

Originales

LEPTIN LEVELS AND THEIR CORRELATION WITH SEX, BODY MASS INDEX, PUBERTAL STATUS AND INSULIN CONCENTRATIONS IN GROWTH-HORMONE TREATED AND UNTREATED ADOLESCENTS WITH GROWTH HORMONE DEFICIENCY

Introduction: The aim of this study was to investigate leptin levels and their correlation with gender, body mass index (BMI), pubertal status and insulin concentrations in a group of growth hormone deficient (GHD) adolescents treated with growth hormone (GH), a group of untreated GHD subjects and a group of healthy controls.

Methods: We studied 22 GHD subjects; 15 were receiving GH (group A) and seven were not receiving GH (Group B). The mean chronological age in group A was 12.0 ± 2.9 years. There were seven girls and eight boys; seven were prepubertal and the rest were pubertal. All subjects in group A received 0.1 IU/Kg/day of GH for a period of 3.8 ± 1.2 years. The mean age of group B was 13.6 ± 1.8 years. There were three girls and four boys; three were prepubertal, while the rest were pubertal. None had received GH treatment. Nineteen healthy subjects without GHD, matched for bone age and BMI participated in the study as controls (group C). There were 9 girls and 10 boys; 11 were prepubertal, while 8 were pubertal. Weight and height were measured, BMI was calculated and basal leptin and insulin levels were measured.

Results: No differences among groups were found in anthropometric variables or insulin and leptin levels. Leptin levels were significantly elevated in girls and in pubertal patients in groups A and C. BMI did not significantly differ between sexes but was significantly different between prepubertal and pubertal subjects. The increase of leptin concentrations in girls was evident in both prepubertal and pubertal subjects, while no differences were noted in relation to BMI. The independent variables that predicted leptin levels were sex and BMI.

Conclusions: a) No differences in leptin and insulin levels were found between subjects with GHD and controls, matched for BMI values. b) A sexual dimorphism characterized by increased leptin levels in girls was evident from prepubertal age and persisted in GHD. c) The independent variables that predicted leptin concentrations were BMI and sex.

Key words: Leptin. Growth hormone deficiency. Growth hormone treatment. Insulin. Gender. Body mass index.

Leptina en relación con el sexo, el índice de masa corporal, el estadio puberal y la insulina en niños con déficit de hormonas de crecimiento con y sin tratamiento sustitutivo

M. PAOLI^a, G. ARATA-BELLABARBA^b, A. PALACIOS^c, E. CARRILLO^d, O. VILLARROEL^d Y R. LANES^e

^aUnidad de Endocrinología. Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida. Venezuela. ^bLaboratorio de Neuroendocrinología. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela. ^cUnidad de Endocrinología. Clínica Ávila. Caracas. Venezuela. ^dServicio de Endocrinología. Hospital Dr. Carlos Arvelo. Caracas. Venezuela. ^eUnidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas. Venezuela.

Introducción: En este estudio nos proponemos investigar las concentraciones de leptina y su relación con el sexo, el índice de masa corporal, el estadio puberal y las concentraciones de insulina en un grupo de adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento que recibía tratamiento con la hormona, en un grupo con deficiencia que no recibía tratamiento y en un grupo de control sano.

Métodos: Se estudió a 22 sujetos con déficit de hormona de crecimiento; 15 recibían hormona de crecimiento (grupo A) y 7 no la recibían (grupo B). La edad del grupo A era de $12 \pm 2,9$ años, 7 mujeres y 8 varones, 7 prepúberes y el resto puberales; recibieron 0,1 U/kg/día de hormona de crecimiento por un período de $3,8 \pm 1,2$ años. La edad del grupo B era de $13,6 \pm 1,8$, 3 mujeres y 4 varones, 3 prepúberes y el resto puberales que nunca habían recibido hormona de crecimiento. Diecinueve sujetos sanos sin deficiencia de hormona de crecimiento, ajustados por edad ósea e índice de masa corporal más que por edad cronológica participaron como controles (grupo C); 9 mujeres y 10 varones, 11 prepúberes y 8 puberales. Se les tomó el peso y la talla, se calculó el índice de masa corporal y se determinaron las concentraciones basales de leptina e insulina.

Resultados: No hubo diferencias en las variables antropométricas y en las concentraciones de insulina y leptina entre los grupos. Se detectó un valor significativamente elevado de leptina en las mujeres y en los pacientes puberales, en los grupos A y C. No se encontraron diferencias significativas en el índice de masa corporal según el sexo, pero sí entre sujetos prepúberes y puberales. La elevación de la leptina en las mujeres fue evidente tanto en el grupo prepuberal como en el puberal, mientras que no se observaron diferencias en relación con el índice de masa corporal. Las variables independientes que predijeron significativamente la concentración de leptina fueron el sexo y el índice de masa corporal.

Este trabajo ha recibido financiación del Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico (CDCHT) de la Universidad de los Andes, Mérida, Venezuela, bajo el código ADG-M-10.

Correspondencia: Dr. M. Paoli.
Universidad de Los Andes. Endocrinología.
Louis Pasteur. Apdo. 566. 5101 Mérida. Venezuela.
Correo electrónico: paolimariela@hotmail.com

Recibido el 6-8-2004; aceptado para su publicación el 1-3-2005.

Conclusiones: a) La concentración de leptina e insulina no fue diferente en niños con deficiencia de hormona de crecimiento comparados con niños sanos, ajustados para el índice de masa corporal; b) se confirma el dimorfismo sexual, caracterizado por concentraciones más elevadas de leptina en las mujeres, evidente desde la edad prepuberal y que persiste en los estados de deficiencia de hormona de crecimiento, y c) el índice de masa corporal y el sexo fueron las variables independientes predictoras de las concentraciones de leptina.

Palabras claves: Leptina. Déficit de hormona de crecimiento. Terapia con hormona de crecimiento. Insulina. Sexo. Índice de masa corporal.

INTRODUCCIÓN

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que está involucrada en la modulación del apetito y en la regulación y homeostasis energética¹⁻³. Las mutaciones en el gen *ob* son causa de obesidad en los ratones *ob/ob* debido a deficiencia de leptina⁴. Por el contrario, en la mayoría de los sujetos obesos se han reportado concentraciones altas de leptina, lo que sugiere una insensibilidad a la leptina endógena¹.

Múltiples estudios han demostrado una correlación positiva entre la grasa corporal y la leptina^{5,6}. Los individuos con deficiencia de hormona de crecimiento (GH) tienen una masa grasa corporal aumentada y, según algunos estudios, las concentraciones de la leptina están elevadas y disminuyen después del tratamiento con GH^{1,7-9}. En sujetos con acromegalia, las concentraciones de leptina están disminuidas y aumentan al normalizarse el eje GH-factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1)¹⁰. Algunos autores han relacionado estos cambios de leptina con las modificaciones de la grasa corporal y el índice de masa corporal (IMC)^{1,11}; sin embargo, otros sugieren que son cambios independientes de ésta¹⁰.

Kristrom et al¹² reportaron en niños que la leptina podría ser un marcador de la respuesta al tratamiento con GH, y postularon que ésta podría afectar a la sensibilidad de la GH, posiblemente mediante la regulación de la expresión del receptor del gen de la GH. La mayoría de los estudios en adultos, tanto en pacientes con acromegalia¹⁰ como con deficiencia de GH¹³, refieren que las concentraciones de leptina son más altas en mujeres que en varones; es decir, que se preserva el dimorfismo sexual observado en sujetos normales¹⁴. Pocos estudios han mostrado los cambios de leptina en relación con el eje GH-IGF-1 y el estadio puberal. En este estudio, nos proponemos investigar las concentraciones de leptina y su relación con el sexo, el IMC, el estadio puberal y las concentraciones de insulina en un grupo de adolescentes con deficiencia de GH que recibía tratamiento con la hormona, un grupo con deficiencia que no recibía tratamiento y en un grupo de control sano.

MÉTODOS

Sujetos

Se estudió a 22 niños y adolescentes con déficit de GH, 15 de ellos recibían terapia sustitutiva con hormona de crecimiento (grupo A) y los 7 restantes no recibían tratamiento (grupo B). La edad cronológica promedio del grupo A era de $12,0 \pm 2,9$ años, edad ósea de $9,9 \pm 2,5$ años con un IMC de $16,5 \pm 3,4$ kg/m². Estaba conformado por 7 mujeres y 8 varones, de los cuales 7 eran prepúberes y el resto se encontraba entre los estadios II y III de Tanner (púberes). Estos pacientes venían recibiendo terapia con GH a una dosis de 0,1 U/kg/día durante un promedio de $3,8 \pm 1,2$ años; la deficiencia de HC en 12 de ellos era idiopática y aislada, mientras que en los 3 restantes era orgánica, 2 con un craneofaringioma tratado con cirugía y uno con una hipoplasia pituitaria anterior. La edad cronológica del grupo B era de $13,6 \pm 1,8$ años, su edad ósea era de $11,0 \pm 4,0$ años con un IMC de $19,3 \pm 5,0$ kg/m²; el grupo estaba conformado por 3 mujeres y 4 varones, de los cuales 3 eran prepúberes y el resto se encontraba entre los estadios II y V de Tanner. Los sujetos del grupo B nunca habían recibido tratamiento con GH, 6 de ellos tenían una deficiencia idiopática y aislada de GH y uno un craneofaringioma.

El déficit de GH en todos estos pacientes había sido diagnosticado hace $5,1 \pm 2,3$ años tras 2 pruebas farmacológicas, con clonidina y L-dopa, con un incremento máximo de concentración de GH de $3,1 \pm 2,1$ y $3,2 \pm 2,3$ µg/l, respectivamente, así como concentraciones reducidas de IGF-1 ($93,2 \pm 33,8$ ng/ml) e IGFBP3 ($2.027,3 \pm 430,6$ ng/ml), para la edad. Diecinueve niños y adolescentes sanos, sin deficiencia de GH, ajustados por edad ósea e IMC más que por edad cronológica, participaron como controles (grupo C); su edad cronológica era de $10,7 \pm 3,5$ años, su edad ósea era de $10,6 \pm 3,8$ y su IMC de $18,1 \pm 3,4$, 9 mujeres y 10 varones, 11 prepúberes y 8 con estadio II y V de Tanner.

Protocolo

Para diagnosticar la deficiencia de GH, las muestras de sangre se tomaron por la mañana, después de una noche de ayuno. Las concentraciones de GH fueron medidas después de la administración oral de 100 µg/m² de clonidina y de 250-500 mg de L-dopa, como ha sido descrito previamente¹⁵, y procesados usando un ensayo inmunoradiométrico (Immunotech, Marsella, Francia), con un coeficiente de variación inter e intraensayo del 13,43-14,03 y el 0,66-1,29%, respectivamente. Las concentraciones séricas de IGF-1 e IGFBP3 se determinaron usando un ensayo inmunoradiométrico (Diagnostics Systems Laboratories, Inc, Webster, TX, Estados Unidos), y presentaron un coeficiente de variación inter e intraensayo del 3,9-7 y el 3,8-7,4%, respectivamente, para el IGF-1 y del 4,2-8,3 y el 5,3-6,7%, respectivamente, para el IGFBP3. Finalmente, se les tomó a todos los pacientes una muestra de sangre en ayunas para la determinación de leptina y de insulina. La leptina se midió con un ensayo inmunoradiométrico (Diagnostics Systems Laboratories, Inc, Webster, TX, Estados Unidos) y el coeficiente de variación inter e intraensayo fue de 6,5 y 5,4, respectivamente. La insulina se determinó por método enzimoinmunométrico (ELISA, Estados Unidos) y el coeficiente de variación inter e intraensayo observado fue del 5,8-11,8 y el 8,5-10,4%, respectivamente.

TABLA 1. Medidas antropométricas y concentraciones de insulina y leptina de los niños estudiados

Variable	Grupo A (n = 15)	Grupo B (n = 7)	Grupo C (n = 19)
Edad (años)	12,0 ± 2,9	13,6 ± 1,8	10,7 ± 3,5
Edad ósea (años)	9,9 ± 2,5	11,0 ± 4,0	10,6 ± 3,8
Talla (cm)	131,6 ± 0,2	146,5 ± 0,2	139,9 ± 0,2
Peso (kg)	30,1 ± 13,9	44,1 ± 23,0	37,2 ± 16,0
Índice de masa corporal (kg/m ²)	16,5 ± 3,4	19,3 ± 5,0	18,1 ± 3,4
Insulina (mU/ml)	13,4 ± 8,2	13,1 ± 6,5	11,0 ± 5,1
Leptina (ng/ml)	6,2 ± 4,7	10,0 ± 9,7	7,7 ± 9,8

Grupo A: niños con déficit de GH con tratamiento; grupo B: niños con déficit de hormona de crecimiento sin tratamiento; grupo C: niños control.

A todos los niños, después de obtenida la autorización por parte de sus representantes, se les realizó un examen físico que incluyó la toma de peso en una balanza estándar, de talla usando un estadiómetro de Harpenden (promedio de 3 tomas) y la evaluación del estadio puberal utilizando los estadios de Tanner. Con estos datos se obtuvo el IMC (kg/m²). Se calculó la edad ósea con una radiografía de la mano izquierda, por el método de Greulich y Pyle. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto.

Análisis estadístico

Los datos se presentan como media ± 1 desviación estándar (DE) en los 3 grupos estudiados. La significación estadística de las diferencias entre las variables de los grupos se obtuvo mediante la aplicación del ANOVA. Para establecer las variables explicativas de las concentraciones de leptina como variable dependiente, se realizó el análisis de regresión lineal uni y multivariante. Se consideró significativa una $p < 0,05$. Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 10.

RESULTADOS

En la tabla 1 se presentan las características antropométricas y las concentraciones de insulina y leptina de los 3 grupos de niños estudiados. Dado que los niños controles fueron seleccionados ajustados a la edad ósea y el IMC de aquellos con deficiencia de GH, se observa que no hay diferencias significativas en estas variables entre los grupos, mientras que la edad cronológica y la talla de los del grupo B tendieron a ser mayores que las del grupo control. Las concentraciones de insulina y de leptina no fueron significativamente diferentes entre los grupos.

En la figura 1 se presentan las concentraciones medias de leptina y el IMC en los grupos estudiados, en función del sexo. Se observa que la concentración de leptina fue significativamente mayor en el sexo femenino en el grupo con déficit de GH recibiendo tratamiento (grupo A; $p < 0,001$) y en el grupo control (grupo C; $p < 0,01$); en el grupo con déficit de GH sin tratamiento (grupo B), se observó también esta tendencia, que no llegó a ser significativa, posiblemente por el número reducido de pacientes estudiados. No se

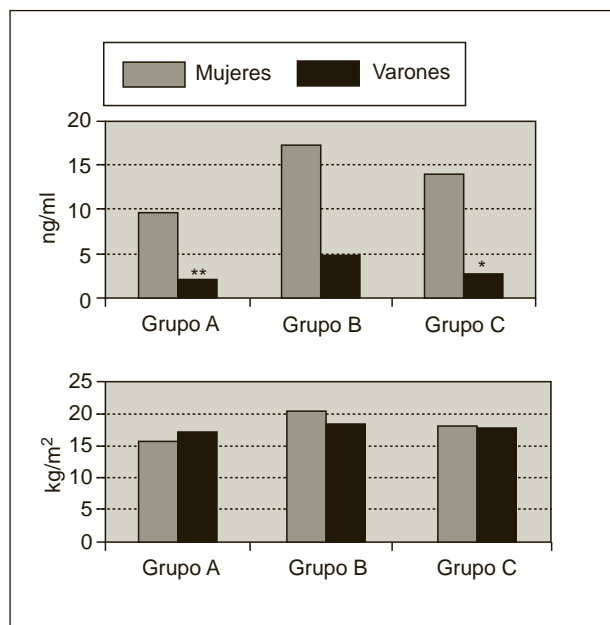


Fig. 1. Concentraciones medias de leptina (panel superior) e índice de masa corporal (IMC) (panel inferior) en los grupos de estudio según el sexo. Grupo A: niños con déficit de hormona de crecimiento (GH) con tratamiento; grupo B: niños con déficit de GH sin tratamiento; grupo C: niños control. * $p < 0,01$. ** $p < 0,001$ frente a mujeres.

encontraron diferencias significativas en el IMC en función del sexo.

En relación con el estadio puberal (fig. 2), se puede observar que tanto las concentraciones de leptina como el IMC fueron más elevados en los sujetos puberales que en los prepuberales en el grupo A (niños con déficit de GH bajo tratamiento; $p < 0,005$) y en el grupo C (control; $p < 0,001$); en el grupo de niños con déficit de GH sin tratamiento (grupo B) también se observó esta tendencia, que no llegó a ser significativa.

En la figura 3 se muestran las concentraciones medias de leptina y el IMC de los niños según el estadio puberal y el sexo. Se observa una diferencia significativamente mayor en las concentraciones de leptina en las mujeres en comparación con los varones, tanto en el grupo prepuberal (estadio I de Tanner; $p < 0,02$) como en el puberal (estadios II a V de Tanner; $p < 0,005$), mientras que no se observan diferencias con relación al IMC.

En el análisis de regresión lineal univariante se observó que las variables explicativas de las concentraciones de leptina, como variable dependiente, que dieron significancia estadística fueron el sexo ($R^2 = 0,36$; $p < 0,0001$), el IMC ($R^2 = 0,36$; $p < 0,0001$), la edad ($R^2 = 0,32$; $p < 0,0001$), la edad ósea ($R^2 = 0,40$; $p < 0,0001$) y el estadio puberal ($R^2 = 0,39$; $p < 0,0001$). No fueron significativas la insulina ni el déficit de GH. Sin embargo, de todas ellas, en el análisis de regresión lineal multivariante se determinó que las variables independientes que predecían significativamente las concentraciones de leptina en este gru-

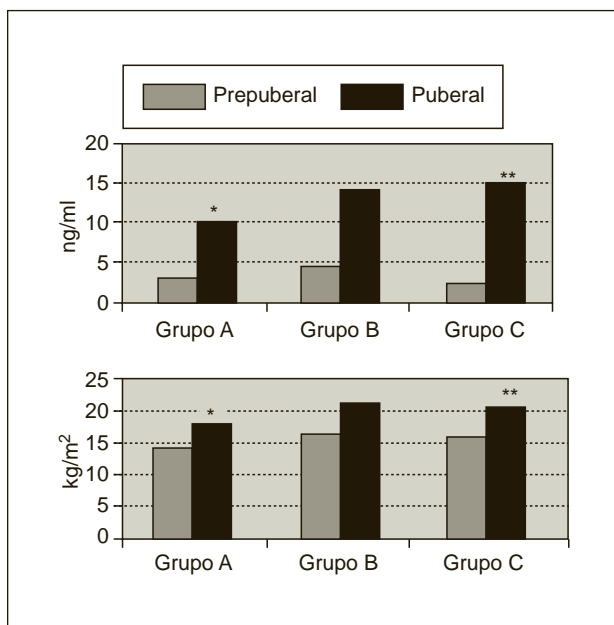


Fig. 2. Concentraciones medias de leptina (panel superior) e índice de masa corporal (IMC) (panel inferior) en los grupos de estudio según estadio puberal. Grupo A: niños con déficit de hormona de crecimiento (GH) con tratamiento; grupo B: niños con déficit de GH sin tratamiento; grupo C: niños control. Prepuberal: estadio I de Tanner; puberal: estadios II a V de Tanner. * $p < 0,005$. ** $p < 0,001$ frente a prepuberales.

TABLA 2. Análisis de regresión lineal multivariante de las variables relacionadas con las concentraciones de leptina como variable dependiente

Parámetros (modelo de regresión)	Variables independientes	Coefficiente beta \pm EE	p
R = 0,81	Sexo	8,86 \pm 1,64	0,0001
R ² = 0,65	IMC	1,26 \pm 0,23	0,0001
F = 33,04			
p < 0,0001			

IMC: índice de masa corporal.

po de niños fueron sólo el sexo y el IMC (tabla 2; $R^2 = 0,65$; $p < 0,0001$), y se descartaron las otras mencionadas.

DISCUSIÓN

En niños con deficiencia de GH, tratados o no con la hormona, comparados con niños sanos ajustados para el IMC, no se observaron diferencias significativas en la concentración de leptina e insulina. Estos resultados apoyan la observación de que los cambios en la concentración de leptina asociados a los estados de deficiencia de GH, en tratamiento sustitutivo con la hormona o con exceso de ésta, parecen ser el resultado de la mayor o menor cantidad de tejido graso^{1,13}. Considerando que la leptina es una hormona producida por el tejido adiposo y que en los estados de deficien-

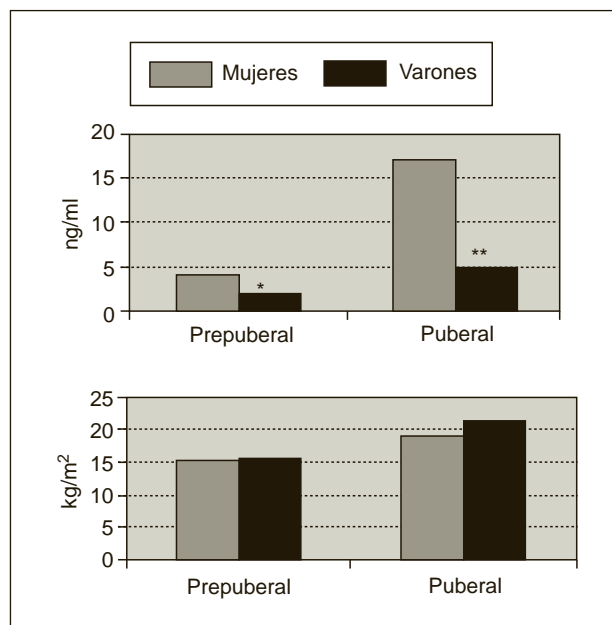


Fig. 3. Concentraciones medias de leptina (panel superior) e índice de masa corporal (IMC) (panel inferior) en los niños según estadio puberal y sexo. Prepuberal: estadio I de Tanner; puberal: estadios II a V de Tanner. * $p < 0,02$. ** $p < 0,005$ frente a mujeres.

cia de GH existe un exceso de masa grasa, sobre todo central, y que en los estados de exceso de GH existe una disminución de ella, los cambios de leptina se han relacionado con el contenido de grasa corporal^{1,13}. Matsuoka et al¹¹, en 1999, comunicaron una correlación significativa entre el cambio en la grasa corporal total y el que se produce en las concentraciones de leptina durante 1 año de tratamiento con GH en un grupo de niños prepuberales con talla baja; igualmente refirieron que la concentración de leptina por unidad de masa grasa no cambió, lo que sugiere que la GH no tiene un efecto independiente sobre la leptina diferente del producido por la reducción de la masa grasa. En apoyo a esta observación, Radetti et al¹⁶ demostraron que las concentraciones de leptina no se modificaron ante estímulos agudos de GH.

Otros autores sugieren que las diferencias podrían no depender solamente del contenido de tejido graso en estos sujetos, sino que podría existir una relación entre la GH y la leptina, independiente del tejido adiposo^{10,12,17-19}. Recientemente en varones adultos normales, no se ha encontrado relación entre la leptina y la GH, pero sí una relación inversa con el IGF-1²⁰. Eli-man et al¹⁹ comunicaron una disminución significativa de las concentraciones de leptina en niños con deficiencia de GH y con síndrome de Prader Willi al mes de tratamiento con GH, antes de que sucedieran cambios en la composición corporal; los autores sugieren un efecto directo de la GH sobre la producción, el metabolismo o el aclaramiento de la leptina. Danjanovic

et al¹⁰ observaron una elevación de las concentraciones de leptina en el postoperatorio de pacientes acromegálicos, sin que existiera cambio en el IMC; así se encontró que las concentraciones de leptina estuvieron positivamente asociadas con los ácidos grasos libres, lo que sugiere que éstos pueden tener un papel en la regulación de la secreción de leptina. Como se evidencia, son necesarios más estudios para aclarar la relación entre la GH y la leptina.

Los efectos de la insulina sobre la leptina son controvertidos; infusiones agudas de insulina por corto tiempo (menos de 3 h) no tienen efecto estimulador sobre la leptina²¹⁻²³, y tras infusiones por tiempo más prolongado, algunos estudios han reportado aumento en las concentraciones de leptina²⁴, pero otros no²⁵. Una serie de investigaciones ha mostrado una correlación entre las concentraciones de insulina y leptina^{6,9}. Arslanian et al⁶, en niños normales, encontraron que la leptina se correlacionaba con la insulina en ayunas pero no con la sensibilidad a ésta, independientemente de la adiposidad. En nuestro estudio no se observó esta correlación entre las concentraciones de insulina y de leptina en ayunas; las concentraciones de insulina en ayunas estuvieron dentro de los parámetros normales y no fueron diferentes entre el grupo que recibía GH y el que no lo hacía; este hallazgo está en concordancia con los de otros trabajos que no han encontrado esta asociación entre leptina e insulina²⁶ o que la han hallado principalmente en estados de hiperinsulinemia^{25,27}. En este sentido, Huang et al²⁸ recientemente han encontrado que las concentraciones de leptina se asocian significativamente con el índice de resistencia a la insulina, independientemente de la edad, el sexo, el IMC, la masa grasa y la circunferencia de la cintura en un grupo de adolescentes, lo que sugiere que las concentraciones de leptina podrían ser un predictor para el desarrollo de los trastornos del síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares.

Tal como ha sido reportado tanto en adultos¹⁴ como en niños²⁹, nuestros resultados apoyan la observación de que las concentraciones de leptina son más elevadas en las mujeres, y que este dimorfismo sexual se conserva en los estados de secreción alterada de GH^{1,13}. Es de hacer notar que esta diferencia es evidente desde la edad prepuberal, aunque se acentúa después de la pubertad, por lo que no puede explicarse exclusivamente por el efecto estimulador de los estrógenos sobre la leptina³⁰ o por el efecto inhibitorio de los andrógenos^{31,32}. Esto se evidencia en un estudio previo nuestro, realizado en niños menores de 2 años de edad, donde se observaron concentraciones de leptina más elevadas en las niñas en comparación con los niños³³. La explicación de este dimorfismo sexual desde la infancia no se conoce y se ha sugerido una diferencia sexual en la regulación hipotalámica de la producción de la leptina^{34,35} o un tejido adiposo femenino más sensible a las sustancias estimuladoras de leptina¹⁴, entre otras. Tampoco se sabe si estas diferencias en las concentraciones séricas de leptina de acuerdo

con el sexo son establecidas en la vida fetal o en el período neonatal temprano³². Saad et al¹⁴ comunicaron que las mujeres tuvieron aproximadamente un 40% más altas las concentraciones de leptina que los varones, a cualquier grado de adiposidad y consideraron al sexo como un determinante mayor de la concentración plasmática de leptina. En nuestro estudio, analizando todos los niños participantes, se observó que las concentraciones promedio de leptina fueron un 76% más altas en las niñas que en los niños ($12,77 \pm 9,6$ frente a $2,99 \pm 1,9$ ng/ml) y, además, el sexo fue una variable predictora muy importante de la concentración de leptina.

En este estudio, el desarrollo puberal no mostró ser una variable que explicara las concentraciones de leptina en el análisis de regresión lineal multivariante, aunque se observaron concentraciones más altas de leptina en los niños puberales, así como un IMC mayor; esto sugiere que los cambios en las concentraciones de leptina pudieran haber sido producto de la variación del IMC, que mostró ser una variable independiente predictora de las concentraciones de leptina. Al respecto, Arslanian et al⁶ refieren que las concentraciones de leptina no parecen variar con la pubertad sino que dependen de la adiposidad, determinada por métodos directos en ese estudio. Asimismo, Pombo et al²⁹ indican que la pubertad no es un determinante mayor en el establecimiento del ritmo circadiano y las concentraciones de leptina.

De acuerdo con nuestros resultados, se puede concluir: a) la concentración de leptina e insulina no fue diferente entre niños con deficiencia de GH comparados con niños sanos, ajustados para el IMC; b) se confirma el dimorfismo sexual, caracterizado por concentraciones más elevadas de leptina en las mujeres, es evidente desde la edad prepuberal y persiste en los estados de deficiencia de GH, y c) el IMC y el sexo fueron las variables independientes predictoras de las concentraciones de leptina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janssen YJH, Frolich M, Deurenberg P, Roelfsema F. Serum leptin levels during recombinant human GH therapy in adults with GH deficiency. *Eur J Endocrinol*. 1997;137:650-4.
2. Sahu A. Minireview: a hypothalamic role in energy balance with special emphasis on leptin. *Endocrinology*. 2004;145:2613-20.
3. Bouret SG, Simerly RB. Minireview: leptin and development of hypothalamic feeding circuit. *Endocrinology*. 2004;145:2621-6.
4. Botella J, Lledin M, Valero M, Varela C. Leptin: physiological and clinical role. *Ann Med Intern*. 2001;18:152-60.
5. Fors H, Matsuoka H, Bosaeus I, Rosberg S, Wikland KA, Bjarnason R. Serum leptin levels correlate with growth hormone secretion and body fat in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:3586-90.
6. Arslanian S, Suprasongsin C, Khalhan S, Drash A, Brna R, Janosky J. Plasma leptin in children: relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity and energy expenditure. *Metabolism*. 1998;47:309-12.

7. Nystrom F, Ekman B, Osterlund M, Lindstrong T, Ohman KP, Arnqvist HJ. Serum leptin concentrations in normal population and GH deficiency: negative correlation with testosterone in men and effects of GH treatment. *Clin Endocrinol*. 1997;47:191-8.
8. Bianda TL, Glatz Y, Boeni-Schnetzler M, Froesch ER, Schmitz C. Effects of GH and insulin like growth factor-1 on serum leptin in GH-deficient adults. *Diabetologia*. 1997;40:363-4.
9. Engstrom BE, Burman P, Holdstock C, Karlsson FA. Effects of GH on ghrelin, leptin, and adiponectin in GH-deficient patients. *Obstet Gynecol Surv*. 2004;59:435-7.
10. Danjanovic S, Petakov M, Raicevic S, Micic D, Marinkovic J, Diéguez C, et al. Serum leptin levels in patients with acromegaly before and after correction of hypersomatotropism by trans-sphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:147-54.
11. Matsuoka H, Fors H, Bosaeus I, Rosberg S, Albertsson-Wikland K, Bjarnason R. Changes in body composition and leptin levels during GH treatment in short children with various GH secretory capacities. *Eur J Endocrinol*. 1999;140:35-42.
12. Kristrom B, Carlsson B, Rosberg S, Carlsson LMS, Albertsson-Wikland K. Short-term changes in serum leptin levels provide a strong metabolic marker for the growth response to growth hormone treatment in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2735-41.
13. Miyakawa M, Tsushima T, Muracami H, Isozaki O, Hiroshi D, Tanaka T. Effect of GH on serum concentrations of leptin: study in patients with acromegaly and GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3476-9.
14. Saad M, Damani S, Gingerich R, Riad-Gabriel M, Khan A, Boyadjian R, et al. Sexual dimorphism in plasma leptin concentration. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:579-84.
15. Lanes R, Recker B, Fort P, Lifshitz F. Low dose oral clonidine: a simple and reliable growth hormone screening test for children. *Am J Dis Child*. 1985;139:87-9.
16. Radetti G, Tinelli C, Paganini C, Draghi M, Skarcella D, Botzola E, et al. Serum leptin levels are not influenced by arginine and insulin infusion and by acute changes of GH. *J Endocrinol Invest*. 2002;25:769-72.
17. Carro E, Senaris R, Considine RV, Casanueva FF, Diéguez C. Regulation of *in vivo* growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology*. 1997;138:2203-6.
18. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *L Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:3419-23.
19. Eliman A, Lindgren AC, Norgren S, Kamel A, Skwirut C, Bang P, et al. Growth hormone treatment downregulates serum leptin levels in children independent of changes in body mass index. *Horm Res*. 1999;52:66-72.
20. Papadopoulou F, Krassas GE, Kalothetou C, Koliakos G, Constantinidis TC. Serum leptin values in relation to bone density and growth hormone-insulin like growth factors axis in healthy men. *Arch Androl*. 2004;50:97-103.
21. Pratley RE, Nicolson M, Bogardus C, Ravussin E. Effects of acute hyperinsulinemia on plasma leptin concentrations in insulin-sensitive and insulin-resistant Pima Indians. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4418-21.
22. Rayan AS, Elahi D. The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels: its relationship with body fat, visceral adiposity, and age in women. *L Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:4433-8.
23. Muscelli E, Camastra S, Masoni A, Baldi S, Sironi AM, Natali A, et al. Acute insulin administration does not affect plasma leptin levels in lean or obese subjects. *Eur J Clin Invest*. 1996;26:940-3.
24. Malmstrom R, Taskinen MR, Karonen SL, Yki-Jarvinen H. Insulin increases plasma leptin concentrations in normal subjects and patient with NIDDM. *Diabetologia*. 1996;39:993-6.
25. Kolaczynski JW, Nyce MR, Considine RV, Boden G, Nolan JJ, Henry R, et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies *in vivo* and *in vitro*. *Diabetes*. 1996;45:699-701.
26. Zadik Z, Wittenberg I, Segal N, Altman Y, Zung A, Gross V, et al. Interrelationship between insulin, leptin and growth hormone in growth hormone-treated children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:538-42.
27. Boden G, Chen X, Kolaczynski JW, Polansky M. Effects of prolonged hyperinsulinemia on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Invest*. 1997;100:1107-13.
28. Huang KC, Lin RC, Korman N, Lee LT, Chen CY, Gill TP, et al. Plasma leptin is associated with insulin resistance independent of age, body mass index, fat mass, lipids, and pubertal development in nondiabetic adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28:470-5.
29. Pombo M, Herrera-Justiniano E, Considine RV, Hermida RC, Galves MJ, Martin T, et al. Nocturnal rise of leptin in normal prepubertal and pubertal children and in patients with perinatal stalk-transection syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2751-4.
30. Shimizu H, Shimomura Y, Nakanishi Y, Futawatari T, Ohtani K, Sato N, et al. Estrogen increases *in vivo* leptin production in rats and human subjects. *J Endocrinol*. 1997;154:285-92.
31. Wabitsch M, Blum WF, Muche R, Braun M, Hube F, Rascher W, et al. Contribution of androgens to the gender difference in leptin production in obese children and adolescents. *J Clin Invest*. 1997;100:808-13.
32. Adan L, Bussières L, Trivin C, Souberbielle JC, Brauner R. Effect of short term testosterone treatment on leptin concentrations in boys with pubertal delay. *Horm Res*. 1999;52:109-12.
33. Arata G, Villarroel V, Arias A, Briceño M, López V, Maman D, et al. Relación entre leptina y hormonas tiroideas en niños sanos y con síndrome de Down. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2003;1:17-20.
34. Allen LS, Hines M, Shryne JE, Gorski RA. Two sexually dimorphic cell groups in the human brain. *J Neurosci*. 1989;9:497-506.
35. Urban JH, Bauer-Dantoin AC, Levine JE. Neuropeptide Y gene expression in the arcuate nucleus: sexual dimorphism and modulation by testosterone. *Endocrinology*. 1993;132:139-45.