

Leptyna, polimorfizmy genu leptyny i jej receptora a ciąża

Leptin, leptin gene, leptin gene receptor polymorphisms and pregnancy

Iciek Rafał¹, Wender-Ożegowska Ewa¹, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka², Drews Krzysztof², Brązert Jacek¹

¹ Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

² Klinika Perinatologii i Chorób Kobietych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

Streszczenie

W artykule przedstawiono podstawowe informacje dotyczące leptyny jako jednego z hormonów metabolizmu ustroju. Opisano budowę receptora samego hormonu oraz jego receptora, lokalizację i znaczenie zaburzeń w jego strukturze w rozwoju niektórych chorób.

Omówiono również rolę leptyny w procesach dojrzewania, jak i rozrodzie.

Przedstawiono znaczenie niektórych polimorfizmów zarówno genu leptyny jak i polimorfizmów samego receptora tego hormonu w rozwoju powikłań występujących w ciąży, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze i inne.

Słowa kluczowe: **leptyna / leptina – genetyka / polimorfizm genetyczny / otyłość – metabolizm / ciąża – metabolizm /**

Summary:

The article presents information about leptin as the major metabolic hormone. The structure, localization of the hormone and its receptor have been described focusing on maturation and fertility processes.

Several polymorphisms of leptin gene and its receptor have been described as potential developmental factors of pregnancy complications such as diabetes mellitus or pregnancy induced hypertension.

Key words: **leptin / leptin – genetics / leptin – metabolism / polymorphism – genetic / pregnancy / obesity – metabolism /**

Adres do korespondencji:

Rafał Iciek
Klinika Położnictwa i Chorób Kobietych
Katedra Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33
e-mail: kpichk@gpsk.am.poznan.pl; ralfiho@o2.pl

Otrzymano: 10.03.2007

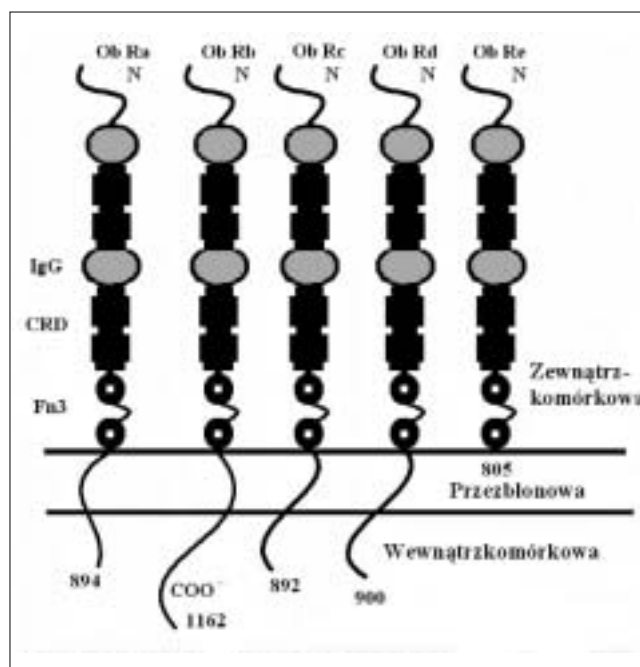
Zaakceptowano do druku: 26.06.2007

Wstęp

Leptyna (z gr. *leptos* – szczupły) jest hormonem polipeptydowym, będącym produktem tzw. genu otyłości *ob*. Produkt genu *ob* opisany został po raz pierwszy w 1994 roku przez Zhanga i wsp. w badaniach dotyczących pozycyjnego klonowania przeprowadzonego na myszach [1]. Gen *ob* u myszy położony jest na chromosomie 6. U ludzi homologiczny gen (gen *LEP*) znajduje się na ramieniu długim chromosomu 7 (7q31.3) i składa się z 3 odcinków kodujących (eksony) i 2 odcinków nie kodujących (introny), zbudowany jest z 20 tysięcy par zasad. W genie tym wskazano istnienie kilku polimorfizmów m.in. polimorfizmu funkcjonalnego *V110M*, polimorfizmu w regionie promotorowym -188C/A oraz 2548G/A. Jednym z najwcześniej poznanych polimorfizmów jest delekcja guaniny w kodonie 133 genu leptyny, co zostało opisane u dwójki dzieci, u których przy bardzo małym stężeniu leptyny jednocześnie występowała otyłość i nadmierne łaknienie, przy prawidłowej temperaturze ciała, prawidłowym stężeniu kortyzolu i glukozy [2]. Leptyna jest białkiem o ciężarze gatunkowym około 16kDa, składającym się z 167 aminokwasów. Wytwarzana i wydzielana jest głównie przez adipocyty białej tkanki tłuszczowej. W ostatnim czasie udowodniono także możliwość syntezy leptyny w łożysku oraz niektórych nowotworach pochodzenia trofoblastycznego. Leptyna reguluje ilość tkanki tłuszczowej w ustroju, wywiera wpływ na masę ciała oraz ma związek z wieloma innymi procesami, jak ciśnienie krwi, hematopoeza oraz procesy związane z rozrodem.

Wszystkie swoje działania leptyna wywiera przez specyficzne receptory. Początkowo sądzono, że biologiczne działanie leptyny polega na pobudzaniu receptorów zlokalizowanych w podwzgórzu [3]. Obecnie wiadomo jednak, że receptory te znajdują się także w wielu innych tkankach, m.in. w tkance tłuszczowej, wątrobie, żołądku, śledzionie, płucach, sercu, grasicy, mięśniakach macicy, gruczole sutkowym, łożysku, *endometrium*, jajnikach, jądrach [4, 5]. W podwzgórzu biologiczne działanie leptyny polega na zasadzie pętli ujemnego sprzężenia zwrotnego pomiędzy stężeniem tego hormonu w surowicy krwi a ekspresją jego receptora. Wyraża się ono przede wszystkim spadkiem łaknienia, zwiększeniem wydatku energetycznego, aktywacją układu współczulnego, głównie poprzez hamowanie wydzielania neuropeptydu Y, który ma działanie przeciwstawne do leptyny, a więc m.in. nasila apetyt [6]. Leptyna ma więc działanie regulujące przyrost masy ciała, które to działanie jest uwarunkowane zarówno prawidłową strukturą samego hormonu, jak i funkcjonalnością jego receptora. Receptor leptyny jest receptorem polipeptydowym, stanowiącym produkt translacji genu *LEPR*, który znajduje się na chromosomie 1 (1p31) i składa się z 20 odcinków kodujących (eksonów) [7]. Receptor ten należy do rodziny receptorów cytokinowych klasy pierwszej. [8].

Znanych jest kilka izoform receptora leptyny, które oznaczono jako Ob-Ra, Ob-Rb, Ob-Rc, Ob-Rd, Ob-Re. Cztery pierwsze izoformy są to tzw. izoformy długie, składające się z 3 podjednostek: N-końcowej podjednostki zewnątrzkomórkowej, odpowiedzialnej za wiązanie ligandu oraz podjednostek śródbłonowej i wewnątrzkomórkowej (C-końcowej), które pełnią rolę transdukcji sygnału do wnętrza komórki, poprzez kinazę tyrozyny Janusa (JAK-STAT) [9, 10].



Rycina 1. Izoformy receptora leptyny.

Natomiast izoforma krótka Ob-Re jest formą receptora pozbawioną podjednostek śródbłonowej i wewnątrzkomórkowej. Według niektórych badaczy jest to izoforma wydzielnicza, pozbawiona zdolności transdukcji sygnału dokomórkowo a więc nie mająca udziału w biologicznej funkcji leptyny a jedynie pełniąc rolę transportera (jako białko wiążące leptynę) tego hormonu w surowicy krwi, sprzyjając jednocześnie jej biostabilności [8]. (Rycina 1).

U ludzi zidentyfikowano cztery izoformy leptyny. Należą do nich: izoforma długa receptora składająca się z 1165 aminokwasów oraz trzy izoformy krótkie będące wynikiem alternatywnego splicingu [11]. We krwi udowodniono także występowanie postaci rozpuszczalnej receptora leptyny [12].

Obecnie uważa się, że tylko izoforma długa jest funkcjonalnym receptorem leptyny i może brać udział w przekazywaniu sygnału komórkowego w podwzgórzu, gdzie anorektyczne działanie leptyny wyrażone jest najbardziej [13, 14].

Najczęstszymi badanymi polimorfizmami genu receptora leptyny są polimorfizmy funkcjonalne, jak *Gln223Arg* (A668G) w eksonie 6 oraz *Lys109Arg* (A326G) w eksonie 4. Oprócz tego wymienia się mutację cichą T/C w pozycji 343 oraz G/A w kodonie 1019 genu receptora.

Rola leptyny zarówno w metabolizmie, jak i procesach rozrodczych człowieka nie została dotąd jednoznacznie określona. Wczesne badania nad stężeniem i ekspresją leptyny w narządach człowieka ujawniły, że wraz ze wzrostem ilości tkanki tłuszczowej w organizmie rośnie także stężenie leptyny w surowicy krwi, co stało się podstawą hipotezy, że adipocyty białej tkanki tłuszczowej stanowią bogate źródło tego hormonu. W badaniach Weigle'a i wsp. jak i w wielu innych projektach udowodniono powyższą hipotezę [6]. Podkreśla się także rolę leptyny w procesach rozrodczych człowieka. Stężenie krążącej leptyny rośnie zarówno u chłopców, jak i u dziewcząt wraz z rozpoczęciem okresu dojrzewania [15].

Leptyna, polimorfizmy genu leptyny i jej receptora a ciąża

Wyższe stężenia leptyny zaobserwowano u dorosłych zdrowych kobiet w porównaniu do mężczyzn, natomiast u kobiet po menopauzie lub w okresie okołomenopauzalnym stężenie leptyny jest niższe [16]. Podczas prawidłowego cyklu miesięczkowego zaobserwowano, że stężenie leptyny rośnie podczas fazy folikularnej, osiąga szczyt w środkowej części fazy lutealnej, po czym spada do wyjściowych wartości [17].

Upośledzone działanie regulujące przyrost masy ciała przez leptynę, uwarunkowane brakiem prawidłowej odpowiedzi ze strony receptora albo nieprawidłową budową samej leptyny może być spowodowane obecnością mutacji w genie leptyny lub jej receptora, co zostało wskazane w badaniach Chena i wsp. oraz Clementa i wsp. [14, 18]. W grupie badanych myszy ze zmutowaną, homozygotyczną formą receptora db/db oraz mutacją w genie leptyny (homozygoty *ob/ob*) obserwowano wczesny rozwój otyłości olbrzymiej z powodu nasilonej hiperfagii, znikomego wydatku energetycznego oraz nasilonej insulinooporności. Dodatkowym efektem tych mutacji była niepłodność. Natomiast wstrzyknięcie egzogennej leptyny myszom ze zmutowanym genem leptyny całkowicie odwracało ten defekt i manifestowało się spadkiem apetytu, spadkiem masy ciała oraz zwiększonym wydatkiem energetycznym. Redukowało to także insulinooporność oraz przywracało badanym zwierzętom zdolność rozrodu poprzez zwiększenie wydzielania LH, zwiększenie masy jajników i macicy oraz dzięki korzystnym zmianom histologicznym w tych narządach [19, 20, 21, 22].

Rola leptyny w patomechanizmie niektórych powikłań towarzyszących ciąży

U ludzi rolę leptyny rozważa się w aspekcie osteoporozy, otyłości, nadciśnienia tętniczego, nowotworów trzonu macicy jak również w ciąży i podczas laktacji. W położnictwie rolę leptyny i jej receptorów sugeruje się zarówno w ciąży o przebiegu niepowikłanym, jak i powikłanej cukrzycą ciążową, wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrastania płodu, nadciśnieniem tętniczym przewlekłym bądź indukowanym ciążą [23, 24, 25, 26]. Charakterystyczny profil wydzielania leptyny podczas ciąży o przebiegu prawidłowym oraz znamienne różnice w jej stężeniach w ciąży powikłanej cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym czy zaburzeniami wzrastania płodu sugerują rolę tego hormonu jako czynnika wpływającego na wystąpienie tych powikłań.

Stężenie leptyny oraz profil jej wydzielania w ciąży o nieprawidłowym przebiegu analizowano na modelu zwierzęcym oraz ludzkim. Obserwacje te potwierdziły, że stężenie leptyny jest wyższe w okresie ciąży i laktacji w porównaniu do kobiet nieciążarnych [27]. Na podstawie badań m.in. Tamasa i wsp. oraz Tamury i wsp. wykazano, że stężenie tego hormonu jest najniższe we wczesnej ciąży, rośnie 2,7 razy w II trymestrze, osiąga *plateau* w III trymestrze, i ulega gwałtownemu obniżeniu w okresie 24 godzin po porodzie do wartości obserwowanych przed ciążą [28, 29, 30].

Nadciśnienie indukowane ciążą

Badanie roli leptyny, rozpuszczalnej frakcji jej receptora oraz polimorfizmów tego receptora w odniesieniu do nadciśnienia indukowanego ciążą oraz stanu przedrzucawkowego

podejmowało jak dotąd niewielu autorów [31, 32]. Przy użyciu takich metod jak hybrydyzacja *in-situ*, RT-PCR czy *Western Blotting* wykazano ekspresję receptora leptyny także w łożysku/trofoblastie [33, 34, 35].

Stąd niektórzy autorzy postulują rolę tego hormonu w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą. Przemawia za tym m.in. fakt, iż oprócz ekspresji receptora leptyny w łożysku, w komórkach cytotrofoblastu zachodzi także biosynteza samej leptyny [34]. Dotyczy to zarówno ciąży o nieprawidłowym przebiegu jak i lub powikłanej nadciśnieniem tętniczym, jak i cukrzycą wymagającą leczenia insuliną [35].

W badaniach Muy-Rivery i wsp. wykazano, że ekspresja genu leptyny w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym była 3-krotnie wyższa niż w ciąży o prawidłowym przebiegu [26]. Również w ciąży powikłanej stanem przedrzucawkowym w stosunku do ciąży o przebiegu niepowikłanym stwierdzano ponad trzykrotne podwyższenie indeksu wolnej leptyny, opisywanego jako iloraz stężenia wolnej leptyny do rozpuszczalnej frakcji jej receptora (krótkiej izoformy Ob-Re). Natomiast ekspresja wydzielniczej izoformy receptora leptyny w surowicy krwi w obu grupach pacjentek była podobna. W pracy tej badano także występowanie polimorfizmu (*TTTC*)_n w regionie 3-końcowym genu leptyny, określając jako allel I wariant o ilości powtórzeń krótszej niż 160 par zasad, a jako allel II powtórzenia dłuższe niż 160 par zasad.

Wykazano, że ryzyko wystąpienia stanu przedrzucawkowego było prawie 4-krotnie wyższe u kobiet z podwyższonym stężeniem leptyny w surowicy oraz z wariantem *III* polimorfizmu leptyny w porównaniu do wariantu *III*. Z badań tych wynika, że w patogenezie stanu przedrzucawkowego może brać udział nie tylko samo podwyższone stężenie hormonu, ale także niektóre warianty jego genu. Wyniki tych badań obserwowane wprawdzie na niedużej liczbie pacjentek, są zgodne z innymi badaniami zajmującymi się tym problemem [36, 37]. Ekspresja zarówno leptyny, jak i jej izoformy długiej w łożysku, sugeruje autokryny mechanizm działania tego hormonu w patogenezie nadciśnienia indukowanego ciążą [33, 38].

Badania dotyczące występowania polimorfizmów receptora leptyny u kobiet ciężarnych prowadzili Rigo i wsp. a dotyczyły one wpływu występowania polimorfizmów *Lys109Arg* oraz *Gln223Arg* receptora leptyny na ciężkość stanu przedrzucawkowego [39].

W grupie 124 ciężarnych wykazano, że postać homozygotyczna (genotyp *Arg223Arg*) lub heterozygotyczna (genotyp *Gln223Arg*) polimorfizmu *Gln223Arg* wiąże się z wystąpieniem ciężkiej postaci stanu przedrzucawkowego. Natomiast polimorfizm receptora *Lys109Arg* nie wpływał w znaczący sposób na rozwój tego powikłania.

W badaniach Williamsa i wsp. wykazano, że w grupach kobiet ciężarnych, u których rozwinął się stan przedrzucawkowy, stężenie leptyny korelowało ujemnie ze współczynnikiem masy ciała (BMI) przed ciążą oraz z bezwzględną ilością tkanki tłuszczowej. Najwyższe stężenia leptyny zaobserwowano u szczupłych kobiet, u których rozpoznano stan przedrzucawkowy [40]. Inni badacze wykazali natomiast, że stężenie leptyny w I trymestrze ciąży nie różni się pomiędzy grupami kobiet z i bez stanu przedrzucawkowego [41], a nawet może być niższe w grupie kobiet z tym powikłaniem [42].

Cukrzyca

W surowicy kobiet z ciążą powikłaną cukrzycą ciążową zaobserwowano wyższe poziomy leptyny, jak i wyższe stężenia rozpuszczalnej formy receptora leptyny w porównaniu do ciąży o przebiegu prawidłowym. Wykazano także dodatnią korelację pomiędzy stężeniem matczynej leptyny a stężeniem glukozy w 1 godzinie doustnego testu obciążenia 50g glukozy [43].

W przypadkach ciąż powikłanych cukrzycą wymagającą leczenia insuliną ze współistniejącą makrosomią płodu, zaobserwowano znamienne wyższe stężenia leptyny we krwi pępowinowej w porównaniu do grupy kobiet bez tego powikłania. Sugeruje to regulatorową rolę leptyny w akumulacji tkanki tłuszczowej u płodu, szczególnie zaznaczoną w przypadkach płodowej makrosomii w tej grupie ciężarnych [44].

W pracach Kołaczyńskiego i wsp. badano wpływ stosowania insuliny na ekspresję genu leptyny w warunkach *in vitro* (kultury tkanki tłuszczowej) oraz *in vivo* u ludzi, przy użyciu klamry hiperglikemicznej [45].

Zaobserwowano, że w długotrwałym stanie hiperglikemii, zastosowanie insuliny wpływało na wzrost ekspresji genu leptyny, co manifestowało się podwyższeniem stężenia tego hormonu w surowicy krwi. Natomiast krótkotrwałe stany hiperglikemii nie wpływały na wystąpienie tego efektu.

Badania dotyczące ekspresji genu leptyny w łożysku w ciąży powikłanej cukrzycą wymagającej leczenia insuliną wykazały 3-krotny wzrost jego ekspresji w porównaniu z grupą kontrolną [35].

Inne zaburzenia metaboliczne

Badania nad wymienionymi polimorfizmami prowadzono pod kątem występowania otyłości w różnych populacjach. W pracy Wanga i wsp. przeprowadzonej na grupie ponad 200 otyłych członków populacji Tajwanu badano zależność pomiędzy otyłością a występowaniem poszczególnych polimorfizmów. Wykazano, że homozygota *LEP -2548G/G* może być związana z rozwojem patologicznej otyłości. Natomiast nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem tej jednostki chorobowej a polimorfizmem *LEPR Gln223Arg* [46].

Leptyna i jej receptor mogą też indukować wystąpienie zaburzeń lipidowych w grupie pacjentów zarówno otyłych, jak i z prawidłową masą ciała. W pracy van der Vleuetena i wsp. badano wpływ występowania polimorfizmu w receptorze dla leptyny *LEPR Gln223Arg* na rozwinięcie się rodzinnej mieszannej hiperlipidemii (FCH – *familiar combined hyperlipidemia*) [47].

W badaniu tym przeprowadzonym na dużej grupie pacjentów (664 osób, 158 z rozpoznaną FCH), stwierdzono wyższe ryzyko wystąpienia FCH u osób z genotypami *Gln223Arg* lub *Gln223Gln* w porównaniu z grupą pacjentów z genotypem *Arg223Arg*.

Podsumowanie

W analizie wpływu polimorfizmów genetycznych genu leptyny i receptora leptyny na wystąpienie powikłań w przebiegu ciąży należy uwzględnić także możliwą modulację poprzez czynniki środowiskowe. Rozważa się tutaj wpływ takich czynników jak stosowana dieta, BMI czy palenie papierosów.

Nie mniej ważne wydają się być interakcje pomiędzy polimorfizmami genu *LEP* oraz genu *LEPR* i ich wpływ na wartość ciśnienia tętniczego, BMI oraz na stężenie insuliny [48, 49].

Omówione badania dowodzą, że leptyna jest hormonem o wielokierunkowym i wielonarządowym działaniu, o czym świadczy bardzo częsta ekspresja jej receptora w organizmie.

Niezbędnym warunkiem prawidłowego działania tego hormonu jest zarówno prawidłowa struktura jak i prawidłowa budowa jego receptora. Różnice w ekspresji genu leptyny i jej receptora mogą wpływać na wiele szlaków energetyczno-metabolicznych, sprzyjając bądź zapobiegając występowaniu niektórych chorób czy ich powikłań.

Piśmiennictwo

- Zhang Y, Proenca R, Maffei M, [et al.]. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994, 372, 425-432.
- Montague C, Farooqi I, Whitehead J, [et al.]. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature*. 1997, 387, 903-908.
- Sinha M. Human leptin: the hormone of adipose tissue. *Eur J Endocrinol*. 1997, 136, 461-464.
- Couce M, Burguera B, Parisi J, [et al.]. Localization of leptin receptor in the human brain. *Neuroendocrinology*. 1997, 66, 145-150.
- Tartaglia L, Dembski M, Weng X, [et al.]. Identification and expression cloning of a leptin receptor, *OB-R*. *Cell*. 1995, 83, 1263-1271.
- Weigle D. Leptin and other secretory products of adipocytes modulate multiple physiological functions. *Ann Endocrinol*. 1997, 58, 132-136.
- Thompson D, Ravussin E, Bennett P, [et al.]. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum Mol Genet*. 1997, 6, 675-679.
- Baumann H, Morella K, White D, [et al.]. The full-length leptin receptor has signaling capabilities of interleukin 6-type cytokine receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996, 93, 8374-8378.
- Chen H, Charlat O, Tartaglia L, [et al.]. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. *Cell*. 1996, 84, 491-495.
- Ghilardi N, Ziegler S, Wiestner A, [et al.]. Defective STAT signaling by the leptin receptor in diabetic mice. *PNAS*. 1996, 93, 6231-6235.
- Tsiotra P, Pappa V, Raptis S, [et al.]. Expression of the long and short leptin receptor isoforms in peripheral blood mononuclear cells: implications for leptin's actions. *Metabolism*. 2000, 49, 1537-1541.
- Papadopoulos D, Makris T, Poulakou M, [et al.]. Human soluble leptin receptor concentration in healthy offspring of hypertensive parents. *J Clin Hypertens*. 2006, 8, 797-802.
- Fei H, Okano H, Li C, [et al.]. Anatomic localization of alternatively spliced leptin receptors (Ob-R) in mouse brain and other tissues. *Proc Natl Acad Sci*. 1997, 94, 7001-7005.
- Chen H, Charlat O, Tartaglia L, [et al.]. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: identification of a mutation in the leptin receptor gene in *db/db* mice. *Cell*. 1996, 84, 491-495.
- Clayton P, Gill M, Hall C, [et al.]. Serum leptin through childhood and adolescence. *Clin Endocrinol*. 1997, 46, 727-733.
- Rosenbaum M, Nicolson M, Hirsch J, [et al.]. Effects of gender, body composition, and menopause on plasma concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996, 81, 3424-3427.
- Riad-Gabriel M, Jinagouda S, Sharma A, [et al.]. Changes in plasma leptin during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol*. 1998, 139, 528-531.
- Clement K, Vaisse C, Lahlou N, [et al.]. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature*. 1998, 392, 398-401.
- Collins S, Kuhn C, Petro A, [et al.]. Role of leptin in fat regulation. *Nature*. 1996, 380, 677.
- Hwa J, Fawzi A, Graziano M, [et al.]. Leptin increases energy expenditure and selectively promotes fat metabolism in *ob/ob* mice. *Am J Physiol Reg Integr Comp Physiol*. 1997, 272, 1204-1209.
- Barash I, Cheung C, Weigle D, [et al.]. Leptin is a metabolic signal to the reproductive system. *Endocrinology*. 1996, 137, 3144-3147.
- Chehab F, Lim M, Ronghua L. Correction of the sterility defect in homozygous obese female mice by treatment with the human recombinant leptin. *Nat Genet*. 1996, 12, 318-320.
- Thomas L, Wallace J, Aitken R, [et al.]. Circulating leptin during ovine pregnancy in relation to maternal nutrition, body composition and pregnancy outcome. *J Endocrinol*. 2001, 169, 465-476.

Leptyna, polimorfizmy genu leptyny i jej receptora a ciąża

24. Lea R, Howe D, Hannah L, [et al.]. Placental leptin in normal, diabetic and growth retarded pregnancies. *Mol Human Reprod.* 2000, 6, 763-769.
25. Zacharova J, Chiasson J, Laakso M. Leptin receptor gene variation predicts weight change in subjects with impaired glucose tolerance. *Obes Res.* 2005, 13, 501-506.
26. Muy-Rivera M, Ning Y, Frederick I, [et al.]. Leptin, soluble leptin receptor and leptin gene polymorphism in relation to preeclampsia risk. *Physiol. Res.* 2005, 54, 167-174.
27. 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.
28. Hardie L, Trayhurn P, Abramovich D, [et al.]. Circulating leptin in women: a longitudinal study in the menstrual cycle and during pregnancy. *Clin Endocrinol.* 1997, 47, 101-106.
29. Tamas P, Sulyok E, Szabo I, [et al.]. Changes of maternal serum leptin levels during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest.* 1998, 46, 169-171.
30. Tamura T, Goldenberg R, Johnston K, [et al.]. Serum leptin concentrations during pregnancy and their relationship to fetal growth. *Obstet Gynecol.* 1998, 91, 389-395.
31. Williams M, Havel P, Schwartz M, [et al.]. Preeclampsia disrupts the normal relationship between plasma leptin concentrations and adiposity in pregnant women. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1999, 13, 190-204.
32. Poston L. Leptin and preeclampsia. *Semin Reprod Med.* 2002, 20, 131-138.
33. Henson M, Swan K, O'neil J. Expression of placental leptin and leptin receptor transcripts in early pregnancy and at term. *Nature Med.* 1998, 3, 1029-1033.
34. Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N. Nonadipose tissue production of leptin: leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nature Med.* 1997, 3, 1029-1033.
35. Lepercq J, Cauzac M, Lahlou N, [et al.]. Overexpression of placental leptin in diabetic pregnancy: a critical role of insulin. *Diabetes.* 1998, 47, 847-850.
36. Challier J, Galtier M, Bintein T, [et al.]. Placental leptin receptor isoforms in normal and pathological pregnancies. *Placenta.* 2003, 24, 92-99.
37. Moffett S, Martinson J, Shiver M, [et al.]. Genetic diversity and evolution of the human leptin locus tetranucleotide repeat. *Hum Genet.* 2002, 110, 412-417.
38. Ebenbichler C, Kaser S, Laimer M, [et al.]. Polar expression and phosphorylation of human leptin receptor isoforms in paired, syncytial, microvillous and basal membranes from human term placenta. *Placenta.* 2002, 23, 516-521.
39. Rigo J, Szendei G, Rosta K, [et al.]. Leptin receptor gene polymorphisms in severely pre-eclamptic women. *Gynecol Endocrinol.* 2006, 22, 521-525.
40. 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.
41. Martinez-Abundis E, Gonzalez-Ortiz M, Pascoe-Gonzalez S. Serum leptin levels and the severity of preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2000, 264, 71-73.
42. Laml T, Preyer O, Hartmann B, [et al.]. Decreased maternal serum leptin in pregnancies complicated by preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest.* 2001, 8, 89-93.
43. Lewandowski K, Horn R, O'Callaghan C, [et al.]. Free leptin, bound leptin, and soluble leptin receptor in normal and diabetic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999, 84, 300-306.
44. Stock S, Bremme K. Elevation of plasma leptin levels during pregnancy in normal and diabetic women. *Metabolism.* 1998, 47, 840-843.
45. Kolaczynski J, Nyce M, Considine R, [et al.]. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes.* 1996, 45, 699-701.
46. Wang T, Huang M, Chang W, [et al.]. G-2548A polymorphism of the leptin gene is correlated with extreme obesity in Taiwanese aborigines. *Obesity.* 2006, 14, 183-187.
47. van der Vleuten G, Kluijtmans L, Hijmans A, [et al.]. The Gln223Arg polymorphism in the leptin receptor is associated with familial combined hyperlipidemia. *Int J Obes.* 2006, 30, 892-898.
48. Rosmond R, Chagnon Y, Holm G, [et al.]. Hypertension in obesity and the leptin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000, 85, 3126-3131.
49. Montague C, Farooqi I, Whitehead J, [et al.]. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature.* 1997, 387, 903-908.