

## **Ο πιθανός ρόλος της λεπτίνης σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης**

**Νίκος Κ. Νικολέττος**

Η λεπτίνη, που συντίθεται από τον λιπώδη ιστό, είναι μια ορμόνη που ελέγχει την ενεργειακή ομοιόσταση με δράση στο ΚΝΣ ως παράγοντα κορεσμού.

Αυτός ο λιπώδης παράγοντας εμπλέκεται επίσης σημαντικά στη ρύθμιση του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, δρώντας τόσο στον γοναδοτροπικό άξονα όσο και απευθείας στις ωοθήκες.

Δεδομένου ότι η λεπτίνη είναι ένας βασικός μοριακός παράγοντας που εμπλέκεται στην φυσιολογία των ωοθηκών, έχει εκδηλωθεί ένα ενδιαφέρον για την αξιολόγηση της ως ένα εργαλείο βιολογικής πρόβλεψης στην παρακολούθηση της διέγερσης των ωοθηκών, ειδικά για τις παχύσαρκες γυναίκες που παρουσιάζουν υψηλότερο ποσοστό υπογονιμότητας από τις γυναίκες με φυσιολογικό βάρος και υψηλότερα βασικά επίπεδα λεπτίνης στον ορό.

Μερικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη συσχέτιση μεταξύ της λεπτίνης και των χαρακτηριστικών της ωοθηκικής διέγερσης και / ή και της έκβασης των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης, αλλά τα συμπεράσματά τους ήταν διαφορετικά, κυρίως λόγω της τεράστιας ετερογένειας στο σχεδιασμό και το τελικό ζητούμενο : πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών, χρόνος λείψης του δείγματος, ορισμός της θετικής έκβασης κλπ. Η σύγκριση αυτών των δεδομένων είναι συνεπώς δύσκολη λόγω της έλλειψης τυποποίησης.

### **Μέτρηση της λεπτίνης στον ορό σε IVF κύκλους**

Η ετερογένεια που παρατηρείται μεταξύ των μελετών αποτρέπει οποιαδήποτε τελικά συμπεράσματα σχετικά με μια συσχέτιση μεταξύ των αυξημένων επιπέδων λεπτίνης ορού και μειωμένης ανταπόκρισης των ωοθηκών στην διέγερση. Μία από τις κύριες δυσκολίες στη σύγκριση των αποτελεσμάτων ήταν ο διαφορετικός χρόνος συλλογής δειγμάτων αίματος στις διάφορες μελέτες. Μια άλλη δυσκολία έγκειται στα διαφορετικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την θετική έκβαση της εγκυμοσύνης, που κυμαίνονται από θετικό τεστ έως τοκετό.

Η ετερογένεια μεταξύ των μελετών όσον αφορά τον χρόνο μέτρησης της λεπτίνης ,τι αξιολογείται σαν θετική έκβαση και την διαφορετική στρατηγική στην εμβρυομεταφορά υπογραμμίζει τις πολυάριθμες προκαταλήψεις που εμποδίζουν οποιαδήποτε σχετική κλινική ερμηνεία αυτών των δεδομένων.

### **Μέτρηση της λεπτίνης στο ωοθυλακικό υγρό σε IVF κύκλους**

Σε σύγκριση με τις μελέτες που διεξήχθησαν στον ορό, αυτές οι μελέτες απέδωσαν ασυμβίβαστα αποτελέσματα. Η κύρια διαφορά μεταξύ αυτών των μελετών ήταν η μεθοδολογία της συλλογής των ωοθυλακίων, γεγονός που αντιπροσωπεύει μια σημαντική μεροληψία.

Η πλειοψηφία των μελετών ανέφερε απουσία συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της λεπτίνης και του ποσοστού γονιμοποίησης ή της ανάπτυξης των εμβρύων, ενώ σε κάποιες διαπιστώθηκε μια σημαντικά αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων λεπτίνης στο ωοθυλακικό υγρό και της ποιότητας των εμβρύων.

Και πάλι, υπήρξε μια τεράστια διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων.

Συγκριτικά με άλλες μεταβλητές, η τεράστια ετερογένεια που παρατηρείται μεταξύ αυτών των μελετών όσον αφορά τους ασθενείς, τον σχεδιασμό (συγκεντρωμένο ή μεμονωμένο ωοθυλακικό υγρό) καθιστά αδύνατη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με το αν η λεπτίνη των ωοθυλακίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης επιτυχίας σε κύκλους IVF.

### **Παρατηρήσεις σχετικά με την ετερογένεια στις μελέτες**

Παρατηρείται μια τεράστια ανομοιογένεια όσον αφορά το σχεδιασμό και τα τελικά σημεία μεταξύ των μελετών .

Τα κριτήρια ένταξης των γυναικών που μελετήθηκαν ποικίλλουν σημαντικά. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν πολύ ετερογενής στις διάφορες μελέτες. Το BMI των γυναικών ποικίλλει επίσης, και μερικές φορές δεν αναφέρεται καν. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν επίσης ετερογενή, καθώς ορισμένες μελέτες απέκλεισαν ασθενείς με PCOS ή με πτωχές ωθητικές εφεδρείες ή καπνίστριες, ενώ άλλες όχι.

Η κύρια δυσκολία στη σύγκριση αυτών των αποτελεσμάτων αφορούσε τη μέτρηση της λεπτίνης ορού. Πράγματι, ο χρόνος και ο αριθμός των δειγμάτων αίματος που αναλύθηκαν ποικίλλουν σημαντικά μεταξύ των μελετών, με μερικές μελέτες μετρούσαν τη λεπτίνη σε ένα ή δύο σημεία κατά τη διάρκεια του κύκλου της εξωσωματικής γονιμοποίησης, ενώ σε άλλες μέτρηση τη στάθμη της λεπτίνης σε έως και έξι διαφορετικά χρονικά σημεία σε όλο τον κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Οι διαφορές στη μεθοδολογία συλλογής δείγματος των ωοθυλακικών υγρών εμφάνισαν επίσης σημαντική μεροληψία. Κάποιες μελέτες μετρούσαν το ωοθυλακικό υγρό που προέρχεται από όλα τα θυλάκια (rooled), ενώ άλλες σε ένα ή περισσότερα υγρά ωοθυλακίων από συγκεκριμένες υποομάδες ωοθυλακίων.

Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες στρατηγικές μεταφοράς εμβρύου, με ένα έως τρία έμβρυα που μεταφέρθηκαν σε διάφορα στάδια ανάπτυξης που θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη.

Όσον αφορά την εγκυμοσύνη, ένα θετικό τεστ εγκυμοσύνης 15 ημέρες μετά τη μεταφορά εμβρύου χρησιμοποιήθηκε ως τελικό σημείο σε μερικές μελέτες, ενώ άλλες ανέφεραν κλινική εγκυμοσύνη.

Τέλος, παρόλο που μερικές μελέτες υποδηλώνουν ότι η λεπτίνη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης, επηρεάζοντας τα διάφορα στάδια της φυσιολογίας των ωοθηκών και του ενδομητρίου, ο ακριβής ρόλος της λεπτίνης στα φτωχότερα αποτελέσματα που παρατηρούνται γενικά στις παχύσαρκες ασθενείς κατά τη διάρκεια ελεγχόμενης διέγερσης των ωοθηκών πρέπει να διασαφηνιστεί και θα ήταν ενδιαφέρον να αξιολογηθεί η σχέση μεταξύ της ελεύθερης βιοδραστικής λεπτίνης και των παραμέτρων του κύκλου IVF.

#### **Συμπέρασμα και προοπτικές**

Τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης στον ορό φαίνεται να ασκούν αρνητικές επιδράσεις στην γυναικεία αναπαραγωγική λειτουργία, εξηγώντας έτσι εν μέρει τη φυσιοπαθολογία της υπογονιμότητας που παρατηρείται συχνά σε παχύσαρκες γυναίκες.

Ωστόσο, οι υπάρχουσες μελέτες που αξιολογούν τα επίπεδα της λεπτίνης στον ορό ή τα ωοθυλακικά υγρά σε κύκλους IVF έδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα, κυρίως λόγω της έλλειψης τυποποίησης στις μελέτες, καθιστώντας αδύνατη τη σχετική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Περαιτέρω έρευνες είναι απαραίτητες για τη βελτίωση της γνώσης σχετικά με το ρόλο της λεπτίνης στην γυναικεία αναπαραγωγική φυσιολογία και για την αξιολόγηση των δράσεων της λεπτίνης σε υπογόνιμες γυναίκες που υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση, ειδικά για τις υπέρβαρες / παχύσαρκες γυναίκες.