singhal ve ark., 2002).

Leptinlerin reproduktif etkisi üzerine yapılan çalışmalar

Leptinler reproduktif aksisi (Hipotalamus, hipofiz, gonadlar) de içeren birçok sistemde bir nöroendokrin araç görevi görmektedir (Barash ve ark., 1996). Leptinler reproduktif sürecin düzenlenmesinde de önemli bir rol oynamaktadır. Genellikle reproduktif süreç ve beslenme durumu arasında yakın bir ilişki olduğu kabul edilir. Bu süreçleri ayarlayan faktörlerden birinin de leptin olduğu vurgulanmıştır (Sahu, 2003). Hipogonadotropik ve infertilite durumları, leptin eksikliği olan obez ob/ob farelerde yaygın bir özelliktir (Bray, 1997). Dışarıdan leptin uygulanması leptin eksikliği olan farelerde testiküler ve seminal vesikül ağırlığı artırmakta,

spermatozoon yoğunluğunu ve üreme kapasitesini iyileştirmektedir (Barash ve ark., 1996). Akut ve kronik beslenme bozukluğu olumsuz reproduktif etkiye (implantasyon bozukluğu, fetal emilme, abort, ovulasyonun baskılanması, GnRH ve LH salınımının durması, anovulasyon veya anöstrusa neden olması) sebep olmaktadır (Scaramuzzi ve Martin, 2008). Yetersiz beslenen hayvanlarda plazma leptin düzeyinde hızlı azalma, reproduktif parametrelerde düşüş, tiroid aktivitesinde ve protein sentezinde azalma gözlenmiştir (Chelikani ve ark., 2004). Kısa süreli açlık (48-72 saat) prepubertal dönem düvelerinde LH salınım sıklığını baskılamaya yeterlidir (Amstalden ve ark., 2000). Bu durum, dışardan leptin ilavesiyle tersine çevrilebilmektedir. Aksine benzer beslenme kısıtlamalarına tabi tutulan ergin yaştaki ineklerde, LH'nın aralıklı salınımında bir azalma görülmemiştir (Maciel ve ark., 2004b). Fakat düvelerde olduğu gibi kısa dönem açlığa maruz kalan ergin inekler yoğun bir şekilde dışardan verilen leptine karşı aşırı duyarlı hale gelmişlerdir. Leptinin böyle hayvanlara intravenöz verilmesi kandaki hem leptin hemde LH düzeyini artırmıştır (Amstalden ve ark., 2000). Yapılan bir çalışmada ise, ekzojen leptin uygulamaları, yetersiz rasyonla beslenen kuzularda LH salınımını etkilememiştir (Morrison ve ark., 2001). Rekombinant leptin verilmesi yem tüketimi ve vücut ağırlığını azaltmış, leptin reseptör eksikliği olan farelerde ise fertilitiyi iyileştirmiştir (Campfield ve ark., 1995).

Heather ve ark. (1998) çinko yetersizliğinin ratlarda plazma leptin konsantrasyonuna etkisini araştırdıkları bir çalışmada, çinko yetersizliğinden kaynaklanan iştahsızlığın gelişiminde leptinin etkisinin olmadığını tespit etmişlerdir. Dış kaynaklı leptin verilmesi fare (Ahima ve ark., 1997) ve rat (Cheung ve ark., 2001) dahil dişi rodentlerin cinsel olgunlaşma periyoduna girmesini hızlandırmaktadır. Yapılan bir çalışmada infertil ve doğuştan leptin eksikliği olan obez farelerde leptinin üreme üzerine etkileri incelenmiş; erkek ve dişi farelere 14 gün süreyle günde iki defa 50 mikrogram leptin uygulanmasının dişi farelerde serum LH seviyelerinde, ovaryum ve uterus ağırlıklarında, erkek fare serum FSH düzeylerinde, testis ve seminal vesikül ağırlıkları ve sperm sayısında da artışlara yol açtığı görülmüştür (Barash ve ark., 1996).

Dişi farelerde yapılan bir çalışmada, leptin uygulamasının pubertas başlangıcındaki GnRH ve LH salgısında artışlara neden olduğu gösterilmiştir (Chehab ve ark., 1997). Thomas ve ark. (2002) Angus, Brangus ve Brahman boğalarında yaptıkları çalışmada leptin ve testosteron seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu vurgulamışlardır. Doğrutekin ve ark. (2008)'da sadece Holstein boğalarında leptin ve testosteron konsantrasyonu arasında bir korelasyonun olduğunu tespit etmişlerdir.

Leptinlerin yetersiz beslenme nedeniyle gelişme geriliği olan dişi ratlarda da pubertası uyardığı bildirilmiştir (Grauz-Gumowski ve ark., 1998). Cheung ve ark. (2001)'da leptinin normal beslenen ratların seksüel

olgunlaşmasında gelişme sağlamadığını, fakat gıda kısıtlamalarının olumsuz etkilerini kısmen önlediğini bildirmiştir. 29 günlük yaştaki dişi ratlarda, leptin uygulamasının ratların sadece %44'ünde seksüel olgunlaşmayı geliştirdiğini ifade etmişlerdir. Pubertasin başlanması üzerine lepinlerin gerekli olduğu, fakat tek başına yeterli olmadığı ifade edilmiştir (Grauz ve ark., 1998).

Garcia ve ark. (2002) pubertal gelişme boyunca leptinin adipoz doku mRNA ekspresyonu ve leptinin serumdaki yoğunluğu üzerine çalışmışlar ve bu ölçümlerin vücut ağırlığı ve yağlanma, serum bağlı/serbest leptin miktarı ve IGF-1 (İnsülin benzeri büyüme faktörü) yoğunluğu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Serum leptin yoğunluğu, IGF-1 ve leptin gen ekspresyonunun düvelerin seksüel olgunluğa ulaşmada etkili olduğu ve ilkbahar başlangıcından yaz mevsimi ortasına kadar seviyesinin arttığı tespit edilmiştir (Garcia ve ark., 2002).

Serum leptin seviyesinin kadınlarda pubertal gelişim boyunca artışı, FSH-LH-östradiol hormonların artışından daha önce gelmektedir (Garcia ve ark., 1997, Palmert ve ark., 1998). Serum leptin konsantrasyonunun normozoospermik (sayı, hareket ve şekil bakımından normal spermiler) fertil erkeklerle kıyaslandığında, azospermik (ejakülatta sperm bulunmaması) erkeklerde %50 oranına kadar yükseldiği gösterilmiştir. Bu bağlamda, azospermik gruptakilerde görülen hafif hiperleptinemi, infertilite ile kendini gösterebilir (Dundar ve ark., 2005).

Farelerde 21 gün boyunca leptin uygulaması (300 ng-10 µg) olgunlaşmamış oositlerin ovulasyonunu artırdığı ve foliküllerde apoptosis etkisini azalttığı gösterilmiştir (Almog ve ark., 2001).

Siğirilerde leptin konsantrasyonu erken foliküler ve luteal fazda azalmaktadır (Williams ve ark., 2002). Laksmi ve ark. (2016) yaptıkları bir çalışmada postpartum anöstruslu Bali siğirilerinde gözlenen ovaryum folikül çapı ortalamasının 4,52-5,57 mm arasında olduğunu, rekombinant leptin (100-200 µg) enjeksiyonuyla ovaryum folikül çaplarının 8,37-8,45 mm'ye ulaştıklarını tespit etmişlerdir.

Plazma leptin konsantrasyonu ortalamaları gebe kalan ve kalmayan düvelerde karşılaştırıldığında, gebe kalanlarda senkronizasyon protokolünün 2 ila 9. günler arasında daha yüksek çıktığı tespit edilmiştir (Gentry ve ark., 2013). Etçi siğirilerde 0.2 ve 2.0 ng/ml dozlardaki infüzyon şeklindeki leptin uygulamaları, LH sekresyonunu sırasıyla %141 ve %122 (Amstalden ve ark., 2002) oranında uyarırken, leptinin yüksek dozlardaki (20 ng/ml) uygulamaları ise LH sekresyonunu etkilememektedir. Dayi ve ark. (2005) yaşları 4-5 yaşında 72 baş Brown Swiss ırkı ineğin serum ve foliküler sıvısında leptin, IGF-1, östradiol (E2) ve progesteron seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırdıkları bir çalışmada, leptin konsantrasyonunu luteal fazdaki küçük folikül sıvılarında büyük folikül sıvılarına göre göre daha yüksek bulmuşlardır. Ayrıca luteal fazdaki

folikül sıvıları ve serumdaki leptin konsantrasyonu arasında pozitif ilişkiyi de saptamışlardır. Preovulator foliküllerdeki leptin ve IGF-1 seviyeleri arasında da negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuşlardır.

Leptin reseptörünün varlığı iyi beslenen koyunlarda, düşük beslenenlere göre daha fazla oranda tespit edilmiştir (Dyer ve ark., 1997). Yani, diyetdeki kısıtlamalar dokulardaki leptin seviyesini azaltmakta ve reproduktif parametreler (LH salınımı) olumsuz etkilenmektedir (Nagatani ve ark., 2000). Koyunlarda kan dolaşımındaki leptin konsantrasyonu fötüs sayısına bağlı olarak gebeliğin ilk yarısında artmakta (Ehrhardt ve ark., 2001) ve çoklu gebelikte yüksek değerlere ulaşmaktadır (Kulcsar ve ark., 2006). Leptin konsantrasyonu gebeliğin ikinci yarısında ise azalmaktadır (Ehrhardt ve ark., 2001).

Adam ve ark. (2003) sonbaharda yaptıkları çalışmada, leptinin tek intraserebral uygulamasının koyunlarda LH salınım sıklığını uyardığını ve iştahı azalttığını belirtmişlerdir. Fakat aynı araştırmacıların yaptığı son bir çalışmada ise (Adam ve ark., 2006), leptinin fotoperiyodun etkisi altındaki reproduktif neuroendokrin aksisi uyarmadığı vurgulanmıştır.

Brito ve ark. (2007) leptin, insulin, GH ve IGF-I gibi endojen metabolitlerin boğalardaki seviyelerini incelemişler, bu metabolitlerin pubertal dönem boyunca boğanın testis gelişiminde rol oynayabileceğini tespit etmişlerdir.

Spermatozoon motilitesinde önemli bir yapı olan kuyruk kısmında leptin reseptörlerinin bulunması, motilite üzerinde leptinin önemini ortaya koymaktadır (Li ve ark., 2009). Jope ve ark. (2003) leptinin spermatozoon kuyruk kısmında Ob-R leptin reseptörü buldurması nedeniyle motilitede etkili olduğunu vurgularken, De Ambrogi ve ark. (2007) ise spermatozoonda leptinin insülinle etkileşimi sonrası glikojen sentezi üzerinde düzenleyici etkisiyle motilitedeki etkisini ortaya koymuşlardır. Lampiao ve Du Plessis (2008) yaptıkları bir çalışmada, leptin kullanımının total/progresif motiliteyi ve akrozom reaksiyonunu iyileştirdiğini göstermişlerdir. Aksine Li ve ark. (2009), leptinin spermatozoon motilitesi, kapasitasyonu ve akrozom reaksiyonu üzerine belirgin bir etkisinin olmadığını saptamışlardır.

Yapılan bir çalışmada, spermadaki leptin seviyesi ile spermatozoon yoğunluğu, canlılığı ve morfolojisi arasında bir korelasyonun olmadığı görülmüştür (Camiña ve ark., 2002). Jope ve ark. (2003) ise leptin ve motilite arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Glander ve ark. (2002) yaptıkları bir çalışmada seminal plazma leptin seviyesi, normal spermiyogram parametrelerine sahip hastalarda belirgin derecede düşük oranda çıkmış, motilite ile ise negatif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir.

Zorn ve ark. (2007), Haron ve ark. (2010) ve Solinas ve ark. (2010) yaptıkları çalışmalarda leptinlerin oksidatif stres üzerindeki rollerinin halen tartışmalı olduğunu bildirmişlerdir. Fontoura ve ark. (2017), insan sperması dondurma öncesi medyuma leptin ilavesinin

muhtemelen antioksidan enzim aktivitesini harekete geçirecek, dondurma-çözdürme sperm DNA kalitesini iyileştirebileceğini bildirmişlerdir.

Kapasite olmuş sperm yaklaşık 18 µIU insulin ve 4 ng/ml leptin salınımı yapmaktadır (Aquila ve ark., 2005a, Aquila ve ark., 2005b) Dorn ve ark. (2003) dişi foliküler sıvısında leptin seviyesinin yaklaşık 16 ng/ml olduğunu, Lackey ve ark. (2002) insan seminal plazmasında leptin seviyesinin yaklaşık 1 ng/ml olduğunu bildirdiler.

Kumar ve ark. (2016)'nın Murrah mandası seminal plazma leptin seviyesinin seminal özellikler ile ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada, sperma numunelerini spermatozoa konsantrasyonu >800 milyon sperm/ml ve <500 million sperm/ml olarak 2 gruba ayırmışlar, seminal plazma leptin konsantrasyonu grup II'de daha yüksek bulunmuştur. Seminal plazma leptin ile spermatozoa konsantrasyonu arasında negatif ilişkiye de işaret etmişlerdir. Sonuç olarak manda boğalarında seminal leptinin spermatogenezde önemli bir rol oynadığı ve mandalarda spermatozoon yapım kapasitesini tahmin etmede bir marker olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir.

Khaki ve ark. (2013)'nin mandalarda Tris bazlı sperma sulandırıcıya kattıkları 10, 20, 50, 100, ve 200 ng/ml dozlardaki leptinin dondurulmuş çözdürülmüş sperma üzerine olan etkilerini inceledikleri çalışmada; dondurma öncesi spermalara katılan 10 ng/ml leptin ilavesi spermatolojik parametreleri belirgin derecede korumuş; fakat 200 ng/ml leptin ilavesi bu parametrelerde düşüşler oluşturmuştur. Semen sulandırıcısına leptin ilavesinin tüm gruplarda sperma DNA hasarı ve sperm membran bütünlüğüne önemli bir etkisi olmamıştır. Bu bulgular ışığında 10 ng/ml in vitro leptin ilavesi dondurulan manda semeninde sperm motilite ve canlılığını artırabileceği önerilmektedir.

El-Badry ve ark. (2016) arap aygırlarında yaptıkları çalışmada, seminal plazma leptin düzeylerinin iyi donan spermalarda, kötü donan spermalara göre belirgin düzeyde düşük çıktığını ifade etmiştir.

Craig ve ark. (2005)'da domuzda yaptıkları bir çalışmada in vitro maturasyon ve embriyo kültür medyumuna 10 ng/ml ve 100 ng/ml leptin ilavesinin blastosist gelişimini artırdığını bildirmişlerdir. Li ve ark. (2013)'nin yaptıkları çalışmada, kültür medyumlarına 100 ng/ml leptin ilavesinin domuz embriyosunda bölünme oranını, blastosist oluşum oranını artırabileceğini göstermiştir. Yapılan bir çalışmada maturasyon medyumuna 1 veya 10 ng/ml leptin ilavesinin kontrol grubuyla kıyaslandığında maturasyon ve fertilizasyon sonrası bölünme oranlarını, kültürün 8. gününde ise blastosistlerdeki hücre sayısını artırdığını bildirmişlerdir (Jia ve ark., 2012).

Boelhauve ve ark. (2005)'nin sığırdaki yaptıkları çalışmada embriyo kültür medyumuna 10 ng/ml leptin ilavesinin embriyodaki bölünme, in vitro kültürün 7. gününde de blastosist oranına ulaşan embriyo oranlarını artırdığını göstermiştir.

Farelerde, in vitro kültür mediumuna leptin ilavesinin steroidogenesis ve insülin sentezinin artışına bağlı olarak folikül gelişmesini iyileştirdiği söylenmektedir (Swain ve ark., 2004).

Arias-Alvarez ve ark. (2011) sığır embriyo gelişimi ve gen ekspresyon kalitesi üzerine in vitro oosit maturasyonu (IVM) ve in vitro embriyo kültürü (IVC) sürecinde değişik leptin konsantrasyonlarının (0, 10, 100 ng/ml) etkisini çalışmışlar, 100 ng/ml leptin içeren grubun leptin bulunmayan kontrol grubu ve 10 ng/ml leptin ilave edilmiş gruba göre bölünme oranını ve blastosist verimini düşürdüğünü bildirmişlerdir.

Singh ve ark. (2012)'nin yaptıkları çalışma sonucunda, leptinin maturasyon medyumuna katılan 20 ng/ml dozunun manda oositlerinde maturasyon oranı, bölünme, morula ve blastosist gelişimini önemli derecede iyileştirdiği görülmüştür.

Boelhauve ve ark. (2005) insanlarda leptin reseptörlerinin blastosistte PI3K/Akt yolağı aracılığıyla apoptosisin kontrolünde rolünün olduğu bildirmişler, aynı yolağın sığırlarda da olabileceğini ve araştırılması gerektiğini vurgulamışlardır.

Macedo ve ark. (2019)'nin koyun ovaryumunda yaptıkları çalışmada, medyuma ilave edilen 25 ng/ml leptinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında foliküler gelişimi, GSH seviyesini ve koyun oositlerinde mitokondriyel aktiviteyi iyileştirerek in vitro maturasyon oranlarına önemli katkılar yaptığı saptanmıştır.

Sonuç

Üreme çağındaki çiftler arasında tıbbi destekli üreme ihtiyacı giderek artış göstermektedir ve infertilite sorunları, 21. yüzyılın en büyük sorunlarından biri haline gelmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalar leptin ve infertilite arasındaki ilişki olduğunu açıkça ortaya koymaktadır. Keşfinden bu yana, leptinin üreme de dahil olmak üzere çok sayıda fizyolojik işlevde önemli rolleri olduğu gösterilmiştir. Leptinin erkek ve dişi üreme sistemindeki etkileri hala tartışma konusudur, ancak ortaya atılan görüşler, leptin sinyal yolağı veya diğer sinyal yolları aracılığıyla bir rolü olduğuna işaret etmektedir. Leptin hormonu insan ve hayvan metabolizmasında hayati öneme sahip hormon olması ve vücutta birçok sistemde düzenleyici ve kontrol edici rollerde görev alması araştırmacıların ilgisini çekmiş ve araştırmalar sonucunda leptinin önemi açığa çıkmıştır. Hayvan metabolizmasında, üreme sisteminde, birçok sistemde de etkisinin olduğu, tedavide de yararlı olduğu ortaya konulmuştur. İnsan ve hayvanlarda glikoz, yağ, protein mekanizmalarında, kardiyovasküler sistem, üreme ve endokrin sistemlerde önemli görevler aldığı yapılan bilimsel çalışmalarda tespit edilmiştir. Hem insanlarda hem de beşeri ve veteriner hekimliği alanında leptin hormonuyla ilgili araştırmalar devam etmektedir.

Kaynaklar

- Abbasihormozi, S., Shahverdi, A., Kouhkan, A., Cheraghi, J., Akhlaghi, A.A., & Kheimeh, A. (2013). Relationship of leptin administration with production of reactive oxygen species, sperm DNA fragmentation, sperm parameters and hormone profile in the adult rat. *Arch Gynecol Obstet*, 287, 1241-9.
- Abir, R., Ao, A., Jin, S., Barnett, M., Raanani, H., Ben-Haroush, A., & Fisch, B. (2005) Leptin and its receptors in human fetal and adult ovaries. *Fertil Steril*, 84, 1779-82.
- Achache, H., & Revel, A. (2006) Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update*, 12, 731-46.
- Adam, C.L., Archer, Z.A., & Miller, D.W. (2003). Leptin actions on the reproductive neuroendocrine axis in sheep. *Reprod Suppl*, 61, 283-97.
- Adam, C.L., Findlay, P.A., & Miller, D.W. (2006). Blood-brain leptin transport and appetite and reproductive neuroendocrine responses to intracerebroventricular leptin injection in sheep: influence of photoperiod. *Endocrinology*, 147, 4589-98.
- Agarwal, A., Ikemoto, I., & Loughlin, K.R. (1994). Relationship of sperm parameters with levels of reactive oxygen species in semen specimens. *J Urol*, 152, 107-10.
- Agarwal, A., Prabakaran, S.A., & Said, T.M. (2005). Prevention of oxidative stress injury to sperm. *J Androl*, 26, 654-60.
- Agarwal, A., & Saleh, R.A. (2002). Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. *Urol Clin North Am*, 29, 817-27.
- Agarwal SK, Vogel K, Weitsman SR, Magoffin DA. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1072-6.
- Ahima, R.S., Dushay, J., Flier, S.N., Prabakaran, D., & Flier, J.S. (1997). Leptin accelerates the onset of puberty in normal female mice. *J Clin Invest*, 99, 391-5.
- Ahima, R.S., & Flier, J.S. Leptin. (2000). *Annu Rev Physiol*, 62, 413-37.
- Aiston, S., & Agius, L. (1999). Leptin enhances glycogen storage in hepatocytes by inhibition of phosphorylase and exerts an additive effect with insulin. *Diabetes*, 48, 15-20.
- Aitken, R.J., Smith, T.B., Jobling, M.S., Baker, M.A., & De Luliis, G.N. (2014). Oxidative stress and male reproductive health. *Asian J Androl*, 16, 31-8.
- Almabhouh, F.A., Osman, K., Ibrahim, S.F., Gupalo, S., Gnanou, J., Ibrahim, E., & Singh, H.J. (2017). Melatonin ameliorates the adverse effects of leptin on sperm. *Asian J Androl*, 19, 647-654.
- Almabhouh, F.A., Osman, K., Siti Fatimah, I., Sergey, G., Gnanou, J., & Singh, H.J. (2015). Effects of leptin on sperm count and morphology in Sprague-Dawley rats and their reversibility following a 6-week recovery period. *Andrologia*, 47, 751-8.
- Almabhouh, F.A., & Singh, H.J. (2023). The impact of leptin on sperm. *Reprod Fertil Dev*, 35(8), 459-468.
- Almog, B., Gold, R., Tajima, K., Dantes, A., Salim, K., Rubinstein, M., Barkan, D., Homburg, R., Lessing, J.B., Nevo, N., Gertler, A., & Amsterdam, A. (2001). Leptin attenuates follicular apoptosis and accelerates the onset of puberty in immature rats. *Mol Cell Endocrinol*, 183, 179-91.
- Amstalden, M., Garcia, M.R., Stanko, R.L., Nizielski, S.E., Morrison, C.D., Keisler, D.H., & Williams, G.L. (2002). Central infusion of recombinant ovine leptin normalizes plasma insulin and stimulates a novel hypersecretion of luteinizing hormone after short-term fasting in mature beef cows. *Biol Reprod*, 66, 1555-61.
- Amstalden, M., Garcia, M.R., Williams, S.W., Stanko, R.L., Nizielski, S.E., Morrison, C.D., Keisler, D.H., & Williams, G.L. (2000). Leptin gene expression, circulating leptin, and luteinizing hormone pulsatility are acutely responsive to short-term fasting in prepubertal heifers: relationships to circulating insulin and insulin-like growth factor I(1). *Biol Reprod*, 63, 127-33.
- Andrews, J.F. (1998). Leptin: energy regulation and beyond to a hormone with pan-physiological function. *Proc Nutr Soc*, 57, 409-11.
- Angelopoulou, R., & Kyriazoglou, M. (2005). Sperm oxidative damage and the role of reactive oxygen species in male infertility. *Arch Hell Med*, 22,433-46.
- Aquila, S., Gentile, M., Middea, E., Catalano, S., & Andò, S. (2005). Autocrine regulation of insulin secretion in human ejaculated spermatozoa. *Endocrinology*, 146, 552-7.
- Aquila, S., Gentile, M., Middea, E., Catalano, S., Morelli, C., Pezzi, V., & Andò, S. (2005). Leptin secretion by human ejaculated spermatozoa. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 4753-61.
- Arias-Alvarez, M., Bermejo-Alvarez, P., Gutierrez-Adan, A., Rizos, D., Lorenzo, P.L., & Lonergan, P. (2011). Effect of leptin supplementation during in vitro oocyte maturation and embryo culture on bovine embryo development and gene expression patterns. *Theriogenology*, 75, 887-96.
- Ashworth, C.J., Hoggard, N., Thomas, L., Mercer, J.G., Wallace, J.M., & Lea, R.G. (2000). Placental leptin. *Rev Reprod*, 5, 18-24.
- Aziz, N., Saleh, R.A., Sharma, R.K., Lewis-Jones, I., Esfandiari, N., Thomas, A.J.Jr., & Agarwal, A. (2004). Novel association between sperm reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index. *Fertil Steril*, 81, 349-54.
- Bado, A., Lévassieur, S., Attoub, S., Kermorgant, S., Laigneau, J.P., Bortoluzzi, M.N., Moizo, L., Lehy, T., Guerre-Millo, M., Le Marchand-Brustel, Y., & Lewin, M.J. (1998). The stomach is a source of leptin. *Nature*, 394, 790-3.
- Barash, I.A., Cheung, C.C., Weigle, D.S., Ren, H., Kabigting, E.B., Kuijper, J.L., Clifton, D.K., & Steiner, R.A. (1996). Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*, 137, 3144-7.
- Barb, C.R., Barrett, J.B., Kraeling, R.R., & Rampacek, G.B. (1999). Role of leptin in modulating neuroendocrine function: a metabolic link between the brain-pituitary and adipose tissue. *Reprod Domest Anim*, 34, 111-26.
- Batra, A., Okur, B., Glaubien, R., Erben, U., Ihbe, J., Strohm, T., Fedke, I., Chang, H.D., Zeitz, M., & Siegmund, B. (2010). Leptin: a critical regulator of CD4+ T-cell polarization in vitro and in vivo. *Endocrinology*, 151, 56-62.
- Bellmann, O., Wegner, J., Teuscher, F., Schneider, F., & Ender, K. (2004). Growth differences and corresponding hormone concentrations in different metabolic type of cattle. *Livestock Prod Sci*, 85,45-57.
- Bernabucci, U., Basiricò, L., Lacetera, N., Morera, P., Ronchi, B., Accorsi, P.A., Seren, E., & Nardone, A. (2006). Photoperiod affects gene expression of leptin and leptin receptors in adipose tissue from lactating dairy cows. *J Dairy Sci*, 89, 4678-86.
- Bertoni, L., Ferretti, M., Cavani, F., Zavatti, M., Resca, E., Benelli, A., & Palumbo, C. (2009). Leptin increases growth of primary ossification centers in fetal mice. *J Anat*, 215, 577-83.
- Bjørbaek, C., Uotani, S., Da Silva, B., & Flier, J.S. (1997). Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor. *J Biol Chem*, 272, 32686-95.
- Blanca, A.J., Ruiz-Armenta, M.V., Zambrano, S., Salsoso, R., Miguel-Carrasco, J.L., Fortuño, A., Revilla, E., Mate, A., & Vázquez, C.M. (2016). Leptin Induces Oxidative Stress Through Activation of NADPH Oxidase in Renal Tubular Cells: Antioxidant Effect of L-Carnitine. *J Cell Biochem*, 117, 2281-8.

- Boden, G., Chen, X., Mozzoli, M., & Ryan, I. (1996). Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 3419-23.
- Boelhauve, M., Sinowatz, F., Wolf, E., & Paula-Lopes, F.F. (2005). Maturation of bovine oocytes in the presence of leptin improves development and reduces apoptosis of in vitro-produced blastocysts. *Biol Reprod*, 73, 737-44.
- Bouloumié, A., Drexler, H.C., Lafontan, M., & Busse, R. (1998). Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res*, 83, 1059-66.
- Brandão, C.M., Lombardi, M.T., Nishida, S.K., Hauache, O.M., & Vieira, J.G. (2003). Serum leptin concentration during puberty in healthy nonobese adolescents. *Braz J Med Biol Res*, 36, 1293-6.
- Brannian, J.D., Zhao, Y., & McElroy, M. (1999). Leptin inhibits gonadotrophin-stimulated granulosa cell progesterone production by antagonizing insulin action. *Hum Reprod*, 14, 1445-8.
- Bray, G.A. (1997). Obesity and reproduction. *Hum Reprod*, 12, 26-32.
- Brito, L., Barth, A., Rawlings, N., Wilde, R., Crews, D.Jr., Mir, P., & Kastelic, J. (2007). Circulating metabolic hormones during the peripubertal period and their association with testicular development in bulls. *Reprod Domest Anim*, 42, 502-8.
- Caldefie-Chezet, F., Poulin, A., Tridon, A., Sion, B., & Vasson, M.P. (2001). Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action? *J Leukoc Biol*, 69, 414-8.
- Camiña, J.P., Lage, M., Menendez, C., Graña, M., García-Devesa, J., Dieguez, C., & Casanueva, F.F. (2002). Evidence of free leptin in human seminal plasma. *Endocrine*, 17, 169-74.
- Campfield, L.A., Smith, F.J., Guisez, Y., Devos, R., & Burn, P. (1995). Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science*, 269, 546-9.
- Caprio, M., Fabbri, E., Isidori, A.M., Aversa, A., & Fabbri, A. (2001). Leptin in reproduction. *Trends Endocrinol Metab*, 12, 65-72.
- Caprio, M., Fabbri, E., Ricci, G., Basciani, S., Gnassi, L., Arizzi, M., Carta, A.R., De Martino, M.U., Isidori, A.M., Frajese, G.V., & Fabbri, A. (2003). Ontogenesis of leptin receptor in rat Leydig cells. *Biol Reprod*, 68, 1199-207.
- Caprio, M., Isidori, A.M., Carta, A.R., Moretti, C., Dufau, M.L., & Fabbri, A. (1999). Expression of functional leptin receptors in rodent Leydig cells. *Endocrinology*, 140, 4939-47.
- Cervero, A., Horcajadas, J.A., Domínguez, F., Pellicer, A., & Simón, C. (2005). Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reprod Biomed Online*, 10, 217-23.
- Chavarro, J.E., Toth, T.L., Wright, D.L., Meeker, J.D., & Hauser, R. (2010). Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril*, 93, 2222-31.
- Chehab, F.F., Lim, M.E., & Lu, R. (1996). Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*, 12, 318-20.
- Chehab, F.F., Mounzih, K., Lu, R., & Lim, M.E. (1997). Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science*, 275, 88-90.
- Chelikani, P.K., Ambrose, J.D., Keisler, D.H., & Kennelly, J.J. (2004). Effect of short-term fasting on plasma concentrations of leptin and other hormones and metabolites in dairy cattle. *Domest Anim Endocrinol*, 26, 33-48.
- Chen, H., Charlat, O., Tartaglia, L.A., Woolf, E.A., Weng, X., Ellis, S.J., Lakey, N.D., Culpepper, J., Moore, K.J., Breitbart, R.E., Duyk, G.M., Tepper, R.L., & Morgenstern, J.P. (1996). Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. *Cell*, 84, 491-5.
- Cheung, C.C., Thornton, J.E., Nurani, S.D., Clifton, D.K., & Steiner, R.A. (2001). A reassessment of leptin's role in triggering the onset of puberty in the rat and mouse. *Neuroendocrinology*, 74, 12-21.
- Chilliard, Y., Bonnet, M., Delavaud, C., Faulconnier, Y., Leroux, C., Djiane, J., & Bocquier, F. (2001). Leptin in ruminants. Gene expression in adipose tissue and mammary gland, and regulation of plasma concentration. *Domest Anim Endocrinol*, 21, 271-95.
- Cioffi, J.A., Van Blerkom, J., Antczak, M., Shafer, A., Wittmer, S., & Snodgrass, H.R. (1997). The expression of leptin and its receptors in pre-ovulatory human follicles. *Mol Hum Reprod*, 3, 467-72.
- Clément, K., Vaisse, C., Lahlou, N., Cabrol, S., Pelloux, V., Cassuto, D., Gourmelen, M., Dina, C., Chambaz, J., Lacorte, J.M., Basdevant, A., Bougnères, P., Lehoucq, Y., Froguel, P., & Guy-Grand, B. (1998). A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*, 392, 398-401.
- Cowley, M.A., Smart, J.L., Rubinstein, M., Cerdán, M.G., Diano, S., Horvath, T.L., Cone, R.D., & Low, M.J. (2001). Leptin activates anorexigenic POMC neurons through a neural network in the arcuate nucleus. *Nature*, 411, 480-4.
- Craig, J.A., Zhu, H., Dyce, P.W., Wen, L., & Li, J. (2005). Leptin enhances porcine preimplantation embryo development in vitro. *Mol Cell Endocrinol*, 229, 141-7.
- Cunningham, M.J., Clifton, D.K., & Steiner, R.A. (1999). Leptin's actions on the reproductive axis: perspectives and mechanisms. *Biol Reprod*, 60, 216-22.
- Dayi, A., Bediz, C.S., Musal, B., Yilmaz, O., Comlekci, A., Celiloglu, M., & Cimrin, D. (2005). Comparison of leptin levels in serum and follicular fluid during the oestrous cycle in cows. *Acta Vet Hung*, 53, 457-67.
- De Ambrogi, M., Spinaci, M., Galeati, G., & Tamanini, C. (2007). Leptin receptor in boar spermatozoa. *Int J Androl*, 30, 458-61.
- De Lamirande, E., & Gagnon, C. (1995). Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod*, 10, 15-21.
- Doğrutekin, D., Çetin, M., & Udum, C.D. (2008). Relations between leptin and testosterone and glucose concentrations, fattening performance and reproductive development in growing bulls. *J Biol Environ Sci*, 2.
- Dorn, C., Reinsberg, J., Kupka, M., Van der Ven, H., & Schild, R.L. (2003). Leptin, VEGF, IGF-1, and IGFBP-3 concentrations in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet*, 268, 187-93.
- Dos Santos, E., Serazin, V., Morvan, C., Torre, A., Wainer, R., de Mazancourt, P., & Dieudonné, M.N. (2012). Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. *Fertil Steril*, 97, 771-8.e1.
- Duggal, P.S., Van Der Hoek, K.H., Milner, C.R., Ryan, N.K., Armstrong, D.T., Magoffin, D.A., & Norman, R.J. (2000). The in vivo and in vitro effects of exogenous leptin on ovulation in the rat. *Endocrinology*, 141, 1971-6.
- Dundar, N.O., Anal, O., Dundar, B., Ozkan, H., Caliskan, S., & Büyükgöbüz, A. (2005). Longitudinal investigation of the relationship between breast milk leptin levels and growth in breast-fed infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18, 181-7.
- Dyer, C.J., Simmons, J.M., Matteri, R.L., & Keisler, D.H. (1997). Leptin receptor mRNA is expressed in ewe anterior pituitary and adipose tissues and is differentially expressed in hypothalamic regions of well-fed and feed-restricted ewes. *Domest Anim Endocrinol*, 14, 119-28.

- Ebihara, K., Ogawa, Y., Isse, N., Mori, K., Tamura, N., Masuzaki, H., Kohno, K., Yura, S., Hosoda, K., Sagawa, N., & Nakao, K. (1997). Identification of the human leptin 5'-flanking sequences involved in the trophoblast-specific transcription. *Biochem Biophys Res Commun*, 241, 658-63.
- Ehrhardt, R.A., Slepatis, R.M., Bell, A.W., & Boisclair, Y.R. (2001). Maternal leptin is elevated during pregnancy in sheep. *Domest Anim Endocrinol*, 21, 85-96.
- Ehrhardt, R.A., Slepatis, R.M., Siegal-Willott, J., Van Amburgh, M.E., Bell, A.W., & Boisclair, Y.R. (2000). Development of a specific radioimmunoassay to measure physiological changes of circulating leptin in cattle and sheep. *J Endocrinol*, 166, 519-28.
- El-Badry, D.A., Gamal, A., & El-Maaty, A.M.A. (2016). Seminal plasma hormonal profile of Arabian stallions that are classified 'good' or 'poor' for semen freezing. *Asian Pac J Reprod*, 5, 453-8.
- Escobar-Morreale, H.F., Escobar del Rey, F., & Morreale de Escobar, G. (1997). Thyroid hormones influence serum leptin concentrations in the rat. *Endocrinology*, 138, 4485-8.
- Farooqi, I.S., Jebb, S.A., Langmack, G., Lawrence, E., Cheetham, C.H., Prentice, A.M., Hughes, I.A., McCamish, M.A., & O'Rahilly, S. (1999). Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med*, 341, 879-84.
- Fei, H., Okano, H.J., Li, C., Lee, G.H., Zhao, C., Darnell, R., & Friedman, J.M. (1997). Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 7001-5.
- Fejes, I., Koloszar, S., Závaczki, Z., Daru, J., Szöllösi, J., & Pál, A. (2006). Effect of body weight on testosterone/estradiol ratio in oligozoospermic patients. *Arch Androl*, 52, 97-102.
- Fernandez, C.D., Fernandes, G.S., Favareto, A.P., Perobelli, J.E., Sanabria, M., & Kempinas, W.D. (2017). Decreased Implantation Numbceer After In Utero Artificial Insemination Can Reflect an Impairment of Fertility in Adult Male Rats After Exogenous Leptin Exposure. *Reprod Sci*, 24, 234-241.
- Florkowski, C.M., Collier, G.R., Zimmet, P.Z., Livesey, J.H., Espiner, E.A., & Donald, R.A. (1996). Low-dose growth hormone replacement lowers plasma leptin and fat stores without affecting body mass index in adults with growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 45, 769-73.
- Fontoura, P., Mello, M.D., Gallo-Sá, P., Erthal-Martins, M.C., Cardoso, M.C., & Ramos, C. (2017). Leptin Improves Sperm Cryopreservation via Antioxidant Defense. *J Reprod Infertil*, 18, 172-8.
- Fortuño, A., Bidegain, J., Baltanás, A., Moreno, M.U., Montero, L., Landecho, M.F., Beloqui, O., Díez, J., & Zalba, G. (2010). Is leptin involved in phagocytic NADPH oxidase overactivity in obesity? Potential clinical implications. *J Hypertens*, 28, 1944-50.
- Frederich, R.C., Hamann, A., Anderson, S., Löllmann, B., Lowell, B.B., & Flier, J.S. (1995). Leptin levels reflect body lipid content in mice: evidence for diet-induced resistance to leptin action. *Nat Med*, 1, 1311-4.
- Frühbeck, G. (2006). Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem J*, 393, 7-20.
- Gainsford, T., Willson, T.A., Metcalf, D., Handman, E., McFarlane, C., Ng, A., Nicola, N.A., Alexander, W.S., & Hilton, D.J. (1996). Leptin can induce proliferation, differentiation, and functional activation of hemopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 93, 14564-8.
- Gao, Y., Zhao, G., Song, Y., Haire, A., Yang, A., Zhao, X., & Wusiman, A. (2022). Presence of leptin and its receptor in the ram reproductive system and in vitro effect of leptin on sperm quality. *PeerJ*, 26, 10, e13982.
- Garcia, M.R., Amstalden, M., Williams, S.W., Stanko, R.L., Morrison, C.D., Keisler, D.H., Nizielski, S.E., & Williams, G.L. (2002). Serum leptin and its adipose gene expression during pubertal development, the estrous cycle, and different seasons in cattle. *J Anim Sci*, 80, 2158-67.
- García-Mayor, R.V., Andrade, M.A., Rios, M., Lage, M., Dieguez, C., & Casanueva, F.F. (1997). Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones, and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 2849-55.
- Gentry, G.T.Jr., Gentry, L.R., & Godke, R.A. (2013). The effect of exogenous follicle stimulating hormone (FSH) and endogenous plasma leptin concentrations on the pregnancy rate of beef heifers subjected to fixed-timed artificial insemination (FTAI). *Anim Reprod Sci*, 138, 49-54.
- Glander, H.J., Lammert, A., Paasch, U., Glasow, A., & Kratzsch, J. (2002). Leptin exists in tubuli seminiferi and in seminal plasma. *Andrologia*, 34, 227-33.
- Gogga, P., Karbowska, J., Meissner, W., & Kochan, Z. (2011). Rola leptyny w regulacji metabolizmu lipidów i węglowodanów [Role of leptin in the regulation of lipid and carbohydrate metabolism]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 65, 255-62.
- Gong, Y., Luo, Z., Zhu, Q.L., Zheng, J.L., Tan, X.Y., Chen, Q.L., Lin, Y.C., & Lu, R.H. (2013). Characterization and tissue distribution of leptin, leptin receptor and leptin receptor overlapping transcript genes in yellow catfish *Pelteobagrus fulvidraco*. *Gen Comp Endocrinol*, 182, 1-6.
- Gonnelli, S., Caffarelli, C., & Nuti, R. (2014). Obesity and fracture risk. *Clin Cases Miner Bone Metab*, 11, 9-14.
- González, R.R., Caballero-Campo, P., Jasper, M., Mercader, A., Devoto, L., Pellicer, A., & Simon, C. (2000). Leptin and leptin receptor are expressed in the human endometrium and endometrial leptin secretion is regulated by the human blastocyst. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 4883-8.
- Gorska, E., Popko, K., Stelmaszczyk-Emmel, A., Ciepiela, O., Kucharska, A., & Wasik, M. (2010). Leptin receptors. *Eur J Med Res*, 15, 50-4.
- Goumenou, A.G., Matalliotakis, I.M., Koumantakis, G.E., & Panidis, D.K. (2003). The role of leptin in fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 106, 118-24.
- Grauz, N.M., Lалуoi, M., Perroz, D.D., Raposinho, P.D., Blum, W.F., & Aubert, M.L. (1998). Failure of leptin administration to advance sexual maturation in the female rat. In Proceedings of the 80th Meeting of the Endo Soc., New Orleans, Louisiana.
- Green, E.D., Maffei, M., Braden, V.V., Proenca, R., DeSilva, U., Zhang, Y., Chua, S.C.Jr., Leibel, R.L., Weissenbach, J., & Friedman, J.M. (1995). The human obese (OB) gene: RNA expression pattern and mapping on the physical, cytogenetic, and genetic maps of chromosome 7. *Genome Res*, 5, 5-12.
- Grumbach, M.M., & Styne, D.M. (1998). Puberty: ontogeny, neuroendocrinology, physiology, and disorders. *Williams textbook of endocrinology*, 9, e1625.
- Gualillo, O., Lago, F., García, M., Menéndez, C., Señarís, R., Casanueva, F.F., & Diéguez, C. (1999). Prolactin stimulates leptin secretion by rat white adipose tissue. *Endocrinology*, 140, 5149-53.
- Guerra, B., Santana, A., Fuentes, T., Delgado-Guerra, S., Cabrera-Socorro, A., Dorado, C., & Calbet, J.A. (2007). Leptin receptors in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* (1985), 102, 1786-92.
- Halaas, J.L., Gajiwala, K.S., Maffei, M., Cohen, S.L., Chait, B.T., Rabinowitz, D., Lallone, R.L., Burley, S.K., & Friedman, J.M. (1995). Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science*, 269, 543-6.
- Hamada, A., Esteves, S.C., & Agarwal, A. (2011). Unexplained male infertility: potential causes and management. *Hum Androl*, 1, 2-16.
- Hamann, A., & Matthaei, S. (1996). Regulation of energy balance by leptin. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 104, 293-300.

- Hammoud, A.O., Gibson, M., Peterson, C.M., Meikle, A.W., & Carrell, D.T. (2008). Impact of male obesity on infertility: a critical review of the current literature. *Fertil Steril*, 90, 897-904.
- Hardie, L., Trayhurn, P., Abramovich, D., & Fowler, P. (1997). Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 47, 101-6.
- Haron, M.N., D'Souza, U.J., Jaafar, H., Zakaria, R., & Singh, H.J. (2010). Exogenous leptin administration decreases sperm count and increases the fraction of abnormal sperm in adult rats. *Fertil Steril*, 93, 322-4.
- Hauguel-de Mouzon, S., Lepercq, J., & Catalano, P. (2006). The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 194, 1537-45.
- Henson, M.C., & Castracane, V.D. (2006). Leptin in pregnancy: an update. *Biol Reprod*, 74, 218-29.
- Henson, M.C., & Castracane, V.D. (2000). Leptin in pregnancy. *Biol Reprod*, 63, 1219-28.
- Herrid, M., Palanisamy, S.K., Ciller, U.A., Fan, R., Moens, P., Smart, N.A., & McFarlane, J.R. (2014). An updated view of leptin on implantation and pregnancy: a review. *Physiol Res*, 63, 543-57.
- Highman, T.J., Friedman, J.E., Huston, L.P., Wong, W.W., & Catalano, P.M. (1998). Longitudinal changes in maternal serum leptin concentrations, body composition, and resting metabolic rate in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 178, 1010-5.
- Hofny, E.R., Ali, M.E., Abdel-Hafez, H.Z., Kamal, Eel-D., Mohamed, E.E., Abd El-Azeem, H.G., & Mostafa, T. (2010). Semen parameters and hormonal profile in obese fertile and infertile males. *Fertil Steril*, 94, 581-4.
- Hoggard, N., Mercer, J.G., Rayner, D.V., Moar, K., Trayhurn, P., & Williams, L.M. (1997). Localization of leptin receptor mRNA splice variants in murine peripheral tissues by RT-PCR and in situ hybridization. *Biochem Biophys Res Commun*, 232, 383-7.
- Holness, M.J., Munns, M.J., & Sugden, M.C. (1999). Current concepts concerning the role of leptin in reproductive function. *Mol Cell Endocrinol*, 157, 11-20.
- Houseknecht, K.L., Baile, C.A., Matteri, R.L., & Spurlock, M.E. (1998). The biology of leptin: a review. *J Anim Sci*, 76, 1405-20.
- Houseknecht, K.L., & Portocarrero, C.P. (1998). Leptin and its receptors: regulators of whole-body energy homeostasis. *Domest Anim Endocrinol*, 15, 457-75.
- Idelevich, A., Sato, K., & Baron, R. (2013). What are the effects of leptin on bone and where are they exerted? *J Bone Miner Res*, 28, 18-21.
- Ikuni, N., Lam, Q.L., Lu, L., Matarese, G., & La Cava, A. (2008). Leptin and Inflammation. *Curr Immunol Rev*, 4, 70-79.
- Iqbal, J., Pompolo, S., Murakami, T., Grouzmann, E., Sakurai, T., Meister, B., & Clarke, I.J. (2001). Immunohistochemical characterization of localization of long-form leptin receptor (OB-Rb) in neurochemically defined cells in the ovine hypothalamus. *Brain Res*, 920, 55-64.
- Ishikawa, T., Fujioka, H., Ishimura, T., Takenaka, A., & Fujisawa, M. (2007). Expression of leptin and leptin receptor in the testis of fertile and infertile patients. *Andrologia*, 39, 22-7.
- Isidori, A.M., Caprio, M., Strollo, F., Moretti, C., Frajese, G., Isidori, A., & Fabbri, A. (1999). Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 3673-80.
- Jahan, S., Bibi, R., Ahmed, S., & Kafeel, S. (2011). Leptin levels in infertile males. *J Coll Physicians Surg Pak*, 21, 393-7.
- Jensen, T.K., Andersson, A.M., Jørgensen, N., Andersen, A.G., Carlsen, E., Petersen, J.H., & Skakkebaek, N.E. (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*, 82, 863-70.
- Jia, Z., Zhang, J., Wu, Z., & Tian, J. (2012). Leptin enhances maturation and development of calf oocytes in vitro. *Reprod Domest Anim*, 47, 718-23.
- Jin, L., Burguera, B.G., Couce, M.E., Scheithauer, B.W., Lamsan, J., Eberhardt, N.L., Kulig, E., & Lloyd, R.V. (1999). Leptin and leptin receptor expression in normal and neoplastic human pituitary: evidence of a regulatory role for leptin on pituitary cell proliferation. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 2903-11.
- Johnson, L., Thompson, D.L.Jr., & Varner, D.D. (2008). Role of Sertoli cell number and function on regulation of spermatogenesis. *Anim Reprod Sci*, 105, 23-51.
- Jope, T., Lammert, A., Kratzsch, J., Paasch, U., & Glander, H.J. (2003). Leptin and leptin receptor in human seminal plasma and in human spermatozoa. *Int J Androl*, 26, 335-41.
- Jung, C.H., & Kim, M.S. (2013). Molecular mechanisms of central leptin resistance in obesity. *Arch Pharm Res*, 36, 201-7.
- Karlsson, C., Lindell, K., Svensson, E., Bergh, C., Lind, P., Billig, H., Carlsson, L.M., & Carlsson, B. (1997). Expression of functional leptin receptors in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*, 82, 4144-8.
- Kemal Duru, N., Morshedi, M., & Oehninger, S. (2000). Effects of hydrogen peroxide on DNA and plasma membrane integrity of human spermatozoa. *Fertil Steril*, 74, 1200-7.
- Khaki, A., Batavani, R.A., & Najafi, G. (2013). The in vitro effect of leptin on semen quality of water buffalo (*Bubalus bubalis*) bulls. *Vet Res Forum*, 4:7-12.
- Kieffer, T.J., Heller, R.S., & Habener, J.F. (1996). Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 224, 522-7.
- Kieffer, T.J., Heller, R.S., Leech, C.A., Holz, G.G., & Habener, J.F. (1997). Leptin suppression of insulin secretion by the activation of ATP-sensitive K⁺ channels in pancreatic beta-cells. *Diabetes*, 46, 1087-93.
- Kiess, W., Blum, W.F., & Aubert, M.L. (1998). Leptin, puberty and reproductive function: lessons from animal studies and observations in humans. *Eur J Endocrinol*, 138, 26-9.
- Kitawaki, J., Koshihara, H., Ishihara, H., Kusuki, I., Tsukamoto, K., & Honjo, H. (2000). Expression of leptin receptor in human endometrium and fluctuation during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 1946-50.
- Kokkonen, T., Taponen, J., Anttila, T., Syrjälä-Qvist, L., Delavaud, C., Chilliard, Y., Tuori, M., & Tesfa, A.T. (2005). Effect of body fatness and glucogenic supplement on lipid and protein mobilization and plasma leptin in dairy cows. *J Dairy Sci*, 88, 1127-41.
- Kolaczynski, J.W., Ohannesian, J.P., Considine, R.V., Marco, C.C., & Caro, J.F. (1996). Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab*, 81, 4162-5.
- Kort, H.I., Massey, J.B., Elsner, C.W., Mitchell-Leef, D., Shapiro, D.B., Witt, M.A., & Roudebush, W.E. (2006). Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl*, 27, 450-2.
- Küçük Kurt, İ. (2015). Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. *Kocatepe Vet J*, 8, 75-83.
- Kulcsár, M., Dankó, G., Magdy, H.G., Reiczigel, J., Forgach, T., Prohászki, A., Delavaud, C., Magyar, K., Chilliard, Y., Solti, L., & Huszenicza, G. (2006). Pregnancy stage and number of fetuses may influence maternal plasma leptin in ewes. *Acta Vet Hung*, 54, 221-34.
- Kumar, P., Saini, M., Kumar, D., Jan, M.H., Swami, D.S., & Sharma, R.K. (2016). Quantification of leptin in seminal plasma of buffalo bulls and its correlation with antioxidant status, conventional and computer-assisted sperm analysis (CASA) semen variables. *Anim Reprod Sci*, 166, 122-7.

- La Cava, A., Alviggi, C., & Matarese, G. (2004). Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*, 82, 4-11.
- Lackey, B.R., Gray, S.L., & Henricks, D.M. (2002). Measurement of leptin and insulin-like growth factor-I in seminal plasma from different species. *Physiol Res*, 51, 309-11.
- Lago, R., Gómez, R., Lago, F., Gómez-Reino, J., & Gualillo, O. (2008). Leptin beyond body weight regulation--current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol*, 252, 139-45.
- Lampiao, F., & du Plessis, S.S. (2008). Insulin and leptin enhance human sperm motility, acrosome reaction and nitric oxide production. *Asian J Androl*, 10, 799-807.
- Lange-Consiglio, A., Corradetti, B., Perrini, C., Bizzaro, D., & Cremonesi, F. (2016). Leptin and leptin receptor are detectable in equine spermatozoa but are not involved in in vitro fertilisation. *Reprod Fertil Dev*, 28, 574-85.
- Lappas, M., Yee, K., Permezel, M., & Rice, G.E. (2005). Release and regulation of leptin, resistin and adiponectin from human placenta, fetal membranes, and maternal adipose tissue and skeletal muscle from normal and gestational diabetes mellitus-complicated pregnancies. *J Endocrinol*, 186, 457-65.
- Mangian, H.F., Lee, R.G., Paul, G.L., Emmert, J.L., & Shay, N.F. (1998). Zinc deficiency suppresses plasma leptin concentrations in rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 9, 47-51.
- Pradnyana, D.I.L., Pemayun, T.G., Damriyasa, I.M., & Dharmawan, N.S. (2016). Administration of leptin increases the level of Follicle Stimulating Hormone (FSH) and development of ovarian follicles in postpartum anestrus of Bali cattle. *Bali Med J*, 5, 69-73.
- Reittuzzi, G., & Faggioni, R. (2000). Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol*, 68, 437-46.
- Lea, R.G., Howe, D., Hannah, L.T., Bonneau, O., Hunter, L., & Hoggard, N. (2000). Placental leptin in normal, diabetic and fetal growth-retarded pregnancies. *Mol Hum Reprod*, 6, 763-9.
- Lee, J.A., Kuchakulla, M., Arora, H., Kulandavelu, S., Gonzalez, E., Masterson, T.A., Hare, J.M., Kaiser, U.B., & Ramasamy, R. (2019). Age Induced Nitroso-Redox Imbalance Leads to Subclinical Hypogonadism in Male Mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 10, 190.
- Lepercq, J., Challier, J.C., Guerre-Millo, M., Cauzac, M., Vidal, H., & Hauguel-de Mouzon, S. (2001). Prenatal leptin production: evidence that fetal adipose tissue produces leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 2409-13.
- Li, H.W., Chiu, P.C., Cheung, M.P., Yeung, W.S., & O, W.S. (2009). Effect of leptin on motility, capacitation and acrosome reaction of human spermatozoa. *Int J Androl*, 32, 687-94.
- Li, X.X., Lee, D.S., Kim, K.J., Lee, J.H., Kim, E.Y., Park, J.Y., & Kim, M.K. (2013). Leptin and nonessential amino acids enhance porcine preimplantation embryo development in vitro by intracytoplasmic sperm injection. *Theriogenology*, 79, 291-8.
- Linnemann, K., Malek, A., Schneider, H., & Fusch, C. (2001). Physiological and pathological regulation of feto/placento/maternal leptin expression. *Biochem Soc Trans*, 29, 86-90.
- Luukkaa, V., Pesonen, U., Huhtaniemi, I., Lehtonen, A., Tilvis, R., Tuomilehto, J., Koulu, M., & Huupponen, R. (1998). Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 3243-6.
- Macedo, T.J.S., Santos, J.M.S., Bezerra, M.É.S., Menezes, V.G., Gouveia, B.B., Barbosa, L.M.R., Lins, T.L.B.G., Monte, A.P.O., Barberino, R.S., Batista, A.M., Barros, V.R.P., Wischral, A., Queiroz, M.A.A., Araújo, G.G.L., & Matos, M.H.T. (2019). Immunolocalization of leptin and its receptor in the sheep ovary and in vitro effect of leptin on follicular development and oocyte maturation. *Mol Cell Endocrinol*, 495, 110506.
- Maciel, M.N., Zieba, D.A., Amstalden, M., Keisler, D.H., Neves, J.P., & Williams, G.L. (2004). Chronic administration of recombinant ovine leptin in growing beef heifers: effects on secretion of LH, metabolic hormones, and timing of puberty. *J Anim Sci*, 82, 2930-6.
- Maciel, M.N., Zieba, D.A., Amstalden, M., Keisler, D.H., Neves, J.P., & Williams, G.L. (2004). Leptin prevents fasting-mediated reductions in pulsatile secretion of luteinizing hormone and enhances its gonadotropin-releasing hormone-mediated release in heifers. *Biol Reprod*, 70, 229-35.
- Maffei, M., Halaas, J., Ravussin, E., Pratley, R.E., Lee, G.H., Zhang, Y., Fei, H., Kim, S., Lallone, R., & Ranganathan S. (1995). Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med*, 1, 1155-61.
- Mahfouz, R.Z., du Plessis, S.S., Aziz, N., Sharma, R., Sabanegh, E., & Agarwal, A. (2010). Sperm viability, apoptosis, and intracellular reactive oxygen species levels in human spermatozoa before and after induction of oxidative stress. *Fertil Steril*, 93, 814-21.
- Malik, N.M., Carter, N.D., Murray, J.F., Scaramuzzi, R.J., Wilson, C.A., & Stock, M.J. (2001). Leptin requirement for conception, implantation, and gestation in the mouse. *Endocrinology*, 142(12), 5198-202.
- Smith, G.D., Jackson, L.M., & Foster, D.L. (2002). Leptin regulation of reproductive function and fertility. *Theriogenology*, 57(1), 73-86.
- Malik, I.A., Durairajanayagam, D., & Singh, H.J. (2019). Leptin and its actions on reproduction in males. *Asian J Androl*, 21(3), 296-299.
- Mangian, H.F., Lee, R.G., Paul, G.L., Emmert, J.L., & Shay, N.F. (1998). Zinc deficiency suppresses plasma leptin concentrations in rats. *J Nut Biochem*, 9, 47-51.
- Mantzoros, C.S., Ozata, M., Negrao, A.B., Suchard, M.A., Ziotopoulou, M., Caglayan, S., Elashoff, R.M., Cogswell, R.J., Negro, P., Liberty, V., Wong, M.L., Veldhuis, J., Ozdemir, I.C., Gold, P.W., Flier, J.S., & Licinio, J. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86, 3284-91.
- Mantzoros, C.S. (2000). Role of leptin in reproduction. *Ann N Y Acad Sci*, 900, 174-83.
- Marik, P.E. Leptin, obesity, and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118:569-71.
- Martins, A.D., Moreira, A.C., Sá, R., Monteiro, M.P., Sousa, M., Carvalho, R.A., Silva, B.M., Oliveira, P.F., & Alves, M.G. (2015). Leptin modulates human Sertoli cells acetate production and glycolytic profile: a novel mechanism of obesity-induced male infertility? *Biochim Biophys Acta*, 1852, 1824-32.
- Martins, F.F., Aguila, M.B., & Mandarim-de-Lacerda, C.A. (2017). Impaired steroidogenesis in the testis of leptin-deficient mice (ob/ob -/-). *Acta Histochem*, 119, 508-515.
- Masuzaki, H., Ogawa, Y., Sagawa, N., Hosoda, K., Matsumoto, T., Mise, H., Nishimura, H., Yoshimasa, Y., Tanaka, I., Mori, T., & Nakao, K. (1997). Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med*, 3, 1029-33.
- McMillen, I.C., Edwards, L.J., Duffield, J., & Muhlhausler, B.S. (2006). Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*, 131, 415-27.
- Mercer, J.G., Moar, K.M., Findlay, P.A., Hoggard, N., & Adam, C.L. (1998). Association of leptin receptor (OB-Rb), NPY and GLP-1 gene expression in the ovine and murine brainstem. *Regul Pept*, 75-76, 271-8.

- Montague, C.T., Prins, J.B., Sanders, L., Digby, J.E., & O'Rahilly, S. (1997). Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*, 46, 342-7.
- Morrison, C.D., Daniel, J.A., Holmberg, B.J., Djiane, J., Raver, N., Gertler, A., & Keisler, D.H. (2001). Central infusion of leptin into well-fed and undernourished ewe lambs: effects on feed intake and serum concentrations of growth hormone and luteinizing hormone. *J Endocrinol*, 168, 317-24.
- Mounzih, K., Lu, R., & Chehab, F.F. (1997). Leptin treatment rescues the sterility of genetically obese ob/ob males. *Endocrinology*, 138, 1190-3.
- Mukherjee, R., Castonguay, T.W., Douglass, L.W., & Moser-Veillon, P. (1999). Elevated leptin concentrations in pregnancy and lactation: possible role as a modulator of substrate utilization. *Life Sci*, 65, 183-93.
- Nagatani, S., Zeng, Y., Keisler, D.H., Foster, D.L., & Jaffe, C.A. (2000). Leptin regulates pulsatile luteinizing hormone and growth hormone secretion in the sheep. *Endocrinology*, 141, 3965-75.
- Nikbakht, G., Mehr, M.R., Baghbanzadeh, A., Tajik, P., Tamanini, C., & Emam, M. (2010). Leptin receptor mRNA in bull ejaculated spermatozoa. *Reprod Domest Anim*, 45, 237-42.
- Ogüeh, O., Sooranna, S., Nicolaidis, K.H., & Johnson, M.R. (2000). The relationship between leptin concentration and bone metabolism in the human fetus. *J Clin Endocrinol Metab*, 85, 1997-9.
- Palmert, M.R., Radovick, S., & Boepple, P.A. (1998). The impact of reversible gonadal sex steroid suppression on serum leptin concentrations in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 83, 1091-6.
- Parent, A.S., Lebrethon, M.C., Gérard, A., Vandersmissen, E., & Bourguignon, J.P. (2000). Leptin effects on pulsatile gonadotropin releasing hormone secretion from the adult rat hypothalamus and interaction with cocaine and amphetamine regulated transcript peptide and neuropeptide Y. *Regul Pept*, 92, 17-24.
- Paz-Filho, G., Delibasi, T., Erol, H.K., Wong, M.L., & Licinio, J. (2009). Congenital leptin deficiency and thyroid function. *Thyroid Res*, 2, 11.
- Pelleymounter, M.A., Cullen, M.J., Baker, M.B., Hecht, R., Winters, D., Boone, T., & Collins, F. (1995). Effects of the obese gene product on body weight regulation in ob/ob mice. *Science*, 269, 540-3.
- Pérez-Pérez, A., Sánchez-Jiménez, F., Maymó, J., Dueñas, J.L., Varone, C., & Sánchez-Margalet, V. (2015). Role of leptin in female reproduction. *Clin Chem Lab Med*, 53, 15-28.
- Rago, V., Aquila, S., Guido, C., & Carpino, A. (2009). Leptin and its receptor are expressed in the testis and in the epididymis of young and adult pigs. *Anat Rec (Hoboken)*, 292, 736-45.
- Reitman, M.L., Bi, S., Marcus-Samuels, B., & Gavrilova, O. (2001). Leptin and its role in pregnancy and fetal development-an overview. *Biochem Soc Trans*, 29, 68-72.
- Ren, M.Q., Wegner, J., Bellmann, O., Brockmann, G.A., Schneider, F., Teuscher, F., & Ender, K. (2002). Comparing mRNA levels of genes encoding leptin, leptin receptor, and lipoprotein lipase between dairy and beef cattle. *Domest Anim Endocrinol*, 23, 371-81.
- Rosenbaum, M., & Leibel, R.L. (1999). Clinical review 107: Role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*, 84, 1784-9.
- Sadock, V., Sadock, B., & Ruiz, P. (2003). *Synopsis of psychiatry: behavioral sciences-clinical psychology*. Translated by Rafiee H, Sobhanian K. Tehran: Arjmand Publication.
- Sagawa, N., Yura, S., Itoh, H., Mise, H., Kakui, K., Korita, D., Takemura, M., Nuamah, M.A., Ogawa, Y., Masuzaki, H., Nakao, K., & Fujii, S. (2002). Role of leptin in pregnancy-a review. *Placenta*, 23, S80-6.
- Sahu, A. (2003). Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol*, 24, 225-53.
- Sáinz, N., Barrenetxe, J., Moreno-Aliaga, M.J., & Martínez, J.A. (2015). Leptin resistance and diet-induced obesity: central and peripheral actions of leptin. *Metabolism*, 64, 35-46.
- Sattar, N., Greer, I.A., Pirwani, I., Gibson, J., & Wallace, A.M. (1998). Leptin levels in pregnancy: marker for fat accumulation and mobilization? *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77, 278-83.
- Scaramuzzi, R.J., & Martin, G.B. (2008). The importance of interactions among nutrition, seasonality and socio-sexual factors in the development of hormone-free methods for controlling fertility. *Reprod Domest Anim*, 43, 129-36.
- Schinzari, F., Tesouro, M., Rovella, V., Di Daniele, N., Mores, N., Veneziani, A., & Cardillo, C. (2013). Leptin stimulates both endothelin-1 and nitric oxide activity in lean subjects but not in patients with obesity-related metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 98, 1235-41.
- Schroeter, M.R., Leifheit-Nestler, M., Hubert, A., Schumann, B., Glückermann, R., Eschholz, N., Krüger, N., Lutz, S., Hasenfuss, G., Konstantinides, S., & Schäfer, K. (2013). Leptin promotes neointima formation and smooth muscle cell proliferation via NADPH oxidase activation and signalling in caveolin-rich microdomains. *Cardiovasc Res*, 99, 555-65.
- Schubring, C., Englaro, P., Siebler, T., Blum, W.F., Demirkac, T., Kratzsch, J., & Kiess, W. (1998). Longitudinal analysis of maternal serum leptin levels during pregnancy, at birth and up to six weeks after birth: relation to body mass index, skinfolds, sex steroids and umbilical cord blood leptin levels. *Horm Res*, 50, 276-83.
- Schubring, C., Prohaska, F., Prohaska, A., Englaro, P., Blum, W., Siebler, T., Kratzsch, J., & Kiess, W. (1999). Leptin concentrations in maternal serum and amniotic fluid during the second trimester: differential relation to fetal gender and maternal morphometry. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 86, 151-7.
- Sharma, K., & Considine, R.V. (1998). The Ob protein (leptin) and the kidney. *Kidney Int*, 53, 1483-7.
- Shimizu, H., Shimomura, Y., Nakanishi, Y., Futawatari, T., Ohtani, K., Sato, N., & Mori, M. (1997). Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol*, 154, 285-92.
- Shiraishi, K., & Naito, K. (2007). Effects of 4-hydroxy-2-nonenal, a marker of oxidative stress, on spermatogenesis and expression of p53 protein in male infertility. *J Urol*, 178, 1012-7.
- Singh, B., Prasad, S., & Gupta, H.P. (2012). Effect of leptin on in-vitro maturation of oocytes and on early embryonic development in buffaloes. *Indian J Anim Reprod*, 33, 1-6.
- Singhal, A., Farooqi, I.S., O'Rahilly, S., Cole, T.J., Fewtrell, M., & Lucas, A. (2002). Early nutrition and leptin concentrations in later life. *Am J Clin Nutr*, 75, 993-9.
- Slieker, L.J., Sloop, K.W., Surface, P.L., Kriauciunas, A., LaQuier, F., Manetta, J., Bue-Valleskey, J., & Stephens, T.W. (1996). Regulation of expression of ob mRNA and protein by glucocorticoids and cAMP. *J Biol Chem*, 271, 5301-4.
- Smith, J.T., & Waddell, B.J. (2003). Leptin distribution and metabolism in the pregnant rat: transplacental leptin passage increases in late gestation but is reduced by excess glucocorticoids. *Endocrinology*, 144, 3024-30.
- Smith, J.T., & Waddell, B.J. (2002). Leptin receptor expression in the rat placenta: changes in ob-ra, ob-rb, and ob-re with gestational age and suppression by glucocorticoids. *Biol Reprod*, 67, 1204-10.

- Sobhani, I., Bado, A., Vissuzaine, C., Buyse, M., Kermorgant, S., Laigneau, J.P., Attoub, S., Lehy, T., Henin, D., Mignon, M., & Lewin, M.J. (2000). Leptin secretion and leptin receptor in the human stomach. *Gut*, 47, 178-83.
- Solinas, G. (2010). Leptin signalling coordinates lipid oxidation with thermogenesis and defence against oxidative stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 37, 953-4.
- Stone, R.T., Kappes, S.M., & Beattie, C.W. (1996). The bovine homolog of the obese gene maps to chromosome 4. *Mamm Genome*, 7, 399-400.
- Strobel, A., Issad, T., Camoin, L., Ozata, M., & Strosberg, A.D. (1998). A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet*, 18, 213-5.
- Sullivan, S.D., & Moenter, S.M. (2004). Gamma-aminobutyric acid neurons integrate and rapidly transmit permissive and inhibitory metabolic cues to gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, 145, 1194-202.
- Swain, J.E., Dunn, R.L., McConnell, D., Gonzalez-Martinez, J., & Smith, G.D. (2004). Direct effects of leptin on mouse reproductive function: regulation of follicular, oocyte, and embryo development. *Biol Reprod*, 71, 1446-52.
- Tartaglia, L.A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R., Richards, G.J., Campfield, L.A., Clark, F.T., Deeds, J., Muir, C., Sanker, S., Moriarty, A., Moore, K.J., Smutko, J.S., Mays, G.G., Wool, E.A., Monroe, C.A., & Tepper, R.I. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83, 1263-71.
- Tena-Sempere, M., Pinilla, L., González, L.C., Diéguez, C., Casanueva, F.F., & Aguilar, E. (1999). Leptin inhibits testosterone secretion from adult rat testis in vitro. *J Endocrinol*, 161, 211-8.
- Thomas, M.G., Enns, R.M., Hallford, D.M., Keisler, D.H., Obeidat, B.S., Morrison, C.D., Hernandez, J.A., Bryant, W.D., Flores, R., Lopez, R., & Narro, L. (2002). Relationships of metabolic hormones and serum glucose to growth and reproductive development in performance-tested Angus, Brangus, and Brahman bulls. *J Anim Sci*, 80, 757-67.
- Trayhurn, P., Thomas, M.E., Duncan, J.S., & Rayner, D.V. (1995). Effects of fasting and refeeding on ob gene expression in white adipose tissue of lean and obese (ob/ob) mice. *FEBS Lett*, 368, 488-90.
- Wallace, A.M. (2000). Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem*, 37, 244-52.
- Wang, Y.Y., Wang, Y.L., Li, H.P., Zhu, H.S., Jiang, Q.D., Zhang, L., Wang, L.F., Han, L.Q., Zhong, K., Guo, Y.J., Lu, W.F., Li, H.J., & Yang, G.Y. (2011). Leptin mRNA expression in the rat mammary gland at different activation stages. *Genet Mol Res*, 10, 3657-63.
- Wang, X., Zhang, X., Hu, L., & Li, H. (2018). Exogenous leptin affects sperm parameters and impairs blood testis barrier integrity in adult male mice. *Reprod Biol Endocrinol*, 16(1), 55.
- Wannamethee, S.G., Shaper, A.G., Whincup, P.H., Lennon, L., & Sattar, N. (2013). Adiposity, adipokines, and risk of incident stroke in older men. *Stroke*, 44, 3-8.
- Weir, C.P., & Robaire, B. (2007). Spermatozoa have decreased antioxidant enzymatic capacity and increased reactive oxygen species production during aging in the Brown Norway rat. *J Androl*, 28, 229-40.
- Wells, J.C. (2007). Sexual dimorphism of body composition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21, 415-30.
- Williams, G.L., Amstalden, M., Garcia, M.R., Stanko, R.L., Nizielski, S.E., Morrison, C.D., & Keisler, D.H. (2002). Leptin and its role in the central regulation of reproduction in cattle. *Domest Anim Endocrinol*, 23, 339-49.
- Wolsk, E., Mygind, H., Grøndahl, T.S., Pedersen, B.K., & van Hall, G. (2012). Human skeletal muscle releases leptin in vivo. *Cytokine*, 60, 667-73.
- Yamagishi, S., Amano, S., Inagaki, Y., Okamoto, T., Takeuchi, M., & Inoue, H. (2003). Pigment epithelium-derived factor inhibits leptin-induced angiogenesis by suppressing vascular endothelial growth factor gene expression through anti-oxidative properties. *Microvasc Res*, 65, 186-90.
- Yu, W.H., Kimura, M., Walczewska, A., Karanth, S., & McCann, S.M. (1997). Role of leptin in hypothalamic-pituitary function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94, 1023-8.
- Yuan, M., Huang, G., Li, J., Zhang, J., Li, F., Li, K., Gao, B., Zeng, L., Shan, W., Lin, P., & Huang, L. (2014). Hyperleptinemia directly affects testicular maturation at different sexual stages in mice, and suppressor of cytokine signaling 3 is involved in this process. *Reprod Biol Endocrinol*, 12, 15.
- Zegers-Hochschild, F., Adamson, G.D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., Rienzi, L., Sunde, A., Schmidt, L., Cooke, I.D., Simpson, J.L., & van der Poel, S. (2017). The International Glossary on Infertility and Fertility Care, 2017. *Hum Reprod*, 32, 1786-1801.
- Zembayashi, M., Nishimura, K., Lunt, D.K., & Smith, S.B. (1995). Effect of breed type and sex on the fatty acid composition of subcutaneous and intramuscular lipids of finishing steers and heifers. *J Anim Sci*, 73, 3325-32.
- Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J.M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 372, 425-32.
- Zieba, D.A., Amstalden, M., Maciel, M.N., Keisler, D.H., Raver, N., Gertler, A., & Williams, G.L. (2003). Divergent effects of leptin on luteinizing hormone and insulin secretion are dose dependent. *Exp Biol Med (Maywood)*, 228, 325-30.
- Zorn, B., Osredkar, J., Meden-Vrtovec, H., & Majdic, G. (2007). Leptin levels in infertile male patients are correlated with inhibin B, testosterone and SHBG but not with sperm characteristics. *Int J Androl*, 30, 439-44.