

Variantes genéticas relacionadas a leptina e seu impacto sobre a obesogênese

Leptin-related genetic variants and their impact on obesogenesis

Variantes genéticas relacionadas con la leptina y su impacto en la obesidad

Recebido: 19/01/2022 | Revisado: 27/01/2022 | Aceito: 25/02/2022 | Publicado: 06/03/2022

Jardel Alves da Costa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9844-0770>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: jardelalves@ufpi.edu.br

Cláudia Resende Carneiro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6593-5283>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: claudiarc.resende@gmail.com

Lilian Carvalho da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8654-9915>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: liliancarvalhofenix@hotmail.com

Renata Rodrigues Costa Fontinele

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6121-0322>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: renatafontinele25@hotmail.com

Taynara de Sousa Rego Mendes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3321-2408>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: taynara.srm@gmail.com

Gabrielly Martins de Barros

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9696-424X>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: gabriellymb95@gmail.com

Natanael Alison Carvalho Rodrigues

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0241-1116>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: natanael.acr@gmail.com

Dênaba Luyla Lago Damasceno

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4608-4129>
Centro Universitário Unifacid, Brasil
E-mail: denaba-luyla@hotmail.com

Layanna Moreira Freire

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6931-8832>
Centro Universitário Unifacid, Brasil
E-mail: layannafreire@gmail.com

Diêgo de Oliveira Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8211-9416>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: diego.oliveira@ufpi.edu.br

Kelly Vanderlei Macedo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8729-1282>
Centro Universitário Santo Agostinho, Brasil
E-mail: kvanderleimacedo@gmail.com

Renata Rios Torres

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0835-4618>
Universidade do Estado do Pará, Brasil
E-mail: renata.riost@gmail.com

Francisca Maria de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0543-9808>
Universidade Federal do Piauí, Brasil
E-mail: frasousa19@gmail.com

Erico Fabrício Nunes da Cunha

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5113-2271>
Faculdade de Floriano, Brasil
E-mail: erico.mkk1@gmail.com

Resumo

Este trabalho objetiva realizar revisão da literatura, afim de reunir estudos que evidenciem a relação entre a presença de polimorfismos genéticos associados a leptina e o desenvolvimento da obesidade. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, elaborada a partir das seguintes etapas: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa. A pergunta norteadora construída foi: Variantes genéticas associadas a leptina podem exercer efeitos sobre o desenvolvimento da obesidade? Inicialmente, a estratégia para a busca dos estudos foi composta pela combinação de descritores controlados (leptina, distúrbios, metabolismo, polimorfismos e obesidade) indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH). Na primeira triagem, baseada nos critérios de inclusão e exclusão, eliminaram-se 14073 estudos. Após a elegibilidade/avaliação crítica dos textos completos de 360 registros, 5 atenderam aos critérios de inclusão e prosseguiram para fase de extração de dados, leitura exaustiva e síntese do conhecimento. Os resultados apresentados e discutidos apontam relação entre a presença de variantes genéticas e alterações no processo de síntese de leptina, assim como modificações no processo de ligação do hormônio aos seus receptores impactando em processos metabólicos que favorecem a obesogênese.

Palavras-chave: Leptina; Distúrbios; Metabolismo; Polimorfismos; Obesidade.

Abstract

This work aims to carry out an integrative review of the literature, in order to gather studies that show the relationship between the presence of genetic polymorphisms associated with leptin and the development of obesity. This is an integrative literature review, based on the following steps: elaboration of the guiding question, literature search or sampling, data collection, critical analysis of the included studies, discussion of the results and presentation of the integrative review (Souza, Silva & oak, 2010). The guiding question was: Can leptin-associated genetic variants exert effects on the development of obesity? Initially, the strategy for the search for studies consisted of a combination of controlled descriptors (leptin, disorders, metabolism, polymorphisms and obesity) indexed in the Health Sciences Descriptors (DeCS/MeSH). In the first screening, based on the inclusion and exclusion criteria, 14073 studies were eliminated. After eligibility/critical evaluation of the full texts of 360 records, 5 met the inclusion criteria and proceeded to the data extraction, exhaustive reading and knowledge synthesis phase. The results presented and discussed indicate a relationship between the presence of genetic variants and changes in the process of leptin synthesis, as well as changes in the process of binding the hormone to its receptors, impacting metabolic processes that favor obesogenesis.

Keywords: Leptin; Disorders; Metabolism; Polymorphisms; Obesity.

Resumen

Este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión integradora de la literatura, con el fin de recopilar estudios que muestren la relación entre la presencia de polimorfismos genéticos asociados a la leptina y el desarrollo de obesidad. Esta es una revisión integradora de la literatura, basada en los siguientes pasos: elaboración de la pregunta guía, búsqueda bibliográfica o muestreo, recolección de datos, análisis crítico de los estudios incluidos, discusión de los resultados y presentación de la revisión integradora (Souza, Silva & Oak, 2010). La pregunta orientadora fue: ¿Pueden las variantes genéticas asociadas a la leptina ejercer efectos sobre el desarrollo de la obesidad?. Inicialmente, la estrategia de búsqueda de estudios consistió en una combinación de descriptores controlados (leptina, trastornos, metabolismo, polimorfismos y obesidad) indexados en el Descriptor de Ciencias de la Salud (DeCS/MeSH). En el primer tamizaje, basado en los criterios de inclusión y exclusión, se eliminaron 14073 estudios. Después de la elegibilidad/evaluación crítica de los textos completos de 360 registros, 5 cumplieron con los criterios de inclusión y se pasó a la fase de extracción de datos, lectura exhaustiva y síntesis del conocimiento. Los resultados presentados y discutidos indican una relación entre la presencia de variantes genéticas y cambios en el proceso de síntesis de leptina, así como cambios en el proceso de unión de la hormona a sus receptores, impactando en procesos metabólicos que favorecen la obesidad.

Palabras clave: Leptina; Trastornos; Metabolismo; Polimorfismos; Obesidad.

1. Introdução

A obesidade é um fator de grande influência no desenvolvimento de doenças cardiovasculares complexas e muitos estudos em humanos indicam que esta doença está relacionada à interação entre genes e fatores ambientais (Moll et al., 1991). A patologia de forma simples seria resultante do desbalanço provocado pela diferença entre o consumo e o gasto de energia, seno que diversas proteínas têm sido implicadas nesse desequilíbrio energético relacionado a fisiopatologia da obesidade, como as adipocinas, proteínas produzidas pelo tecido adiposo, no qual uma das adipocinas mais importantes é a leptina (LEP) (Madeira et al., 2016).

A leptina é liberada do tecido adiposo branco e portanto, os níveis de leptina estão positivamente correlacionados com

a gordura corporal (Friedlander *et al.*, 2010). Aproximadamente 118 genes candidatos estão associados à obesidade e alguns deles são genes que codificam a LEP, receptor de leptina (LEPR), receptor de melanocortina quatro (MC4R), adiponectina (ADIPOQ), hormônio liberador de corticotrofina (CRHR1), pró-hormônio convertase1 (PC1), pró-opiomelanocortina (POMC) e resistina (RETN) (Jiao *et al.*, 2008; Chagnon *et al.*, 2000).

Muitos estudos mostraram que vários dos polimorfismos dos genes LEP e LEPR estão potencialmente relacionados à fisiopatologia da obesidade, síndrome metabólica e diabetes (Boumaiza *et al.*, 2012; De Luis, 2008). Potenciais associações com a obesidade para vários polimorfismos comuns relacionados a LEP foram relatadas e avaliadas em diferentes populações de modo que existem diversos relatos sobre a relação de variantes genéticas relacionadas a LEP e a obesidade (Mizuta *et al.*, 2008; Yiannakouris *et al.*, 2001; Guizar-Mendoza *et al.*, 2005).

Diante do exposto, este trabalho objetiva realizar revisão da literatura, afim de reunir estudos que evidenciem a relação entre a presença de polimorfismos genéticos associados a leptina e o desenvolvimento da obesidade.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme orientações de Souza, Silva e Carvalho (2010). Assim, o estudo seguiu as etapas: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (Souza *et al.*, 2010). A pergunta norteadora construída foi: Variantes genéticas associadas a leptina podem exercer efeitos sobre o desenvolvimento da obesidade?

A seleção dos estudos foi realizada durante os meses de novembro e dezembro de 2021, nas bases de dados: National Library of Medicine (*PUBMED*), Biblioteca virtual da Elsevier (*SCIENCE DIRECT*) e Biblioteca Virtual em Saúde (*BVS*) via portal Periódico Capes.

Inicialmente, a estratégia para a busca dos estudos foi composta pela combinação de descritores controlados (leptina, distúrbios, metabolismo, polimorfismos e obesidade) indexados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH).

Realizou-se a combinação dos descritores controlados por intermédio do operador booleano “AND” como demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Estratégias de busca utilizadas nas bases *Pubmed*, *Science Direct* e *BVS* (termos traduzidos em inglês para as plataformas internacionais).

BASE DE DADOS	ESTRATÉGIA DE BUSCA	RESULTADOS	FILTRADOS	SELECIONADOS
Pubmed	leptin and disorders and metabolism and polymorphisms and obesity.	10580	56	2
Science Direct	leptin and disorders and metabolism and polymorphisms and obesity.	3826	299	3
BVS	Leptina e distúrbios, metabolismo e polimorfismos e obesidade.	32	5	0

Fonte: Autores (2022).

Além da utilização dos descritores, a seleção dos estudos ocorreu de acordo com os critérios de inclusão que foram: artigos originais completos que realizaram avaliação do impacto da presença de variantes genéticas relacionadas a LEP sobre a obesogênese. Trabalhos publicados entre os anos de 2016 a 2022 nos idiomas inglês e português, com a presença dos referidos

descritores e trabalhos gratuitos disponíveis na íntegra. Foram excluídos artigos que não se encaixavam com o objetivo da pesquisa após leitura dos resumos de cada estudo, estudos realizados em animais e estudos *in vitro*.

O levantamento nas bases de dados resultou em 5 artigos em português e 14433 artigos em inglês. Algumas referências foram utilizadas após busca manual dos artigos selecionados. A triagem da busca revelou 50 estudos duplicados, resultando em 14388 registros após remoção das duplicações.

Na primeira triagem, baseada nos critérios de inclusão e exclusão, eliminaram-se 14028 estudos. Após a elegibilidade/avaliação crítica dos textos completos de 360 registros, 5 atenderam aos critérios de inclusão e prosseguiram para fase de extração de dados, leitura exaustiva e síntese do conhecimento.

3. Resultados e Discussão

Após o processo de busca e seleção utilizando os critérios citados na metodologia, foram selecionados 5 artigos. Na Tabela 2 é possível visualizar os autores e ano de publicação, título do estudo, metodologia e principais resultados relatados por cada estudo.

Tabela 2. Autores, ano de publicação, título do estudo, metodologia e principais resultados relatados.

Autores/ano/Título	Metodologia	Resultados
Hastuti <i>et al.</i> , 2016. O polimorfismo no gene do receptor de leptina foi associado à obesidade em Yogyakarta, Indonésia.	Foram examinados dois polimorfismos do gene LEPR, rs1137100 (K109R) e rs1137101 (Q223R) em 110 indivíduos, consistindo em 55 obesos e 55 indivíduos adultos saudáveis como controles de Yogyakarta. Um estudo de correlação foi feito entre o índice de massa corporal (IMC), circunferência da cintura e quadril, relação cintura/ quadril (RCQ) e nível de leptina com seus genótipos.	O índice de massa corporal, a circunferência da cintura e o nível de leptina no grupo de obesos foram significativamente maiores do que no grupo de controle. A frequência de homozigotos R103R no grupo obeso foi maior do que no grupo controle, enquanto homozigotos Q223Q no grupo obeso foi menor do que no grupo controle. O polimorfismo de rs1137100 (K109R) e rs1137101 (Q223R) foi associado à obesidade e ao nível de leptina.
Nesrine <i>et al.</i> , 2018. Polimorfismos de receptores de leptina e leptina, níveis de leptina plasmática e obesidade em voluntários tunisianos.	Foram recrutados 169 não obesos (IMC = 24,51-3,69 kg/m ²) e 160 pacientes obesos (IMC = 36-4,78 kg/m ²). A genotipagem foi realizada usando polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição da reação em cadeia da polimerase, o IMC foi calculado e o nível de leptina foi medido por ELISA.	De acordo com o polimorfismo LEP 3'UTR A/C, os portadores do genótipo AC e CC tinham níveis mais altos de leptina do que os portadores do genótipo AA, respectivamente, 31 versus (vs) 41. O polimorfismo K109R foi associado à obesidade e parece diminuir significativamente os níveis de LEP. Com relação ao polimorfismo LEP G2548A, os resultados mostraram que o OR (odds ratios) da obesidade associada a 2548 AA / GG foi de 1,87 vs 1,41 para o polimorfismo 223AA / GG. Os polimorfismos LEP 3'UTR A / C e LEPR K109R foram associados ao nível de leptina e à obesidade.
Duan <i>et al.</i> , 2020. Efeito de modificação de sexo e obesidade na correlação de polimorfismos LEP com níveis de leptina em mulheres obesas de Taiwan.	Em 599 indivíduos taiwaneses, com presença de polimorfismos LEP foram genotipados com ensaios de genotipagem TaqMan SNP e foram posteriormente analisados para associação com nível de leptina em análises de regressão linear univariada e multivariada com correção de Bonferroni para testes múltiplos em grupos estratificados.	Associações significativas foram encontradas entre polimorfismos LEP e níveis de leptina em mulheres obesas. O nível de leptina circulante foi positivamente correlacionado com marcadores inflamatórios, de resistência à insulina e de obesidade visceral em todos os indivíduos. Além disso, as análises estratificadas e de interação revelaram que os polimorfismos da LEP, rs7799039 e rs2167270, foram significativamente associados aos níveis de leptina em mulheres obesas - 8% -10% dos quais podem ser explicados pelos polimorfismos da LEP.
Kumari <i>et al.</i> , 2020. Associação de variantes genéticas do receptor de leptina (LEPR) com obesidade e nível de leptina na infertilidade inexplicada na população do norte da Índia	Foram recrutados 109 indivíduos férteis (grupo controle) e 120 indivíduos com infertilidade inexplicável (grupo caso) foram recrutados. O nível de leptina sérica foi medido pelo kit ELISA. O polimorfismo do gene do receptor de leptina A668G, A326G e G1968C foi analisado por reação em cadeia da polimerase (PCR) seguida de polimorfismo do comprimento do fragmento de restrição (RFLP).	Os parâmetros antropométricos foram ligeiramente maiores nos casos obesos em relação ao grupo controle. O nível de leptina encontrou-se aumentado nos casos obesos em relação aos controles e essa diferença foi significativa. Houve maior frequência do genótipo GG da variante (Gln223Arg) nos casos obesos com diferença significativa encontrada entre os casos obesos e os grupos controle. Da mesma forma, os genótipos GG e CC de (Lys109Arg) e (Lys656Asn) respectivamente obtiveram maior frequência, significativamente diferente no grupo obeso em relação ao grupo controle.
Voigtmann <i>et al.</i> , 2021. Identificação de um novo receptor de leptina (LEPR) variante e comprovação de relevância funcional direcionando as decisões de tratamento em pacientes com obesidade mórbida	Caracterizou-se o impacto funcional de variantes no gene LEPR, identificadas em dois pacientes com obesidade grave de início precoce (1: heterozigoto composto para a nova variante p.Tyr411del e p.Trp664Arg; 2: heterozigoto para p.Arg612His) investigando a sinalização mediada pela leptina, a ligação da leptina, a expressão do receptor na superfície da célula, dimerização e ativação do receptor para LEPR de tipo selvagem e/ou mutante.	A fosforilação de STAT3 induzida por leptina foi atenuada com a nova variante p.Tyr411del ou p.Trp664Arg e levemente reduzida com a variante p.Arg612His. A predição da estrutura computacional sugeriu ligação de leptina ao receptor prejudicada para todas as três variantes de LEPR. Experimentalmente, a redução da ligação à leptina de todas as proteínas mutantes deveu-se à diminuição da expressão de LEPR na superfície celular, sendo as mutações p.Trp664Arg as mais afetadas.

Fonte: Autores (2022).

Hastuti *et al.* (2016) tiveram como objetivo na realização do seu estudo, determinar a associação dos polimorfismos do gene LEPR, rs1137100 e rs1137101, sobre o fenótipo e o nível de leptina entre os grupos obeso e controle na população de Yogyakarta. Os autores concluíram ao fim do estudo que os polimorfismos do gene rs1137100 (K109R) e rs1137101 (Q223R) LEPR estão associados à obesidade. Os pesquisadores ainda acrescentam estudos adicionais em outra população étnica da Indonésia são necessários para investigar a variação no gene LEPR.

O estudo de Nesrine *et al.* (2018) objetivou estudar a relação entre dois SNPs (polimorfismos de nucleotídeo único) em LEP (-2548 G / A (rs7799039) e 3'UTR A/C (rs11761556) e dois SNPs em LEPR rs1137101 (Gln223Arg) e rs1137100

(Arg109Lys) no nível de leptina e obesidade em voluntários tunisianos. Em conclusão o estudo mostrou que os polimorfismos LEP 11761556 A/C e LEPR rs1137100 A/G parecem estar associados à concentração de leptina e à obesidade na população estudada. Além disso, quando combinados em haplótipos, um efeito sinérgico foi observado nos níveis de leptina e risco de obesidade.

Já o estudo de Duan *et al.* (2020) teve como objetivo investigar os impactos do polimorfismo LEP contra os níveis de leptina em indivíduos taiwaneses. Os autores concluíram que os polimorfismos LEP estão independentemente associados aos níveis de leptina em mulheres obesas de Taiwan. Além disso, os determinantes genéticos para os níveis de leptina podem ser diferentes entre obesos e não obesos, e em indivíduos de sexos diferentes, acrescentaram os pesquisadores. Os autores ainda ressaltaram que o status de obesidade e o sexo feminino podem exercer efeitos na transcrição de LEP, particularmente em mulheres obesas.

Kumari *et al.* (2020) objetivaram em seu estudo determinar a correlação da variante genética LEPR com obesidade e nível de leptina nos grupos obesos e controle na população do norte da Índia. Os pesquisadores concluíram que variantes genéticas (Gln223Arg), (Lys109Arg) e (Lys656Asn) no gene LEPR estão significativamente associadas com parâmetros antropométricos, obesidade e nível de leptina na população do norte da Índia.

Na pesquisa de Voigtmann *et al.* (2021) realizou-se uma caracterização clínica de pacientes abrigando combinações de variantes novas e conhecidas no gene LEPR. Os autores ratificaram que com base na caracterização funcional abrangente das variantes em relação à perda ou função de LEPR retida, sugestões podem ser formuladas para a qualificação do tratamento com o agonista MC4R setmelanotida. Os pesquisadores enfatizaram que a nova mutação p.Tyr411del, causa perda completa da função sozinha (e combinada com p.Trp664Arg) e é provavelmente a causa da obesidade de início precoce, qualificando o paciente para tratamento farmacológico. A heterozigosidade para a variante p.Arg612His, no entanto, parece improvável de ser a única responsável pelo fenótipo, concluíram os pesquisadores.

4. Conclusão

A leptina é uma adipocina derivada de adipócitos no tecido adiposo branco, seus níveis séricos são geralmente proporcionais à quantidade de tecido adiposo. Esta é traduzido do gene LEP e está envolvida na homeostase energética, metabolismo de lipídios e glicose, modulação do sistema imunológico e termogênese. No presente estudo, foram reunidas evidências das poucas pesquisas realizadas acerca do assunto, e os resultados aqui discutidos apontam que variações genéticas relacionadas aos genes LEP e LEPR estão significativamente associados aos níveis de leptina, e correlacionados a modificações metabólicas relacionadas a obesogênese em diferentes populações.

Referências

- Boumaiza, I., Omezzine, A., Rejeb, J., Rebhi, L., Ouedrani, A., Ben Rejeb, N., & Bouslama, A. (2012). Relationship between leptin G2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms and obesity and metabolic syndrome risk in Tunisian volunteers. *Genetic testing and molecular biomarkers*, 16(7), 726-733.
- Chagnon, Y. C., Wilmore, J. H., Borecki, I. B., Gagnon, J., Pérusse, L., Chagnon, M., & Bouchard, C. (2000). Associations between the leptin receptor gene and adiposity in middle-aged Caucasian males from the HERITAGE family study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(1), 29-34.
- De Luis, D. A., JL, P. C., & Duenas, A. (2008). Leptin and obesity. *Minerva medica*, 100(3), 229-236.
- Duan, D. M., Jhang, J. Y., Wu, S., Teng, M. S., Hsu, L. A., & Ko, Y. L. (2020). Modification effect of sex and obesity on the correlation of LEP polymorphisms with leptin levels in Taiwanese obese women. *Molecular genetics & genomic medicine*, 8(3), e1113.
- Friedlander, Y., Li, G., Fornage, M., Williams, O. D., Lewis, C. E., Schreiner, P., & Siscovick, D. S. (2010). Candidate molecular pathway genes related to appetite regulatory neural network, adipocyte homeostasis and obesity: results from the CARDIA Study. *Annals of human genetics*, 74(5), 387-398.
- Guizar-Mendoza, J. M., Amador-Licona, N., Flores-Martinez, S. E., Lopez-Cardona, M. G., Ahuatzin-Tremary, R., & Sanchez-Corona, J. (2005). Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents. *Journal of human hypertension*, 19(5), 341-346.

- Hastuti, P., Zukhrufia, I., Padwaswari, M. H., Nuraini, A., & Sadewa, A. H. (2016). Polymorphism in leptin receptor gene was associated with obesity in Yogyakarta, Indonesia. *Egyptian journal of medical human genetics*, 17(3), 271-276.
- Jiao, H., Kaaman, M., Dungen, E., Kere, J., Arner, P., & Dahlman, I. (2008). Association analysis of positional obesity candidate genes based on integrated data from transcriptomics and linkage analysis. *International journal of obesity*, 32(5), 816-825.
- Kumari, P., Gautam, S., Jaiswar, S. P., Shankhwar, P. L., Ahmad, M. K., & Mahdi, A. A. (2020). Association of leptin receptor genetic variants (LEPR) with obesity and leptin level in unexplained infertility in northern Indian population. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 8(2), 361-364.
- Madeira, I., Bordallo, M. A., Rodrigues, N. C., Carvalho, C., Gazolla, F., Collett-Solberg, P., & Ribeiro, R. (2016). Leptin as a predictor of metabolic syndrome in Madeira prepubertal children. *Archives of endocrinology and metabolism*, 61, 07-13.
- Mizuta, E., Kokubo, Y., Yamanaka, I., Miyamoto, Y., Okayama, A., Yoshimasa, Y., & Morisaki, T. (2008). Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertension Research*, 31(6), 1069-1077.
- Moll, P. P., Burns, T. L., & Lauer, R. M. (1991). The genetic and environmental sources of body mass index variability: the Muscatine Ponderosity Family Study. *American journal of human genetics*, 49(6), 1243.
- 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.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Revisão integrativa: o que é e como fazer. *Einstein (São Paulo)*, 8, 102-106.
- Voigtmann, F., Wolf, P., Landgraf, K., Stein, R., Kratzsch, J., Schmitz, S., & Körner, A. (2021). Identification of a novel leptin receptor (LEPR) variant and proof of functional relevance directing treatment decisions in patients with morbid obesity. *Metabolism*, 116, 154438.
- Yiannakouris, N., Yannakoulia, M., Melistas, L., Chan, J. L., Klimis-Zacas, D., & Mantzoros, C. S. (2001). 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(9), 4434-4439.