

# Polimorfizm (-2548G/A) genu leptyny u kobiet z nadciśnieniem ciążowym oraz preeklampsją

## The (-2548G/A) polymorphism of leptin gene in women with gestational hypertension and preeclampsia

Drewno Krzysztof<sup>1</sup>, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka<sup>1</sup>, Barlik Magdalena<sup>2</sup>, Kurzawińska Grażyna<sup>1</sup>, Wender-Ożegowska Ewa<sup>3</sup>, Iciek Rafał<sup>3</sup>, Mrozikiewicz Przemysław M.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Katedra Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup> Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Perinatologii i Chorób Kobiety, Katedry Perinatologii i Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>3</sup> Klinika Położnictwa i Chorób Kobiety, Katedra Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>4</sup> Instytut Roślin i Przetworów Zielarskich w Poznaniu

### Streszczenie

**Wstęp:** Leptyna jest hormonem polipeptydowym (167 aminokwasów, ciężar cząsteczkowy około 16kDa) syntetyzowanym głównie w adipocytach tkanki tłuszczowej białej. Hormon odgrywa istotną rolę w regulacji procesów głodu i sytości, w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów, rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i otyłości. Wskazano również na fakt podwyższonego stężenia leptyny u kobiet ciężarnych z nadciśnieniem, a szczególnie u kobiet z preeklampsją. W ostatnich latach sugeruje się, że obecność różnych wariantów genu leptyny oraz genu jej receptora może modyfikować stężenie leptyny we krwi, a tym samym wpływać na wzrost ryzyka powikłań położniczych, takich jak stan przedrzucawkowy czy rzucawka.

**Cel pracy:** Celem pracy była ocena korelacji pomiędzy polimorfizmem typu pojedynczego nukleotydu (-2548G/A) genu leptyny oraz pojawieniem się nadciśnienia ciążowego oraz preeklampsji u kobiet ciężarnych.

**Materiał i metody:** Analizie poddano grupę 103 kobiet z nadciśnieniem w przebiegu ciąży - 61 kobiet z nadciśnieniem ciążowym (GH – gestational hypertension) oraz 42 kobiety z preeklampsją (PE - preeclampsia). Jako grupę kontrolną zbadano 113 zdrowych kobiet ciężarnych. Nadciśnienie ciążowe oraz preeklampsję rozpoznawano zgodnie z kryteriami ACOG. Polimorfizm (-2548G/A) genu leptyny wyznaczono metodą reakcji łańcuchowej polimerazy oraz polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (PCR/RFLP – polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism).

**Wyniki:** W pracy obserwowano większą frekwencję genotypu zmutowanego AA w grupach kobiet z GH oraz PE (odpowiednio 21,31% oraz 21,43% vs. 16,81% w grupie kontrolnej) oraz przewagę obecności zmutowanego allele A w obydwu analizowanych grupach kobiet (odpowiednio 47,54% oraz 45,24% vs. 41,59% w grupie kontrolnej), bez odnotowania różnic statystycznie istotnych.

### Adres do korespondencji:

Agnieszka Seremak-Mrozikiewicz  
Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Katedry Perinatologii i Ginekologii  
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
60-535 Poznań, ul. Polna 33  
e-mail: asm@data.pl  
tel. 061 84 19 613

Otrzymano: 28.12.2007

Zaakceptowano do druku: 10.04.2008

Drews K, et al.

**Wnioski:** Przewaga obecności wariantów genotypu AA oraz większa częstość pojawiania się zmutowanego allele A polimorfizmu (-2548G/A) genu leptyny w grupach kobiet z rozpoznaniem GH oraz PE może wskazywać na jego możliwy udział w nadciśnieniu ciążowym oraz stanie przedzucawkowym.

Słowa kluczowe: **nadciśnienie ciążowe / preeklampsja / leptyna / (-2548G/A) polimorfizm genetyczny /**

### Abstract

**Introduction:** Leptin is a polypeptide hormone (167 amino acids, molecular weight of about 16kDa), synthesized mainly in white adipose tissue. The hormone plays an important role in regulation of hunger and satiety processes, in metabolism of carbohydrates and fats, development of cardio-vascular diseases and obesity.

The occurrence of the increased level of leptin in pregnant women with hypertension, especially in women with preeclampsia, has also been brought to our attention. In recent years it has been suggested that the presence of different variants of leptin and leptin receptor genes may modify the leptin level in serum, and, in this way, influence an increased risk of obstetric complications, such as preeclampsia or eclampsia.

**Materials and methods:** We have analyzed a group of 103 hypertensive pregnant women – 61 women with gestational hypertension (GH) and 42 women with preeclampsia (PE). The control group consisted of 113 healthy pregnant women who have been investigated. Gestational hypertension and preeclampsia were recognized with the help of and assessed according to the ACOG criteria. The (-2548G/A) polymorphism was determined using polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism (PCR/RFLP).

**Results:** In our study, a higher frequency of mutated AA genotype in GH group and PE groups (21,31% and 21,43% respectively vs. 16,81% in the controls) and the overrepresentation of mutated A allele in both analyzed groups (47,54% and 45,24% respectively vs. 41,59% in the controls) have been observed, without statistically significant differences.

**Conclusions:** The overrepresentation of AA genotypes and higher frequency of mutated A allele of (-2548G/A) polymorphism of leptin gene in GH and PE groups might indicate its possible contribution in gestational hypertension and preeclampsia.

Key words: **gestational hypertension / preeclampsia / leptin / (-2548G/A) genetic polymorphism /**

### Wstęp

Nadciśnienie tętnicze w przebiegu ciąży występuje w około 8-10% wszystkich ciąż i jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia powikłań położniczych związanych z upośledzeniem funkcji przepływu maciczno-łożyskowego, takich jak ograniczenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, przedwczesne oddzielenie łożyska, obumarcie płodu. Wiąże się również ze znacznym wzrostem powikłań związanym z wcześniactwem oraz wzrostem umieralności okołoporodowej noworodków [1, 2].

Etiologia nadciśnienia ciążowego oraz preeklampsji dotychczas nie została jednoznacznie ustalona. Uwzględnia się tutaj udział wielu czynników, takich jak zaburzona inwazja trofoblastu do ścian tętnic spiralnych, dysfunkcja komórek śródbłonna naczyniowego powodująca brak równowagi między czynnikami wazopresyjnymi a wazodylatacyjnymi, nieprawidłowe pobudzenie układu renina-angiotensyna, wzmożona aktywacja kaskady krzepnięcia, czy nadreaktywność układu współczulnego [1, 2, 3]. Wyniki badań ostatnich lat podkreślają również możliwy udział czynników genetycznych w wymienionych powyżej formach nadciśnienia w przebiegu ciąży [1, 4, 5, 6].

Jednym z aktualnych kierunków badań jest analiza genów kandydujących do rozwoju nadciśnienia w ciąży, związanych z aktywnością enzymów, czynników wazoaktywnych, a także hormonów włączonych w szlaki przemian patofizjologicznych preeklampsji.

Coraz więcej badań ogniskuje się na udziale leptyny oraz jej receptora w rozwoju nadciśnienia w przebiegu ciąży. Możliwym genem kandydatem jest więc gen leptyny oraz gen kodujący jej receptor.

Leptyna (LEP), opisana po raz pierwszy w roku 1994, jest hormonem polipeptydowym (167 aminokwasów, ciężar cząsteczkowy około 16kDa), syntetyzowanym głównie w adipocytach tkanki tłuszczowej białej [7]. Hormon odgrywa istotną rolę w regulacji procesów głodu i sytości, w metabolizmie węglowodanów i tłuszczów, angiogenezie, laktogenezie, regulacji osi podwzgórzowo-przysadkowo-gonadalnej, hematopoezie, a prawdopodobnie także w kancerogenezie. Niejednokrotnie udowodniono związek leptyny ze wzrostem ryzyka chorób sercowo-naczyniowych i rozwojem otyłości [8, 9, 10, 11, 12].

W przebiegu prawidłowo rozwijającej się ciąży oraz w czasie laktacji obserwuje się wyższe stężenie leptyny w porównaniu do kobiet nieciążarnych [13, 14, 15]. Obecnie uważa się, że źródłem leptyny w ciąży jest łożysko [16, 17]. Coraz więcej ostatnio publikowanych prac zwraca uwagę na fakt podwyższonego stężenia leptyny w nadciśnieniu ciążowym, a szczególnie w stanie przedzucawkowym w porównaniu do zdrowych kobiet ciężarnych [18, 19, 20, 21].

Gen leptyny, nazywany także genem otyłości *ob*, u ludzi znajduje się na długim ramieniu chromosomu 7 (7q31.3) (3 eksony oraz 2 introny, 20 tys. par zasad). Miejscem jego ekspresji jest głównie tkanka tłuszczowa biała. Natomiast receptory dla leptyny znajdują się w podwzgórzcu, płucach,

## Polimorfizm (-2548G/A) genu leptyny...

wątrobie, trzustce, nerkach, nadnerczach, jajnikach i jądrach. Polimorfizm (-2548G/A) w regionie nieulegającym translacji genu leptyny związany jest m. in. modulacją stężenia leptyny we krwi osób zdrowych [22], występowaniem tendencji do otyłości [23], ryzykiem rozwoju raka piersi [9] i prostaty [10].

### Cel pracy

Celem pracy była ocena korelacji pomiędzy polimorfizmem typu pojedynczego nukleotydu (-2548G/A) genu leptyny oraz pojawianiem się nadciśnienia ciążowego oraz preeklampsji u kobiet ciężarnych.

### Materiał i metody

Grupa badana: W pracy analizowano grupę 103 kobiet z nadciśnieniem w przebiegu ciąży, wśród których wyizolowano grupę kobiet z nadciśnieniem ciążowym (61 osób, średnia wieku  $29,38 \pm 4,48$ , średnia wieku zakończenia ciąży  $37,28 \pm 3,06$ ) oraz z preeklampsją (42 osoby, średnia wieku  $29,12 \pm 4,44$ , średnia wieku zakończenia ciąży  $33,67 \pm 3,57$ ).

Jako grupę kontrolną zbadano 113 zdrowych kobiet ciężarnych (średnia wieku  $27,55 \pm 4,75$ , średnia wieku zakończenia ciąży  $39,31 \pm 1,28$ ).

Nadciśnienie ciążowe oraz preeklampsję rozpoznawano zgodnie z kryteriami ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) – wzrost ciśnienia tętniczego obserwowano po 20 tygodniu czasu trwania ciąży (powrót do normy w ciągu 3 miesięcy po porodzie, ciśnienie skurczowe większe lub równe 140mmHg, ciśnienie rozkurczowe większe lub równe 90mmHg) oraz w rozpoznaniu stanu przedrzucawkowego – potwierdzano obecność białka większą lub równą 30mg/dl w przypadkowej próbce moczu. Z badania wykluczono pacjentki z nadciśnieniem przewlekłym, ciążą wielopłodową, cukrzycą, nefropatią oraz innymi schorzeniami mogącymi indukować nadciśnienie.

Analiza polimorfizmu (-2548G/A) genu leptyny: Pobrane próbki krwi do czasu ekstrakcji DNA były przechowywane w kwasie etylenodiaminotetraoctowym (EDTA) w temperaturze minus 20°C. Genomowe DNA było izolowane z jądrzastych komórek krwi przy użyciu protokołu i odczynników gotowego zestawu QIAmp DNA Blood Mini Kit (Qiagen Inc., Niemcy). Do identyfikacji mutacji (-2548G/A) w genie leptyny zastosowana została metoda łańcuchowej reakcji polimerazy oraz polimorfizmu długości fragmentów restrykcyjnych (PCR/RFLP – *polymerase chain reaction/restriction fragment length polymorphism*). Fragmenty genu leptyny (region 5' UTR) o długości 242 par zasad (pz) były amplifikowane przy użyciu następujących starterów: LEPF 5' TTT CTT gTA ATT TTC CCg TgAg 3' oraz LEPR 5' AAA gCA AAg ACA ggc ATA AAA A 3' (TibMolbiol, Polska).

Amplifikację prowadzono w objętości 25µl, zawierającej 25ng genomowego DNA, 0,45µM każdego ze starterów, 2,5µl buforu reakcyjnego (750 mM Tris-HCl pH 8,8; 200mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0,1% Tween 20), 1,5mM MgCl<sub>2</sub>, 0,25mM dNTP i 1U Taq polimerazy DNA (Fermentas, Litwa). Warunki, w których prowadzono amplifikację fragmentu genu leptyny były następujące: wstępna denaturacja w temperaturze 95°C przez 3 minuty, następnie 35 cykli (94°C – 1min., 65°C – 1min., 72°C – 1,5min.) oraz ostatni etap syntezy w temperaturze 72°C przez 10min.

Reakcja PCR przeprowadzona była w termocyklerze PTC100 Programmable Thermal Controller (MJ Research Inc., USA). Podczas każdej amplifikacji wykonywano ujemną kontrolę bez dodawania badanego DNA. Produkty PCR były poddawane trawieniu enzymem restrykcyjnym Hin6I (Fermentas, Litwa) specyficznym dla sekwencji GCG/C (trawienie odbywało się przez 16 godzin w temperaturze 37°C).

Po trawieniu uzyskiwano następujące fragmenty: dla homozygoty GG 181pz, 61pz, dla heterozygoty GA 242pz, 181pz, 61pz oraz dla homozygoty AA 242pz. Uzyskane po trawieniu fragmenty były rozdzielane na 2% żelu agarozowym w buforze TBE (Tris borate).

Elektroforezę prowadzono przez 3 godziny pod napięciem 120V. Celem uwidocznienia otrzymanych fragmentów zastosowano barwienie bromkiem etydyny. Uzyskane wyniki dokumentowano przy użyciu systemu UV1-KS4000i/Image PC.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu SPSS v. 13.5. Za statystycznie istotne przyjęto wartości p równe lub mniejsze od 0,05.

### Wyniki

Porównując całą grupę kobiet z nadciśnieniem w przebiegu ciąży z grupą zdrowych kobiet ciężarnych odnotowano niewielką przewagę w częstości pojawiania się genotypu AA (21,36 vs 16,81%, W.R.=1,34, p=ns), jak i allele A (46,60 vs 41,59%, odpowiednio w całej grupie badanej oraz kontrolnej, W.R.=1,23, p=ns). (Tabela I).

Odpowiednio takiej samej analizie poddano częstość występowania genotypów i alleli w grupie kobiet z nadciśnieniem ciążowym (61 osób) oraz z preeklampsją (42 osoby). Również przy porównaniu tych grup z grupą kontrolną nie stwierdzono różnic statystycznie istotnych, jednak obserwowano większą frekwencję genotypu zmutowanego AA w grupach kobiet z rozpoznaniem GH oraz PE (odpowiednio 21,31% w grupie GH oraz 21,43% w PE vs 16,81% w grupie kontrolnej) oraz przewagę obecności zmutowanego allele A w obydwu analizowanych grupach kobiet (odpowiednio 47,54% w grupie GH oraz 45,24% w PE vs 41,59% w grupie kontrolnej). (Tabela II oraz III).

### Dyskusja

Obecnie wiadomo, że w prawidłowo rozwijającej się ciąży na ekspresję genu leptyny wpływa m.in. podwyższone stężenie niektórych hormonów, jak estradiolu, progesteronu, laktogenu łożyskowego, insuliny, czy kortyzonu.

Potwierdzono wyższy poziom leptyny w ciąży w porównaniu do kobiet nieciążarnych [24, 25] oraz wyższy poziom leptyny w surowicy kobiet ze stanem przedrzucawkowym w porównaniu do kobiet z prawidłowo rozwijającą się ciążą oraz nieciążarnych [24, 26, 27].

Wartościową obserwacją jest również wskazanie wyższego stężenia leptyny w grupie kobiet z ciężką preeklampsją [28]. Jakkolwiek istnieją badania, w których stężenie leptyny nie różni się u kobiet z preeklampsją od stężenia stwierdzanego u zdrowych ciężarnych [29].

W większości więc doniesień publikowanych w ostatnich latach wskazuje się na bezpośredni związek zwiększonego stężenia leptyny u kobiet ciężarnych z ryzykiem rozwoju stanu przedrzucawkowego [3, 21, 27, 30, 31].

Drewny K, et al.

**Tabela I.** Częstość występowania genotypów i alleli polimorfizmu (-2548G/A) genu leptyny w całej grupie kobiet z nadciśnieniem w przebiegu ciąży oraz w grupie kontrolnej.

Genotypy	PIH		Kontrola		W.R.	95%P.U.	p
	n (%) obserwowane	n (%) oczekiwane	n (%) obserwowane	n (%) oczekiwane			
GG	29 (28,15)	28,52	38 (33,63)	34,12	0,77	0,41-1,44	0,48
GA	52 (50,49)	49,77	56 (49,56)	48,59	1,04	0,59-1,83	1,00
AA	22 (21,36)	21,71	19 (16,81)	17,29	1,34	0,64-2,83	0,50
Suma	103 (100,00)	-	113 (100,00)	100,00	-	-	
Allele							
G	110 (53,40)	-	132 (58,41)	-	0,82	0,55-1,22	0,34
A	96 (46,60)	-	94 (41,59)	-	1,23	0,82-1,83	0,34
Suma	206 (100,00)	-	226 (100,00)	-	-	-	-

**Tabela II.** Częstość występowania genotypów i alleli polimorfizmu (-2548G/A) genu leptyny u kobiet z nadciśnieniem ciążowym oraz w grupie kontrolnej.

Genotypy	GH		Kontrola		W.R.	95%P.U.	p
	n (%) obserwowane	n (%) oczekiwane	n (%) obserwowane	n (%) oczekiwane			
GG	16 (26,23)	27,52	38 (33,63)	34,12	0,70	0,33-1,47	0,40
GA	32 (52,46)	49,88	56 (49,56)	48,59	1,12	0,57-2,20	0,84
AA	13 (21,31)	22,60	19 (16,81)	17,29	1,34	0,56-3,14	0,60
Suma	61 (100,00)	-	113 (100,00)	100,00	-	-	
Allele							
G	64 (52,46)	-	132 (58,41)	-	0,79	0,49-1,25	0,34
A	58 (47,54)	-	94 (41,59)	-	1,27	0,80-2,03	0,34
Suma	122 (100,00)	-	226 (100,00)	-	-	-	-

**Tabela III.** Częstość występowania genotypów i alleli polimorfizmu (-2548G/A) genu leptyny u kobiet z preeklampsją oraz w grupie kontrolnej.

Genotypy	PE		Kontrola		W.R.	95%P.U.	p
	n (%) obserwowane	n (%) oczekiwane	n (%) obserwowane	n (%) oczekiwane			
GG	13 (30,95)	29,98	38 (33,63)	34,12	0,88	0,38-2,00	0,92
GA	20 (47,62)	49,55	56 (49,56)	48,59	0,93	0,43-2,00	0,98
AA	9 (21,43)	20,47	19 (16,81)	17,29	1,35	0,49-3,51	0,66
Suma	42 (100,00)	-	113 (100,00)	100,00	-	-	
Allele							
G	46 (54,76)	-	132 (58,41)	-	0,86	0,51-1,48	0,66
A	38 (45,24)	-	94 (41,59)	-	1,16	0,68-1,98	0,66
Suma	84 (100,00)	-	226 (100,00)	-	-	-	-

Jako prawdopodobny mechanizm wskazuje się tutaj na wpływ leptyny na aktywację układu współczulnego, indukującą wydzielanie katecholamin, co wpływa na zwiększenie częstości pracy serca i ciśnienia tętniczego krwi [32]. Leptyna zwiększa również produkcję mediatorów zapalenia i metaloproteinaz [30]. Ma to istotny wpływ na rozwój dysfunkcji śródbłonna, a w następstwie skurcz naczyń, spadek objętości

osocza oraz aktywację układu krzepnięcia [33]. Wysoka leptynemia jest prawdopodobnie związana także z insulinoopornością, która jest istotnym czynnikiem rozwoju stanu przedzrzawkowego w ciąży [29]. Z insulinoopornością wiąże nadmierną impulsację współczulną, retencja sodu oraz dysfunkcja śródbłonna [29, 34].



## Polimorfizm (-2548G/A) genu leptyny...

Z drugiej strony podkreśla się jednak korzystne działanie leptyny, w tym pobudzanie syntezy tlenu azotu, wzrostu masy łożyska i łożyskowej angiogenezy [30]. Prawdopodobnie więc mechanizm wpływu leptyny na rozwój preeklampsji jest o wiele bardziej złożony i istnieją jeszcze inne czynniki regulujące wydzielanie leptyny, które jednocześnie mogą mieć wpływ na rozwój preeklampsji. U kobiet z preeklampsją wskazano 3-krotne podwyższenie indeksu wolnej leptyny (iloraz stężenia wolnej leptyny do rozpuszczalnej frakcji jej receptora – krótkiej izoformy Ob-Re) oraz 3-krotnie wyższą ekspresję genu leptyny w porównaniu do ciąży o przebiegu fizjologicznym [3]. Natomiast ekspresja wydzielniczej izoformy receptora leptyny w surowicy krwi była prawie taka sama u kobiet z preeklampsją oraz u zdrowych ciężarnych. Ekspresja zarówno leptyny, jak i jej izoformy długiej w łożysku, może wskazywać na autokryny mechanizm działania tego hormonu w patogenezie nadciśnienia w przebiegu ciąży [17].

Istotny wpływ na poziom leptyny ma również masa ciała i wskaźnik masy (BMI - *body mass index*). W grupach kobiet ciężarnych, u których rozwinął się stan przedzucawkowy, stężenie leptyny ujemnie korelowało ze współczynnikiem masy ciała (BMI) przed ciążą oraz z bezwzględną ilością tkanki tłuszczowej. Najwyższe poziomy leptyny zaobserwowano u szczupłych kobiet, u których rozpoznano stan przedzucawkowy [35]. W ciąży przyrost masy ciała nie zależy głównie od zwiększonej ilości tkanki tłuszczowej, która to w dużej mierze reguluje stężenie leptyny. Tym bardziej wskazuje to na leptynemię jako na marker preeklampsji.

Na tle wymienionych powyżej patomechanizmów wielu autorów sugeruje możliwy udział leptyny w mechanizmie powstawania stanu przedzucawkowego, jak i hipotrofii płodu, jak również podejmowane są próby powiązania niektórych polimorfizmów genu leptyny oraz jej receptora z tymi powikłaniami [36, 37]. Zaobserwowano możliwy wpływ innych wariantów w genie leptyny na występowanie stanu przedzucawkowego np. czteronukleotydowego polimorfizmu typu powtórzeń (TTTC)<sub>n</sub> w regionie 3-końcowym genu leptyny. W pracy Muy-Rivera i wsp. zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia stanu przedzucawkowego jest kilkakrotnie wyższe u kobiet z podwyższonym poziomem leptyny w surowicy w korelacji z wariantem I/II polimorfizmu (TTTC)<sub>n</sub> genu leptyny (OR=3,8) [3].

Inne badania dotyczyły wpływu wariantów genu receptora leptyny na regulację poziomu leptyny w preeklampsji. Rigo i wsp. analizował wpływ na ciężkość stanu przedzucawkowego (124 pacjentki) występowania polimorfizmów receptora leptyny (Lys109Arg oraz Gln223Arg). Z ciężką postacią preeklampsji korelowało występowanie polimorfizmu Gln223Arg genu receptora (homozygoty Arg223Arg oraz heterozygoty Gln223Arg, OR=1,92). Natomiast polimorfizm receptora Lys109Arg nie wpływał w znaczący sposób na rozwój tego powikłania [30]. Nawet jednak te nieliczne, jak do tej pory doniesienia, potwierdzają słuszność badań w zakresie polimorfizmu genu leptyny i jej receptora jako możliwych czynników ryzyka rozwoju stanu przedzucawkowego.

Polimorfizm typu pojedynczego nukleotydu (-2548G/A) genu leptyny wpływa zarówno na ekspresję, jak również na poziom leptyny w surowicy krwi osób zdrowych [22]. Stosunkowo dużo badań dotyczy także korelacji tego polimorfizmu

z rozwojem otyłości i zwiększonym wskaźnikiem BMI zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn (*body mass index*) [38, 39]. Brak jest natomiast doniesień korelujących polimorfizm (-2548G/A) z nadciśnieniem ciążowym oraz preeklampsją.

Nasze, dobrze udokumentowane, badanie wskazuje, że taki związek jest możliwy. Mimo braku różnic statystycznie istotnych sugeruje to większy procent częstości występowania zmutowanych wariantów badanego polimorfizmu zarówno w grupie nadciśnienia ciążowego, jak również w grupie kobiet z preeklampsją. Mimo stosunkowo niedużej liczebności grupy badanej, tendencja taka wyraźnie zaznaczona jest w obydwu badanych grupach kobiet. Obserwacja ta pozostaje także w zgodzie z sugestiami innych autorów, że obecność różnych wariantów genu leptyny oraz genu jej receptora może modyfikować stężenie leptyny we krwi, a tym samym wpływać na wzrost ryzyka powikłań położniczych, jak rzucawka czy stan przedzucawkowy.

## Wnioski

Większa częstość pojawiania się wariantów genotypu AA oraz przewaga obecności zmutowanego allela A w grupach kobiet z rozpoznaniem GH oraz PE może wskazywać na udział polimorfizmu (-2548G/A) w nadciśnieniu ciążowym oraz stanie przedzucawkowym.

## Piśmiennictwo

1. Tykarski A, Szczepaniak-Chicheł L, Kornacki J, [i wsp.]. Nadciśnienie tętnicze u kobiet w ciąży. W: Ciąża wysokiego ryzyka. Pod red.: Bręborowicz G.H. Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych, 2006, 897-932.
2. Duley L. Pre-eclampsia and the hypertensive disorders of pregnancy. *Brit Med Bull.* 2003, 67, 161-176.
3. Muy-Rivera M, Ning Y, Frederic I, [et al.]. Leptin, soluble leptin receptor and leptin gene polymorphism in relation to preeclampsia risk. *Physiol Res.* 2005, 54, 167-174.
4. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005, 365, 785-799.
5. Broughton Pipkin F. Risk factors for preeclampsia. *N Engl J Med.* 2001, 344, 925-926.
6. Seremak-Mrozikiewicz, Drews K. Genetyczne podstawy preeklampsji. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 802-806.
7. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, [et al.]. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature.* 1994, 372, 425-432.
8. Shintani M, Ikegami H, Fujisawa T, [et al.]. Leptin gene polymorphism is associated with hypertension independent of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 2909-2912.
9. Snoussi K, Strosberg A, Bouaouina N, [et al.]. Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *BMC Cancer.* 2006, 6, 38.
10. Ribeiro R, Vasconcelos A, Costra S, [et al.]. Overexpressing leptin genetic polymorphism (-2548G/A) is associated with susceptibility to prostate cancer and risk of advanced disease. *Prostate.* 2004, 59, 268-274.
11. Guagnano M, Romano M, Falco A, [et al.]. Leptin increase is associated with markers of the hemostatic system in obese healthy women. *J Thromb Haemost.* 2003, 1, 2330-2334.
12. Mrozikiewicz-Rakowska B, Kujawska-Luczak M, Pupek-Musialik D. Leptyna i katecholaminy w nadciśnieniu tętniczym i otyłości. *Nefrol Dial Pol.* 2000, 4, 252-255.
13. Henson M, Castracane V. Leptin in pregnancy. *Biol Reprod.* 2000, 63, 1219-1228.
14. Domali E, Messinis I. Leptin in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002, 12, 222-230.
15. Zamłyński J, Więcek A, Olejek A, [et al.]. Udział leptyny i neuropeptydu Y w hormonalnej regulacji masy ciała kobiet ciężarnych w ciąży fizjologicznej. *Klin Perinat Ginekol.* 2007, 43, 32-35.
16. Mukherjee R, Castonguay T, Douglass L, [et al.]. Elevated leptin concentrations in pregnancy and lactation: possible role as a modulator of substrate utilization. *Life Sci.* 1999, 65, 1183-1193.
17. Sagawa N, Yura S, Itoh H, [et al.]. Possible role of placental leptin in pregnancy: a review. *Endocrine.* 2002, 19, 65-71.

Drewny K, et al.

18. Iciek R, Wender-Ożegowska E, Seremak-Mrozikiewicz A, [et al.]. Leptyna, polimorfizmy genu leptyny i jej receptora a ciąża. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 642-646.
19. Kokot F, Ulman I, Wiecek A, [et al.]. Do leptin and neuropeptide Y influence blood pressure regulation in healthy pregnant women and women with preeclampsia? *Pol Arch Med Wewn.* 1999, 101, 385-390.
20. Kociyigit Y, Atamer Y, Atamer A, [et al.]. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. *Gynecol Endocrinol.* 2004, 19, 267-273.
21. Ning Y, Williams M, Muy-Rivera M, [et al.]. Relationship of maternal plasma leptin and risk of preeclampsia: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004, 15, 186-192.
22. Yiannakouris N, Melistas L, Yannakoulia M, [et al.]. The -2548G/A polymorphism in the human leptin gene promoter region is associated with plasma free leptin levels; interaction with adiposity and gender in healthy subjects. *Hormones.* 2003, 2, 229-236.
23. Mammes O, Betoulle D, Aubert R, [et al.]. Association of the G-2548A polymorphism in the 5' region of the LEP gene with overweight. *Ann Hum Genet.* 2000, 64, 391-394.
24. Atamer Y, Kociyigit Y, Yokus B, [et al.]. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005, 119, 60-66.
25. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N, [et al.]. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med.* 1997, 3, 1029-1033.
26. Vitoratos N, Chrystodoulacos G, Kouskouni E, [et al.]. Alterations of maternal and fetal leptin concentrations in hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001, 96, 59-62.
27. Anim-Nyame N, Sooranna S, Steer P, [et al.]. Longitudinal analysis of maternal plasma leptin concentrations during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Hum Reprod.* 2000, 15, 2033-2036.
28. Atamer Y, Erden A, Demir B, [et al.]. The relationship between plasma levels of leptin and androgen in healthy and preeclamptic pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004, 83, 425-430.
29. Salomon L, Benattar C, Audibert F, [et al.]. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2003, 189, 1517-1522.
30. Rigo J, Szendei G, Rosta K, [et al.]. Leptin receptor gene polymorphisms in severely pre-eclamptic women. *Gynecol Endocrinol.* 2006, 22, 521-525.
31. Hendler I, Blackwell S, Mehta S, [et al.]. The levels of leptin, adiponectin, and resistin in normal weight, overweight, and obese pregnant women with and without preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2005, 193, 979-983.
32. Aizawa-Abe M, Ogawa Y, Masuzaki H, [et al.]. Pathophysiological role of leptin in obesity-related hypertension. *J Clin Invest.* 2000, 105, 1243-1252.
33. Anderson C, Ren J. Leptin, leptin resistance and endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Cell Mol Biol.* 2002, 48, 323-329.
34. Seely E, Solomon C. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003, 88, 2393-2398.
35. Williams M, Havel P, Schwartz M, [et al.]. Preeclampsia disrupts the normal relationship between serum leptin concentrations and adiposity in pregnant women. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999, 13, 190-204.
36. Karowicz-Bilińska A. Analiza zachowania się leptyny u kobiet z ciążą fizjologiczną oraz w hipotrofii wewnątrzmacicznej. *Ginekol Pol.* 2004, 75, 10-14.
37. Garanty-Bogacka B, Czeszyńska M, Syrenicz M, [i wsp.]. Niedojrzałość czy niedożywienie? Poziom leptyny we krwi pępowinowej noworodków urodzonych przedwcześnie i z hipotrofią wewnątrzmaciczną. *Ginekol Pol.* 2003, 74, 356-361.
38. Jiang Y, Wilk J, Borecki I, [et al.]. Common variants in the 5' region of the leptin gene are associated with body mass index in men from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *Am J Hum Genet.* 2004, 75, 220-230.
39. Li W, Reed D, Lee J, [et al.]. Sequence variants in the 5' flanking region of the leptin gene are associated with obesity in women. *Ann Hum Genet.* 1999, 63, 227-234.