



Título del artículo.

Polimorfismos -188 C/A en el gen *LEP* y K109R en *LEPR* en un grupo de binomios madres-neonatos y su asociación con la ganancia de peso gestacional y la antropometría neonatal

Título del artículo en idioma Inglés.

Polymorphisms -188 C/A in the *LEP* gene and K109R in the *LEPR*, in a mothers-newborns paired group and its association with gestational weight gain and neonatal anthropometry

Autores.

Iris Paola Guzmán Guzmán
Monzerrath Rodríguez Ríos
Beatriz Nava Germán
Sarai Morales Morales
Adiel Molina Bello
José Francisco Muñoz Valle
Isela Parra Rojas

Referencia bibliográfica:

MLA

Guzmán Guzmán, Iris Paola, Monzerrath Rodríguez Ríos, Beatriz Nava Germán, Sarai Morales Morales, Adiel Molina Bello, José Francisco Muñoz Valle, Isela Parra Rojas. "Polimorfismos -188 C/A en el gen *LEP* y K109R en *LEPR* en un grupo de binomios madres-neonatos y su asociación con la ganancia de peso gestacional y la antropometría neonatal". *Tlamati* 6.1 (2015): 10-15. Print.

APA

Guzmán Guzmán, I. P., Rodríguez Ríos, M., Nava Germán, B. Morales Morales, Sw., Molina Bello, A., Muñoz Valle, J. F. y Parra Rojas, R. I. (2015). Polimorfismos -188 C/A en el gen *LEP* y K109R en *LEPR* en un grupo de binomios madres-neonatos y su asociación con la ganancia de peso gestacional y la antropometría neonatal. *Tlamati*, 6(1), 10-15

ISSN: 2007-2066.

Publicado el 30 de Marzo del 2015

© 2015 Universidad Autónoma de Guerrero

Dirección General de Posgrado e Investigación

Dirección de Investigación

TLAMATI, es una publicación trimestral de la Dirección de Investigación de la Universidad Autónoma de Guerrero. El contenido de los artículos es responsabilidad exclusiva de los autores y no refleja de manera alguna el punto de vista de la Dirección de Investigación de la UAGro. Se autoriza la reproducción total o parcial de los artículos previa cita de nuestra publicación.



Polimorfismos -188 C/A en el gen *LEP* y K109R en *LEPR* en un grupo de binomios madres-neonatos y su asociación con la ganancia de peso gestacional y la antropometría neonatal

Iris Paola Guzmán Guzmán ^{1*}
 Monzerrath Rodríguez Ríos ¹
 Beatriz Nava Germán ¹
 Sarai Morales Morales ¹
 Adiel Molina Bello ³
 José Francisco Muñoz Valle ²
 Isela Parra Rojas ¹

¹ Universidad Autónoma de Guerrero, Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas. Av. Lázaro Cárdenas s/n. C.U. Zona Sur. CP. 39087. Chilpancingo, Gro. México.

² Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Jalisco

³ Hospital de la Madre y el Niño Guerrerense, Chilpancingo, Gro. México.

*Autor de correspondencia
 pao_nkiller@yahoo.com.mx

Resumen

Genes, factores ambientales y de estilo de vida juegan un papel importante en el desarrollo de la obesidad. La leptina a través de la acción de su receptor regula la ganancia de peso disminuyendo el consumo de alimento y aumentando el gasto energético, además es una hormona importante en el desarrollo embrionario y fetal. El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia genotípica de los polimorfismos -188 C/A en el gen *LEP* y K109R en el gen *LEPR* en madres y sus neonatos y evaluar su relación con la ganancia de peso materno gestacional y parámetros antropométricos en neonatos. Se incluyeron 91 binomios madres-neonatos, originarios del Estado de Guerrero y atendidos en el Hospital de la Madre y el Niño Guerrerense. A todos se les realizó un análisis de composición corporal, la ganancia de peso materno gestacional se clasificó de acuerdo a los criterios del Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos. La determinación cuantitativa de leptina y su receptor soluble (sLEPR) fue llevada a cabo por el método de ELISA (Biovendor) a partir de muestras de sangre periférica materna y de cordón umbilical. Los polimorfismos -188 C/A y K109R fueron genotipificados por el método PCR-RFLP. Se encontró que los niveles de leptina materna y en cordón umbilical se relacionan con la ganancia de peso gestacional y la antropometría neonatal, el polimorfismo K109R en el receptor de leptina se asocia con la ganancia de peso gestacional, peso placentario y antropometría neonatal.

Palabras clave: Polimorfismos, peso gestacional, antropometría

Abstract

Genes, environmental factors, and lifestyle play an important role in development of obesity. Leptin through its action receptor regulates weight gain besides decreasing food intake and increasing energy expenditure. Leptin is also important in embryonic and fetal development hormone. Objective of this study was to determine the genotypic

Como citar el artículo:

Guzmán Guzmán, I. P., Rodríguez Ríos, M., Nava Germán, B. Morales Morales, Sw., Molina Bello, A., Muñoz Valle, J. F. y Parra Rojas, R. I. (2015). Polimorfismos -188 C/A en el gen *LEP* y K109R en *LEPR* en un grupo de binomios madres-neonatos y su asociación con la ganancia de peso gestacional y la antropometría neonatal. *Tlamati*, 6(1), 10-15

of polymorphisms -188 C/A in the *LEP* gene and K109R in *LEPR* gene in mothers and their newborns, evaluating its relationship with maternal gestational weight gain and anthropometric parameters in neonates. Ninety-one mother-newborn couples from the State of Guerrero, Mexico at the Hospital of the Mother and Child, Guerrero, were treated and analyzed of body composition, and classified according to the criteria of the Institute of Medicine (IOM) of the United States in Maternal gestational weight gain. Quantitative determination of leptin and its soluble receptor from maternal peripheral blood samples and umbilical cord (sLEPR) were developed using ELISA method (BioVendor). Polymorphisms -188 C/A and K109R were genotyped by PCR-RFLP method. We found that levels of maternal and umbilical cord leptin are associated with gestational weight gain and neonatal anthropometry, K109R polymorphism in the leptin receptor is associated with gestational weight gain, placental weight and neonatal anthropometry.

Keywords: Polymorphisms, gestational weight, anthropometry

Introducción

La obesidad afecta a la población de todos los estratos sociales y grupos etarios incluyendo población infantil y adulta joven como lo son mujeres en edad reproductiva o embarazadas, en quienes la prevalencia de sobrepeso se ha incrementado más del doble en las últimas 3 décadas (Zonana, Baldenebro-Preciado y Ruiz-Dorado, 2010). Se ha determinado las variaciones genéticas en locus de leptina (*LEP*) y en el receptor de leptina (*LEPR*) pueden jugar un papel importante en la patofisiología de la obesidad humana (Yiannakouris, Yannakoulia, Melistas, Chan, Klimis-Zacas, y Mantzoros, 2001). La leptina juega un papel importante en la regulación del peso corporal, así como en la reproducción y el desarrollo embrionario y fetal, su acción esta mediada por su receptor expresado a nivel hipotalámico y placentario. Diversos estudios han establecido una relación entre la presencia de polimorfismos en un solo nucleótido (SNP) en los genes de leptina y su receptor con los niveles solubles circulantes de las proteínas y parámetros antropométricos. En los últimos años, las medidas antropométricas han sido parámetros de interés clínico a valorar en las mujeres embarazadas, con el propósito de llevar un control sobre el metabolismo y la ganancia de peso gestacional (GPG) debido a que se consideran parámetros predictivos de cambios fisiológicos, metabólicos y placentarios que tienen implicaciones directas sobre el desarrollo fetal y predisposición a la ocurrencia de enfermedades cardiometabólicas en la vida posnatal o adulta, mayor morbilidad y prematura mortalidad, así como para evitar complicaciones al momento del parto debido al desarrollo de preeclampsia, diabetes gestacional e incluso macrosomía fetal (Sardiñas, Carvajal-Carrazana y Escalante-Pichardo, 2010; Atalah y Castro, 2004).

Objetivo

Determinar la frecuencia genotípica de los polimorfismos -188 C/A en el gen *LEP* y K109R en el gen *LEPR* en madres y sus neonatos y evaluar su relación con los niveles séricos de leptina, receptor soluble de leptina, la ganancia

de peso materno gestacional y parámetros antropométricos en neonatos.

Material y métodos.

En el estudio se incluyeron 91 binomios (mujeres embarazadas con edades entre 20 y 35 años y sus respectivos neonatos), originarios del estado de Guerrero y atendidos en el Hospital de la Madre y el Niño Guerrerense (HMNG), con control prenatal y sin complicaciones durante el embarazo,. Todos los procedimientos fueron llevados a cabo de acuerdo a las normas y principios éticos establecidos en la declaración de Helsinki, Seúl, Corea 2008, firma del consentimiento informado por escrito y la aprobación por el comité de ética del HMNG. A todas las madres se les realizó un análisis de composición corporal previo al parto. Para determinar la ganancia de peso se consideró el peso al inicio del embarazo reportado en el expediente clínico. La ganancia de peso materno durante el embarazo se clasificó de acuerdo a los criterios del Instituto de Medicina (IOM) de los Estados Unidos, que establece que para evitar complicaciones, las mujeres con un IMC entre 18.5-24.9 kg/m² al inicio del embarazo podrán ganar un peso no mayor de 18 kg, mujeres con sobrepeso (IMC=25.0-29.9 kg²) un peso de no más de 11.5-16 kg, una mujer con obesidad (IMC≥30.0 kg/m²) deberá ganar un peso de entre 5 y 9 kg. (Atalah and Castro R., 2004). Se realizó una toma de muestra sanguínea para la medición cuantitativa de leptina y su receptor soluble (sLEPR) por el método de ELISA (Biovendor) y la determinación de los polimorfismos -188 C/A y K109R (326G/A) por el método de PCR-RFLP, a los neonatos se les valoró la antropometría corporal, y considerando los criterios de la Asociación Mexicana de Pediatría (AMP) se clasificaron como neonatos con bajo peso (<2.5 kg), peso normal (2.5-3.5 kg) y peso alterado (>3.5 kg).

A partir de una muestra de sangre de cordón umbilical fueron determinados los niveles de leptina y su receptor soluble, así como los polimorfismos en estudio. El análisis estadístico de los resultados se realizó con el software STATA v.9.2.

Tabla 1. Características antropométricas de las mujeres embarazadas de acuerdo a la ganancia de peso gestacional (criterios de la IOM).

Ganancia de peso durante el embarazo según la IOM				
Variable	Aceptable n=43	Bajo n=36	Excesivo n=12	Valor p
Edad (años)	23 (20-33)	24.5 (20-35)	25.5 (20-34)	0.32
Peso previo al embarazo (kg)	56 (44-80)	56 (43-75)	67.5 (52-84)	0.02
Peso prenatal (kg)	67 (55.5-86)	63 (51-83)	82.5 (67.6-115)	<0.001
Diferencia de peso (Kg)	11 (6-14.5)	6.55 (2-10.8)	15 (9.1-36)	<0.001
IMC previo al embarazo (kg/m ²)	24.03 (20.9-32.1)	23.6 (18.66-34.16)	26.7 (22.2-39.9)	0.02
IMC prenatal (kg/m ²)	28.8 (26.17-38.5)	26.4 (21.1-34.9)	33.87 (28.41-46.2)	<0.001
Cadera (cm)	25.0±4.7	25.9±4.6	27±5.1	<0.001
Vientre (cm)	110 (98-129)	108.5 (100-128)	123 (107.5-138)	0.002
Pecho (cm)	96 (80-110)	98.5 (87.6-112)	108.5 (98-137.2)	0.001
Brazo (cm)	26.5 (24-33)	26 (22-31)	30 (25-37.5)	0.008

Datos proporcionados en medianas (p5-p95). Datos proporcionados en medias ± DE. Prueba de Kruskal-Wallis. IMC: Índice de masa corporal

Resultados.

El promedio de edad de las mujeres embarazadas participantes fue de 24 años, el 87% de nivel socioeconómico medio y el 13% de nivel bajo, todas refirieron no haber fumado ni consumido bebidas alcohólicas durante el embarazo. Las mujeres con mayor ganancia de peso refirieron consumir un mayor número de comidas al día, así como el consumo de comida rápida, en comparación con las que presentaron una ganancia baja o aceptable de peso gestacional. En el tabla 1 se muestran las características antropométricas de las madres, observando que la mayoría de ellas mostró un IMC representativo de peso normal previo o al inicio del embarazo, sin embargo de acuerdo a lo establecido por la IOM la mayoría de las mujeres mostró una baja ganancia de peso durante el embarazo, mientras que aquellas con excesiva ganancia mostraron además un mayor perímetro de vientre, pecho, cadera y brazo.

El 54.3% de los neonatos fue nacido por parto eutócico y el 44.7% por cesárea, no se observaron diferencias significativas en las características antropométricas de acuerdo al género, excepto un mayor perímetro de tórax ($p=0.04$) en el género masculino (véase tabla 2).

Respecto a los niveles de leptina y su receptor en sangre periférica materna y de cordón umbilical se observó

que las mujeres con excesiva ganancia de peso gestacional y mayor peso placentario, mostraron niveles séricos significativamente mayores ($p=0.05$). Los neonatos nacidos con peso normal (2.5-3.5 kg) y alterado (>3.5 kg) mostraron un incremento en los niveles de leptina en cordón umbilical en comparación con los nacidos con bajo peso (<2.5 kg) ($p=0.06$), por otra parte, de acuerdo al género neonatal, las niñas presentaron significativamente mayores niveles de leptina ($p=0.006$), pero menores niveles de sLEPR ($p=0.03$) en sangre de cordón umbilical (véase tabla 3).

Por otra parte, los genotipos del polimorfismo -188 C/A en el gen del *LEP* se distribuyeron en la misma proporción entre la población de madres y neonatos; 89 madres y neonatos (97.8%) fueron portadores del genotipo CC, mientras que el 2.2% ($n=2$) portadores del genotipo CA, en este grupo de binomios la variante homocigota AA no fue identificada. Para el polimorfismo K109R (326 G/A), en el grupo de madres, la frecuencia genotípica para GG fue del 14.9%, 56.4% GA y 28.7% genotipo AA. En neonatos el genotipo GG se encontró en el 13.8%, 58.5% GA y 27.7% AA. Ambos polimorfismos fueron encontrados en equilibrio génico de Hardy-Weingerg.

Los genotipos de ambos polimorfismos no se relacionaron con los niveles de leptina y receptor soluble en sangre periférica materna ni de cordón umbilical. En el análisis

Tabla 2. Características antropométricas y clínicas de los neonatos de acuerdo al género.

<i>Variables</i>	<i>Masculino n=42</i>	<i>Femenino n=49</i>	<i>Valor de p</i>
Parto eutócico	25 (48.08)	27 (51.92)	0.67
Cesárea	19 (45.23)	23 (54.77)	
Peso (kg)	3.1±0.37	3.1±0.33	0.88
Edad gestacional (sem)	39 (37-41.6)	39 (37-41.5)	0.89
Longitud supina (cm)	51 (47-53)	51 (47-53)	0.30
Circunf. cefálica (cm)	34 (32-36)	34 (32-36.5)	0.86
Segmento inferior (cm)	24.5±2.13	25.0±2.17	0.23
Perímetro de tórax (cm)	33 (30-36)	33 (29-36)	0.04
Perímetro abdominal(cm)	31 (29-37.5)	30 (28-34)	0.13
Frec. respiratoria	50 (40-59)	50 (35-60)	0.93
Frec. cardiaca	150 (140-160)	150 (140-160)	0.42
Pie (cm)	8 (7-9)	8 (7-8)	0.05
Placenta (g)	600.5±127.5	604.4±105.1	0.87

Datos proporcionados en medianas (p5-p95). Datos proporcionados en medias ± DE. Prueba de Mann Whitney. IMC: Índice de masa corporal. Frec. : Frecuencia.

sis de asociación, el alelo A del polimorfismo -188C/A se asoció con la presencia de sobrepeso en las mujeres previo al embarazo ($p=0.02$), debido a la baja frecuencia del alelo A en la población en estudio no fueron posibles otras asociaciones. Sin embargo el genotipo GG del polimorfismo 326G/A (K109R) se encontró asociado aunque no significativamente con la presencia de obesidad previo al embarazo ($OR=3.0$ (0.4-21.4) $p=0.18$) y con la repetición de porción de alimento ($OR=2.23$ (0.5-11.2) $p=0.17$). Estudios previos han descrito la asociación de la variante G del polimorfismo 326G/A con un estado de resistencia a la leptina, esto es interesante ya que en nuestra población las madres portadoras del alelo A, mostraron una mayor ganancia de peso ($OR=1.65$ (0.59-4.95) $p=0.29$), mayor peso placentario ($OR=1.04$ (0.5-2.2, $p=0.9$), así como también tuvieron neonatos de mayor peso ($OR=2.73$ (0.22-144.9) $p=0.37$), longitud supina ($OR= 1.1$ (0.38-3.32) $p=0.51$) y circunferencia cefálica ($OR=2.17$ (0.37-22.6).

Discusión.

Durante el embarazo, la valoración de la ganancia de peso gestacional es considerada un parámetro pronóstico importante de salud a corto y largo plazo de las mujeres en gestación y su descendencia (Forbes y Westwood, 2010), pues una mayor ganancia de peso gestacional se asocia con el desarrollo de anomalías de la glucemia perinatal materna, trastornos hipertensivos, obesidad y secuelas cardiovasculares y metabólicas (Institute of Medicine, 2009). Estos datos, han vinculado a la ganancia de peso gestacional con un mayor crecimiento fetal y por ende obesidad infantil (Herring y Oken, 2010). La leptina es una hormona

que regula la homeostasis del peso corporal y el balance energético a través la acción de su receptor a nivel hipotalámico (Sahu, 2011), además participa fundamentalmente en la implantación del blastocito al epitelio endometrial, donde a partir de la cuarta semana de embarazo las vellosidades conformarán una compleja red vascular que con su maduración progresiva formará la placenta. Los niveles de leptina y la expresión de su receptor se mantienen en incremento durante todo el embarazo y la presencia de polimorfismos en los genes de leptina y su receptor podrían regular su expresión o función favoreciendo un fenotipo de obesidad en el binomio madre-neonato. En este estudio se observó un incremento en los niveles de leptina materna asociado con una mayor ganancia de peso gestacional, así como también los niveles séricos procedentes de cordón umbilical se asociaron con un mayor peso en los neonatos, reflejando el efecto positivo de la leptina sobre el desarrollo fetal. Además los neonatos de género femenino mostraron niveles elevados de leptina en cordón umbilical respecto al género masculino, lo cual puede atribuirse al dimorfismo sexual. Mellati, Mazloomzadeh, Anjomshoaa, Alipour, Karimi, Mazloomi, y Naghi Kazemi (2010), sugieren que este incremento en el género femenino puede reflejar la transitoria elevación de hormonas esteroides, debido a que los andrógenos son supresores y los estrógenos promotores de la expresión de leptina (Mellati, 2010), además de que los niveles de leptina pueden estar influenciados por factores genéticos y la edad gestacional.

En este estudio se observó una asociación del alelo A del polimorfismo -188G/A localizado en la región reguladora del gen de leptina con la presencia de sobrepeso al

Tabla 3. Niveles de leptina y receptor soluble de leptina en muestras de sangre materna y cordón umbilical de acuerdo a ganancia de peso, peso y género neonatal.

Ganancia de peso durante el embarazo, criterios IOM				
Leptina materna	<i>Acceptable</i>	<i>Bajo</i>	<i>Excesivo</i>	Valor p
5.60 (2.3-18.5)	5.8 (2.3-19.6)	4.2 (2.0-12.1)	8.2 (3.6-18.5)	0.05
sLEPR materno				
25.1(14.25-47.6)	22.6 (16.8-37.7)	24.0 (13.2-51.3)	25.9 (16.9-39.6)	
Peso del neonato (Asociación mexicana de pediatría)				
Leptina cordón umbilical	<i>Bajo</i>	<i>Normal</i>	<i>Alterado</i>	Valor p
2.17 (0.64-6.04)	0.38 (0.34-0.42)	2.27 (0.7-6.7)	1.95 (1.28-5.0)	0.06
sLEPR cordón umbilical				
13.85 (9.07-23.28)	14.9(11.6-15.21)	13.8(9.3-23.3)	12.9(7.5-23.4)	0.86
Peso de la placenta				
Leptina materna	<i>Bajo</i>	<i>Normal</i>	<i>Excedido</i>	Valor p
5.60 (2.3-18.5)	5.5 (3.4-8.01)	4.9 (2.0-17.7)	9.7 (2.8-19.3)	0.03
sLEPR materno				
25.1 (14.2-47.6)	14.9(11.6-15.21)	13.8(9.3-23.3)	12.9(7.5-23.4)	0.52
Sexo del neonato				
Leptina cordón umbilical	<i>Femenino</i>	<i>Masculino</i>		Valor p
2.17 (0.64-6.04)	2.74 (0.64-6.7)	1.48 (0.42-5.01)		0.006
sLEPR cordón umbilical				
13.85 (9.07-23.28)	12.9 (8.96-19.98)	14.99(9.5-24.3)		0.03

Datos proporcionados en medianas (p5-p95). Datos proporcionados en medias \pm DE. Prueba de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney. IOM: Instituto de Medicina de los Estados Unidos de América.

inicio o previo al embarazo, un estudio realizado en obesos mórbidos finlandeses determinó una débil asociación con niveles de leptina en suero, y estudios *in vitro* han revelado ambos alelos tienen actividades promotoras muy similares, lo cual puede explicar la no asociación observada entre los niveles séricos de leptina y los genotipos del polimorfismo -188G/A en nuestra población, considerando además que la variante A se encontró en una muy baja frecuencia.

Por otra parte en este estudio se observó una asociación aunque no significativa entre el genotipo GG del polimorfismo K109R y el fenotipo de obesidad previo al embarazo, así como con la repetición de porción de comida como hábito alimenticio, este polimorfismo se localiza en la posición 326, dentro exón 4 del receptor de leptina y promueve un cambio conservativo de lisina por arginina en el codón 109 (AAG a AGG) (Gotoda, Manning, Goldstone, Imrie, Evans, Strosberg, Mckeigue, Scott y Aiman, 1997)., la asociación de estos polimorfismos con la obesidad ha sido valorada en diferentes poblaciones (Liu, Rocha-

Sanchez, Liu, Long, Lu y Deng, 2004), la variante G se ha asociado a con un estado de resistencia a la leptina, ya que los portadores de este alelo presentaban un aumento de 10-20% en los niveles de leptina séricos en comparación con los no portadores (Van Rossum, Hoebee, Seidell, Bouchard, Van Baak, De Groot y Chagnon, 2002). En este estudio se encontró una asociación entre de la variante A del polimorfismo 326G/A (K109R) con una mayor ganancia de peso gestacional y medidas antropométricas de los neonatos, lo cual puede sugerir ser portador del alelo silvestre condiciona una buena respuesta a la leptina producida por el tejido adiposo y placenta, regulando positivamente de forma endocrina y autocrina el desarrollo embrionario.

Conclusión

Los niveles de leptina materna y en cordón umbilical se relacionan con la ganancia de peso gestacional y la antropometría neonatal, además estos hallazgos respaldan la

hipótesis de que el polimorfismo K109R en el receptor de leptina se asocia con obesidad y podría predecir la ganancia de peso gestacional, desarrollo placentario y neonatal, mediando un estado de resistencia a leptina a nivel hipotalámico o bien favoreciendo una respuesta a nivel placentario durante el embarazo.

Agradecimientos

Parte de este trabajo se realizó con el financiamiento otorgado a proyectos en la convocatoria -Propuestas de investigación que impacten los sectores sociales, públicos y privados de la entidad, UAGro 2013-. Oficio No. 141/2013.

Referencias

- Atalah, E., y Castro, R. (2004). Maternal obesity and reproductive risk. *Revista Médica Chile*, 923-930.
- Forbes, K. y Westwood, M., (2010). Maternal growth factor regulation of human placental development and fetal growth. *Journal of endocrinology*, 207, 1–16.
- Gotoda, T., Manning B, Goldstone, A., Imrie, H., Evans A., Strosberg A., Mckeigue P., Scott J y Aiman T. (1997). Leptin receptor gene variation and obesity: lack of association in a white British male population. *Human molecular genetics*, 6, 869-876.
- Herring, S.J. y Oken, E., (2010). Ganancia de peso durante el embarazo: Su importancia para el estado de salud materno-infantil. *Annales Nestlé* (Ed. española) 68, 17–28.
- Institute of Medicine (U.S.), (2009). Weight gain during pregnancy: reexamining the guidelines. *National academies press*, Washington, DC.
- Liu, Y., Rocha-Sanchez., Liu, P., Long J., Lu Y. y Deng H., (2004). Tests of linkage and/or association of the LEPR gene polymorphisms with obesity phenotypes in caucasian nuclear families. *Physiological genomics*, 17, 101-106.
- Mellati, A., Mazloomzadeh, S., Anjomshoaa, A., Alipour, M., Karimi, F., Mazloomi, S. y Naghi Kazemi, S.A., (2010). Multiple Correlations Between Cord Blood Leptin Concentration and Indices of Neonatal Growth. *Archives of medical research*, 41, 26–32.
- Oksanen L. (1998). Functional analysis of the C(-188). A polymorphism of the human leptin promoter, *Human genetics*, 103 (4) 527-8.
- Sahu, A. (2011). Intracellular leptin-signaling pathways in hypothalamic neurons: the emerging role of phosphatidylinositol-3 kinase-phosphodiesterase-3B-cAMP pathway. *Neuroendocrinology* 93,201–210.
- Sardiñas, B. N., Carvajal-Carrazana Y. y Escalante-Pichardo C. (2010). Obesity repercussion on obstetric morbidity. *Revista cubana de obstetricia y ginecología*, 1.
- Van Rossum, C., Hoebee, B., Seidell, J., Bouchard, C., Van Baak, M., De Groot, C. y Chagnon, M. (2002). Genetic factors as predictors of weight gain in young adult Dutch men and Women, *International journal of obesity and related metabolic disorders*, 26, 517-528.
- Yiannakouris, N., Yannakoulia, M., Melistas, L., Chan, J. L., Klimis-Zacas, D. y 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), 4434-9.
- Zonana, N. A., Baldenebro-Preciado R. y Ruiz-Dorado, M. A. (2010). Effect of gestational weight gain in the mother and newborn, *Salud Publica*, 52.