

# Polimorfismos g-2548a en el gen de leptina y q223r en el gen del receptor de leptina: una revisión de su relación con el sobrepeso y la obesidad

*Polymorphisms g-2548a in the leptin gene and q223r in the leptin receptor gene: a review of their relationship with overweight and obesity*

Edna R. Calderón Vega\*<sup>1</sup>, Sergio Melgar<sup>1</sup>, Isela Parra<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala;  
<sup>2</sup>Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias Químico Biológicas,  
Universidad Autónoma de Guerrero, México

\*Autor al que se dirige la correspondencia: [ednaruthcalderonvega@gmail.com](mailto:ednaruthcalderonvega@gmail.com)\*

Recibido: 19 de noviembre 2020 / Revisión: 21 de abril 2023 / Aceptado: 16 de junio 2023

## Resumen

La obesidad es una enfermedad multifactorial determinada por interrelaciones complejas entre los genes con el medio ambiente y la forma de vida humana. Su prevalencia se relaciona con un mayor riesgo de muerte y con enfermedades crónicas. Los esfuerzos para reducir la obesidad no han tenido éxito, seguir investigando sobre los puntos de vista pertinentes a este tema es importante. La leptina es una proteína con una función endocrina fundamental en el control del hambre y el metabolismo energético. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) para esta proteína, así como en su receptor, se han estudiado en relación con aumentos en el peso corporal, indicadores de obesidad y disfunción metabólica. Sin embargo, muchos estudios han sido variables en sus resultados. El artículo que se presenta es una revisión narrativa con el propósito de investigar la relación de variantes genéticas comunes como SNP LEP G-2548A y LEPR Q223R con obesidad y disfunciones metabólicas. Se utilizaron las siguientes palabras claves: leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), obesidad, sobrepeso, índice de masa corporal (IMC), polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), genética de la obesidad, síndrome metabólico (MeSH) durante las búsquedas en NCBI, PubMed, Google Scholar y Sciencedirect (Elsevier). Fueron 28 estudios pertinentes al tema que cumplieron con los criterios de inclusión, de un total de 101 artículos revisados. Hubo cuatro estudios con asociaciones significativas, siete estudios con ninguna y siete estudios con conclusiones indefinidas, lo que implica que la asociación de LEP y LEPR con obesidad/sobrepeso y sus fenotipos asociados aún no es concluyente, por lo que es pertinente continuar estudiando esta relación.

**Palabras clave:** leptina (LEP), receptor de leptina (LEPR), obesidad, índice de obesidad, polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), genética de la obesidad, síndrome metabólico

## Abstract

Obesity is a complex disease determined by interactions between genes with the environment and human lifestyle. Its prevalence is associated with an increased risk of death and chronic diseases. Efforts to reduce obesity have not been successful, so research on the insights relevant to this topic is important. Leptin is a protein with a critical endocrine function in appetite control and energy metabolism. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) for this protein, as well as in its receptor, have been studied in relation to increases in body weight, indicators of obesity, and metabolic dysfunction. However, many studies have been variable in their results. The article presented is a narrative review with the purpose of investigating the relationship of common genetic variants such as SNP LEP G-2548A and LEPR Q223R with obesity and metabolic dysfunction. The following keywords were used: leptin (LEP), leptin receptor (LEPR), obesity, overweight, body mass index (BMI), single nucleotide polymorphisms (SNP), obesity genetics, metabolic syndrome (MeSH) during searches in NCBI, PubMed, Google Scholar and Sciencedirect (Elsevier). There were 28 studies relevant to the topic that met the inclusion criteria, out of a total of 101 articles reviewed. There were four studies with significant associations, seven studies with none and seven studies with undefined conclusions, which implies that the association of LEP and LEPR with obesity/overweight and its associated phenotypes is still inconclusive, so it is pertinent to continue studying this relationship.

**Keywords:** leptin (LEP), leptin receptor (LEPR), obesity, obesity index, single nucleotide polymorphism (SNP), obesity genetics, metabolic syndrome



## Introducción

La obesidad se ha situado en la actualidad como uno de los problemas prioritarios de salud a nivel mundial. Al menos la mitad de la población de casi todos los países de América Latina están afectados por la obesidad y sobrepeso (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO], 2016). Por su alarmante incremento en las últimas décadas y su difusión a lo largo del planeta, se ha considerado a la obesidad como una pandemia reciente, de tipo no infecciosa o contagiosa (Sánchez Muniz, 2016). Su presencia en una persona representa un factor de riesgo para padecer enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), principalmente diabetes, dislipidemias, enfermedad vascular cerebral y cardiovascular (ECV), cáncer, enfermedades respiratorias crónicas y potencialmente fallecer por sus complicaciones (Garcés et al., 2016; Jaramillo-Jaramillo et al., 2017; National Center for Health Statistics [NCHS], s.f.; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021). De acuerdo con Jaramillo-Jaramillo y colaboradores (2017), estas patologías se ven incrementadas considerablemente en una persona con obesidad. Por lo tanto, todo esto constituye un compromiso en la calidad de vida y una carga de gastos en salud, que afectan en lo económico social para el mundo en general.

De acuerdo con la OMS (2021), la obesidad cada día está más presente en países de bajos y medios ingresos, principalmente en las áreas urbanas. En este sentido, es interesante destacar sobre el término “*Globesity*” o *Globesidad*, que fue empleado por OMS desde el 2001, para denominar el progresivo aumento que la obesidad ha experimentado en el último medio siglo en los países desarrollados y cuyo comportamiento hacia los países en vías de desarrollo ha sido inevitable (Sánchez Muniz, 2016, pp. 6). Esto quiere decir que, si antes se consideraba a la obesidad y el sobrepeso como especialmente prevalentes en países con ingresos altos, esto también ha cambiado. Con el correr del 2020, conforme se fue instalando la pandemia de SARS-CoV-2 (Covid-19), las personas con obesidad fueron afectadas desproporcionadamente en comparación con las personas no obesas. A la fecha, resulta que la obesidad también agrava los problemas provocados por este virus siendo factor de riesgo de morbi-mortalidad (OMS, 2021).

Por su parte, el tejido adiposo desempeña un papel activo en los sistemas regulatorios del peso corporal. Por ejemplo, el adipocito puede funcionar

como una célula endocrina segregando una variedad de reguladores como la leptina (*LEP*), conocida como proteína ob (de obesidad); es una hormona peptídica que constituye una señal neuronal circulante que influye sobre el apetito y además regula el gasto energético. Dentro de estos mecanismos, *LEP* se secreta en proporción al tamaño de las reservas de grasa, es decir, su concentración se incrementa con el aumento de peso y de esta manera, actúa sobre el cerebro con el fin de regular el consumo de alimentos mediante el control del apetito (saciedad) y así mismo ejerciendo regulación metabólica del gasto de energía (Stenvinkel et al., 2016).

Desde hace más de dos décadas, se sabe que las mutaciones en *LEP* (que provocan una menor producción) o de *LEPR* (una menor función) derivan en un aumento del apetito, del consumo de alimentos (hiperfagia) y en obesidad patológica, lo que subraya la importancia de la señalización del sistema leptina de la saciedad en el cerebro. Su efecto hormonal estimula el “lipostato hipotalámico”, ejerciendo control en la regulación del peso corporal en los humanos. Los genes de *LEP* y *LEPR* han sido investigados en múltiples estudios, sobre los efectos de los polimorfismos comunes en estos y el impacto que puedan ejercer en la fisiopatología de la obesidad y fenotipos relacionados con el peso (Garcés et al., 2016). El polimorfismo de *LEP* más persistente e influyente relacionado con la obesidad es el *LEP G-2548A (rs7799039)* y para *LEPR*, entre los tres polimorfismos que son más estudiados están: *Lys109Arg*, *Lys656A* y *Gln223Arg*, siendo este último el más estudiado (Albuquerque et al., 2017).

Dada la relevancia de la molécula de leptina y sus variantes genéticas en relación con la obesidad mórbida, y considerando la variabilidad y cierta inconsistencia en los resultados de diversos estudios, así como la relativa escasez de publicaciones a nivel mundial y particularmente en el contexto latinoamericano, esta revisión narrativa se enfoca en artículos recientes sobre este tema. El objetivo es investigar la asociación de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R* con fenotipos asociados a la obesidad y el sobrepeso, incluyendo el índice de masa corporal (IMC), indicadores antropométricos y bioquímico-metabólicos. De esta manera, se busca contribuir a la comprensión de esta asociación de factores tal como se describe en la literatura existente.

Esta revisión de literatura se inició en noviembre de 2019 y durante 2020 a 2022 (con interrupciones relativas, debido a la pandemia de Covid-19. Para la ad-

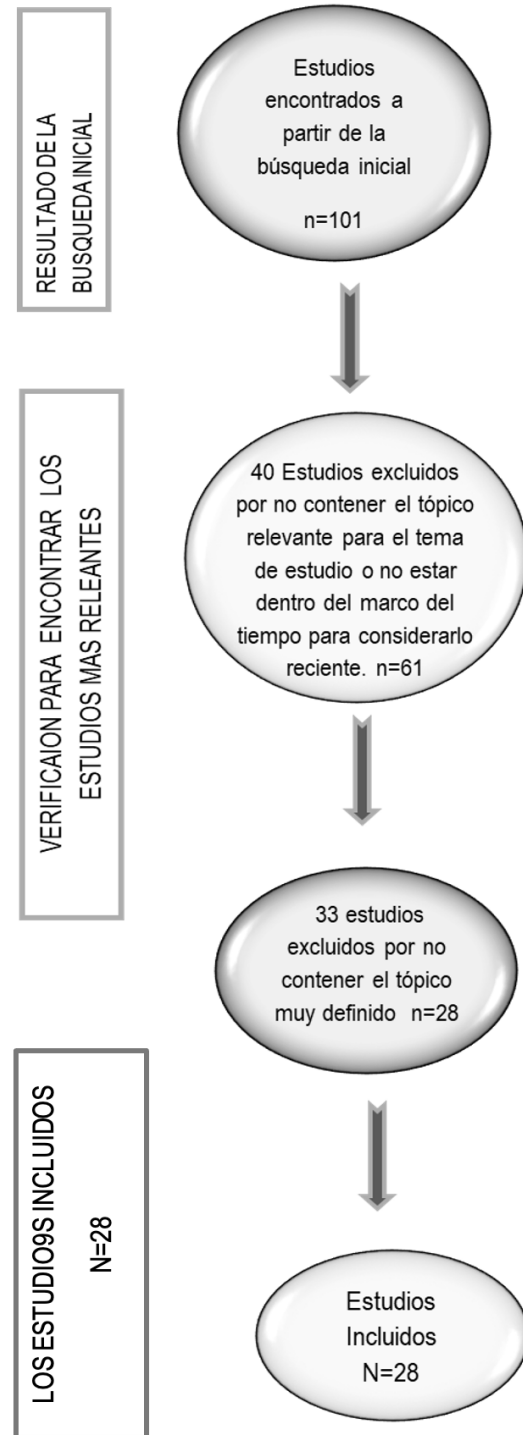
quisición de evidencia, se utilizaron las palabras clave: LEP (leptina), LEPR (receptor de leptina), IMC, obesidad, sobrepeso, polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), genética de la obesidad, síndrome metabólico (títulos MeSH). Las búsquedas se realizaron en las bases de datos científicas en español e inglés: PubMed, NCBI, Sciencedirect (Elsevier), Google Scholar, para identificar estudios calificados con un rango comprendido entre 2016 a la fecha. El patrón o estrategia utilizados para explorar las bases de datos consistió en colocar en el campo de búsqueda las palabras clave, verificación que estas existieran en términos MeSH, luego agregarlos al buscador y el algoritmo coloca automáticamente los operadores booleanos respectivos. Posteriormente se colocaron filtros para afinar la búsqueda y obtener los resultados, con los cuales se realizó de forma individual la presente revisión.

Las características que se tomaron para ser considerados como selección para la inclusión de los artículos fueron: (1) Relevancia para el tema principal de la revisión. Los estudios debían contener los SNP comunes de interés de LEP y LEPR, así como con fenotipos o resultados relacionados con la obesidad, como indicadores bioquímico-metabólicos (glicemia, lípidos séricos), antropométricos (IMC, circunferencia cintura/cadera, peso), adiposidad (porcentaje de grasa corporal, Índice cintura-cadera); (2) Coincidencia con el marco de tiempo delimitado. Tomando en cuenta que la revisión de artículos inició a finales del 2019, se tomó como base a partir del 2016 para contar como información más reciente; y (3) Originalidad de los artículos. No se incluyeron artículos sobre animales o microbiológicos o que no cumplieran con los criterios inclusivos. Se seleccionaron 101 artículos para revisar, de los cuales 28 estudios fueron relevantes para el tema, con cumplimiento más cercano a los criterios de inclusión.

En la Figura 1 presenta un diagrama de flujo, que muestra cómo se seleccionaron e incluyeron los estudios en la revisión. Así mismo en la Tabla 1 (Materiales complementarios), se detallan los resultados con base a estos criterios como los más necesarios a resaltar. Se encontraron catorce estudios descritos con asociación significativa, en siete estudios no se encontraron asociación y siete concluyen de forma indefinida, lo que sugiere que la asociación de LEP y LEPR con obesidad/sobrepeso y sus fenotipos relacionados, aun no es concluyente, necesitando más estudios uniformes.

**Figura 1**

*Diagrama de flujo que muestra el proceso de selección e inclusión de estudios en la revisión*



## Contenido

### Contexto epidemiológico de la obesidad

La obesidad como estado mórbido, ha emergido como un dilema de salud pública crucial en prácticamente todas las regiones del mundo; su alarmante aumento en las últimas décadas, la ha convertido en una pandemia por su amplia distribución y prevalencia. El aumento desproporcionado de adiposidad puede constituir un factor de riesgo relevante de padecer ECNT. Así mismo, las ECNT causan la defunción de 41 millones de personas cada año por sus complicaciones, lo que equivale al 71% de las muertes que se producen en el mundo (OMS, 2021). Independientemente de su desenlace, todo esto también repercute en la disminución de la calidad de vida, sumado a los gastos en salud que producen. Según la literatura, al parecer, las causas principales de este aumento pueden explicarse desde su origen genético, ambiental y conductual, donde la ingesta excesiva o descontrolada de alimentos hipercalóricos (con amplia disponibilidad hoy en día), el estrés y sedentarismo, que derivan del ritmo de vida cotidiano, establecen un mal equilibrio entre el gasto energético y la ingestión alimentaria (Rana et al., 2021). Estos factores, principalmente el ambiente y la conducta alimentaria, reflejan la complejidad de esta patología, cuyas interacciones a lo largo del tiempo la colocan como una enfermedad crónica. No obstante, así como su establecimiento es paulatino, así también su dificultad para revertirla, al menos en el corto o mediano plazo.

Partiendo del vínculo existente entre el aumento de adiposidad y anomalías metabólicas graves y sus consecuencias, algunas personas más que otras, tienen mayor tendencia a desarrollar formas severas de obesidad, a pesar de su exposición a los mismos factores (Dagdan et al., 2018; Sherling et al., 2017). Esto puede deberse a un grado diferente de susceptibilidad, que también puede explicarse por la predisposición genética del individuo (Gómez-Landeros et al., 2019; Jaramillo-Jaramillo, 2017). La comprensión de la maquinaria biomolecular implicada en el aumento de peso, permite el entendimiento de este vínculo. En la actualidad se han hecho grandes avances en la identificación de componentes del sistema homeostático que regula el peso corporal, incluidos varios de los genes responsables de la obesidad animal y humana (Mozaffarian, 2016).

La OMS (2021) da un enfoque sistemático de la obesidad y sobrepeso definiéndoles como un exceso y

acumulación de grasa corporal anormal, que puede ser dañino para la salud. Los parámetros contemplados, para sobrepeso equivalen a tener un índice de masa corporal (IMC) mayor que 25 kg/m<sup>2</sup> pero menor que 30 kg/m<sup>2</sup>. Por su parte, la obesidad equivale a un IMC mayor o igual que 30 kg/m<sup>2</sup> pero menor que 40 kg/m<sup>2</sup> y la obesidad grave comprende a un IMC mayor o igual que 40 kg/m<sup>2</sup> (Ceballos-Macías et al., 2018 National Heart, Lung, and Blood Institute, s.f.). Desde la perspectiva bioquímica, la obesidad surge de un desorden en los sistemas reguladores de la masa corporal, cuya causa elemental es un desequilibrio energético-metabólico entre calorías consumidas y gastadas, que se traduce en un exceso del depósito de grasa corporal (Garcés et al., 2016). Esta acumulación de exceso de grasa parece establecerse desde los mismos orígenes del hombre, cuando las sociedades primitivas para su sobrevivencia diaria demandaban una actividad física intensa y la disponibilidad de alimento era de forma intermitente. De esta manera, el almacenamiento de un excedente de energía calórica en forma de grasa, era fundamental y la tendencia genética que la favorecía tenía un valor de sobrevivencia (Malo-Serrano et al., 2017). A lo largo de la historia de la humanidad, conforme las sociedades fueron desarrollándose, el estilo de vida fue cambiando, más no necesariamente la tendencia genética ahorradora de calorías. El comportamiento epidemiológico obesogénico, juntamente con ENCT asociadas, han ido radicalmente al alza desde la última mitad del siglo pasado (Espinosa-Arreola et al., 2019).

### Contexto Fisiológico y Bioquímico de la obesidad y papel de la leptina

Cuando la ingesta de calorías supera el gasto energético-metabólico, ocurre el desbalance entre el aumento de la energía y un bajo gasto energético, lo cual, si es recurrente se asocia con el aumento de la adiposidad (ganancia de peso). Dado que la obesidad es una condición heterogénea multifactorial, la obesidad poligénica describe al modelo que explica el mecanismo subyacente a este desequilibrio, e involucra una interacción compleja de factores bioquímicos, neurológicos y ambientales, como principales contribuciones a explicar ese origen multifactorial (Irecta Nájera & Álvarez Gordillo, 2016). El estudio de este modelo poligénico permite la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados en la condición obesogénica como los genes, las expresiones genéticas,

las relaciones entre hormonas y proteínas, así como la interacción con el medio ambiente. La regulación del apetito, gasto energético y peso corporal, incluye sistemas que ajustan a estos con el consumo de alimentos, mediante señalización para ejercer dicha regulación (Espinosa-Arreola et al., 2019).

Para el organismo, mantener el peso corporal equilibrado se logra a través de vías bioquímicas, mediante neuropéptidos y otras moléculas, que a su vez son controladas por otros factores. Estas regulan la saciedad y sensación de apetito, a través de receptores y mecanismos de señalización, que controlan el uso metabólico de los macronutrientes energéticos y el aumento de los depósitos grasos (Martins et al., 2018). También está claro que el tejido adiposo es hormonalmente activo, produciendo hormonas conocidas como adipocinas, tales como la LEP, ghrelina, adiponectina y la resistina, factores de crecimiento y citosinas proinflamatorias, que en conjunto pueden alterar el equilibrio energético. La hormona LEP, es un elemento fisiológico clave, que actúa sobre las células nerviosas del cerebro para regular el apetito (ingesta de alimentos) y consecuentemente el peso (Leońska-Duniec et al., 2018). Este es un péptido de influencia molecular importante en la obesidad.

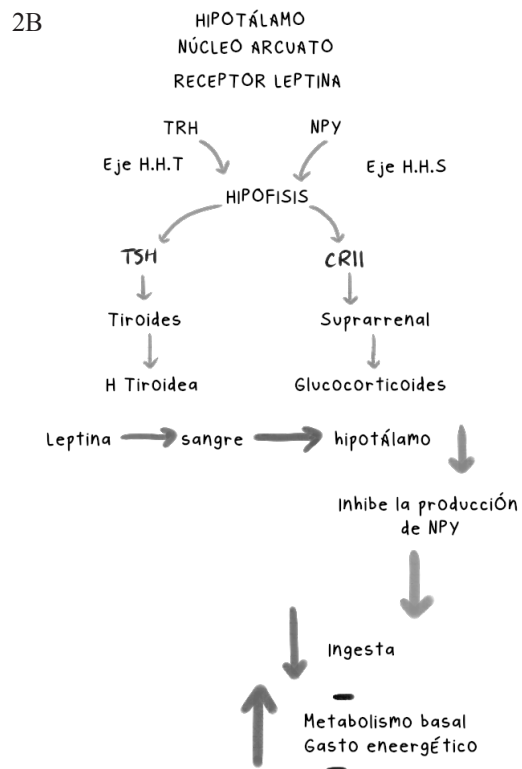
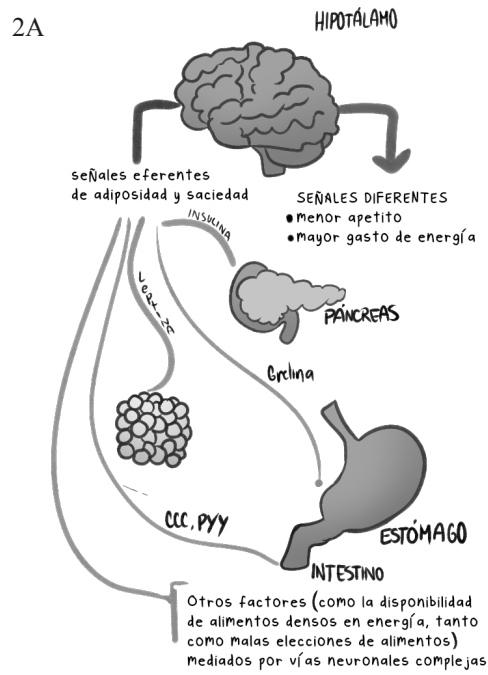
Los aspectos bioquímicos y moleculares de la LEP, así como de sus sistemas de señalización intracelular tienen acción fundamental en regular el apetito y el equilibrio energético y han sido revisados en estudios diversos (Rana et al., 2021; Xu et al., 2018). El principal mecanismo de LEP es actuar sobre el sistema nervioso para regular el consumo de alimentos mediante el control del apetito y por otro lado, ejerce regulación metabólica del gasto energético; sus efectos están mediados por su unión a los receptores en el hipotálamo (en el núcleo arqueado) y del receptor de Melanocortina (Leońska-Duniec et al., 2017). Se

ha demostrado en estudios experimentales con ratones deficientes (ob/ob), que LEP controla la saciedad, presentando hiperfagia (Quiroga-de Michelena, 2017).

El nombre leptina, proviene del vocablo griego “*leptos*” (delgado), es una adiponectina de 16kDa, que fue clonada e identificada en 1995 (García-Torres et al., 2017). Es un péptido-hormona de 167 aminoácidos, sintetizada en los adipocitos, en el tejido adiposo blanco (TAB). Como hormona, se elabora y secreta en proporción al tamaño de las reservas de grasa, actuando sobre el cerebro para regular la ingesta de alimentos y el gasto de energía. Tiene una estructura proteica terciaria, similar a la de citoquinas de cadena larga helicoidal, como el factor inhibidor de la leucemia e interleucina-6 (Garavito et al., 2020). El gen de LEP fue descubierto inicialmente en estudios con ratones obesos (de allí que se le llama gen ob). Se encuentra ubicado en el cromosoma 7, en la región q.31.3 (cromosoma 7q31.3) y su cadena de ADN posee más de 15,000 pares de bases. Este gen ob, contiene tres exones y dos intrones, los cuales codifican una proteína madura, que incluyen un péptido señal de 21 amino ácidos (Albuquerque et al., 2017).

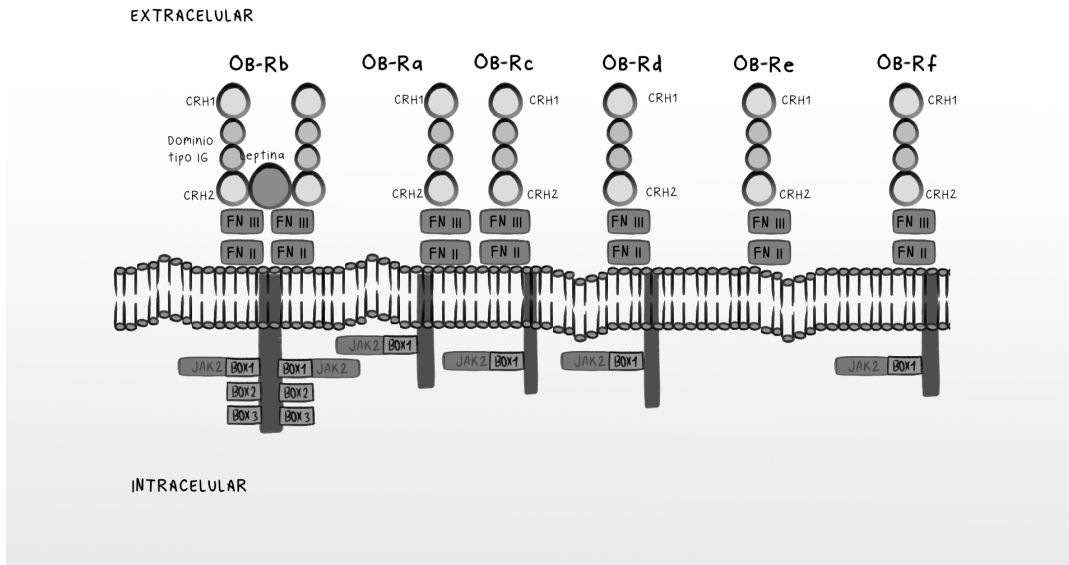
La *resistencia a la leptina*, es la capacidad disminuida de LEP para regular el apetito y la ganancia de peso, que puede conducir a fenotipos relacionados con la obesidad (saciedad anormal, tasa metabólica disminuida, alimentación hedónica, etc.). Los defectos metabólicos identificados de esta adipocina, por ejemplo, en el transporte a través de la barrera hematoencefálica, en la señalización de LEPR y en las vías neuronales de regulación para la homeostasis de la energía, son algunos de los mecanismos implicados en la resistencia a LEP (Daghestani et al., 2019). En las Figuras 2A, 2B y 3 se muestra el esquema de la señalización de la leptina, así como los polimorfismos más comunes de LEP y LEPR.

Figura 2



**Figura 3**

*Estructura de la leptina y de sus receptores y mecanismos de señal intracelular de la leptina*



*Nota.* En la figura se ilustran las seis isoformas del receptor de leptina (Ob). El dominio extracelular es similar entre las isoformas. CHR1 y CHR2: Dominios de unión a citoquinas. FN II: Dominio tipo II de fibronectina. FN III: Dominio tipo III de fibronectina y de unión a inmunoglobulina. El dominio intracelular varía entre las isoformas. Isoforma b contiene las 3 cajas (BOX1, BOX2, BOX3) que son las que pueden desencadenar fosforilación de las moléculas JAK, que activadas pueden activar los residuos de tirosina del receptor y activar las moléculas STAT para continuar la señalización.

### Mecanismos moleculares y Vía de señalización de LEP y LEPR

El gen del LEPR fue identificado y clonado en el plexo coroideo, en el sistema ventricular encefálico. En los ratones db/db se encuentra mutado, los cuales poseen el mismo fenotipo del ratón ob/ob, es decir, una variación de este (son una fenocopia), con la diferencia de que estos últimos, son insensibles por completo a la infusión con leptina de origen exógeno a nivel experimental (Nappo et al., 2017). LEPR pertenece a la familia de receptores de citoquinas tipo 1 y codifica seis isoformas distintas, denominadas alfabéticamente LEPRa a LEPRf; se originan por corte y empalme (*Splicing*) alternativo del ARNm original. Tienen en común un dominio extracelular y otro de transmembrana, mientras que el dominio intracelular es variable entre las seis isoformas. Esto representa una caracterís-

tica para cada una de ellas, de tal manera que existen las isoformas cortas LEPRa, LEPRc, LEPRd, LEPRf, así como una larga o LEPRb y una forma soluble o LEPRE. Estas últimas pueden detectarse en la circulación sistémica (Daghestani et al., 2019). El receptor LEPR (OBR) utiliza la vía de señalización JAK/STAT3 donde ejerce su función neuroendocrina en el núcleo arcuato (Urrego et al., 2016).

En personas con obesidad y en pacientes con DM, los niveles de LEP se encuentran elevados, como consecuencia de la resistencia a esta hormona de estos pacientes. Se ha confirmado que varias mutaciones en LEP están asociadas con la obesidad monogénica no sindrómica (Sánchez et al., 2016). En cuanto a la acción en el hipotálamo, LEP se une a LEPR, el receptor se dimeriza activando a las quinasas JAK2, posibilitando su propia fosforilación y la de residuos de tirosina en LEPR. Este proceso bioquímico activa la transcripción

de factores de transcripción del tipo STAT3 que a continuación se dimerizan y se translocan hasta el núcleo (Daghestani et al., 2019).

Dentro del contexto genético de la obesidad, a lo largo de las últimas tres o cuatro décadas, mediante diversos estudios, se ha logrado identificar las variantes genéticas de mayor impacto en el incremento del riesgo de obesidad. Desde el descubrimiento de la leptina en 1994, se han realizado múltiples estudios para investigar la correlación de los polimorfismos de LEP y LEPR, con el desarrollo de obesidad y de factores de riesgo de padecer complicaciones metabólicas, por ejemplo intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemia, entre otras (Nappo et al., 2017).

De acuerdo con la literatura, un aproximado al 5% de los casos de obesidad severa, es causado por la llamada obesidad monogénica -no sindrómica-. Su investigación resulta muy importante, ya que permite identificar genes que se heredan de forma mendeliana, determinando formas extremas y raras de obesidad (Albuquerque et al., 2017).

Este comportamiento está controlado por un sistema complejo, que está formado por dos tipos de neuronas en el núcleo arqueado del hipotálamo. Estas neuronas secretan el Neuropeptido Y (NPY) y el péptido relacionado a Agouti (AgRP) (hormona estimulante de los alfa melanocitos), que a su vez, se originan de la "proopiomelanocortina" (POMC) (Quiroga-de Michelena, 2017). La función de las neuronas del núcleo arcuato está controlada por diversas hormonas como leptina, insulina, ghrelina, polipéptido YY (PYY), glucocorticoides, adrenocorticotrofina y la hormona liberadora de corticotrofina, así como los sistemas neurotransmisores del cerebro serotoninérgico, dopaminérgico, adrenérgico y "GABAérgico" (García-Torres et al., 2017; Xu et al., 2018).

En el núcleo arqueado (ARC), LEP se une a LEPR en las neuronas que expresan POMC y estimula su transcripción. La POMC es un polipéptido precursor de 241 aminoácidos y se escinde para producir múltiples hormonas peptídicas, incluida la hormona estimulante de los melanocitos  $\alpha$  ( $\alpha$ -MSH) y el Neuropeptido anorexigénico predominante del neurocircuito ARC-PVN (núcleo paraventricular). La  $\alpha$ -MSH se une al receptor de melanocortina-4 (MC4R). Los roedores que carecen de POMC o MC4R se vuelven extremadamente obesos. La interrupción de este circuito en humanos da como resultado una obesidad severa de inicio temprano, como en individuos con variantes

genéticas en POMC, prohormona convertasa 1 (PC1), enzima involucrada en el procesamiento de POMC y el MC4R (van der Klaauw, 2018; Xu et al., 2018).

## Polimorfismos de LEP y LEPR

Un polimorfismo se entiende como la variación en la secuencia de nuestro código genético (ADN) y que aparecen en la población con una frecuencia mayor al 1%; mientras que una mutación se refiere a cualquier cambio en la secuencia de nucleótidos u ordenación del ADN, que se detectan al comparar la secuencia de un gen determinado y que presenta frecuencias inferiores a las descritas para los polimorfismos. Algunas mutaciones genéticas raras y únicas pueden causar obesidad en humanos (de Faria et al., 2017; Garcés et al., 2016). El genotipo, además de los factores ambientales, puede explicar un porcentaje importante de la variación del IMC, cuando también explica una modificación de la ingesta de alimentos y el gasto energético (García-Solís et al., 2016)

Se ha documentado que para el caso de LEP, las mutaciones en el gen codificante causan una menor producción, y en el caso de LEPR causa una menor función. Esto resulta en una hiperfagia (aumento del apetito y consumo de alimentos) y por lo tanto, en una obesidad patológica (Gajewska et al., 2016; Jaramillo-Jaramillo et al., 2017; Mărginean, Mărginean, Voicăzan et al., 2016). También es importante mencionar los polimorfismos que se conocen en los dos genes estudiados en la presente revisión, su localización en el gen y el probable papel funcional de los polimorfismos que se analizan.

LEP *G-2548A (rs7799039)* consiste en un polimorfismo (mutación) de un solo nucleótido (SNP), que tiene una sustitución de G (guanina) por A (adenina) en el nucleótido (nt) - 2548, corriente arriba del sitio de inicio ATG, correspondiente a la zona promotora del gen LEP (Garcés et al., 2016). En cuanto al SNP del gen LEPR *Q223R A>G (A668G) (dbSNP: rs1137101)*, ocurre como resultado de una sustitución no conservadora de A por G en el exón 6 en nt 668 desde el codón de inicio, dando como resultado un cambio de aminoácidos glutamina a arginina. Esta variante funcional reduce la unión a leptina y por lo tanto, altera su señalización y probablemente puede afectar la respuesta a la restricción energética (Gajewska et al., 2016). Los estudios en varias poblaciones con medidas de obesidad han replicado la asociación con *Q223R* SNP con el alelo variante G que confiere un mayor riesgo



(Illangasekera et al., 2020). Las variantes génicas de LEP y LEPR podrían ejercer un papel importante en la patogénesis de afecciones como la diabetes tipo 2 y la obesidad, que se debe seguir investigando (Bains et al., 2020).

Por otro lado, se ha demostrado la relación de los SNP en LEP y LEPR con marcadores y fenotipos metabólicos de la obesidad, por ejemplo, algunos alelos han sido asociados con el aumento de adiposidad y el IMC (García-Solís, 2016; Ghalandari, et al., 2016). A este respecto, los estudios han sugerido que *SNP rs7799039 LEP (-2548G>A)* y *rs1137101 LEPR (Gln223Arg)*, están presentes en fenotipos como adiposidad, aumento del índice de masa corporal, ganancia exagerada de peso, hiperleptinemia o predisposición a la resistencia a la leptina y síndrome metabólico, en diferentes poblaciones del mundo (Aris et al., 2016; Dagdan et al., 2018; Rana et al., 2021; Rodríguez-Arroyo et al., 2016). De esta manera, diversos estudios concluyen en que, el polimorfismo de leptina más persistente e influyente relacionado con la obesidad, es el *G-2548A*.

El papel que juegan los adipocitos en la homeostasis de la energía corporal, sensibilidad a la insulina, metabolismo de carbohidratos y lípidos, ha sido reconocido cada vez más a partir de última década del siglo pasado (López-Rodríguez et al., 2020). Dentro de la producción endocrina adipocitaria, LEP tiene la acción principal de actuar como “señal de saciedad”. La expresión génica de LEP está regulada por la ingesta de alimentos, el estado energético, hormonas y el estado inflamatorio, lo cual afecta al metabolismo, estimulando la oxidación de los ácidos grasos y disminuyendo la lipogénesis y, por ende, el depósito ectópico de grasa (adiposidad), en tejidos como hígado y/o músculo (García-Torres, 2017).

La relevancia genética de esta hormona en la obesidad también ha sido explicada por otros autores, sobre el hecho de observar cómo niños que son adoptados, suelen exhibir un peso corporal que se correlaciona, más bien con el de los padres biológicos, que con el de los padres adoptivos (Albuquerque et al., 2017; Mărginean, Mărginean, Iancu et al., 2016). Otros estudios más recientes (Marcos-Pasero et al., 2020), señalan que, algunas mutaciones genéticas raras también pueden causar obesidad mórbida en humanos. En el caso del gen de LEP lo hacen disminuyendo su producción, y en LEPR disminuyendo su función. De nuevo se resalta la importancia génica de esta hormona en la regulación del peso corporal, y por lo tanto en la obesidad. En el caso de la obesidad monogénica, la

mayoría de los genes implicados están relacionados con el sistema o vía leptina-melanocortina (POMC). Los polimorfismos en genes que involucran esta vía parecen estar asociados con la relación obesidad-alteraciones cardiometabólicas (Manriquez et al., 2018).

Las mutaciones asociadas a POMC y prohormona convertasal en la vía de señalización hipotalámica LEP-melanocortina, de regulación de la homeostasis energética, han sido estudiadas en diversas poblaciones para explicar la susceptibilidad genética a la obesidad como variantes asociadas con la ingesta dietética (Martins et al., 2018), con diabetes tipo 2 (Meshkani et al., 2016), con riesgo cardiometabólico (Khodarahmi, 2020) e incluso cáncer de mama (Andò et al., 2019).

### Resumen narrativo de los resultados de los estudios revisados sobre SNP de LEP/LEPR, su relación con obesidad y factores de salud asociados

El resumen de los artículos revisados se representa en la Tabla 1 (Materiales complementarios), para mostrar de forma gráfica los datos más relevantes de cada artículo (autor, año, país o población, muestra, resultados/conclusiones), de acuerdo con los criterios más importantes de resaltar.

Posterior a la identificación y caracterización molecular de LEP y de su receptor, como ya se mencionó anteriormente, el tejido adiposo, en su papel como emisor de señales eferentes, mediante péptido, comenzó a acaparar atención de investigadores desde la segunda mitad del siglo pasado. No obstante, según García-Torres y colaboradores (2017), si bien LEP no fue la primera adipocina descrita, posteriormente a la identificación de su receptor (entre 1995 y 1996), a la fecha actual, es la adipocina “mejor estudiada”.

Muy recientemente, Costa y colaboradores (2022), realizaron una revisión de literatura integradora, para recopilar información que demuestre la relación entre la presencia de polimorfismos genéticos asociados a leptina, y el desarrollo de obesidad. Los resultados obtenidos indicaron una asociación entre la presencia de variantes génicas y cambios en los procesos de síntesis de LEP y su unión a sus receptores, implicándola en procesos metabólicos que pueden favorecer la obesidad.

Pereira y colaboradores (2022), revisó la vía del receptor hipotalámico MC4R de melanocortina y del receptor proopiomelanocortina (POMC), indicando que

estas, junto con la producción de hormonas del equilibrio energético como la leptina, siguen ejerciendo los mecanismos integrales en el control de la ingesta de alimentos y del peso corporal. Los cambios en esta vía, por lo tanto, pueden resultar en alteraciones genéticas como mutaciones y los polimorfismos asociados a estas proteínas, y pueden generar variaciones en la regulación metabólica del apetito y la saciedad. Esto infiere en el desarrollo de obesidad de inicio temprano y resalta el papel multifacético de la leptina, como una adipocina clave dentro de los mecanismos implícitos en el control del peso corporal. La alteración de sus vínculos fisiológicos, sigue siendo modelos importantes en el estudio de factores determinantes para el desarrollo de la obesidad.

En el estudio de Khaki-Khatibi y colaboradores (2022), se realizó una revisión sistemática y metanálisis, investigando la asociación de variantes génicas de *SNP LEP G-2548A*, con enfermedad cardíaca coronaria, obesidad y alto IMC, dado que los resultados de estudios anteriores llegaron a conclusiones diferentes. El análisis reveló una relación significativa entre el polimorfismo *G-2548A (rs12112075)* con enfermedad cardíaca, IMC alto y obesidad, indicando que las personas portadoras de este alelo tienen mayor riesgo de padecerlas. El estudio concluye que se necesita más investigación para comprender esta asociación.

Algunos estudios revisados (Almeida et al., 2018; Garavito et al., 2020; Quiroga-de Michelena, 2017; Sánchez et al., 2016), identifican una relación entre los niveles de LEP y el incremento en el tejido adiposo, asociado de forma positiva, pero débiles a un riesgo elevado de alteraciones metabólicas en los carbohidratos y en el perfil lipídico.

De forma general, la revisión bibliográfica de los SNP identificados, muestra que las variantes génicas en *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R*, han sido relacionadas con los niveles elevados de leptina en suero y con el sobrepeso u obesidad en algunas poblaciones estudiadas, pero no así en otras. Como ya se ha mencionado, la relevancia del trasfondo genético en el desarrollo de la obesidad y sus comorbilidades es demostrada, pero las asociaciones aun no son definitivas (Garcés et al., 2016). La frecuencia del alelo G en los SNP de LEP, se ha encontrado “significativamente mayor” en personas con sobrepeso y obesidad, cuando se ha asociado con niveles de leptina, IMC, masa grasa y presión arterial (Jiang et al., 2017). Cabe mencionar que otros estudios no han logrado demostrar alguna asociación consistente entre los polimorfismos de LEP o LEPR y obesidad (Garavito et al., 2020).

Los polimorfismos *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R* han sido variables asociadas a diferentes comorbilidades en diferentes poblaciones (Jiang et al., 2017). Meshkani y colaboradores (2016) investigaron la asociación de estas variantes génicas con diabetes tipo 2, en población iraní de ambos sexos. Mediante PCR RFLP estudió 378 controles normo glicémicos y 154 diabéticos tipo 2. Sus resultados sugieren que *LEP G-2548A* puede estar asociado con diabetes tipo 2 entre las participantes femeninas iraníes, mientras que *LEPR Q223R* no estuvo asociada, pero este sí podría estar relacionado con rasgos metabólicos en esta población. Por su parte, Rodríguez-Arroyo y colaboradores (2016) estudio el polimorfismo *rs2167270* de LEP (junto con otras variantes), y su relación con sobrepeso, obesidad y riesgo de enfermedades crónicas en adultos venezolanos. Dentro de sus conclusiones se indica que en la mayoría de las variantes genéticas estudiadas, se registró la asociación con el sobrepeso y la obesidad de los genotipos ancestrales, aunque sin ser significativa. Concluyen, entre otras que, el polimorfismo *rs5742911* podría resultar útil como indicador del riesgo de enfermedades crónicas.

De forma similar, Rojano-Rodríguez y colaboradores (2016), en su estudio sobre polimorfismos del LEPR como factores de riesgo de obesidad mórbida en sujetos mejicanos, sin encontrar asociación significativa, sugiriendo la necesidad de más estudios. En cuanto a la investigación de variantes relacionadas con obesidad y sus complicaciones cardiometabólicas, en un estudio español, Garcés y colaboradores (2016), se evaluó sobre una posible conexión entre los polimorfismos *G-2548A* de LEP y *Gln223Arg* de LEPR, con el establecimiento de obesidad y resistencia a la insulina (RI), en niños y adolescentes pre-púberes. En el estudio se demostró una asociación entre la presencia del genotipo Gln/Gln de LEPR, con RI (factor de riesgo cardiometabólico), en los participantes con sobrepeso/obesidad y se encontró un riesgo 2,6 veces más alto de presentar RI, que los niños con genotipo Arg/Arg y Gln/Arg.

El estudio de Jiang y colaboradores (2017), investigó las asociaciones de los polimorfismos *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R*, con la enzima creatina quinasa (CK) inducida por Estatinas, en pacientes chinos con un fenotipo de obesidad como la hiperlipidemia, en dos regiones geográficas distintas. Concluyen que el efecto adverso del polimorfismo *LEP G-2548A* sobre el aumento de los niveles de CK puede ser dependiente del medio ambiental con susceptibilidad genética

para aquellos que reciben tratamiento con Estatinas, pero se agrega que se necesita más investigación para identificar factores específicos a nivel individual para aclarar la práctica que modifica el efecto del genotipo.

El tejido adiposo blanco, es un órgano endocrino importante que secreta adipocinas implicadas en la obesidad, entre ellas LEP. De esta manera, Zayani y colaboradores (2017) investigaron sobre la asociación del SNP de LEPR con parámetros de obesidad, en su estudio epidemiológico llamado del “*co-razón de Hammam Sousse Sahloul*”. Dentro de sus resultados, ellos encontraron que el *LEP 2548G >A* entre otros más, parece contribuir a la obesidad, especialmente en relación con las medidas de circunferencia de cintura y cadera. El estudio concluye que, dentro de los polimorfismos estudiados, LEP fue uno de los que se relacionaron con parámetros de obesidad en la población estudiada.

Se han realizado múltiples estudios para investigar asociación de los polimorfismos de LEP y de LEPR con el desarrollo del sobrepeso y obesidad, con factores de riesgo de padecer complicaciones metabólicas. Los estudios más recientes encontrados en esta revisión, siguen generando información relevante sobre estas variantes génicas, a pesar de no contar con un modelo de valor establecido de forma uniforme. De esta manera, Nesrine y colaboradores (2018) estudiaron en voluntarios tunecinos, la asociación de los polimorfismos *G-2548A* del LEP y *Q223R LEPR*, con obesidad y síndrome metabólico (MetS) en 169 voluntarios no obesos y 160 obesos. El estudio demostró que la combinación de haplotipos de estas variantes se asocia con parámetros de síndrome metabólico (MetS) y riesgo de obesidad. Sin embargo, ellos indican que la importancia entre la obesidad y SNP desaparecen después de agregar la ingesta diaria de energía en ajuste, lo que sugiere una influencia de este polimorfismo en los efectos de la leptina sobre la saciedad y la ingesta energética.

Así mismo, Almeida y colaboradores (2018) estudiaron el efecto de polimorfismos asociados con el IMC sobre los fenotipos clínicos y metabólicos en niños pre-púberes en Portugal, evaluando características antropométricas, porcentaje de grasa corporal, parámetros bioquímicos y genotipificación. El polimorfismo LEPR fue asociado con disminuciones en el IMC, con efectos negativos débiles y medios sobre este sugiriendo que puede proteger ligeramente contra la obesidad en la infancia. Por su parte, Martins y colaboradores (2018) estudio en mujeres embarazadas

en Rio de Janeiro, Brasil variantes genéticas asociadas con la ingesta dietética como factores subyacentes al desarrollo de obesidad. Dentro de los genes candidatos LEP y LEPR fueron estudiados, encontrando asociaciones significativas para el consumo de carbohidratos.

García-Robles y Fafutis Morris (2019), evaluaron la frecuencia del polimorfismo *G-2548A*, en mujeres mexicanas obesas y su relación con medidas antropométricas (IMC, peso, circunferencia de cadera e índice cintura-cadera). Los principales resultados indicaron que las participantes portadoras del genotipo polimórfico AA, presentaron medidas ligeramente mayores, pero no hubo diferencia significativa. En cuanto al genotipo homocigoto silvestre GG, presentó una circunferencia de cadera mayor, respecto del genotipo heterocigoto GA, de forma significativa. El estudio concluye que no se encontraron diferencias importantes (significativas) en la distribución del polimorfismo de LEP, sugiriendo que podría contribuir en menor medida a indicadores antropométricos de obesidad en la población estudiada. Garavito y colaboradores (2020) tuvo similares resultados en su estudio con población de Barranquilla, Colombia, entorno a la asociación de polimorfismos en los genes del sistema leptina-melanocortina, con la obesidad. Los hallazgos reportados no indican asociación con obesidad concluyendo que fueron contradictorios, sugiriendo que faltan más estudios para considerar a estos polimorfismos como marcadores genéticos de riesgo de obesidad.

En otra parte del mundo, Illangasekera y colaboradores (2020), investigaron la asociación del polimorfismo *Q223R (rs1137101)* en población urbana y rural de Sri Lanka, con obesidad, en relación con medidas antropométricas y parámetros bioquímicos. Sus hallazgos indican que los efectos del polimorfismo LEPR sobre la obesidad se acentúan en los grupos de IMC más altos, así mismo, que los factores potencialmente protectores contra la obesidad (dieta, actividad física) pueden atenuar la obesidad en sujetos con esta variante genética. Los resultados indican un grado de heterogeneidad étnica en el efecto del polimorfismo.

Rana y colaboradores (2021), investigaron sobre los efectos de las interacciones gen-gen y gen-ambiente, sobre el comportamiento alimentario y riesgo de obesidad en población paquistaní con cinco variantes genéticas clave asociadas a esta patología. Se encontró que las variantes génicas estudiadas interactúan con los factores de comportamiento para influir significativamente en varios rasgos antropométricos relacionados con la obesidad. El estudio concluyó que la interacción

entre la arquitectura genética y el comportamiento/entorno determina el resultado de los fenotipos antropométricos relacionados con la obesidad. De acuerdo con sus conclusiones, los autores sugieren promover estudios de interacción gen-ambiente / comportamiento para explorar el riesgo de trastornos complejos y multifactoriales, como la obesidad

Marcos-Pasero y colaboradores (2020), investigaron el polimorfismo *Q223R* de *LEPR* como predictor del aumento de peso y obesidad en la infancia y su asociación con posibles factores involucrados (estilo de vida) en Madrid, España. Se encontró asociación significativa ( $p = 0.001$ ), con el crecimiento y ganancia de peso, mostrando un comportamiento diferente entre los genotipos GA y GG. El estudio concluye que sus resultados pueden contribuir a recomendaciones más personalizadas para prevenir la obesidad infantil. Valladares y colaboradores (2016), midieron la asociación entre *LEP* y *LEPR*, con obesidad infantil y conducta alimentaria, en 221 niños obesos chilenos. No se describen diferencias significativas entre los polimorfismos estudiados, y la obesidad infantil, aunque si reportan relación de *LEPR* con la conducta alimentaria.

En un estudio de casos y controles, Mărginean, Mărginean, Voidăzan (2016) investigó en niños hospitalizados de Rumania (estudio Nutrichild), la influencia de los polimorfismos *LEPR*, en el desarrollo de obesidad. Para ello evaluaron antropometría, pruebas bioquímicas y los polimorfismos de genes como el *LEPR 223* (además de *1019*, *492* y *976*). Sus resultados más relevantes indican que los genotipos más frecuentes en niños obesos eran *AGβGG* para el gen *LEPR 223*, correlacionados especialmente con niveles séricos de leptina, adiponectina y variables antropométricas. Dentro de sus conclusiones, los autores señalan que la obesidad es más frecuente en niños con *LEPR 223*, genotipos *AGβGG* y *LEPR 1019 GAβAA*. Así mismo, en los niños obesos, las variantes génicas de *LEPR 223/492/1019 AG / GG / GA*, *GG / GG / GA* y *AA / GG / GA* combinados, fueron los genotipos más frecuentes.

Dagdan y colaboradores (2018) en Mongolia polimorfismos de *LEP* y *LEPR* que muestran susceptibilidad para predecir el riesgo genético al MetS en 160 casos con MetS y 144 con controles sanos. Además, encontraron asociación de *LEP G-2548A*, con IMC elevado y glucemia en ayunas en el grupo de casos. Sus resultados indicaron que el polimorfismo estudiado está asociado con un aumento en los niveles séricos de leptina, lo cual puede representar una resistencia a *LEP* y participar en el desarrollo de MetS.

Por su parte, Holysz y colaboradores (2021) estudiaron los polimorfismos *LEP -2548G>A* y *LEPR Q223 Gln>Arg*, *109Lys>Arg*, como factores de riesgo de cáncer de mama en 209 mujeres polacas (casos) y 202 controles. El objetivo fue identificar nuevos marcadores de diagnóstico o pronóstico, que facilitasen la evaluación clínica o identificar terapias más eficientes, así como evaluar la contribución de estas variantes génicas para el riesgo de padecer cáncer de mama. Los resultados confirmaron la presencia de obesidad, como factor de riesgo significativo ( $p = 0.001$ ) para desarrollar cáncer de mama, pero sin asociación significativa entre los polimorfismos estudiados. Entre los resultados ellos resaltan como dato curioso, la demostración de que el genotipo Gln/Gln de tipo salvaje era estadísticamente más común en mujeres con el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-), que el positivo (HER2+). También fue el más común en mujeres con progesterona Negativo (PR-). Dentro de sus conclusiones indican que las variantes génicas de *LEPR* estudiadas, no estuvieron involucradas con el riesgo de padecer cáncer de mama en el grupo estudiado, pero al afectar los receptores de progesterona y otros similares, si podrían afectar la gravedad de la enfermedad. Esto se reporta por primera vez en este estudio, por lo que, al igual que los otros estudios sugieren una investigación con un tamaño de muestra más grande para validar el efecto de estos polimorfismos en pacientes con obesidad obesas.

La relación de variantes génicas con factores dietéticos ha sido estudiada por Mousavizadeh y colaboradores (2020), en una población iraní de Teherán, en el cual investigaron la interacción entre los patrones dietéticos y dos polimorfismos del receptor de Melanocortina, en asociación con los fenotipos de obesidad (obesidad central, obesidad general y disfunción de la adiposidad visceral). El estudio indicó que no hubo interacción significativa entre los patrones dietéticos y las variantes génicas en relación con los fenotipos de obesidad y concluyen indicando que el patrón dietético sano podría interactuar con una de las variantes en relación con la incidencia de obesidad general.

A pesar de los enfoques e intervenciones preventivos que se han implementado en los países, no se ha logrado frenar avance de la obesidad, ni mucho menos controlar y disminuir su expansión y efectos (OMS, 2018). Ante la pandemia de SARS-CoV-2, cada vez hay más pruebas que indican que la obesidad es un estado de inflamación importante. La presencia de adiposidad aumentada constituye un factor de riesgo

independiente de sufrir consecuencias graves e incluso muerte por Covid-19 (Tan et al., 2020). De acuerdo con este estudio, la probabilidad de sufrir una infección grave por coronavirus se incrementa en un 44% en las personas con sobrepeso, y se duplica en las personas que sufren obesidad. Así mismo, de acuerdo con el centro de control y prevención de enfermedades de Estados Unidos (CDC, 2023), el riesgo de enfermedad grave y de morir a causa del Covid-19, fue directamente proporcional con un IMC elevado (Tan et al., 2020). De esta manera, todo exceso de adiposidad puede aumentar la probabilidad de enfermarse gravemente a causa de la enfermedad por Covid-19.

Dentro de los factores implicados en la regulación de la ingesta alimentaria y el peso corporal, el sistema leptina-melanocortina tiene una participación fundamental. En un metanálisis realizado por Yu y colaboradores (2020), se hizo una búsqueda sistemática de literatura para estimar la asociación entre el genotipo *MC4R rs 17782313* y obesidad, en vista de que esta variante ha sido relacionada con un mayor riesgo de padecerla. Se seleccionaron 6 estudios elegibles, incluyendo a 3133 casos de obesidad y 3123 participantes normopesos. Los participantes fueron seleccionados de 378 artículos. Dentro de las conclusiones de este trabajo, el gen investigado se asoció de forma significativa con un mayor riesgo de obesidad. Las personas portadoras del genotipo mutante homocigoto tendrían una mayor probabilidad de sufrir obesidad.

De la misma manera que sucede con la insulina, en la obesidad humana puede haber resistencia a la leptina (RL). Se sabe que una mutación en *LEPR (Q223R)* puede producir hiperfagia y aumento de adiposidad y ante la respuesta del aumento de las concentraciones de LEP, se puede desarrollar, entre otros, una alteración de sus receptores (en el plexo coroideo) en el cerebro. Esto significa que, a pesar de un exceso de leptina, la información que manda esta hormona no puede ser registrada en el cerebro con una disminución de la respuesta. Esto constituye un estado de resistencia por insensibilidad de los receptores (Garcés et al., 2016; Meshkani et al., 2016).

## Conclusiones

LEP es una hormona de señalización crucial en la regulación del apetito y la sensación de saciedad (ingesta de alimentos). La ingesta alimenticia descontrolada puede tener impacto en la obesidad y por lo tanto en la salud y predisponer a enfermedades vasculares y la diabetes

tipo 2, entre otras, donde la calidad de vida se compromete significativamente. Actualmente, la obesidad se sigue investigando desde sus diferentes aristas, dada su importancia y particularmente porque, según la OMS (2018), la obesidad se puede prevenir. La búsqueda de soluciones para menguar el impacto de la obesidad sigue siendo un asunto urgente a nivel mundial. Explorar el rol que juegan los genes con el ambiente y la forma de vida sobre las características y las bases moleculares de una alimentación y ganancia de peso descontrolados, puede contribuir con soluciones alcanzables y posibilidades de nuevos tratamientos e intervenciones.

Los polimorfismos de un solo nucleótido identificados en esta revisión, han sido cada vez más estudiados. Debido a los efectos provocados por los cambios en *LEP G-2548A* y *LEPR Q223R*, han sido relacionados con variables metabólicas como los niveles de leptina en suero, la presencia de sobrepeso u obesidad (IMC) y sus fenotipos metabólicos. Sin embargo, estas asociaciones se han identificado en algunas poblaciones, pero no así en otras, encontrándose en algunos casos, asociaciones significativas. Esto puede deberse a la poca uniformidad en los estudios, destacando la importancia de continuar estudiando el fondo genético en el desarrollo de la obesidad.

Aún se requieren más estudios que se repliquen en diferentes poblaciones, para demostrar el efecto de estas variantes y los mecanismos que expliquen su contribución a la obesidad en poblaciones de diferentes latitudes. A lo largo del planeta, se han realizado estudios para investigar la correlación de los polimorfismos de LEP y LEPR con el riesgo de obesidad, sin embargo, en poblaciones latinoamericanas, meso y centroamericanas se cuenta con escasos estudios. Es importante el estudio de la obesidad, desde una perspectiva biomédica molecular, que permita identificar elementos celulares, moleculares y genéticos, que permitan, no solo continuar aprendiendo sobre su causalidad poligénica, sino especialmente abrir nuevos canales de abordaje preventivo, su manejo terapéutico y el de sus complicaciones (Garcés et al., 2016; Garavito et al., 2020; García-Robles & Fafutis, 2019).

## Comentarios adicionales

El desequilibrio en el metabolismo energético y su implicación en el peso excedente continúa siendo un desafío de investigación, por la implicación de la obesidad en la salud a nivel mundial. La comprensión clara del mecanismo regulatorio del hambre y la

saciedad, incluye a la hormona leptina. Su naturaleza pleiotrópica se debe a la amplia distribución de su receptor (LEPR). Si este no recibe las señales adecuadas, puede generar un apetito desmedido y en consecuencia un desbalance energético. De esta manera, cuando la calidad y cantidad de la leptina y/o sus receptores se ven comprometidos, se produce una hiperfagia que puede desembocar en obesidad de origen endógeno. La existencia de alteraciones en la estructura proteica de la LEP o LEPR por causas génicas, como un polimorfismo, puede bloquear la vía metabólica que inhibe el apetito y puede desembocar en obesidad. La identificación de estas alteraciones genéticas en los diferentes grupos poblacionales alrededor del mundo, constituye información de impacto en la búsqueda de formas de control de la pandemia de obesidad, paralelamente de los otros factores determinantes, como los ambientales y culturales.

La presente revisión de literatura tuvo limitantes como la poca uniformidad de los estudios seleccionados, dado que estos fueron independientes en los diferentes países de origen, así como sus metodologías. Sin embargo, coinciden en la justificación de encontrar asociaciones significativas entre polimorfismos de estas proteínas (leptina y su receptor) con la obesidad y sus fenotipos o disfunciones metabólicas relacionadas. Así mismo, un buen número de los estudios revisados, coinciden indicar la necesidad de continuar investigando este tema en más poblaciones alrededor del mundo.

### Contribución de los autores

Coordinación, elaboración y revisión del Documento: Todos los autores

Revisión y búsqueda de literatura: ERC, IP

Lectura y resumen de documentos: ERC

Participación en la estructura y escritura del documento: Todos los autores

### Materiales suplementarios

Los materiales suplementarios de este artículo se encuentran en la página web de la revista a través del doi:<https://doi.org/10.36829/63CTS.v10i1.1014>

### Referencias

- Albuquerque, D., Nóbrega, C., Manco, L., & Padez, C. (2017). The contribution of genetics and environment to obesity. *British Medical Bulletin*, *123*(1), 159-173. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldx022>
- Almeida, S. M., Furtado, J. M., Mascarenhas, P., Ferraz, M. E., Ferreira, J. C., Monteiro, M. P., & Ferraz, F. P. (2018). Association between LEPR, FTO, MC4R, and PPARG-2 polymorphisms with obesity traits and metabolic phenotypes in school-aged children. *Endocrine*, *60*, 466-478. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1587-3>
- Andò, S., Gelsomino, L., Panza, S., Giordano, C., Bonofiglio, D., Barone, I., & Catalano, S. (2019). Obesity, Leptin and Breast Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Cancers*, *11*(1), Artículo 62. <https://doi.org/10.3390/cancers11010062>
- Aris, I. M., Tint, M. T., Teh, A. L., Holbrook, J. D., Quah, P. L., Chong, M. F., Lin, X., Soh, S. E., Saw, S. M., Kwek, K., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Chong, Y. S., Lek, N., Yap, F., & Lee, Y. S. (2016). MC3R gene polymorphisms are associated with early childhood adiposity gain and infant appetite in an Asian population. *Pediatric Obesity*, *11*(6), 450-458. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12086>
- Bains, V., Kaur, H., & Badaruddoza, B. (2020). Association analysis of polymorphisms in LEP (rs7799039 and rs2167270) and LEPR (rs1137101) gene towards the development of type 2 diabetes in North Indian Punjabi population. *Gene*, *754*, Artículo 144846. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144846>
- Ceballos-Macías, J. J., Pérez Negrón-Juárez, R., Flores-Real, J. A., Vargas-Sánchez, J., Ortega-Gutiérrez, G., Madriz-Prado, R., & Hernández-Moreno, A. (2018). Obesidad. Pandemia del siglo XXI. *Revista de Sanidad Militar*, *72*(5-6), 332-338.
- Costa, J. A. da, Carneiro, C. R., Silva, L. C. da, Fontinele, R. R. C., Mendes, T. de S. R., Barros, G. M. de, Rodrigues, N. A. C., Damasceno, D. L. L., Freire,

- L. M., Lima, D. de O., Macedo, K. V., Torres, R. R., Sousa, F. M. de, & Cunha, E. F. N. da. (2022). Variantes genéticas relacionadas a leptina e su impacto sobre obesogênese. *Research, Society and Development*, 11(3), Artículo e52011325922. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i3.25922>
- Dagdan, B., Chuluun-Erdene, A., Sengeragchaa, O., Malchinkhuu, M., & Janlav, M. (2018). Leptin Gene G2548A Polymorphism among Mongolians with Metabolic Syndrome. *Medical Sciences* (Basel, Switzerland), 7(1), Artículo 3. <https://doi.org/10.3390/medsci7010003>
- Daghestani, M., Purohit, R., Daghestani, M., Daghistani, M., & Warsy, A. (2019). Molecular dynamic (MD) studies on Gln233Arg (rs1137101) polymorphism of leptin receptor gene and associated variations in the anthropometric and metabolic profiles of Saudi women. *PLoS ONE*, 14(2), Artículo e0211381. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211381>
- de Faria, A. P., Ritter, A. M., Sabbatini, A. R., Modolo, R., & Moreno, H. (2017). Effects of leptin and leptin receptor SNPs on clinical-and metabolic-related traits in apparent treatment-resistant hypertension. *Blood Pressure*, 26(2), 74-80. <https://doi.org/10.1080/08037051.2016.1192945>
- Espinosa-Arreola, M., Ortega-Martínez, L. D., Pérez-Armendáriz, B., Marqués-Maldonado, A. P., & Baños-Lara, M. R. (2019). Evaluación del daño genético y de los hábitos alimentarios en niños con normopeso y obesidad en edad escolar. *Nutrición Hospitalaria*, 36(2), 309-314. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.2195>
- Gajewska, J., Kuryłowicz, A., Mierzejewska, E., Ambroszkiewicz, J., Chełchowska, M., Weker, H., & Puzianowska-Kuźnicka, M. (2016). Complementary Effects of Genetic Variations in LEPR on Body Composition and Soluble Leptin Receptor Concentration after 3-Month Lifestyle Intervention in Prepubertal Obese Children. *Nutrients*, 8(6), Artículo 328. <https://doi.org/10.3390/nu8060328>
- Garavito, P., Mosquera-Heredia, M. I., Fang, L., Payares, F., Ruiz, M., Arias, I., Tuesca, R., Navarro, É., & Silvera-Redondo, C. (2020). Polimorfismos de los genes del sistema leptina-melanocortina asociados con la obesidad en la población adulta de Barranquilla. *Biomédica: Revista del Instituto Nacional de Salud*, 40(2), 257-269. <https://doi.org/10.7705/biomedica.4827>
- Garcés, M. F., Gomes, B., Stekman, H., Hernández, C., López, A., & Soto de Sanabria, I. (2016). Polimorfismos G2548A del gen de leptina y GLN223ARG del gen del receptor de leptina en pre-puberes con riesgo cardiometabólico. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría*, 79(2), 54-61.
- García-Robles, M. J., & Fafutis Morris, M. (2019). Medidas antropométricas y su relación con el polimorfismo G-2548A del gen LEP en mujeres de México con obesidad. *Salud Pública de México*, 60, 493-494. <https://doi.org/10.21149/9276>
- García-Solís, P., Reyes-Bastidas, M., Flores, K., García, O. P., Rosado, J. L., Méndez-Villa, L., García-G, C., García-Gutiérrez, D., Kuri-García, A., Hernández-Montiel, H. L., Soriano-Leon, O., Villagrán-Herrera, M. E., & Solis-Sainz, J. C. (2016). Fat mass obesity-associated (*FTO*) (rs9939609) and melanocortin 4 receptor (*MC4R*) (rs17782313) SNP are positively associated with obesity and blood pressure in Mexican school-aged children. *British Journal of Nutrition*, 116(10), 1834-1840. <https://doi.org/10.1017/S0007114516003779>
- García-Torres, D., Castellanos González, M. F., Cedeño Morales, R., Benet Rodríguez, M., & Ramírez Arteaga, I. (2017). Tejido adiposo como glándula endocrina. Implicaciones fisiopatológicas. *Revista de Enfermedades no Transmisibles. Finlay*, 7(1), 131-151.
- Ghalandari, H., Hosseini-Esfahani, F., & Mirmiran, P. (2016). The Association of Polymorphisms in Leptin/Leptin Receptor Genes and Ghrelin/Ghrelin Receptor Genes With Overweight/Obesity and the related metabolic disturbances: A review. *International Journal of endocrinology and metabolism*, 13(3), Artículo e19073. <https://doi.org/10.5812/ijem.19073v2>
- Gómez-Landeros, O., del Carmen Galván-Amaya, G., Aranda-Rodríguez, R., Herrera-Chacón, C., & Granados-Cosme, J. A. (2019). Prevalence of overweight, obesity and history of chronic disease in Mexican students. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 56(5), 462-467.

- Hołysz, H., Paszel-Jaworska, A., Romaniuk-Drapała, A., Grodecka-Gazdecka, S., & Rubiś, B. (2021). *LEP* (-2548G>A *LEP*) and *LEPR* (223Gln>Arg, 109Lys>Arg) polymorphisms as breast cancer risk factors in the Polish female population. *Molecular Biology Reports*, 48(4), 3237-3244. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06328-7>
- Illangasekera, Y. A., Kumarasiri, P., Fernando, D. J., & Dalton, C. F. (2020). Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. *BMC Research Notes*, 13(1), Artículo 34. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-4898-4>
- Irecta Nájera, C. A., & Álvarez Gordillo, G. del C. (2016). Mecanismos moleculares de la obesidad y el rol de las adipocinas en las enfermedades metabólicas. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 35(2), 174-183.
- Jaramillo-Jaramillo, L. I., Martínez-Sánchez, L. M., & Ospina-Sánchez, J. P. (2017). Contexto clínico y genético de la obesidad: Un complejo mundo por dilucidar. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(1), 67-72. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i1.13024>
- Jiang, S., Venners, S. A., Li, K., Hsu, Y. H., Weinstock, J., Zou, Y., Pan, F., & Xu, X. (2017). Effect modification by region in the associations of *LEP* 2548 and *LEPR* Q223R polymorphisms with statin-induced CK elevation. *Oncotarget*, 8(64), 107565-107576. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22506>
- Khaki-Khatibi, F., Shademan, B., Gholikhani-Darbroud, R., Nourazarian, A., Radagdam, S., & Porzour, M. (2022). Gene polymorphism of leptin and risk for heart disease, obesity, and high BMI: a systematic review and pooled analysis in adult obese subjects. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 44(1), 11-20. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2022-0020>
- Khodarahmi, M., Kahroba, H., Jafarabadi, M. A., Mesgari-Abbasi, M., & Farhangi, M. A. (2020). Dietary quality indices modifies the effects of melanocortin-4 receptor (MC4R) rs17782313 polymorphism on cardio-metabolic risk factors and hypothalamic hormones in obese adults. *BMC Cardiovascular Disorders*, 20, Artículo 57. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01366-8>
- Leońska-Duniec, A., Jastrzębski, Z., Jażdżewska, A., Krzysztof, F., & Cięszczyk, P. (2018). Leptin and leptin receptor genes are associated with obesity-related traits changes in response to aerobic training program. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 32(4), 1036-1044. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002447>
- Leońska-Duniec, A., Jastrzębski, Z., Zarębska, A., Smółka, W., & Cięszczyk, P. (2017). Impact of the polymorphism near *MC4R* (rs17782313) on obesity-and metabolic-related traits in women participating in an aerobic training program. *Journal of Human Kinetics*, 58, 111-119. <https://doi.org/10.1515/hukin-2017-0073>
- López-Rodríguez, G., Estrada-Neria, A., Suárez-Diéguez, T., Tejero, M. E., Fernández, J. C., & Galván, M. (2020). Common polymorphisms in *MC4R* and *FTO* genes are associated with BMI and metabolic indicators in Mexican children: Differences by sex and genetic ancestry. *Gene*, 754, Artículo 144840. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144840>
- Malo-Serrano, M., Castillo, N., & Pajita, D. (2017). La obesidad en el mundo. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(2), 173-178. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13213>
- Manriquez, V., Aviles, J., Salazar, L., Saavedra, N., Seron, P., Lanas, F., Moreno, C., Hiroyuki, H., Dominguez, R., & Cerda, A. (2018). Polymorphisms in genes involved in the leptin-melanocortin pathway are associated with obesity-related cardiometabolic alterations in a Southern Chilean population. *Molecular Diagnosis & Therapy*, 22, 101-113. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0306-8>
- Marcos-Pasero, H., Aguilar-Aguilar, E., Colmenarejo, G., Ramírez de Molina, A., Reglero, G., & Loria-Kohen, V. (2020). The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene as a predictor of weight gain in childhood obesity and the identification of possible factors involved. *Genes*, 11(5), Artículo 560. <https://doi.org/10.3390/genes11050560>
- Mărginean, C., Mărginean, C. O., Iancu, M., Meliț, L. E., Tripon, F., & Bănescu, C. (2016). The *FTO* rs9939609 and *LEPR* rs1137101 mothers-newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric



- characteristics in newborns: A cross-sectional study on mothers-newborns gene polymorphisms-The FTO-LEPR Study (STROBE-compliant article). *Medicine*, 95(49), Artículo e5551. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005551>
- Mărginean, C. O., Mărginean, C., Voidăzan, S., Meliț, L., Crauciuc, A., Duicu, C., & Bănescu, C. (2016). Correlations between leptin gene polymorphisms 223 A/G, 1019 G/A, 492 G/C, 976 C/A, and anthropometrical and biochemical parameters in children with obesity: A prospective case-control study in a romanian population-the nutrichild study. *Medicine*, 95(12), Artículo e3115. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003115>
- Martins, M., Trujillo, J., Freitas-Vilela, A., Farias, D., Rosado, E., Struchiner, C., & Kac, G. (2018). Associations between obesity candidate gene polymorphisms (fat mass and obesity-associated (FTO), melanocortin-4 receptor (MC4R), leptin (LEP) and leptin receptor (LEPR)) and dietary intake in pregnant women. *British Journal of Nutrition*, 120(4), 454-463. <https://doi.org/10.1017/S0007114518001423>
- Meshkani, R., Nasimian, A., Taheripak, G., Zarghooni, M., Rezaei, M., Sadeghi, A., & Eshkiki, Z. S. (2016). Association between Leptin G2548A and Leptin Receptor Q223R Polymorphisms with Type 2 Diabetes in an Iranian Population. *Clinical Laboratory*, 62(1-2), 89-96. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2015.150535>
- Mousavizadeh, Z., Hosseini-Esfahani, F., Javadi, A., Daneshpour, M. S., Akbarzadeh, M., Javadi, M., Mirmirian, P., & Azizi, F. (2020). The interaction between dietary patterns and melanocortin-4 receptor polymorphisms in relation to obesity phenotypes. *Obesity Research & Clinical Practice*, 14(3), 249-256. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2020.04.002>
- Mozaffarian, D. (2016). Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: A comprehensive review. *Circulation*, 133(2), 187-225. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018585>
- Nappo, A., González-Gil, E. M., Ahrens, W., Bammann, K., Michels, N., Moreno, L. A., Kourides, Y., Iacoviello, L., Mårild, S., Fraterman, A., Molnár, D., Veidebaum, T., Siani, A., & Russo, P. (2017). Analysis of the association of leptin and adiponectin concentrations with metabolic syndrome in children: Results from the IDEFICS study. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases: NMCD*, 27(6), 543-551. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2017.04.003>
- National Center for Health Statistics. (s.f.) *Obesity and overweight*. Center for Disease Control and Prevention. Recuperado última revisión: 5 de enero de 2023 <https://www.cdc.gov/nchs/fastats/obesity-overweight.htm>
- National Heart, Lung, and Blood Institute. (s.f.). ¿Qué son el *sobrepeso y la obesidad*? Recuperado Última actualización en 21 de abril de 2022 <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/espanol/sobrepeso-y-obesidad>
- Nesrine, Z., Haithem, H., Imen, B., Fadoua, N., Asma, O., Fadhel, N. M., & Ali, B. (2018). Leptin and Leptin receptor polymorphisms, plasma Leptin levels and obesity in Tunisian volunteers. *International Journal of Experimental Pathology*, 99(3), 121-130. <https://doi.org/10.1111/iep.12271>
- Organización Mundial de la Salud. (9 de junio 2021). *Un reporte sobre la Obesidad y sobrepeso*. <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Panorama de la Seguridad Alimentaria y Nutricional en América Latina y el Caribe 2016 | Oficina Regional de la FAO para América Latina y el Caribe | Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura <http://www.fao.org/americas/publicaciones-audio-video/panorama/2016/es/>
- Pereira, D. C., de Souza Resende, J. S., Abrão, R. M., & Gasques, L. S. (2022). Mecanismo de la vía melanocortina 4 y disfunciones asociadas a la obesidad: una revisión narrativa de la literatura Mecanismo de la vía melanocortina 4 y disfunciones asociadas a la obesidad: Una revisión de la literatura narrativa. *Revista Brasileira de Salud*, 5(3), 3873-8379.
- Quiroga-de Michelena, M. I. (2017). Obesidad y genética. *Anales de la Facultad de Medicina*, 78(2), 192-195. <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v78i2.13216>

- Rana, S., Sultana, A., & Bhatti, A. A. (2021). Effect of interaction between obesity-promoting genetic variants and behavioral factors on the risk of obese phenotypes. *Molecular Genetics and Genomics*, 296, 919-938. <https://doi.org/10.1007/s00438-021-01793-y>
- Raskiliene, A., Smalinskiene, A., Kriaucioniene, V., Lesauskaite, V., & Petkeviciene, J. (2021). Associations of *MC4R*, *LEP*, and *LEPR* Polymorphisms with Obesity-Related Parameters in Childhood and Adulthood. *Genes*, 12(6), Artículo 949. <https://doi.org/10.3390/genes12060949>
- Rodríguez-Arroyo, G., Paradisi, I., Vívenes-Lugo, M., Castro-Guerra, D., Rodríguez-Larralde, Á. (2016). Polimorfismos de los genes *LEP*, *LDLR*, *APOA4* y sus relaciones con el sobrepeso, la obesidad y el riesgo de enfermedades crónicas en adultos del estado Sucre, Venezuela. *Biomédica*, 36(1), 78-90. <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i1.2702>
- Rojano-Rodríguez, M. E., Beristain-Hernandez, J. L., Zavaleta-Villa, B., Maravilla, P., Romero-Valdovinos, M., & Olivo-Díaz, A. (2016). Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. *Hereditas*, 1538(2). <https://doi.org/10.1186/s41065-016-0006-0>
- Sánchez, J. C., Romero, C. R., Muñoz, L. V., & Alonso Rivera, R. (2016). El órgano adiposo, un arcoiris de regulación metabólica y endocrina. *Revista Cubana de Endocrinología*, 27(1), 105-119.
- Sánchez Muniz, F. J. (2016). Obesity: A very serious public health problem. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 82(Special Issue), 6-26.
- Sherling, D. H., Perumareddi, P., & Hennekens, C. H. (2017). Metabolic Syndrome: Clinical and Policy Implications of the New Silent Killer. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 22(4), 365-367. <https://doi.org/10.1177/1074248416686187>
- Stenvinkel, P., Kooman, J. P., & Shiels, P. G. (2016). Nutrients and ageing: What can we learn about ageing interactions from animal biology? *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 19(1), 19-25. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000234>
- Tan, M., He, F. J., & MacGregor, G. A. (2020). Obesity and covid-19: The role of the food industry. *BMJ*, 369(m2237). <https://doi.org/10.1136/bmj.m2237>
- Tang, Y., Jin, B., Zhou, L., & Lu, W. (2017). MeQTL analysis of childhood obesity links epigenetics with a risk SNP rs17782313 near *MC4R* from meta-analysis. *Oncotarget*, 8(2), 2800-2806. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13742>
- Valladares, M., & Obregón, A. M. (2017). Asociación entre la restricción de sueño y conducta alimentaria: Rol en el desarrollo de obesidad. *Conocimiento para el desarrollo*, 7(1). Recuperado a partir de <https://revista.usanpedro.edu.pe/index.php/CPD/article/view/67>
- Urrego, T., Vázquez, G., & Gómez-Puerta, J. (2016). Obesidad, adipoquinas y lupus eritematoso sistémico. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba*, 73(1), 32-39. <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v73.n1.14296>
- van der Klaauw, A. A. (2018). Neuropeptides in obesity and metabolic disease. *Clinical Chemistry*, 64(1), 173-182. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2017.281568>
- Xu, J., Bartolome, C. L., Low, C. S., Yi, X., Chien, C. H., Wang, P., & Kong, D. (2018). Genetic identification of leptin neural circuits in energy and glucose homeostases. *Nature*, 556(7702), 505-509. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0049-7>
- Yu, K., Li, L., Zhang, L., Guo, L., & Wang, C. (2020). Association between *MC4R* rs17782313 genotype and obesity: A meta-analysis. *Gene*, 733, Artículo 144372. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144372>
- Zayani, N., Omezzine, A., Boumaiza, I., Achour, O., Rebhi, L., Rejeb, J., Ben Rejeb, N., Ben Abdelaziz, A., & Bouslama, A. (2017). Association of *ADIPOQ*, leptin, *LEPR*, and resistin polymorphisms with obesity parameters in Hammam Sousse Sahloul Heart Study. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 31(6), Artículo e22148. <https://doi.org/10.1002/jcla.22148>