

瘦素和瘦素受体基因多态性与肾移植术后糖尿病的相关性

胡雨韵, 沈洲姬*, 王依娜, 诸医蒙, 王江东

(宁波大学附属李惠利医院, 宁波 315040)

摘要: 移植后糖尿病(post transplantation diabetes mellitus, PTDM)是肾移植术后最常见的并发症之一, 发病率为10%~40%。遗传因素(如携带易感基因)是PTDM发生发展的一个重要危险因素。瘦素是一种脂肪细胞因子, 其主要作用于下丘脑, 诱导饱腹感。来自瘦素的信号输入与其他因素共同调节胰岛素敏感性, 以保持能量平衡和血糖稳态。瘦素受体在瘦素信号通路中发挥必不可少的作用。瘦素和瘦素受体基因变异增加了PTDM发病风险, 这两个基因突变通过改变胰岛素敏感性和胰岛 β 细胞分泌功能等机制影响血糖。本文介绍了瘦素及瘦素受体基因的结构和功能, 回顾了近几年瘦素及瘦素受体基因在不同种族人群中与PTDM的风险相关性, 对瘦素及瘦素受体基因变异造成PTDM的相关机制进行了探讨。

关键词: 肾移植术后糖尿病; 基因多态性; 瘦素; 瘦素受体; 胰岛素抵抗

Relationship between leptin and leptin receptor gene polymorphisms and diabetes after kidney transplantation

HU Yuyun, SHEN Zhouji*, WANG Yi'na, ZHU Yimeng, WANG Jiangdong

(Lihuli Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo 315040, China)

Abstract: Post-transplant diabetes mellitus (PTDM) is one of the most common complications after renal transplantation, with an incidence of 10%~40%. Genetic factors such as carrying susceptibility genes are important risk factors for the occurrence and development of PTDM. Leptin is an adipocytokine that mainly acts on the hypothalamus and induces satiety. A large amount of evidence shows that the signal input from leptin regulates insulin sensitivity together with other factors to maintain energy balance and blood glucose homeostasis. Leptin receptors play an essential role in leptin signaling pathway. Recently, foreign studies have shown that leptin and leptin receptor gene mutations increase the risk of PTDM. These two gene mutations affect blood glucose by changing insulin sensitivity and islet β -cell secretion function. This work introduces the structure and function of leptin and leptin receptor genes, reviews the risk correlation between leptin and leptin receptor genes and PTDM in different ethnic groups in recent years, and discusses the mechanism of PTDM caused by leptin and leptin receptor gene variation.

Key Words: diabetes mellitus after kidney transplantation; gene polymorphism; leptin; leptin receptor; insulin resistance

随着现代医疗技术的发展和新型免疫抑制药物的使用, 终末期肾脏病患者通过肾移植使定期

收稿日期: 2022-07-29

基金项目: 浙江省医药卫生科技计划项目(2022KY1087)

第一作者: E-mail: huyuyun0402@163.com

*通信作者: E-mail: hlshenzhouji@nbu.edu.cn

透析的痛苦得到缓解,同时延长了生存期。肾移植术后的主要不良反应有排斥反应、感染、心血管损害、糖尿病等。移植后糖尿病(post-transplant diabetes mellitus, PTDM)一般在移植后1年内出现,常使肾移植受者面临心血管发病率增加、移植器官寿命缩短等风险,降低人/肾长期生存率^[1]。因此,如何预防PTDM需要我们重点关注。由于发病机制复杂,又存在众多影响因素,目前PTDM的发病机制仍未完全明确。种族、高龄、肥胖、类固醇剂量及移植后使用免疫抑制剂的类型、糖尿病家族史、高血压病史、供肾类型(尸肾或活体供肾)、多囊肾、急性排斥反应、乙肝病毒感染史和丙肝病毒感染史等均为PTDM的危险因素^[2]。除此之外,遗传因素在发病进程中的影响也至关重要,基因易感性在PTDM发生发展中的作用不容忽视^[3]。目前,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)被广泛用于遗传性疾病的研究,包括多基因遗传性疾病的易感基因探索和精准定位。研究表明,瘦素(leptin, *LEP*)基因、瘦素受体(leptin receptor, *LEPR*)基因变异增加了PTDM发病风险,*LEP* rs2167270多态性和*LEPR* rs1137101多态性与PTDM的发生密切相关^[4,5]。这可能为进一步明确PTDM的发病机制提供了新的方向。对这一特定的糖尿病易感基因和临床表现的了解可以达到早期发现、预防或延缓的目的。现就瘦素基因及瘦素受体基因多态性与PTDM相关性研究进展作一综述。

1 瘦素和瘦素受体基因的结构及功能

瘦素由位于人类7号染色体的*LEP*基因编码而成。*LEP*基因全长20 Kb左右,包括3个外显子和2个内含子,转录出一种含有167个氨基酸的肽,相对分子质量为16 000^[6]。

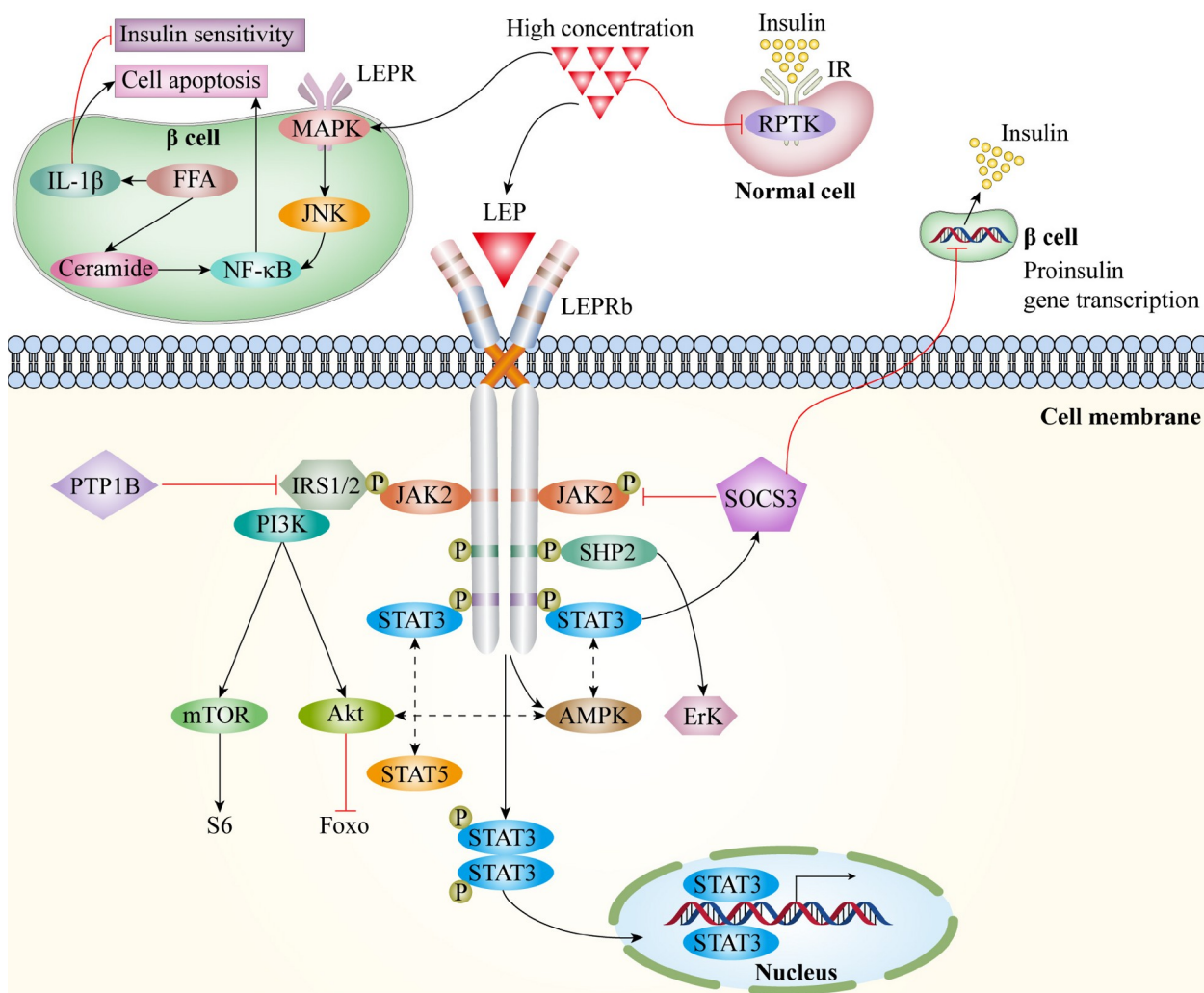
*LEP*是一种多靶器官、功能广泛的蛋白激酶,主要由脂肪组织产生和分泌。循环中的*LEP*水平正向反映脂肪组织的大小,并将能量储存状态传达给大脑。*LEP*的表达和循环水平表现出昼夜波动,也会随着营养状态的变化而变化^[7]。多种调节因子影响*LEP*基因的表达和*LEP*分泌,如炎症细胞因子、糖皮质激素和胰岛素。*LEP*也通过负反馈调节机制调控胰岛素的表达,改善胰岛素敏感性。国

外有研究证明,中枢*LEP*能独立于胰岛素的作用降低血糖水平,这种以大脑为中心的糖调节系统被认为是独立于经典的胰岛素依赖的血糖稳态模型之外的机制,对血糖的调节有重大贡献^[8]。

此外,*LEP*还参与JAK-STAT途径(JAK-STAT signaling pathway)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3K)、蛋白酪氨酸磷酸酶1B(protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B)、细胞因子信号转导抑制因子3(suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3)、胰岛素受体底物(insulin receptor substrate, IRS)、腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK)、雷帕霉素机械靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)等多种信号通路的转导(图1),也与瘦素受体结合参与调控食欲、促进机体能量消耗稳态、脂肪分解以及调节神经内分泌功能等各种生理功能^[9]。

*LEPR*由位于人类1号染色体短臂3区1带(1p31)的基因编码。*LEPR*基因长约5.1 Kb,由20个外显子和19个内含子组成,总共编码1 165个氨基酸。目前已发现35种核苷酸序列变异,虽然*LEPR*基因存在突变,但多态性位点只限于基因的20个外显子。*LEPR*有6种亚型(*LEPRa-f*),它们从*LEPR*基因中选择性剪接而成。这些异构体有一个共同的瘦素结合域,但它们的胞内结构域有差异,*LEPRa*、*LEPRb*、*LEPRc*、*LEPRd*和*LEPRf*是跨膜受体,它们都具有与Janus激酶2(Janus kinase 2, JAK2)结合所需的方框1基序。*LEPRE*缺乏跨膜结构域,是一种可溶性的*LEPR*亚型,*LEPRE*能够结合循环瘦素并抑制中枢瘦素的转运。

根据胞质结构域的长短,*LEPR*被分为两大类:短胞质型受体(*LEPRa*、*LEPRc*、*LEPRd*、*LEPRE*和*LEPRf*)和长胞质型受体(*LEPRb*)。长胞质型受体*LEPRb*是至关重要的功能受体,大多分布在中枢神经系统,与*LEP*结合后负责信号转导,实现生物效应。*LEPRb*有一个扩展的细胞内信号结构域,被激活的JAK2在三个不同的酪氨酸残基上进行磷酸化,主要负责能量平衡和神经内分泌功能调节的作用。短胞质型受体广泛分布于外周器官,没有信号转导功能,主要调节游离*LEP*的浓



JAK2: Janus激酶2; STAT3: 信号转导子和转录激活子3; STAT5: 信号转导子和转录激活子5; SHP2: 磷酸化蛋白酪氨酸磷酸酶2; SOCS3: 细胞信号传导抑制因子3; IRS1/2: 胰岛素受体底物1/2; PI3K: 磷脂酰肌醇-3-激酶; PTP1B: 蛋白酪氨酸磷酸酶1B; mTOR: 雷帕霉素机械靶蛋白; Akt: 蛋白激酶B; AMPK: 腺苷酸活化蛋白激酶; ErK: 细胞外调节蛋白激酶; S6: 核糖体S6激酶; Foxo: Foxo转录因子, 位于PI3K/Akt转导通路的下游, 是Akt的重要底物; MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶, 一种具有双重特异性的蛋白激酶; JNK: c-Jun氨基端激酶; NF-κB: 核转录因子-κB; Ceramide: 神经酰胺; FFA: 游离脂肪酸; RPTKs: 胰岛素受体酪氨酸蛋白激酶; Insulin sensitivity: 胰岛素敏感性; Cell apoptosis: 细胞凋亡; Proinsulin gene transcription: 胰岛素原基因转录过程; Cell membrane: 细胞膜; High concentration: 高浓度; IR: 胰岛素受体

图1 瘦素及瘦素受体相关通路机制示意图

度, 并将其转运到作用位点。

*LEP*基因多态性在转录水平影响LEP表达从而影响LEP的分泌水平。*LEPR*基因变异可能使LEPR蛋白结构或数量改变, 二者均对LEP与LEPR正常结合并对信号转导产生影响。一项动物研究发现, 选择性删除中枢细胞中的LEPR, 会阻止LEP进入大脑, 从而诱导增加食物摄入量和促进脂肪生成而导致肥胖, 同时会改变交感神经紧张度而减少胰岛β细胞的胰岛素分泌, 使糖耐量受损^[10]。

胰岛β细胞中有LEPR的表达, LEP与β细胞的LEPR结合以调节胰岛素分泌等, *LEPR*基因变异使胰腺胰岛素调节功能部分受损。既往人群研究发现, *LEP*、*LEPR*基因多态性(如LEP rs7799039、LEPR rs1137101、LEPR rs7555955)与肥胖、高血压等有密不可分的相关性^[11-13]。肥胖、高血压等疾病都是PTDM的独立危险因素。PTDM属于继发性糖尿病, 由于其复杂性, 发病机制至今并未完全明确, 可能与钙调神经磷酸酶抑制剂(他克莫司和环

孢素)的使用有关,也有研究认为其主要发病机制为胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰腺β细胞功能缺陷^[1]。上述机制均与*LEPR*、*LEPR*基因变异所致结果相关。

2 瘦素和瘦素受体基因多态性与PTDM的相关性研究

LEP、*LEPR*基因与2型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)的相关性一直以来受到各界学者的广泛关注。有研究发现,*LEP*和*LEPR*基因序列中的多个SNP位点与肥胖、血脂和血清瘦素水平增高、IR等密切相关^[11,14-22]。PTDM和T2DM的病理生理特征相似,都是IR和胰岛素分泌缺陷,且有相同的临床表现和症状;同时,PTDM也具有T2DM的高度遗传异质性的特点。因此,与T2DM易感性相关的基因也可能是PTDM的易感基因。

Romanowski等^[4]在323例接受肾移植并接受钙调神经磷酸酶抑制剂(他克莫司或环孢素)治疗的患者(其中有效数据共315例,43例PTDM患者和272例Non-PTDM患者)中进行了基因多态性与PTDM的相关性研究,结果发现,*LEP*与PTDM显著相关,*LEP* rs2167270 A等位基因与PTDM之间存在显著关联。在肾移植后3年的随访期间内,与野生型GG基因型相比,AA和GA基因型的肾移植受者罹患PTDM的风险明显增加。该结果证实,*LEP*的基因多态性确实与PTDM显著相关。

Mota-Zamorano等^[5]对315名西班牙肾移植受者(57例PTDM患者和258例Non-PTDM患者)的*LEPR*基因的3个单核苷酸多态性(Lys109Arg、Gln223Arg和Lys656Asn)进行了检测,探究该基因多态性和PTDM的关系,结果发现,*LEPR* Gln223Arg(rs1137101)多态性与肾移植受者移植后糖尿病的发生密切相关,另外,223Arg变异对PTDM的影响受肾移植受者年龄的显著影响,且肾移植受者较高的BMI也与PTDM有关。该研究结果提示,*LEPR* Gln223Arg与肾移植患者PTDM的发病显著相关,Gln223Arg与年龄的交互作用也是PTDM的独立危险因素,且移植时的BMI越高,后期PTDM的发病率越显著。再次证明,*LEP*、*LEPR*的基因多态性对PTDM存在一定影响。

对肾移植患者进行随访登记,对样本进行基

因测序,并与PTDM进行相关性研究,以确定相应种族和地区人群的PTDM的易感基因,对提高种族和地区患者移植后罹患PTDM的风险预测能力、指导后期个体化用药等具有重要临床意义。

3 瘦素和瘦素受体基因与PTDM易感性的可能作用机制

PTDM比T2DM的发病机制更加复杂,涉及抗排斥药物对胰岛素分泌功能和组织胰岛素敏感性的影响。另外,还有肾移植患者的免疫和脏器功能状态等各种方面,但IR和胰腺β细胞功能缺陷在PTDM的发病进程中起到主要作用^[1]。抗排斥药物,如钙调神经磷酸酶抑制剂显示出显著的促糖尿病作用,他克莫司的作用比环孢素更强。有研究报道,PTDM不仅与他克莫司和环孢素的代谢因素有关,还与药物引起的胰腺β细胞功能障碍有关^[4]。而*LEP*、*LEPR*基因变异可能加重药物对胰岛素分泌的抑制作用。更有研究证明,*LEP*、*LEPR*基因多态性(如*LEP* rs7799039、*LEPR* rs1137101)与IR、胰腺胰岛素分泌功能部分受损直接或间接相关^[20,23]。

3.1 胰岛素抵抗

3.1.1 高LEP血症

既往研究证明,*LEP*基因多态性(如*LEP* rs7799039、*LEP* rs2167270、*LEP* H1328084)与血浆*LEP*水平显著相关^[16,24],而肾移植前高*LEP*血症和术后PTDM的发生具有相关性^[25]。*LEPR*基因多态性(如*LEPR* rs1137101)导致*LEP*抵抗,机体通过升高血清中*LEP*水平来克服这种抵抗,进而发展为高*LEP*血症,这可能造成PTDM早期发病。

高*LEP*血症可在整体水平上降低胰岛素的生物学效应,造成IR,最后导致PTDM发生发展。治疗浓度的他克莫司和环孢素可以通过增加细胞内吞率从细胞表面去除葡萄糖转运蛋白4(glucose transporter 4, GLUT4),从而不通过胰岛素信号便抑制葡萄糖摄取。病理性高*LEP*则在整体水平特异地减弱胰岛素的葡萄糖转运功能,同时影响了胰岛素受体酪氨酸蛋白激酶(insulin receptor protein tyrosine kinases, RPTKs)的活性,因此影响胰岛素受体底物1(insulin receptor substrate 1, IRS1)的蛋白磷酸化过程,胰岛素受体后信号转导过程受阻,IR进一步发生发展(图1)。

肝细胞内存在一种调节糖异生过程的关键酶,称为磷酸烯醇丙酮酸羧激酶。正常浓度范围的LEP能调节其生成,同时刺激脂肪酸氧化及糖原分解,增加肝脏内葡萄糖的消耗。但是,当LEP为高浓度水平时,会抑制肝细胞的磷酸烯醇丙酮酸羧激酶,减少肝糖产生及输出,增加肝糖原贮备,发生IR。

在PTDM发病初期,胰腺 β 细胞代偿性分泌胰岛素,使胰岛素浓度较正常升高以维持血糖正常水平,主要表现为胰岛素分泌高峰推迟,但血糖仍处于正常水平。PTDM发展后,胰腺 β 细胞大量分泌胰岛素,而组织细胞上的胰岛素受体抵抗性越来越强,形成恶性循环,IR进行性加重。

3.1.2 肥胖

LEP、LEPR基因位点(如LEP rs11760956、LEP rs11761667、LEP rs1349419、LEP rs2167270、LEP rs7799039、LEPR rs1137100、LEPR rs1137101、LEPR rs62589000)的遗传变异已被认为在人类肥胖的病理生理学中起重要作用^[15,26-28]。肥胖在世界各地不同移植中心的肾移植受者中均被证明是PTDM的重要独立危险因素^[29]。LEP rs2167270位点中A等位基因可能通过修饰转录因子结合位点对LEP基因表达产生影响,增加IR。更有动物研究报道,LEPR^{-/-}大鼠表现出明显高摄食量、肥胖而出现血脂异常、IR和糖耐量受损,并在不同时间点出现胰岛增生、脂肪肝、肥胖相关性肾病等^[30]。来自不同地区、种族的人群研究都表示LEP、LEPR基因多态性(如LEP rs7799039、LEPR rs1137101)与代谢综合征、糖尿病的风险增大相关^[31,32]。

肥胖患者摄入过多热量会促进体内低度炎症反应,从而导致LEP分泌的失调,这会导致LEP敏感性的改变,包括LEP通过血脑屏障的运输,以及受体后信号的缺陷^[6]。存在于胰腺 β 细胞中的LEPR可以调节葡萄糖诱导的胰岛素分泌^[33,34],而LEPR基因位点的变异会导致LEPR的酪氨酸磷酸化过程受阻,从而使LEP信号减少、敏感性下降,产生LEP抵抗。LEP及对应受体部位生理功能受损,出现葡萄糖转运功能受损等代谢异常,同时增进食欲而加重肥胖。

肥胖患者脂肪组织生成大量促炎细胞因子,

如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α),活化各种细胞内信号分子,如c-Jun氨基端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和I κ B激酶 β (inhibitor kappa B kinase β , IKK β),它们是炎症信号系统的关键组成成分,导致胰岛素作用受损。IKK β 的激活导致核因子- κ B(NF- κ B)的核转位,从而促进各种炎症介质表达增加,如趋化因子和细胞因子等,进一步加重IR。此外, TNF- α 通过抑制胰岛素受体底物蛋白磷酸化、促进神经酰胺合成和脂肪细胞脂解、抑制过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferators-activated receptors γ , PPAR γ)的表达,使胰岛素敏感性降低。正常的PPAR γ 水平是维持胰岛素敏感性必需的,而神经酰胺抑制蛋白激酶B(protein kinase B, PKB/AKT)磷酸化和胰岛素的作用效果。

炎症激活的另一个关键成分是一种称为“炎性小体”的多聚体蛋白复合体,它由细胞营养物质(如葡萄糖和游离脂肪酸)激活。肥胖患者体内的游离脂肪酸(free fatty acid, FFA)明显增高,诱导白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)的生成。在细胞内,“炎性小体”激活炎性胱天蛋白酶-1(caspase-1),活化的caspase-1裂解前体细胞因子,如前IL-1 β ,导致组织中活性IL-1 β 水平升高。IL-1 β 可以减弱胰岛素的作用,但IL-1 β 最显著的作用是在胰腺,它在其中调节胰腺 β 细胞的功能,介导 β 细胞的凋亡,参与糖尿病的发生发展。

总之,这些细胞的致炎极化状态导致了大量炎性细胞因子和其他使胰岛素敏感性减弱的因子释放,促进PTDM的发展。

3.2 胰腺 β 细胞功能缺陷

PTDM的另一主要致病机制是胰岛素分泌缺陷。他克莫司有胰腺 β 细胞毒性作用,使 β 细胞胰岛素分泌受损,该药通过胞质肿胀、空泡化诱导 β 细胞损伤、凋亡。另外,高剂量的他克莫司能显著降低胰岛素和胰岛素受体基因的转录。环孢素的使用让调节 β 细胞生长和功能的多胺水平增加,显著降低胰岛素水平和胰岛素分泌^[4]。

LEP、LEPR的基因多态性在该发病机制中或许也扮演着重要的角色。LEP基因多态性可能通过修饰转录因子结合位点对LEP基因表达产生影响,LEP的正常生成与反馈调节受影响,LEP信号异

常;而*LEPR*基因多态性可能使*LEPR*蛋白结构或数量发生改变,其受体传递信号的酪氨酸磷酸化过程受损,从而导致瘦素信号的减少^[34]。*JAK-STAT*途径是介导*LEP*信号传递的重要信号通路。既往研究证明*LEP*可通过*JAK2/STAT3/STAT5b*通路加强*SOCS3*的表达^[35],抑制胰岛素原基因转录,从而抑制胰岛素合成(图1)。因而,*LEP*、*LEPR*基因变异导致胰腺β细胞调节胰岛素分泌过程受损,加重由他克莫司介导的胰岛素分泌缺陷。

正常情况下,*LEP*与胰腺β细胞上的*LEPR*结合,抑制β细胞内*MAPK*的表达,起到减少胰岛素分泌的作用。病理状况下,与*LEP*、*LEPR*基因多态性相关的高*LEP*血症可通过炎症通路*MAPK-JNK*途径激活核转录因子-κB(nuclear transcription factor-κB, *NF-κB*)诱导β细胞凋亡,造成β细胞胰岛素的分泌减少(图1)。*NF-κB*是一种细胞中广泛存在的蛋白质分子,具有多种调节作用,在细胞信号转导和基因诱导表达方面发挥关键效应,抑制*NF-κB*的活性可能影响β细胞中几种不同的免疫介导细胞死亡途径。在哺乳动物中,*NF-κB*抑制蛋白(inhibitor of *NF-κB*, *IκB*)是*NF-κB*最重要的调节因子。高*LEP*血症的改善,在很大程度上抑制了胰腺β细胞和骨骼肌细胞上的*NF-κB/IκB*通路信号,从而使机体的血糖得到改善,一定程度上阻碍了糖尿病和并发症的发生发展。

*LEPR*基因多态性(如*LEPR* rs1137101)与人体血脂水平升高密切相关,而血浆中高于正常水平的FFA会诱导胰岛细胞产生神经酰胺。此时,神经酰胺成为第二信使,激活*NF-κB*通路,诱导型一氧化氮(*NO*)合成酶表达增加,*NO*生成增加,从而使*NO*源性自由基水平升高,胰腺细胞的DNA因此受损而凋亡。他克莫司诱导β细胞损伤后,β细胞会进一步加速凋亡,胰岛素分泌明显减少。

4 展望

遗传易感性是PTDM的重要潜在病因,但不同种族和地区人群在基因表型上有差异。近来国外研究表明,*LEP*、*LEPR*基因多态性与PTDM存在显著相关,然而其是否与中国肾移植患者术后罹患PTDM风险增高相关尚不清楚,需要进一步研究。*LEP*、*LEPR*基因变异型增加了PTDM的发病风险,

可能与前述各种通路的调控和相互作用密切相关,但其具体机制还有待探查。与PTDM相关的*LEP*、*LEPR*易感SNP相互作用研究也少有报道,其内部具体作用机制更有待深入探究。对*LEP*、*LEPR*深入了解,将更有利于预防和/或延缓PTDM。同时,可对中国不同地区肾移植患者进行全基因组关联分析(genome-wide association analysis, GWAS),确定与PTDM的相关基因位点,使用最新研究分析手段如多基因风险评估(polygenic risk score, PRS)探讨基因位点与疾病的具体关联程度,建立PRS模型,提高风险预测能力。GWAS和后续功能研究有望挖掘更多PTDM易感基因,从而有利于早期识别高危人群并避免其他危险因素,如风险免疫抑制剂的选择和大剂量应用等。相信对PTDM相关遗传因素的深入研究将为PTDM早期预防或延缓发展提供新的方法和思路。

参考文献

- [1] Ducloux D, Courivaud C. Prevention of post-transplant diabetes mellitus: towards a personalized approach. *J Pers Med*, 2022, 12(1): 116
- [2] Chowdhury TA. Post-transplant diabetes mellitus. *Clin Med*, 2019, 19(5): 392-395
- [3] Tarnowski M, Suczanowska-Gabowska S, Pawlik A, et al. Genetic factors in pathogenesis of diabetes mellitus after kidney transplantation. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 439-446
- [4] Romanowski M, Dziedzicko V, Maciejewska-Karlowska A, et al. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in patients with post-transplant diabetes mellitus. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(11): 1243-1252
- [5] Mota-Zamorano S, Luna E, Garcia-Pino G, et al. Variability in the leptin receptor gene and other risk factors for post-transplant diabetes mellitus in renal transplant recipients. *Ann Med*, 2019, 51(2): 164-173
- [6] Salazar J, Chávez-Castillo M, Rojas J, et al. Is "Leptin Resistance" another key resistance to manage type 2 diabetes? *CDR*, 2020, 16(7): 733-749
- [7] 卢琰, 郝瑞英, 何钊, 等. 食欲调控机制的研究进展. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(12): 1177-1182
- [8] Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, et al. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. *Nature*, 2013, 503(7474): 59-66
- [9] Misch M, Puthanveetil P. The head-to-toe hormone: leptin as an extensive modulator of physiologic systems. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(10): 5439
- [10] Duquenne M, Folgueira C, Bourouh C, et al. Leptin brain

- entry via a tanycytic LepREGFR shuttle controls lipid metabolism and pancreas function. *Nat Metab*, 2021, 3(8): 1071-1090
- [11] Raskiliene A, Smalinskiene A, Kriaucioniene V, et al. Associations of MC4R, LEP, and LEPR polymorphisms with obesity-related parameters in childhood and adulthood. *Genes*, 2021, 12(6): 949
- [12] Ali EMM, Diab T, Elsaid A, et al. Fat mass and obesity-associated (*FTO*) and leptin receptor (*LEPR*) gene polymorphisms in Egyptian obese subjects. *Arch Physiol Biochem*, 2021, 127(1): 28-36
- [13] Yuan M, Bi L and Su X. Association of single nucleotide polymorphisms of *LEPR* gene with essential hypertension among ethnic Mongolian and Han Chinese from Inner Mongolia region. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*, 2018, 35(4): 561-566
- [14] El Fessikh M, Elkarhat Z, Flatters D, et al. Association study of leptin receptor polymorphisms in women with obesity and their impact on protein domains: a case-control study and in silico analyses. *J Biomol Structure Dyn*, 2022. doi: 10.1080/107391102.2022.2109755
- [15] Cadena-López RO, Hernández-Rodríguez LV, Aguilar-Galarza A, et al. Association between SNPs in leptin pathway genes and anthropometric, biochemical, and dietary markers related to obesity. *Genes*, 2022, 13(6): 945
- [16] Sabi EM, Bin Dahman LS, Mohammed AK, et al. -2548G>A LEP polymorphism is positively associated with increased leptin and glucose levels in obese Saudi patients irrespective of blood pressure status. *Medicina*, 2022, 58(3): 346
- [17] Maculewicz E, Leoska-Duniec A, Mastalerz A, et al. The influence of *FTO*, *FABP2*, *LEP*, *LEPR*, and *MC4R* genes on obesity parameters in physically active caucasian men. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(10): 6030
- [18] Ponasenko A, Sinitsky M, Minina V, et al. Immune response and lipid metabolism gene polymorphisms are associated with the risk of obesity in middle-aged and elderly patients. *J Pers Med*, 2022, 12(2): 238
- [19] Diéguez-Campa CE, Angel-Chávez LI, Reyes-Ruvalcaba D, et al. Leptin levels and Q223R leptin receptor gene polymorphism in obese Mexican young adults. *EJIFCC*, 2020, 31(3): 197-207
- [20] Bains V, Kaur H, Badaruddoza B. 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*, 2020, 754: 144846
- [21] Ievleva KD, Bairova TA, Sheneman EA, et al. The effect of polymorphisms of energy metabolism genes on metabolic disorders in overweight adolescents of two ethnicities. *Bull Exp Biol Med*, 2022, 172(4): 430-434
- [22] Daghestani M, Purohit R, Daghestani M, et al. 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*, 2019, 14(2): e0211381
- [23] Adiga U, Banawalikar N, Mayur S, et al. Association of insulin resistance and leptin receptor gene polymorphism in type 2 diabetes mellitus. *J Chin Med Assoc*, 2021, 84(4): 383-388
- [24] Fourati M, Mnif M, Kharrat N, et al. Association between Leptin gene polymorphisms and plasma leptin level in three consanguineous families with obesity. *Gene*, 2013, 527(1): 75-81
- [25] Dedinská I, Mäková N, Kantárová D, et al. Leptin—a new marker for development of post-transplant diabetes mellitus? *J Diabetes Complicat*, 2018, 32(9): 863-869
- [26] Illangasekera YA, Kumarasiri PVR, Fernando DJ, et al. Association of the leptin receptor Q223R (rs1137101) polymorphism with obesity measures in Sri Lankans. *BMC Res Notes*, 2020, 13(1): 34
- [27] Ahn S, Rüstemolu A, Tekcan A, et al. Investigation of associations between obesity and *LEP* G2548A and *LEPR* 668A/G polymorphisms in a Turkish population. *Dis Markers*, 2013, 35: 673-677
- [28] Younes S, Ibrahim A, Al-Jurf R, et al. Genetic polymorphisms associated with obesity in the Arab world: a systematic review. *Int J Obes*, 2021, 45(9): 1899-1913
- [29] Malik RF, Jia Y, Mansour SG, et al. Post-transplant diabetes mellitus in kidney transplant recipients: a multicenter study. *Kidney360*, 2021, 2(8): 1296-1307
- [30] 蒋丹丹, 曹兰凤, 许朝霞, 等. 瘦素受体基因敲除SD大鼠的表型及病理观察. *中国实验动物学报*, 2019, 27(3): 331-338
- [31] Dagdan B, Chuluun-Erdene A, Sengeragchaa O, et al. Leptin Gene G2548A polymorphism among mongolians with metabolic syndrome. *Med Sci*, 2019, 7(1): 3
- [32] Trapali M, Houhoula D, Batrinou A, et al. Association of TNF- α 308G/A and *LEPR* Gln223Arg polymorphisms with the risk of type 2 diabetes mellitus. *Genes*, 2021, 13(1): 59
- [33] Pereira S, Cline DL, Glavas MM, et al. Tissue-specific effects of leptin on glucose and lipid metabolism. *Endocrine Rev*, 2021, 42(1): 1-28
- [34] Pan W, Allison MB, Sabatini P, et al. Transcriptional and physiological roles for STAT proteins in leptin action. *Mol Metab*, 2019, 22: 121-131
- [35] Zieba DA, Biernat W, Bar J. Roles of leptin and resistin in metabolism, reproduction, and leptin resistance. *Domestic Anim Endocrinol*, 2020, 73: 106472