

Znaczenie polimorfizmu rs1137100 LEPR w rozwoju nadwagi i otyłości w badanej populacji

The role of rs1137100 LEPR in pathogenesis of overweight and obesity among study population

Karolina Szejnoga, Agnieszka Niemczyk, Magdalena Pyryt, Agnieszka Wichary, Nikola Szweda, Mateusz Gola, Mirosław Śnit, Władysław Grzeszczak

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

WSTĘP: Nadwaga i otyłość stały się w obecnych czasach poważnym problemem zdrowia publicznego. Patogenezę tych schorzeń można wiązać m.in. z hormonem tkankowym – leptyną, a także jej receptorem kodowanym przez gen LEPR. Receptor leptyny, należący do rodziny białek gp130, odgrywa ogromną rolę w ludzkim organizmie m.in. w patogenezie nadwagi i otyłości.

MATERIAŁ I METODY: Badaniem objęto 510 osób. Grupę badaną podzielono na trzy grupy: kontrolną – zdrowych, z nadwagą oraz otyłością. Polimorfizm genu dla receptora leptyny K109R (rs1137100) zbadano w reakcji łańcuchowej polimerazy za pomocą aparatu 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems). Do genotypowania wykorzystano komplementarne do badanych alleli, fluorescencyjnie znakowane sondy TaqMan Predesigned SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems).

WYNIKI: Nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w rozkładzie genotypów między pacjentami zdrowymi a badanymi z nadwagą i z otyłością zarówno w całej grupie, jak i w grupach kobiet i mężczyzn ($p > 0,05$). Częstość występowania allelu A wynosiła 76,73%, allelu G 23,27%.

WNIOSKI: Brak znamiennych różnic w rozkładzie polimorfizmu rs1137100 LEPR w patogenezie nadwagi i otyłości.

SŁOWA KLUCZOWE

receptor leptyny, leptyna, otyłość, nadwaga

Received: 07.06.2017

Revised: 17.09.2017

Accepted: 18.09.2017

Published online:

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Władysław Grzeszczak, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. 3-Maja 13/15, 41-800 Zabrze, Polska, tel. + 48 32 27 12 511, e-mail: wgrzeszczak@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl

ABSTRACT

INTRODUCTION: Overweight and obesity have become serious public health problems. They are associated with leptin and the leptin receptor (LEPR). LEPR is one of the gp130 family proteins, which plays a great role in the human body. A number of studies have evaluated many LEPR polymorphisms.

MATERIAL AND METHODS: The study included a group of 510 patients residing in the Upper Silesian Agglomeration (divided into healthy, overweight and obesity groups). The LEPR gene polymorphism was investigated using the Applied Biosystems 7300 Real-Time PCR System. The analysis was carried out with fluorescent-labeled probes by means of ready-to-use assay kits for single nucleotide polymorphism detection.

RESULTS: There were no statistically significant differences in the distribution of genotypes in the healthy and overweight and obese subjects either in the whole group or in the male and female groups ($p > 0.05$). The incidence of allele A was 76.73% and allele G 23.27%.

CONCLUSIONS: There were no significant differences in the distribution of the rs1137100 LEPR polymorphism for the development of overweight and obesity pathogenesis.

KEY WORDS

leptin receptor, leptin, overweight, obesity

WSTĘP

Nadwaga i otyłość bywają określane mianem epidemii XXI wieku. Według wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia o nadwadze mówi się, gdy BMI (*body mass index*) zawarte jest w przedziale 25,0–29,99 kg/m², natomiast o otyłości, gdy wynosi > 30,0 kg/m². Schorzenia te są poważnym problemem dla wielu dyscyplin medycznych i niosą za sobą liczne powikłania – ze strony układu sercowo-naczyniowego (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze), oddechowego (bezdech senny), pokarmowego (kamica żółciowa, refluks żołądkowo-przelykowy, niealkoholowe stłuszczenie wątroby), kostno-stawowego, a także liczne zaburzenia metaboliczne (nietolerancja glukozy, cukrzyca, dyslipidemia) i zwiększone ryzyko wystąpienia nowotworów (przelyku, pęcherzyka żółciowego, trzustki, nerki, piersi, okrężnicy i odbytnicy) [1,2,3,4,5]. Poza powikłaniami somatycznymi również istotne są zaburzenia depresyjne, których mogą doświadczać osoby z nadmierną masą ciała [6,7].

W 2014 r. w populacji osób dorosłych problem nadwagi dotyczył 1,9 mld osób, co stanowi około 39% całkowitej populacji na świecie. W grupie tej ponad 600 mln osób było otyłych, co stanowi około 13% całkowitej populacji. Alarmujący jest fakt, iż od 1980 r. liczby te uległy podwojeniu [8].

W 1975 r. średnia BMI w Polsce wynosiła 25,2 kg/m² dla kobiet i 24,4 kg/m² dla mężczyzn. W 2014 r. wartości te wzrosły – odpowiednio do 25,8 kg/m² dla kobiet i 26,9 kg/m² dla mężczyzn. Szczególnie zauważalny wzrost BMI nastąpił u mężczyzn [9]. Dowodzi to, że problem nadwagi i otyłości występuje także

w Polsce, dlatego też istotne jest poszerzenie badań dotyczących genetycznych przyczyn nadmiernej masy ciała.

Leptyna jest hormonem białkowym (146 aminokwasów, 16 kDa), kodowanym przez gen *obese* na chromosomie 7 [10]. Wytwarzana jest głównie przez adipocyty tkanki tłuszczowej żółtej [11]. Leptyna odgrywa istotną rolę w regulacji pobierania pokarmu i gospodarce energetycznej. Łącząc się ze swoim receptorem LEPR w podwzgórze, aktywuje kaskady regulatorowe, co docelowo prowadzi do hamowania ekspresji genów kodujących neuropeptyd Y (NPY) i białko z rodziny *agouti* (AGRP) oraz do indukcji genów kodujących proopiomelanokortynę (POMC) i kortykoliberynę (CRH). Przekłada się to na obniżenie łaknienia i zmniejszenie spożycia pokarmu [12].

Występowanie receptorów leptyny nie jest ograniczone wyłącznie do podwzgórza. Znajdują się one również w takich tkankach i narządach, jak tkanka tłuszczowa, żołądek, wątroba, śledziona, płuca, serce, gruczoł piersiowy, jajniki, endometrium oraz łożysko [33]. Receptor leptyny LEPR kodowany jest przez gen LEPR znajdujący się na chromosomie 1 (1p31), utworzony przez 20 egzonów [13]. Wykazuje on homologię do receptorów cytokin klasy I, takich jak receptor dla IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, LIF, G-CSF, GH, prolaktyny i erytropoetyny [14,33]. Receptor leptyny występuje w 6 izoformach (LepRa-f) [15]. Jak dotąd, odkryto 35 polimorfizmów wspomnianego genu [16]. Do najczęściej analizowanych należą polimorfizmy rs1137100 i rs1137101 [17,18].

Liczne publikacje zaprzeczają występowaniu korelacji między polimorfizmem genu kodującego receptor leptyny LEPR K109R (rs1137100) a zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadwagi i otyłości [19,20,21,22],

istnieją jednak nieliczne prace potwierdzające tę korelację [23,24,34]. Trzeba podkreślić, że żadne z takich badań nie zostało przeprowadzone w populacji polskiej. Odrębna grupa publikacji ukazuje również negatywny wpływ polimorfizmu LEPR K109R na występowanie licznych chorób, m.in. na zwiększone ryzyko raka piersi, miażdżycę o wczesnym początku, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, wydłużenie odstępu QT związane z otyłością, a także wyższą śmiertelność w przebiegu raka gruczołu krokowego [25,26,27,28, 29]. Ciekawą obserwacją jest również większe ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej u dziecka, zwłaszcza gdy to matka jest nosicielką tego polimorfizmu [30,31], a także ciężkiego stanu przedrzucawkowego u matki [32].

CEL PRACY

Celem pracy było przeanalizowanie związku częstości występowania polimorfizmu genu LEPR (rs1137100) a nadwagą i otyłością w badanej grupie chorych.

MATERIAŁ I METODY

Grupa badana składała się z 510 kolejnych pacjentów poradni ogólnej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej GMIN-MED w Dobieszowicach, w aglomeracji górnośląskiej. Po wyrażeniu pisemnej zgody na udział w badaniu klinicznym pacjenci wypełniali ankietę, odpowiadając na pytania dotyczące występowania chorób wieńcowych, nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, palenia tytoniu i stosowanych leków.

Dodatkowo każdego pacjenta poddano badaniu lekarskiemu, w którym zmierzono ciśnienie tętnicze, wzrost, masę ciała, procentową zawartość tłuszczu w organizmie i obwód talii na wysokości pępka.

Jako parametr różnicujący stopień otyłości zastosowano obwód talii. Do grupy osób otyłych zaliczono kobiety o obwodzie talii ≥ 88 cm i mężczyzn o obwodzie ≥ 102 cm. Do grupy osób z nadwagą przydzielono kobiety o obwodzie talii ≥ 80 cm i < 88 cm oraz mężczyzn o obwodzie ≥ 94 cm i < 102 cm, natomiast kobiety o obwodzie talii < 80 cm i mężczyźni o obwodzie < 94 cm stanowili grupę kontrolną.

Z początkowej grupy badanej 510 osób wykluczono 16 z uwagi na degradację lub nieoznaczalność materiału genetycznego, zatem ostateczna analiza objęła 494 osoby (279 kobiet i 215 mężczyzn).

Grupę kontrolną stanowiło 137 osób (44 kobiety, 93 mężczyzn), grupę z nadwagą 118 osób (66 kobiet, 52 mężczyzn), a grupę z otyłością 239 osób (169 kobiet, 70 mężczyzn). Średnie wartości masy ciała, procentowej

zawartości tkanki tłuszczowej oraz BMI w poszczególnych grupach przedstawiono w tabeli I.

W celu szczegółowej analizy biochemicznej i genetycznej każdemu z pacjentów pobrano 20 ml krwi żyłnej. Oznaczono poziom cholesterolu całkowitego, HDL (*high-density lipoprotein*), LDL (*low-density lipoprotein*), trójglicerydów, kreatyniny i glukozy. Badania genetyczne przeprowadzono w laboratorium Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych, Diabetologii i Nefrologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Na prowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Śląskiej Izby Lekarskiej w Katowicach.

Do izolacji genomowego DNA z leukocytów krwi obwodowej użyto zestawu do izolacji DNA firmy Epicentre Technologies. Następnie przygotowano roztwory robocze matrycowego DNA o jednakowym stężeniu: 0,01 mg/ml, oceniając je spektrofotometrem NanoDrop (Thermo Scientific). Polimorfizm genu dla receptora leptyny K109R (rs1137100) zbadano w reakcji łańcuchowej polimerazy aparatem 7300 Real Time PCR System (Applied Biosystems). Do genotypowania wykorzystano komplementarne do badanych alleli, fluorescencyjnie znakowane sondy TaqMan Predesigned SNP Genotyping Assay (Applied Biosystems).

Tabela I. Średnie wartości masy ciała, procentowej zawartości tkanki tłuszczowej oraz BMI w poszczególnych grupach

Table I. Mean body weight, mean fat percentage, mean BMI in each study group

Grupa	Płeć	Średnia waga [kg]	Średnia zawartość tłuszczu [%]	Średnia BMI
Grupa kontrolna	kobiety	55,0909	25,6750	20,9375
	mężczyźni	70,7204	22,4785	23,5732
Osoby z nadwagą	kobiety	64,3939	32,8743	24,3880
	mężczyźni	80,2885	27,4183	26,2554
Osoby z otyłością	kobiety	76,1538	40,9409	29,5709
	mężczyźni	91,3714	32,8921	30,1680

WYNIKI

Analizy statystycznej danych zgromadzonych w bazie dokonano w programie Statistica 13.0 oraz SAS University Edition.

Na początku prac z danymi wykonano test Shapiro-Wilka w celu oceny normalności rozkładu. Następnie dane ilościowe (tab. II) oraz jakościowe zostały ocenione na podstawie jednoczynnikowej analizy wariancji, dzięki czemu zbadano wpływ czynników na zmienną niezależną. Za parametry istotne statystycznie uznano zmienne, dla których poziom istotności p nie przekraczał 0,05.

Tabela II. Podstawowe wyniki badań biochemicznych oraz ciśnienia krwi u badanych osób po podziale na grupy
Table II. Basic results of biochemical tests and blood pressure obtained from subjects after division into groups

	Grupa kontrolna	Osoby z nadwagą	Osoby z otyłością	p
Waga [kg]	65,70073	71,39831	80,61088	< 0,000
BMI	22,72672	71,39831	29,74577	< 0,0000
Zawartość tłuszczu [%]	23,50513	25,21093	38,58351	< 0,0000
Insulina [μU/ml]	10,32117	30,46994	15,39991	< 0,00000
HOMA-IR	1,968608	12,57543	3,376689	< 0,0000
SBP [mmHg]	127,4088	2,449550	138,4728	< 0,00000
DBP [mmHg]	78,39416	131,0593	81,50628	0,00454
Cholesterol [mmol/l]	5,918401	79,74576	6,401502	0,00365
Kreatynina [μmol/l]	80,96774	6,208364	83,36762	0,41246
Glukoza [mg%]	76,23358	82,62695	87,65690	< 0,00000

Zbadano rozkład polimorfizmów rs1137100 genu LEPR w poszczególnych grupach (procentowy rozkład ilustrują tab. III oraz ryc. 1). Nie wykazano znamiennej statystycznie różnic w rozkładach genotypów rs1137100 genu LEPR u osób zdrowych, z nadwagą i z otyłością zarówno w całej grupie, jak i w przypadku kobiet oraz mężczyzn.

Tabela III. Rozkład polimorfizmu LEPR rs1137100 w badanych grupach
Table III. Distribution of LEPR rs1137100 polymorphism in study groups

Genotyp	Obwód pasa			Total
	AA	AG	GG	
Grupa kontrolna	79	49	9	137
	15,99%	9,92%	1,82%	27,73%
Osoby z nadwagą	64	40	14	118
	12,96%	8,10%	2,83%	23,89%
Osoby z otyłością	122	91	26	239
	24,70%	18,42%	5,26%	48,38%
Wszyscy	265	180	49	494
	53,64%	36,44%	9,92%	100%

Rozkład alleli w poszczególnych grupach – zarówno mężczyzn, jak i kobiet – został poddany analizie testem chi-kwadrat Pearsona oraz chi-kwadrat NW (wyniki ilustrują tab. IV oraz ryc. 2). Uzyskano $p > 0,05$.

Tabela IV. Rozkład alleli polimorfizmu LEPR rs1137100 w badanych grupach
Table IV. Distribution of LEPR rs1137100 polymorphism alleles in study groups

	A	G
Grupa kontrolna	207 (75,54%)	67 (24,45%)
Osoby z nadwagą	168 (71,19%)	68 (28,81%)
Osoby z otyłością	335 (70,08%)	143 (29,92%)

Testem ANOVA sprawdzono zależność wartości poszczególnych parametrów od posiadanego polimorfizmu. Wykonano porównania *post-hoc* testem Scheffégo. Badania te nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

Za pomocą testu korelacji zbadano również zależność procentowej zawartości tłuszczu od obwodu pasa. W grupie mężczyzn plasował się on na poziomie 0,9098, a w grupie kobiet 0,91078. Porównanie innym testem istotności obu współczynników korelacji wykazało $p > 0,05$.

DYSKUSJA

Celem pracy było określenie wpływu polimorfizmu K109R (rs1137100) receptora leptyny na występowanie nadwagi i otyłości w badanej populacji zamieszkującej aglomerację Górnego Śląska. Zasadność przeprowadzenia opisanych badań została podana we wstępie publikacji. Leptyna i jej receptor odgrywają ogromną rolę w patofizjologii nadwagi i otyłości. Jest to pierwsza praca badająca tę zależność w populacji polskiej. Grupą badaną byli pacjenci podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Aż 44,9% stanowiły wśród nich osoby z nadwagą, a 18% osoby z otyłością. Zwraca to uwagę na problem nadwagi i otyłości w populacji aglomeracji Górnego Śląska. Należy dodać, że opisywane badanie objęło chorych kolejno zgłaszających się do lekarza POZ.

U wszystkich wykonano badania biochemiczne, które wykazały znamienne niższy poziom glukozy, insuliniemii, insulinooporność i poziom cholesterolu w grupie kontrolnej w porównaniu z wynikami u osób z nadwagą bądź otyłością. Przeprowadzono też pomiary ciśnienia. Jedynie stężenie kreatyniny nie wykazało zmiennych różnic między grupami.

Wyniki badań biochemicznych i ciśnienia krwi potwierdziły znany już fakt, że wśród osób z nadwagą i/lub otyłością wzrasta liczba chorych z zaburzeniami metabolicznymi.

Zaburzenia metaboliczne, a także gospodarki węglowodanowej, lipidowej i ciśnienia krwi wiążą się z dużym ryzykiem rozwoju powikłań, nie tylko w postaci rozwoju cukrzycy, udaru oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego, ale także obniżenia codziennego komfortu życia. Z aktualnych danych epidemiologicznych wynika, że z roku na rok problem rozwoju nadwagi i otyłości wykazuje tendencję wzrostową, tak w populacji polskiej, jak i na świecie. Potwierdza to zasadność znacznych nakładów finansowych na liczne programy profilaktyczne.

Przeprowadzona analiza nie wykazała znamienych statystycznie różnic w rozkładach genotypów rs1137100 genu LEPR między osobami zdrowymi a osobami z nadwagą i z otyłością zarówno w całej grupie, jak i w przypadku kobiet oraz mężczyzn. Analiza rozkładu alleli w badanych grupach również nie wykazała istotnych różnic.

Badania nie dowiodły istotnego udziału polimorfizmu genu LEPR rs1137100 w patogenezie nadwagi i otyłości. Powstaje więc pytanie o przyczynę. W piśmiennictwie, jak wspomniane było już we wstępie publikacji, można spotkać się z różnymi doniesieniami. W większości są one zgodne z wynikami naszych badań, jednak istnieje kilka wyjątków. W patogenezie nadwagi i otyłości oprócz czynników środowiskowych udział mają również czynniki genetyczne, co wykazano w proponowanych badaniach. Problem polega na tym, że czynników genetycznych wpływających na otyłość jest wiele. Pojedynczy czynnik zwiększa ryzyko choroby stosunkowo w niewielkim stopniu, jednak gdy jest ich wiele, ryzyko istotnych schorzeń zwiększa się. Biorąc to pod uwagę, należy

stwierdzić, że w badanej populacji badany przez nas polimorfizm nie wpływa w ogóle lub w znikomym stopniu na rozwój badanego przez nas schorzenia. Trzeba jednak podkreślić, że istotną kwestią w badaniach polimorfizmów i determinowanych przez nich cech jest liczebność grupy. Być może, w liczniejszej grupie pacjentów i przy nieco zmodyfikowanym ich doborze rezultaty byłyby inne.

W genie receptora leptyny jest wiele miejsc polimorficznych. Nie można wykluczyć, że wybrany przez nas polimorfizm nie był z tego punktu widzenia najlepszy, a wybór innego polimorfizmu pozwoliłby uzyskać inne wyniki badań. Niewątpliwie jednak rola genu LEPR i jego wpływ na mechanizmy wielu zaburzeń są niezwykle istotne. Temat ten jest przedmiotem powszechnego zainteresowania i skłania do dalszego badania polimorfizmów tego genu i ich roli także w innych schorzeniach, takich jak rak piersi, jelita grubego czy niealkoholowe stłuszczenie wątroby.

WNIOSKI

1. Na podstawie wyników przedstawionych badań nie można stwierdzić, iż polimorfizm rs1137100 genu LEPR wpływa na występowanie nadwagi i otyłości w populacji zamieszkującej aglomerację Górnego Śląska.
2. Znaczenie polimorfizmu rs1137100 genu LEPR w patogenezie innych schorzeń wymaga dalszych badań w populacji polskiej.

Author's contribution

Study design –
Data collection –
Data interpretation –
Statistical analysis –
Manuscript preparation –
Literature research –

PIŚMIENNICTWO:

1. Aronne L.J. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes. Res.* 2002; 10 Suppl. 2: 105S–115S, doi: 10.1038/oby.2002.203.
2. Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 79(3): 379–384, doi: 10.1093/ajcn/79.3.379.
3. Lim S.S., Vos T., Flaxman A.D., Danaei G., Shibuya K., Adair-Rohani H., Amann M., Anderson H.R., Andrews K.G., Aryee M., Atkinson C., Bacchus L.J., Bahalim A.N., Balakrishnan K. et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380(9859): 2224–2260, doi: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8.
4. Seidell J.C., Halberstadt J. The global burden of obesity and the challenges of prevention. *Ann. Nutr. Metab.* 2015; 66 Suppl. 2: 7–12, doi: 10.1159/000375143.
5. Fogelholm M. Physical activity, fitness and fatness: relations to mortality, morbidity and disease risk factors. A systematic review. *Obes. Rev.* 2010; 11(3): 202–221, doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00653.x.
6. Nemiary D., Shim R., Mattox G., Holden K. The Relationship Between Obesity and Depression Among Adolescents. *Psychiatr. Ann.* 2012; 42(8): 305–308, doi: 10.3928/00485713-20120806-09.
7. Luppino F.S., de Wit L.M., Bouvy P.F., Stijnen T., Cuijpers P., Penninx B.W., Zitman F.G. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch. Gen. Psychiatry* 2010; 67(3): 220–229, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.
8. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact. Sheet. No. 311. June 2016 [on-line] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/JSs311/en/index.html>. [dostęp: 18.05.2017].
9. World Health Organization. Mean body mass index trends among adults, age-standardized (kg/m²). Estimates by country [on-line] <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A904?lang=en> [dostęp: 18.05.2017].
10. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372(6505): 425–432, doi: 10.1038/372425a0.
11. Considine R.V., Sinha M.K., Heiman M.L., Kriauciunas A., Stephens T.W., Nyece M.R., Ohannesian J.P., Marco C.C., McKee L.J., Bauer T.L. et al. Serum

- immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334(5): 292–295, doi: 10.1056/NEJM199602013340503.
12. Robertson S.A., Leininger G.M., Myers M.G. Jr. Molecular and neural mediators of leptin action. *Physiol. Behav.* 2008; 94(5): 637–642, doi: 10.1016/j.physbeh.2008.04.005.
 13. Thompson D.B., Ravussin E., Bennett P.H., Bogardus C. Structure and sequence variation at the human leptin receptor gene in lean and obese Pima Indians. *Hum. Mol. Genet.* 1997; 6(5): 675–679.
 14. Myers M.G. Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Recent Prog. Horm. Res.* 2004; 59: 287–304.
 15. Frühbeck G. Intracellular signalling pathways activated by leptin. *Biochem. J.* 2006; 393(Pt 1): 7–20, doi: 10.1042/BJ20051578.
 16. Park K.S., Shin H.D., Park B.L., Cheong H.S., Cho Y.M., Lee H.K., Lee J.Y., Lee J.K., Oh B., Kimm K. Polymorphisms in the leptin receptor (LEPR) – putative association with obesity and T2DM. *J. Hum. Genet.* 2006; 51(2): 85–91, doi: 10.1007/s10038-005-0327-8.
 17. Mizuta E., Kokubo Y., Yamanaka I., Miyamoto Y., Okayama A., Yoshimasa Y., Tomoike H., Morisaki H., Morisaki T. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens. Res.* 2008; 31(6): 1069–1077, doi: 10.1291/hypres.31.1069.
 18. Wu L., Sun D. Leptin Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017; 14(4): E375, doi: 10.3390/ijerph14040375.
 19. Yiannakouris N., Yannakoulia M., Melistas L., Chan J.L., Klimis-Zacas D., Mantzoros C.S. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86(9): 4434–4439, doi: 10.1210/jcem.86.9.7842.
 20. Guizar-Mendoza J.M., Amador-Licona N., Flores-Martínez S.E., López-Cardona M.G., Ahuatzin-Trémery R., Sánchez-Corona J. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *J. Hum. Hypertens.* 2005; 19(5): 341–346, doi: 10.1038/sj.jhh.1001824.
 21. Hollensted M., Ahluwalia T.S., Have C.T., Grarup N., Fonvig C.E., Nielsen T.R., Trier C., Paternoster L., Pedersen O., Holm J.C., Sørensen T.I., Hansen T. Common variants in *LEPR*, *IL6*, *AMD1*, and *NAMPT* do not associate with risk of juvenile and childhood obesity in Danes: a case-control study. *BMC Med. Genet.* 2015; 16: 105, doi: 10.1186/s12881-015-0253-3.
 22. OMIM Entry 601007 LEPTIN RECEPTOR; LEPR [on-line] <https://www.omim.org/entry/601007> [dostęp: 18.05.2017].
 23. Tabassum R., Mahendran Y., Dwivedi O.P., Chauhan G., Ghosh S., Marwaha R.K., Tandon N., Bharadwaj D. Common variants of *IL6*, *LEPR*, and *PBEF1* are associated with obesity in Indian children. *Diabetes* 2012; 61(3): 626–631, doi: 10.2337/db11-1501.
 24. Mammès O., Aubert R., Betoulle D., Péan F., Herbeth B., Visvikis S., Siest G., Fumeron F. LEPR gene polymorphisms: associations with overweight, fat mass and response to diet in women. *Eur. J. Clin. Invest.* 2001; 31(5): 398–404.
 25. Shi H., Shu H., Huang C., Gong J., Yang Y., Liu R., Yang Y., Liu P. Association of LEPR K109R polymorphisms with cancer risk: a systematic review and pooled analysis. *J. BUON* 2014; 19(3): 847–854.
 26. Zain S.M., Mohamed Z., Mahadeva S., Cheah P.L., Rampal S., Chin K.F., Mahfudz A.S., Basu R.C., Tan H.L., Mohamed R. Impact of leptin receptor gene variants on risk of non-alcoholic fatty liver disease and its interaction with adiponutrin gene. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 28(5): 873–879, doi: 10.1111/jgh.12104.
 27. Saukko M., Kesäniemi Y.A., Ukkola O. Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2010; 8(5): 425–430, doi: 10.1089/met.2010.0004.
 28. Lin D.W., FitzGerald L.M., Fu R., Kwon E.M., Zheng S.L., Kolb S., Wiklund F., Stattin P., Isaacs W.B., Xu J., Ostrander E.A., Feng Z., Grönberg H., Stanford J.L. Genetic Variants in the *LEPR*, *CRY1*, *RNASEL*, *IL4*, and *ARVCF* Genes Are Prognostic Markers of Prostate Cancer-Specific Mortality. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011; 20(9): 1928–1936, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0236.
 29. Smolková B., Bonassi S., Buociková V., Dušinská M., Horská A., Kuba D., Džupinková Z., Rašlová K., Gašparovič J., Sliž I., Ceppi M., Vohnout B., Wsólková L., Volkovová K. Genetic determinants of quantitative traits associated with cardiovascular disease risk. *Mutat. Res.* 2015; 778: 18–25, doi: 10.1016/j.mrfmmm.2015.05.005.
 30. Suazo J., Pardo R., Castillo S., Martín L.M., Rojas F., Santos J.L., Rotter K., Solar M., Tapia E. Family-based association study between SLC2A1, HK1, and LEPR polymorphisms with myelomeningocele in Chile. *Reprod. Sci.* 2013; 20(10): 1207–1214, doi: 10.1177/1933719113477489.
 31. Davidson C.M., Northrup H., King T.M., Fletcher J.M., Townsend I., Tyerman G.H., Au K.S. Genes in glucose metabolism and association with spina bifida. *Reprod. Sci.* 2008; 15(1): 51–58, doi: 10.1177/1933719107309590.
 32. Fong F.M., Sahemey M.K., Hamed G., Eytayo R., Yates D., Kuan V., Thangaratnam S., Walton R.T. Maternal genotype and severe preeclampsia: A HuGE review. *Am. J. Epidemiol.* 2014; 180(4): 335–345, doi: 10.1093/aje/kwu151.
 33. 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. et al. Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell* 1995; 83(7): 1263–1271.
 34. Furusawa T., Naka I., Yamauchi T., Natsuhara K., Kimura R., Nakazawa M., Ishida T., Inaoka T., Matsumura Y., Ataka Y., Nishida N. et al. The Q223R polymorphism in LEPR is associated with obesity in Pacific Islanders. *Hum. Genet.* 2010; 127(3): 287–294, doi: 10.1007/s00439-009-0768-9.