DOI: https://doi.org/10.53287/emws8511qn46h

Relación del Receptor de Leptina y parámetros metabólicos en población infantojuvenil con sobrepeso y obesidad en el departamento de La Paz

Relation between the Leptin Receptor and metabolic parameters in overweight and obese children/adolescents in the Department of La Paz

Claudia Heredia Chucatiny, https://orcid.org/0000-0001-5757-7140
Paola Alejandra Alcázar Vásquez, https://orcid.org/0000-0002-0280-4462
Carmiña Heidy Garcia de Salgueiro*, https://orcid.org/0000-0003-0949-6594

Laboratorio de Endocrinología y Biomarcadores, Instituto de Servicios de Laboratorio de Diagnóstico e Investigación en Salud (SELADIS), Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz- Bolivia

*Autor de correspondencia: chgarcia@umsa.bo

Fecha de recepción: 5 abril 2023 **Fecha de aceptación: 15 mayo 2024**

Resumen

Introducción. La obesidad infantil es considerada como uno de los problemas más serios de salud pública. La regulación del peso corporal está dada por la hormona Leptina y su receptor, el cual se afecta cuando se produce resistencia a la Leptina. La comprensión de este desbalance puede ayudarnos a promover estrategias de prevención y reducción de los padecimientos relacionados.
Objetivo. Relacionar el receptor de Leptina (R-Leptina) con parámetros metabólicos (glicemia, perfil lipídico) en población infantojuvenil con sobrepeso y obesidad en el departamento de La Paz.
Materiales y métodos. Para los niveles séricos de: Glicemia, colesterol total, HDL-colesterol y triglicéridos se utilizaron kits comerciales colorimétricos; LDL-colesterol aplicando fórmula de Friedewald; niveles séricos Leptina y R-Leptina mediante ELISA. Se aplicó Test ANOVA para relación entre R-Leptina e IMC; análisis Box-cox para relación Leptina y del R-leptina; correlación de Spearman para relación R-Leptina y parámetros metabólicos (se usó paquetes MASS y ggplot2).

Resultados. Concentraciones de receptor de Leptina por debajo del límite inferior establecido, en pacientes con sobrepeso y obesidad. Solamente la concentración de HDL correlaciona con concentración R-Leptina, en sangre, (ρ=0.2003, p=0.0040).

Conclusiones. Los pacientes con normopeso tienen mayor concentración sérica del R-Leptina. La concentración parámetros metabólicos está determinada de manera multifactorial

Palabras claves: Obesidad, Receptor Leptina, Resistencia a la Leptina

Abstract

Introduction. Childhood obesity is considered one of the most serious public health concerns. Leptin, and its receptor, is the hormone responsible of the body weight regulation. Leptin resistance occur when there is an affection to leptin or its receptor. Understanding this imbalance can help us to promote strategies for prevention and reduction of these related conditions.

Objective. To stablish a relation between the Leptin receptor (R-Leptin) with metabolic parameters (glycemia and lipid profile) in overweight and obese children/adolescents in the Department of La Paz.

Materials and methods. To determine blood glucose, total cholesterol, HDL-cholesterol and triglycerides serum levels, commercial colorimetric kits were used. For LDL-cholesterol, Friedewald formula was applied. ELISA test was used for serum Leptin and R-Leptin levels. ANOVA was applied to determine the relation between R-Leptin and BMI; Box-cox analysis for Leptin and R-leptin ratio and; Spearman correlation for R-Leptin ratio and metabolic parameters (MASS and ggplot2 packages were used in R Software version v2.0).

Results. Leptin receptor concentrations below the established lower limit in overweight and obese patients were determined. Only HDL concentration correlated with R-Leptin concentration in blood (ρ=0.20, p<0.05).

Conclusions. Children/adolescents with normal weight have higher serum concentrations of R-Leptin. The concentration of metabolic parameters was determined in a multifactorial manner.

Keywords: Obesity, Leptin Receptor, Leptin Resistance

INTRODUCCIÓN

La Leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo, la cual promueve la reducción de la ingesta energética por medio de señales de saciedad al cerebro (Durazo, F. 2009). Para su transporte por el torrente sanguíneo, esta hormona se une a un receptor transmembrana (OB-Re), cuyos niveles circulantes dependen del sexo, del grado de adiposidad y de la administración de su hormona (Fuentes, T. et al., 2010).

Si bien el tejido adiposo cumple la función de mantener la homeostasis metabólica mediante la secreción de leptina y su receptor, a través de señales al sistema nervioso central (SNC) respecto a los depósitos energéticos en forma de triglicéridos, en casos como el sobrepeso y obesidad, el metabolismo energético se ve afectado, existiendo alteraciones en la concentración de leptina y/o de sus receptores en el torrente sanguíneo; pudiendo en algunos casos generarse una resistencia a la leptina debido a la saturación de los Receptores de Leptina (R-Leptina) por el exceso de secreción de Leptina sérica, que en consecuencia genera un desbalance asociado a la obesidad y sobrepeso.

Durante los últimos años, se ha visto el incremento de obesidad y sobrepeso en pacientes en edad pediátrica, lo cual puede llegar a convertirse en un importante problema de salud pública, pues infiere en la calidad de vida de la población y en los gastos asumidos por los servicios de salud, además de las complicaciones asociadas que tienen estas enfermedades, como ser el cáncer, diabetes, enfermedades cardiovasculares y otros. Si bien se conoce la actividad de la leptina y su relación con la obesidad y sobrepeso, la información sobre esta hormona en la población boliviana es muy reducida, y es menor cuando hablamos de pacientes pediátricos, siendo esta una población vulnerable y con un incremento importante de estas patologías durante los últimos años. Es así, que el presente estudio tuvo como objetivo conocer la relación entre las concentraciones séricas del R-Leptina con la glicemia y el perfil lipídico de pacientes infantojuveniles con sobrepeso y obesidad procedentes del departamento de La Paz, como factor predisponente para el desarrollo de resistencia a la leptina.

MATERIAL Y MÉTODOS

La población de estudio estuvo comprendida por 205 niños y adolescentes entre los 5 a 16 años, clasificada en tres grupos en base al cálculo de Índice de Masa Corporal (IMC) según OMS 2007 (https://www.fantaproject.org/, 2013): normopeso, sobrepeso y obesidad, en toda la población se cuantifico la concentración de glicemia, triglicéridos, colesterol total y fracciones mediante ensayos enzimáticos colorimétricos; también se realizó la cuantificación de Leptina y R-Leptina mediante inmunensayo colorimétrico ELISA. Se determinó la concentración sérica del R-Leptina respecto al IMC aplicando el análisis de ANOVA, cuando no se encontró normalidad de residuos u homogeneidad de varianzas se recurrió a una prueba de Kruskal-Wallis que es la opción no paramétrica para ANOVA para una vía, es recomendable usar este tipo de análisis cuando no se cumplen los supuestos de la opción paramétrica. Para determinar la relación entre la concentración de leptina y la concentración del R-Leptina se realizó una regresión lineal, al no encontrar normalidad en la variable dependiente se recurrió a una transformación de raíz cuadrada de acuerdo al valor lambda definido por el análisis Box-cox. El análisis Box-cox es un método estadístico que nos permite determinar el tipo de transformación ideal para corregir sesgos en la distribución de errores durante una regresión u otro tipo de análisis. Para el análisis de la relación entre la concentración del R-Leptina y los parámetros metabólicos se realizaron pruebas no paramétricas de correlación de Spearman, debido a que la variable concentración del R- de Leptina no presenta una distribución normal. Todos los análisis fueron realizados usando el paquete MASS (Venables, 2002) y los gráficos fueron efectuados usando el paquete ggplot2 (Wickham, 2016), dentro del entorno de programación R.

RESULTADOS

Descripción de la población de estudio

Dentro de la población estudiada, el mayor porcentaje de individuos se encuentra en el grupo de 10 a 16 años (adolescencia) con un 56,58% (116 pacientes) de los cuales el 54,31% (63 pacientes) pertenecen al género masculino y 45,68% (53 pacientes) pertenecen al género femenino.

En base al IMC, del total de la población (n=205) el 14,15% fueron pacientes normopeso (n=29), 28,7% tuvieron sobrepeso (n=59) y 57,07% presentaron obesidad (n=117), en

este último grupo el 58,11% (n=68) pertenecen al género masculino y 41,88% (n=49) pertenecen al género femenino, el mayor porcentaje de obesidad se encuentra en el grupo de 10 a 16 años (adolescencia) con un 52,58% (61 pacientes).

Relación entre Leptina sérica (ng/ml) y el R-Leptina (ng/ml)

Los resultados del análisis de regresión muestran que existe una relación significativamente negativa entre los niveles del R-Leptina (ng/ml) y la Leptina sérica (ng/ml) ($F_{1,203}$=26.32, p<0.0001, R^2= 0.1104) (Gráfico 1).

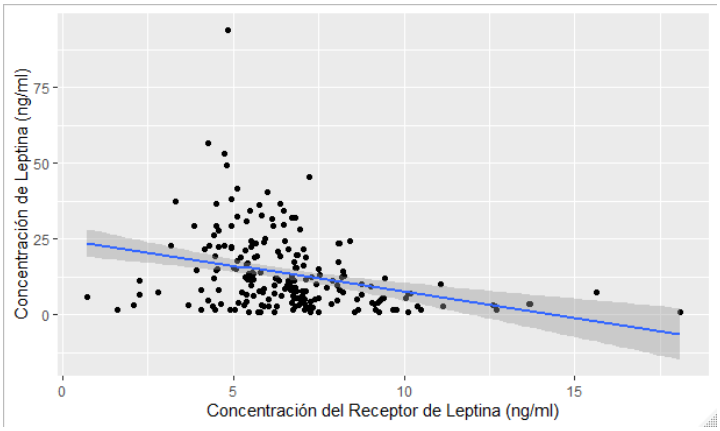
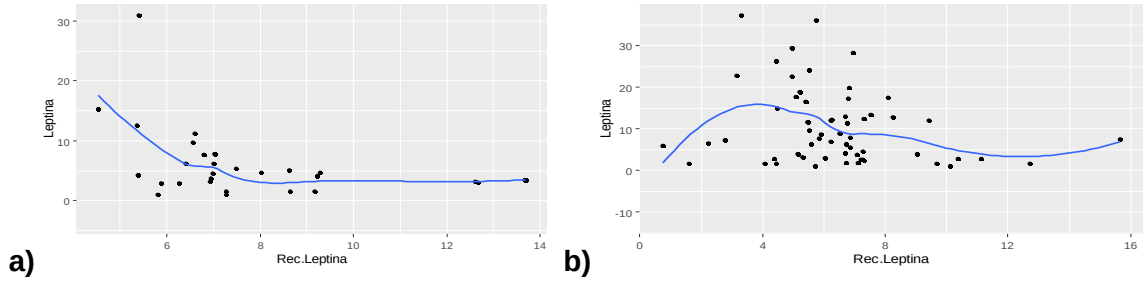
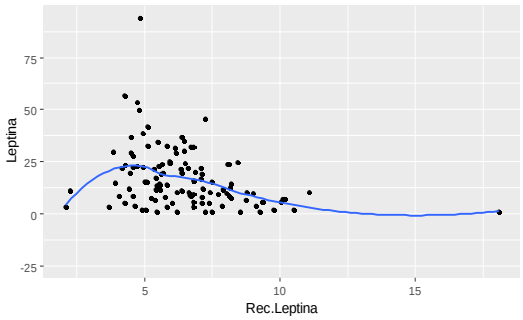


Gráfico 1. Relación entre la concentración de Leptina sérica y la concentración sérica del R-Leptina.

Realizando el mismo análisis, tomando en cuenta las categorías del IMC, los grupos con normopeso ($F_{1,27}$=4.671, p=0.0397, R^2= 0.1475) (Gráfico 2a), sobrepeso ($F_{1,57}$=3.546, p=0.0647, R^2= 0.0585) (Gráfico 2b) y obesos ($F_{1,114}$=13.1, p=0.0004, R^2= 0.103) (Gráfico 2c), no muestra una relación significativamente negativa.



a) **b)**



c)

Gráfico 2. Relación entre la concentración de Leptina sérica y la concentración sérica del R-Leptina en pacientes con **a**) Normopeso.; **b**) Sobrepeso; **c**) Obesidad

Relación de la concentración sérica del R-Leptina en la población de estudio. Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis, muestran que existe una diferencia significativa en la concentración sérica del R-Leptina respecto al IMC (χ_2^2=8.474, p=0.0144). Las comparaciones post hoc, para evaluar las diferencias entre cada uno de los grupos, establecieron que los pacientes con normopeso tienen significativamente mayor concentración sérica del R-Leptina que los que se encuentran con Sobrepeso (p=0.01) y los que presentan Obesidad (p=0.01) presentado en el gráfico 3.

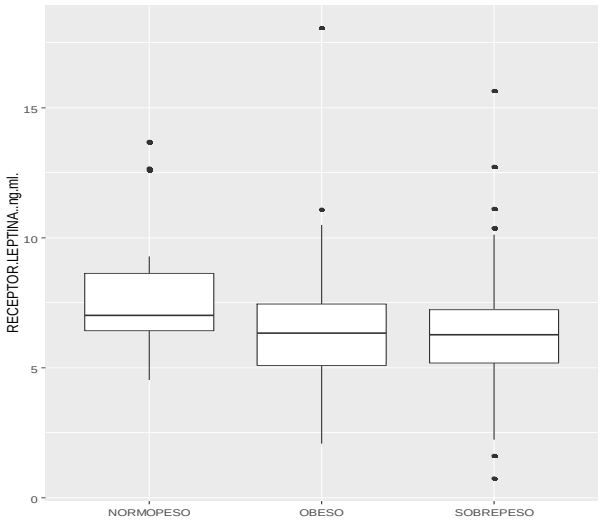


Gráfico 3. Relación de la concentración sérica del R-Leptina en población infantojuvenil con Normopeso, Sobrepeso y Obesidad.

Relación de los parámetros metabólicos en la población de estudio

Los valores de Glicemia de los pacientes con Sobrepeso (79 +/- 1.47 mg/dl) u Obesidad (79,57 +/- 0.91 mg/dl), fueron mayores que los encontrados en pacientes con normopeso

(Tabla 1), sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($F_{1,201}$=5.096, p=0.0069).

Si se observó una diferencia estadísticamente significativa para los niveles de Colesterol total, donde los pacientes Obesos (159.42 +/- 3.39 mg/dl) presentan mayor concentración que aquellos pacientes con normopeso (140.72 +/- 6.57 mg/dl) (Tabla 1) (χ_2^2=11.619, p= 0.0029).

La concentración del HDL- colesterol fue superior en pacientes con normopeso (40.28 +/- 1.51 mg/dl), respecto a aquellos pacientes con sobrepeso (33,8 +/- 1.19 mg/dl) y obesidad (32.16 +/- 0.66 mg/dl) (Tabla 1), hallándose una diferencia estadísticamente significativa (χ_2^2=20.057, p< 0.0001) .

La concentración del LDL- colesterol mostro una relación significativamente superior en pacientes con Sobrepeso (93.31 +/- 3.79 mg/dl)y Obesidad (98.96 +/- 3.05 mg/dl) cuando se los compara con aquellos encontrados en pacientes con normopeso (81.21 +/- 5.93 mg/dl) (Tabla 1) (χ_2^2=10.288, p= 0.0006).

La concentración de Triglicéridos, fue significativamente superior en pacientes con sobrepeso (123.89 +/- 6.22 mg/dl) y obesidad (144.15 +/- 5.46 mg/dl) respecto a los pacientes con normopeso (112.79 +/- 10 mg/dl) (Tabla 1) ($F_{1,201}$=5.096, p=0.0069).

Tabla 1. Niveles de Glicemia, Colesterol, HDL-colesterol, LDL-colesterol y Triglicéridos en población infantojuvenil con normopeso, sobrepeso y obesidad.

	Glicemia mg/dl		**Colesterol mg/dl**		**HDL-COL mg/dl**		**LDL-COL mg/dl**		**Trigliceridos mg/dl**	
	p = 0,0069		*p = 0,0029*		*p < 0,0001*		*p = 0,0006*		*p = 0,0069*	
	Media	*SE*	*Media*	*SE*	*Media*	*SE*	*Media*	*SE*	*Media*	*SE*
Normopeso	76,31	1,41	140,72	6,57	40,28	1,51	81,21	5,93	112,79	10
Sobrepeso	79	1,47	152,17	3,89	33,8	1,19	93,31	3,79	123,89	6,22
Obeso	79,57	0,91	159,42	3,39	32,16	0,66	98,96	3,05	144,15	5,46

Relación entre la concentración sérica del R-Leptina con los parámetros metabólicos en la población estudiada

Cuando se realizó el análisis de correlación tomando en cuenta el IMC, no se encontró ninguna correlación significativa entre los parámetros metabólicos estudiados y la concentración del R-Leptina, en pacientes con normopeso y obesidad, sin embargo, *se*

evidencia que en pacientes con Sobrepeso la concentración del R-Leptina esta positivamente correlacionada con el HDL-colesterol (ρ= 0.28, p=0.03), y negativamente correlacionado con la concentración de LDL-colesterol (ρ= -0.28, p=0.03). (Gráfico 4)

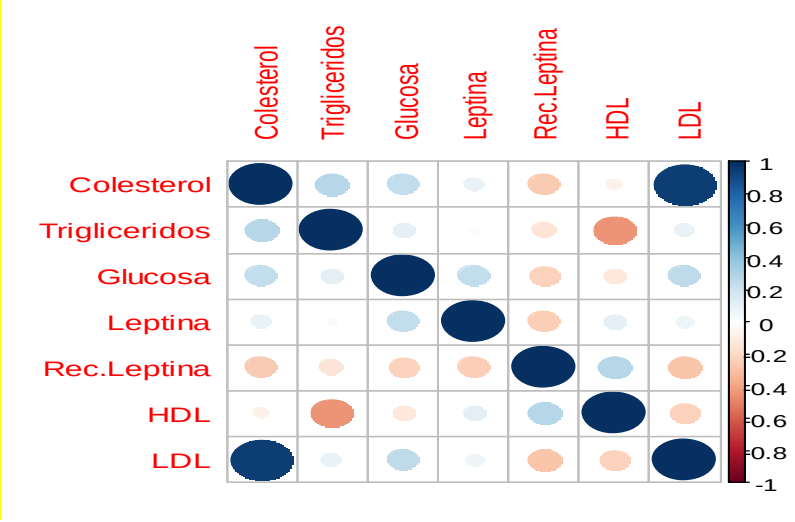


Gráfico 4. Matriz de correlación entre la concentración del R-Leptina y parámetros metabólicos respecto a pacientes con sobrepeso

DISCUSIÓN

La relación entre la concentración sérica del R-Leptina y concentración de Leptina sérica, puede desencadenar procesos que conduzcan a cuadros de sobrepeso y obesidad (Rojano-Rodriguez 2016). Diferentes estudios muestran la relación entre el desbalance de la Leptina sérica con otros procesos patológicos como disfunciones cognitivas o diabetes (Yin, 2018), también como un factor desencadenante de disfunciones metabólicas, por lo que es necesario desarrollar terapias para corregir la deficiencia en la expresión, de este importante receptor celular (Bhaskar, 2016).

Estudios en organismos modelo, demuestran que defectos en la expresión del gen que codifica el R-Leptina, conducen inevitablemente a una desregulación en la señalización celular y los parámetros metabólicos, (McGee-Lawrence, 2017; Pereira, 2019; Piattini, 2019; Yin X. Y., 2019) lo que concuerda con lo observado en nuestra población estudiada.

En cuanto a los valores de R-Leptina sérica en pacientes con sobrepeso u obesidad hallados en este estudio, son similares a los encontrados en investigaciones similares (Gao, 2018). La diferencia significativa en valores de concentración de Leptina sérica entre pacientes con normopeso y aquellos con sobrepeso u obesidad (p=0.0144), muestra claramente que la presencia de este receptor está involucrada en procesos que alteran el índice de masa corporal (Gao, 2018).

Nuestro trabajo muestra que la población con obesidad tiene una menor concentración de R-Leptina sérica frente a aquellos con normopeso (p=0.01), este fenómeno es similar a lo hallado en otros estudios (Ali, 2019; He, 2016; Olczyk, 2017).

Diferentes estudios han reportado que una baja concentración de R-Leptina, está relacionado no solo con la obesidad, sino también con otros cuadros patológicos como: resistencia a la insulina, síndrome de ovario poliquístico e infertilidad (Daghestani, 2019) arterioesclerosis (Turgut, 2016), riesgo de cáncer (Mahmoudi, 2016; Ranji, 2019; Rong, 2019), enfermedades coronarias (Xiao, 2019), diabetes (Olczyk, 2017), enfermedades cardiovasculares (Wu, 2017), disrupción hormonal (Gao, 2018), deficiencia en hormonas del crecimiento (He, 2016), disfunción pancreática (Morioka, 2018) y otros, por lo que consideramos adecuado que futuros estudios se enfoquen en relacionar los R-Leptina con estos cuadros patológicos (Watanabe, 2019).

Además, una deficiencia en la concentración sérica del R-Leptina, puede no solo conducir a un aumento de peso, sino también a una mayor predisposición a desarrollar diabetes mellitus, y problemas patológicos en el sistema nervioso central (Corem, 2019; Olczyk, 2017), ya que la expresión de este receptor participa en la señalización y regulación hormonal (De Vrind, 2019; Yue, 2016).

Los valores de varios parámetros metabólicos determinados en este estudio como ser, glicemia, HDL-colesterol, LDL-colesterol y triglicéridos, difieren de lo encontrado en otros estudios mostrando que el origen étnico de la población de estudio puede afectar estas medidas, sin embargo, esta observación nos indica cautela al momento de extrapolar nuestras conclusiones a otras poblaciones.

En este estudio se estableció una clara relación entre la obesidad, sobrepeso y la concentración de R-Leptina sérica, sin embargo no se encontró una correlación entre la concentración de este receptor y otros parámetros metabólicos, este fenómeno ha sido observado en otras investigaciones (Ali, 2019), sugiriendo que los índices metabólicos como el colesterol total, o el nivel de glucosa en sangre son determinados por muchos factores tanto genéticos (Rojano-Rodriguez, 2016), como ambientales por ejemplo aquellos relacionados con la dieta (Daghestani, 2019; Janas, 2016; Yamada, 2019), la falta de relación entre la concentración del receptor de Leptina sérica y la mayoría de los parámetros metabólicos estudiados, sugiere la posibilidad de que otras proteínas, genes u hormonas determinen los valores anormales de lípidos y glucosa en sangre (Cataldo, 2019; De Vrind, 2019; Gao, 2018; Janas, 2016; Sudhakar, 2018). Enfatizando la necesidad de encarar el problema de la obesidad desde un enfoque multifactorial.

CONCLUSIÓNES

Los resultados obtenidos muestran que en la población de estudio existen concentraciones de R-Leptina por debajo del límite inferior establecido y niveles elevados de Leptina lo que podría sugerir una posible resistencia a la leptina, asociada a la obesidad.

Los resultados del análisis de correlación evidencian que, solamente la concentración de HDL en sangre se correlaciona significativamente con la concentración del R-Leptina en sangre (p=0.0040), podemos concluir que una condición fisiológica subnormal de este receptor podría estar afectando el balance de energía en el organismo (Wauman, 2017).

Para los demás parámetros metabólicos (Colesterol, Triglicéridos, LDL-colesterol y Glucosa) no fue posible detectar una correlación significativa.

Estos valores sugieren que la concentración de la mayoría de los parámetros metabólicos está determinada de manera multifactorial y no solo dependen de la concentración de la hormona leptina.

AGRADECIMIIENTOS

Las autoras del presente artículo agradecen a las autoridades universitarias las gestiones ante el gobierno nacional, que han permitido acceder a los fondos de financiamiento a los hidrocarburos (IDH 2015-2017), del cual deriva el presente trabajo

REFERENCIAS

Ali, E. M. (2019). Fat mass and obesity-associated (FTO) and leptin receptor (LEPR) gene polymorphisms in Egyptian obese subjects.

Bhaskar, V. G. (2016). An allosteric antibody to the leptin receptor reduces body weight and reverses the diabetic phenotype in the Lepob/Lepob mouse. *Obesity, 24*(8), 1687-1694.

Cataldo, L. R. (2019). Platelet Serotonin Levels Are Associated with Plasma Soluble Leptin Receptor Concentrations in Normoglycemic Women. *Journal of diabetes research*, 2714049-2714049. doi:10.1155/2019/2714049

Corem, N. A.-Z. (2019). Leptin receptor deficiency induces early, transient and hyperglycaemia-independent blood-brain barrier dysfunction. *Scientific reports, 9*(1), 2884. doi:10.1038/s41598-019-39230-1

Daghestani, M. H. (2019). The influence of the rs1137101 genotypes of leptin receptor gene on the demographic and metabolic profile of normal Saudi females and those suffering from polycystic ovarian syndrome. *BMC women's health, 19*(1), 10. doi:10.1186/s12905-018-0706-x

De Vrind, V. A.-D.-B. (2019). Effects of GABA and Leptin Receptor-Expressing Neurons in the Lateral Hypothalamus on Feeding, Locomotion, and Thermogenesis. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 1123-1132. doi:10.1002/oby.22495

Durazo, F. 2009. Leptina y Obesidad. Medigraphic. 56 (4):262-264

https://www.fantaproject.org/. (Enero de 2013). Obtenido de https://www.fantaproject.org/: https://www.fantaproject.org/sites/default/files/resources/FANTA-BMI-charts-Enero2013-ESPANOL_0.pdf

Fuentes, T., Santana, A., Olmedillas, H., Guadalupe, H., Calbet, J. y Guerra, B. (2010). Señalización intracelular activada por leptina y su modulación por el ejercicio físico.AMD. Volumen XXVII.N.º 135.41-47

Gao, Y. V.-I.-X. (2018). Deficiency of leptin receptor in myeloid cells disrupts hypothalamic metabolic circuits and causes body weight increase. *Molecular metabolism*, 155-160. doi:10.1016/j.molmet.2017.11.003

He, J. F. (2016). The Relationship Between Gene Polymorphism of Leptin and Leptin Receptor and Growth Hormone Deficiency. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 642-646. doi:10.12659/msm.894978

Janas, R. M.-R.-P. (2016). Serum Concentrations of Insulin, Ghrelin, Adiponectin, Leptin, Leptin Receptor and Lipocalin-2 in Children with Celiac Disease Who Do and Do Not Adhere to a Gluten-Free Diet. *Gut and liver, 10*(4), 587-594. doi:10.5009/gnl15404

Mahmoudi, T. F. (2016). Genetic Variations in Leptin and Leptin Receptor and Susceptibility to Colorectal Cancer and Obesity. *Iranian journal of cancer prevention, 9*(3), e7013-e7013. doi:10.17795/ijcp-7013

McGee-Lawrence, M. E. (2017). Whole-Body Vibration Mimics the Metabolic Effects of Exercise in Male Leptin Receptor–Deficient Mice. *Endocrinology,, 158*(5), 1160-1171. doi:10.1210/en

Morioka, T. E. (2018). Plasma soluble leptin receptor levels are associated with pancreatic β-cell dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes investigation, 9*(1), 55-62. doi:10.1111/jdi.12657

Olczyk, P. K.-V.-P.-S.-T. (2017). Adiponectin, Leptin, and Leptin Receptor in Obese Patients with Type 2 Diabetes Treated with Insulin. *Detemir. Molecules (Basel, Switzerland)*, 1274. doi:10.3390/molecules22081274

Pereira, S. O. (2019). Metabolic effects of leptin receptor knockdown or reconstitution in adipose tissues. *Scientific reports, 9*(1), 3307. doi:10.1038/s41598-019-39498-3

Piattini, F. L. (2019). A spontaneous leptin receptor point mutation causes obesity and differentially affects leptin signaling in hypothalamic nuclei resulting in metabolic dysfunctions distinct from db/db mice. *Molecular metabolism*, 131-141. doi:10.1016/j.molmet.2019.04.010

Ranji, P. A.-Y. (2019). Effects of Lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum probiotics on the serum biochemical parameters, and the vitamin D and leptin receptor genes on mice colon cancer. *Iranian journal of basic medical sciences, 22*(6), 631-636. doi:10.22038/ijbms.2019.32624.7806

Rojano-Rodriguez, M. E.-H.-V.-V.-D. (2016). Leptin receptor gene polymorphisms and morbid obesity in Mexican patients. *Hereditas, 2*(2), 153. doi:10.1186/s41065-016-

Rong, G. T. (2019). Investigation of leptin receptor rs1137101 G>A polymorphism with cancer risk: evidence from 35936 subjects. *Bioscience reports*. doi:10.1042/BSR20182240

Sudhakar, M. S. (2018). C - reactive protein (CRP) and Leptin Receptor in Obesity: Binding of Monomeric CRP to Leptin Receptor. *Frontiers in immunology, 9*, 1167. doi:10.3389/fimmu.2018.01167

Turgut, S. T. (2016). Leptin Receptor Gene Polymorphism may Affect Subclinical Atherosclerosis in Patients with Acromegaly. *Avicenna journal of medical biotechnology, 8*(3), 145-150. Obtenido de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27563428/

Venables, W. a. (2002). *Modern Applied Statistics with S* (ISBN 0-387-95457-0 ed., Vol. Fourth Edition). New York, : Springer.

Watanabe, K. S. (2019). Leptin enhances cytokine/chemokine production by normal lung fibroblasts by binding to leptin receptor. 68. doi:10.1016/j.alit.2019.04.002

Wauman, J. Z. (2017). The Leptin Receptor Complex: Heavier Than Expected? *Frontiers in endocrinology*, 30. doi:10.3389/fendo.2017.00030

Wickham, H. (2016). *gplot2: Elegant Graphics for Data Analysis.* Springer-Verlag New York. Obtenido de http://ggplot2.org.

Wu, L. &. (2017). Leptin Receptor Gene Polymorphism and the Risk of Cardiovascular Disease: A Systemic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health, 14*(4), 375. doi:10.3390/ijerph14040375

Xiao, P. S. (2019). Associations of leptin and leptin receptor genetic variants with coronary artery disease: a meta-analysis. *Bioscience reports, 39*(6). doi:10.1042/BSR20190466

Yamada, R. O. (2019). Dietary protein restriction increases hepatic leptin receptor mRNA and plasma soluble leptin receptor in male rodents. *PloS one, 14*(7), e0219603-e0219603. doi:10.1371/journal.pone.0219603

Yin, H. T. (2018). Low Plasma Leptin and High Soluble Leptin Receptor Levels Are Associated With Mild Cognitive Impairment in Type 2 Diabetic Patients. *Frontiers in aging neuroscience*, 132. doi:10.3389/fnagi.2018.00132

Yin, X. Y. (2019). Altered expression of leptin and leptin receptor in the development of immune-mediated aplastic anemia in mice. *Experimental and therapeutic medicine, 18*(2), 1047-1056. doi:10.3892/etm.2019.7660

Yue, R. Z. (2016). Leptin Receptor Promotes Adipogenesis and Reduces Osteogenesis by Regulating Mesenchymal Stromal Cells in Adult Bone Marrow. *Cell Stem Cell, 18*(6), 782-796. doi:10.1016/j.stem.2016.02.015