

ARTÍCULO ORIGINAL

Obesidad infantil: relación entre leptina, tirotrófina y obesidad

Paz, Verónica¹; Holoveski, Laura Daiana¹; Insúa, Claudia²; Ferraro, Mabel³

¹ Residencia de Bioquímica Clínica, Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

² Laboratorio de Endocrinología, División Endocrinología, Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

³ Servicio de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Contacto: Verónica Paz; veropaz85@yahoo.com.ar

Resumen

La leptina es una hormona proteica sintetizada principalmente por los adipocitos. En el hipotálamo, inhibe la ingesta y aumenta el gasto energético. En pacientes obesos se encuentra aumentada, indicando resistencia a su acción. Está reportado que entre el 10 y 25 % de esta población presenta niveles de tirotrófina ligeramente elevados no relacionados con patología tiroidea. Se ha sugerido a la leptina como nexo entre obesidad y aumento de tirotrófina. No hay estudios reportados en población prepúber. **Objetivo:** evaluar la relación entre leptina sérica, obesidad y tirotrófina sérica en pacientes obesos prepúberes. **Materiales y métodos:** se incluyeron 30 pacientes prepúberes obesos (índice de masa corporal puntaje $Z \geq 2$) de entre 4 y 11 años. Se determinó leptina por un método enzimoimmuno-métrico y tirotrófina por un ensayo inmunométrico quimioluminiscente. Se midió peso, talla y perímetro de cintura y se calculó el índice de masa corporal y el índice de masa corporal puntaje Z mediante un *software*. Se utilizó el *test* de Shapiro-Wilk, correlación de Spearman y de Pearson. **Resultados:** la leptina correlacionó positivamente con el índice de masa corporal ($r = 0,484$; $p = 0,007$), el perímetro de cintura ($r = 0,788$; $p = 0,004$) y la tirotrófina ($r = 0,476$; $p = 0,012$). No se observó correlación entre tirotrófina e índice de masa corporal. Las relaciones entre los diferentes parámetros variaron al discriminar la población por género. **Conclusiones:** nuestros resultados evidencian que en pacientes obesos prepúberes la leptina tiene una relación positiva con el índice de masa corporal, el perímetro de cintura y la tirotrófina.

Palabras clave: prepúber, obesidad, IMC puntaje Z , leptina, tirotrófina.

Abstract

Leptin is a protein hormone synthesized primarily by adipocytes. In the hypothalamus, this hormone inhibits food intake and enhances energy expenditure. In obese patients, leptin is increased, indicating resistance to its action. It has been reported that between 10 and 25 % of obese patients present slightly increased levels of thyrotrophin, which is not related to thyroid pathology. Leptin has been suggested as a nexus between obesity and the increase in thyrotrophin. There are no published studies in the prepubertal population. **Objective:** to study the relationships between serum leptin, obesity and serum thyrotrophin in prepubertal obese patients. **Materials and methods:** 30 prepubertal patients, between 4 and 11 years of age, were included (body mass index z-score ≥ 2). Leptin was measured by an enzyme immunoassay and thyrotrophin by a chemiluminescence immunoassay. Weight, height and waist perimeter were measured and body mass index and body mass index z-score were calculated, using a software. Shapiro-Wilk test and Spearman and Pearson correlation were used. **Results:** leptin correlated positively with body mass index ($r = 0.484$; $p = 0.007$), waist perimeter ($r = 0.788$; $p = 0.004$) and thyrotrophin ($r = 0.476$, $p = 0.012$). There was no correlation between thyrotrophin and body mass index. The correlation between the parameters varied when the population was discriminated by sex. **Conclusions:** our results show evidence that in obese prepubertal patients, leptin is positively correlated with body mass index, waist circumference and thyrotrophin.

Key words: prepubertal, obesity, BMI z-score, leptin, thyrotrophin.

Introducción

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI, con una prevalencia que ha ido aumentando dramáticamente a nivel mundial^{1,2}.

Según datos de la OMS, en 2010 había más de 42 millones de niños menores de cinco años obesos o con sobrepeso, de los cuales casi 35 millones vivían en países en desarrollo³.

Existe un gran número de comorbilidades secundarias a obesidad que se pueden observar a edades tempranas (dislipidemia, metabolismo alterado de la glucosa, entre otros), aumentando el riesgo de desarrollar obesidad severa, enfermedad cardiovascular, diabetes tipo 2 y enfermedad respiratoria en la adultez^{1-4,5}.

Debido a que las hormonas tiroideas están involucradas en la regulación del balance energético, el eje tiroideo ha sido ampliamente investigado en pacientes obesos observándose que entre el 10 y el 25 % de esta población presenta niveles de tirotrófina (TSH) ligeramente elevados comparado con individuos normopeso⁶. Se ha observado en varios estudios que estos niveles normalizan luego de la disminución de peso, por lo que el aumento de TSH no estaría relacionado a patología tiroidea, representando una consecuencia más que una causa de la obesidad. Además, en varios estudios se ha confirmado que existe una relación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y los niveles de TSH^{2-6,7,8,9}. Sin embargo, el mecanismo exacto involucrado en el incremento de los niveles de esta hormona, así como su relevancia fisiológica, aún no se ha dilucidado².

La leptina es una hormona proteica sintetizada y secretada principalmente por el tejido adiposo; su concentración sérica correlaciona con la masa grasa corporal²⁻⁶.

Entre sus múltiples funciones biológicas, la leptina regula el apetito inhibiendo la ingesta y aumentando el gasto energético por interacción con receptores hipotalámicos específicos, regulando de esta manera la adiposidad. En la obesidad, la leptina se encuentra aumentada, indicando así una resistencia central y periférica a su acción, lo cual constituye un componente crucial para el desarrollo y mantenimiento de la obesidad⁴.

Se ha postulado, además, que la leptina actuaría sobre el eje hipotálamo-hipófiso tiroideo, regulando la expresión del gen de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) en el núcleo paraventricular^{1-8,10}.

Varios autores han sugerido que la leptina podría ser el nexo entre la obesidad y el aumento de TSH. Sin embargo, los resultados de los diferentes trabajos que evalúan la relación entre los niveles de leptina y de TSH en suero de pacientes obesos, son controversiales^{2-8,9}.

La mayor parte de estos trabajos se realizaron en población adulta y adolescente, siendo limitada la información existente en relación a la población pediátrica. Debido a esto, resulta de interés evaluar la relación entre obesidad, TSH y leptina en niños obesos prepúberes.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la relación entre la concentración de leptina sérica, la obesidad y la concentración de TSH sérica en pacientes obesos prepúberes.

Materiales y Métodos

Población y muestra

Se realizó un estudio observacional, transversal y analítico, para el cual se seleccionaron en forma sucesiva pacientes obesos prepúberes (estadio de Tanner I), de entre 4 y 11 años de edad y que concurrían por primera vez al servicio de Nutrición del Hospital General de Niños "Pedro de Elizalde" (HGNPE), durante el período comprendido entre el mes de agosto y noviembre de 2016.

Se incluyeron en este estudio pacientes prepúberes con diagnóstico de obesidad, definida por un IMC \geq percentilo 97 o IMC puntaje $Z \geq 2$.

Fueron excluidos aquellos pacientes con obesidad secundaria, ya sea debida a síndromes genéticos (Síndrome de Prader Willi, Síndrome de Turner, entre otros) o enfermedades endocrinológicas (Síndrome de Cushing, deficiencia de hormona de crecimiento, etc.), y aquellos con condiciones clínicas o tratamientos farmacológicos que pudieran afectar el estado endocrinológico y metabólico, el crecimiento pondoestatural, o el desarrollo puberal.

Se estableció el tamaño muestral en 26 sujetos considerando un coeficiente de Pearson estimado de $r = 0.35$, con un nivel de confianza del 95 % y poder de 80 %, a dos colas.

Medidas antropométricas

Los pacientes fueron pesados, con ropa interior y sin calzado, en una balanza de palanca marca C.A.M. con precisión de 100 g certificada según Norma ISO 01-2000. Para la medición de la talla se utilizó un estadiómetro de pared con precisión de 1 mm. La valoración de peso y talla fue realizada de acuerdo con las especificaciones de la Sociedad Argentina de Pediatría, por profesionales entrenados. La circunferencia de cintura se midió con una cinta métrica flexible e inextensible a nivel de la cintura mínima y en el punto medio entre la cresta ilíaca y décima costilla. Se consideró obesidad abdominal a un perímetro de cintura mayor o igual al percentilo (p) 90 para el sexo y edad¹¹.

El IMC y el IMC puntaje Z fueron calculados mediante el software WHO AnthroPlus.

Medidas bioquímicas

Para la determinación de leptina y TSH séricas se realizó una extracción de sangre venosa en condiciones de ayuno (8 hs) en tubos secos sin anticoagulante.

Una vez separado el suero, se obtuvieron dos alícuotas de cada paciente, las cuales se conservaron a -20°C hasta su procesamiento.

La determinación de leptina sérica se realizó mediante un método enzimo-inmuno-métrico- Leptin-EASIA de DIA Source (CV 10,0%), y la determinación de TSH mediante un ensayo inmuno-métrico quimioluminiscente en auto-analizador IMMULITE 2000 (CV 6,76%); Valor de referencia según edad, 4 a 7 años: 0,69 – 5,09 mUI/L; 7 a 13 años: 0,66 – 4,66 mUI/L).

El suero alícuotado remanente fue descartado.

Análisis estadístico

La normalidad de la distribución de los parámetros se evaluó con el test Shapiro-Wilk.

Para evaluar la correlación entre las variables, se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman para variables no paramétricas y el coeficiente de correlación de Pearson para las variables que se distribuyen normalmente. Un $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Los análisis estadísticos para evaluar distribución normal y correlación, fueron realizados utilizando el software estadístico IBM SPSS.

Por otro lado, se utilizó el test Mann Whitney para evaluar la diferencia entre medianas de las poblaciones, considerándose como estadísticamente significativo un $p < 0,05$. En este caso, se utilizó el software GraphPad.

Aspectos éticos

El presente trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del HGNPE.

Se obtuvo el consentimiento y/o asentimiento informado de los padres o tutores y de los pacientes participantes, respectivamente, según corresponda.

Resultados

Se procesaron muestras de 36 pacientes obesos, de los cuales 5 fueron excluidos por presentar valores puberales de gonadotrofinas y de estradiol o testosterona, y 1 por presentar un valor patológico de TSH.

En la Tabla 1 se observan las características antropométricas y metabólicas de los pacientes incluidos en el estudio.

La determinación de TSH pudo realizarse en 27 de los 30 pacientes, de los cuales 4 [14,8%] presentaron valores aumentados respecto al valor de referencia para la edad. Es-

tos pacientes, además, presentaron valores de tiroxina libre [T4L] normales y anticuerpos antitiroideos (ATPO: anticuerpos anti-tiroperoxidasa; ATG: anticuerpos anti-tiroglobulina) negativos.

Al evaluar la distribución de las variables continuas (IMC puntaje Z, IMC, TSH, Leptina, perímetro de cintura), tanto en la población total como en la población de género masculino, todas las variables siguieron una distribución normal excepto la leptina. En cuanto a la población de género femenino, todas las variables se distribuyeron normalmente.

La correlación entre las variables fue calculada por Correlación de Pearson o de Spearman, según la distribución de las mismas¹². Los resultados se muestran en las Tablas II y III.

Nuestros resultados muestran que existe una correlación lineal positiva significativa ($r = 0,476$; $p = 0,012$) entre la concentración sérica de leptina y de TSH en pacientes obesos prepúberes. Cuando se evalúa esta relación discriminando por género, en la población masculina aumenta el grado de correlación lineal positiva siendo significativa ($r = 0,532$; $p = 0,034$); en la población femenina, si bien el grado de correlación lineal positiva aumenta, no resulta significativa ($r = 0,569$; $p = 0,067$).

Al analizar la correlación entre concentración de leptina sérica y el IMC puntaje Z, tanto para la población de pacientes totales como para pacientes masculinos, se observó una correlación lineal positiva baja no significativa, mientras que en la población femenina se obtuvo una correlación lineal positiva significativa ($r = 0,785$; $p = 0,001$).

En cuanto a la relación entre concentración de leptina sérica e IMC, se obtuvo una correlación lineal positiva significativa tanto para la población total ($r = 0,484$; $p = 0,007$) como para la población masculina ($r = 0,546$; $p = 0,029$) y femenina ($r = 0,756$; $p = 0,002$).

Al evaluar la relación entre TSH sérica y el IMC puntaje Z, se observa para la población total y discriminada por género una correlación lineal positiva no significativa. Realizando el mismo análisis para TSH e IMC se obtienen resultados similares, correlaciones positivas no significativas en las tres poblaciones.

Por otra parte, entre perímetro de cintura (PC) y leptina se observa una correlación lineal positiva significativa tanto para la población total ($r = 0,788$; $p = 0,004$) como para la población masculina ($r = 0,962$; $p = 0,002$); mientras que en la población femenina la correlación lineal positiva no es significativa ($r = 0,500$; $p = 0,391$).

Discusión

La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que actúa a nivel hipotalámico inhibiendo la ingesta y estimulando el gasto energético. Su concentración sérica está aumentada en pacientes obesos, sugiriendo que existe algún tipo de resistencia a su acción.

En el presente trabajo se evaluó la relación entre las concentraciones séricas de leptina, TSH y la obesidad en una población de pacientes prepúberes obesos con edades

Tabla I. Características antropométricas y metabólicas de la población en estudio.

Variables	Masculino n = 16	Femenino n = 14	p
Edad (años) ^a	7,9 ± 1,47	,1 ± 1,8	0,179
IMC (kg/m ²) ^a	24,9 ± 2,5	24,5 ± 1,3	0,479
IMC puntaje Z ^a	3,4 ± 0,23	,0 ± 0,7	0,164
PC (cm) ^a	74,0 ± 6,1 (n = 6)	77,2 ± 10,1 (n = 5)	0,398
Leptina (ng/ml) ^b	6,5 (2,0 - 17,1)	10,3 (4,4 - 18,4)	0,006*
TSH (mUI/L) ^b	3,00 (0,83 - 5,28) (n = 16)	3,03 (1,55 - 5,93) (n = 11)	0,365

► a: Datos expresados como media ± desvío estándar

b: Datos expresados como mediana; rango entre paréntesis

* La diferencia es significativa al nivel de $p < 0,05$

IMC: Índice de Masa Corporal; PC: Perímetro de Cintura; TSH: Tirotrófina.

comprendidas entre 4 y 11 años.

Con base en los resultados obtenidos, puede afirmarse que los niveles de leptina de pacientes prepúberes obesos correlacionan positivamente en forma significativa con el IMC, coincidiendo con lo reportado en población adolescente y adulta²⁻¹³.

Sin embargo, al evaluar la relación entre leptina e IMC puntaje Z, se obtiene una correlación lineal positiva significativa sólo en la población femenina. Este resultado podría explicarse teniendo en cuenta que los niveles de leptina no sólo se relacionan con el grado de obesidad, sino que también están influenciados por el género, entre otros factores. En la población en estudio se evidenció que el género femenino presenta niveles de leptina significativamente superiores respecto del masculino para el mismo rango etario y estado puberal. Este dimorfismo sexual se ha reportado también en población prepúber normopeso, hallándose niveles de leptina más altos en niñas que en niños¹⁴. Los estrógenos inducen y los andrógenos suprimen la producción de leptina, lo que da una explicación al dimorfismo sexual en los niveles plasmáticos de leptina. Se ha visto que en mujeres la amplitud de pulso de la secreción de leptina desde el tejido adiposo es dos a tres veces mayor que en hombres, no así la frecuencia de pulsos. La masa grasa es mayor en mujeres y existe distribución diferencial de ésta, con una mayor relación de grasa subcutánea / grasa visceral. La expresión de mRNA de leptina es más alta en tejido subcutáneo que en depósitos de grasa visceral. Las mujeres tienen niveles totales más altos de leptina sérica y menor cantidad de proteína ligadora de leptina, y, por lo tanto, más leptina libre en plasma. Finalmente, el tejido adiposo femenino es más sensible a hormonas y otras sustancias que estimulan la producción de leptina¹⁵.

El PC es un buen predictor de la distribución central de la grasa. Estudios de imágenes muestran que correlaciona bien con la grasa intraabdominal. Su variación es independiente de los cambios en el IMC¹¹. En la población en estudio

se demostró que existe una correlación positiva significativa entre leptina y PC, coincidiendo con lo reportado en población adulta¹⁶. Sin embargo, al discriminar por género, la población femenina muestra una correlación lineal positiva no significativa entre leptina y PC, mientras que para la población masculina la correlación positiva es significativa. Este resultado quizás podría deberse a que la distribución normal de la grasa en los niños varía con la edad y el sexo¹⁷. Los valores de PC ajustados por percentiles según edad y sexo en general son superiores en los varones, acentuándose la diferencia en el percentilo 90¹¹⁻¹⁸. Debe destacarse que a pesar de que esta relación está basada en los datos de PC de 11 pacientes, esta variable presentó un r de correlación con leptina muy superior comparado con los obtenidos al relacionar leptina con IMC e IMC puntaje Z.

En cuanto a los valores de TSH séricos de la población estudiada, el 14,8 % de los pacientes presentó niveles de TSH séricos ligeramente aumentados, con valores de tiroxina libre normales y anticuerpos antitiroideos negativos, coincidiendo con lo reportado en otras poblaciones de estudio¹⁻⁶⁻⁸⁻¹⁹.

Respecto a la relación entre las concentraciones séricas de leptina y TSH, los resultados obtenidos demuestran que en pacientes prepúberes obesos existe una correlación positiva significativa entre ambas variables. Esta relación ha sido estudiada en adolescentes y adultos, tanto en estudios transversales como longitudinales, obteniendo el mismo resultado²⁻⁷⁻²⁰.

Sin embargo, a pesar de que obtuvimos una correlación positiva entre valores de TSH e IMC y entre TSH e IMC puntaje Z, las mismas no fueron significativas.

Tabla II. Correlación de Pearson.

	Variables	TSH		PC	
		r	p	r	p
Población total	IMC puntaje Z	0,363	0,063	0,498	0,119
	IMC	0,323	0,101	0,829*	0,020
	TSH	-	-	0,602	0,065
Masculino	IMC puntaje Z	0,441	0,087	0,690	0,129
	IMC	0,192	0,476	0,933**	0,007
	TSH	-	-	0,644	0,167
Femenino	IMC puntaje Z	0,529	0,094	0,618	0,267
	IMC	0,496	0,121	0,837	0,077
	TSH	-	-	0,577	0,423

* La correlación es significativa al nivel de p < 0,05 (bilateral)
 ** La correlación es significativa al nivel de p < 0,01 (bilateral)

Tabla III. Correlación de Spearman.

	Variables	Leptina	
		r	p
Población total	IMC puntaje Z	0,294	0,115
	IMC	0,484**	0,007
	TSH	0,476*	0,012
	PC	0,788**	0,004
Masculino	IMC puntaje Z	0,356	0,176
	IMC	0,546*	0,029
	TSH	0,532*	0,034
	PC	0,962*	0,002
Femenino	IMC puntaje Z	0,785**	0,001
	IMC	0,756**	0,002
	TSH	0,569	0,067
	PC	0,500	0,391

* La correlación es significativa al nivel de p < 0,05 (bilateral)
 ** La correlación es significativa al nivel de p < 0,01 (bilateral)

Estos resultados demuestran una asociación entre TSH y leptina independientemente del IMC, sugiriendo que la TSH estaría asociada con el estado del balance energético más que con la adiposidad².

Se han postulado varias hipótesis para explicar el aumento de los niveles de TSH en la obesidad; la más aceptada es la producción de pro-TRH en el NPV mediada por leptina⁴⁻²⁰.

En humanos, la leptina y la TSH tienen ritmos circadianos casi idénticos, y la deficiencia de leptina está estrechamente asociada a patrones de pulsos y ritmo circadiano de secreción de TSH desregulados, sugiriendo un posible rol de la leptina en la regulación de la secreción de TSH²².

Experimentalmente, la leptina estimula la secreción hipofisaria de TSH. De hecho, se ha demostrado que la leptina inerva las neuronas hipotalámicas que sintetizan TRH, regulando su expresión y secreción²⁻²⁰. La producción de TSH también está regulada por neurotransmisores y hormonas que regulan el peso corporal y la saciedad, como el neuropeptido Y, la hormona estimulante de melanocitos alfa y el péptido relacionado con agouti (AgRP), los cuales están influenciados por la leptina⁶.

Además, los estudios en modelos animales demuestran que la leptina puede disminuir la actividad de la deiodinasa tipo 2 en la hipófisis, modificando así la retroalimentación negativa de T3 sobre la secreción de TSH²⁰.

Por lo tanto, un aumento de la leptina inducida por un balance energético positivo en la obesidad podría estimular la secreción de TSH, lo que a su vez podría aumentar las hormonas tiroideas libres, la termogénesis y, por último, el gasto energético; limitando así el aumento de peso corporal².

Se considera que los resultados obtenidos en este trabajo son relevantes, puesto que no se encuentran en la bibliografía estudios que evalúen la relación entre leptina, TSH y la obesidad en pacientes prepúberes obesos. Es importante resaltar, que los niveles de leptina varían con la edad, el sexo y el estado puberal. La mayor parte de los estudios publicados han sido realizados en población adulta, adolescente y en rangos etarios que incluyen estadios puberales y prepuberales, mostrando resultados contradictorios.

Este trabajo aporta mayor evidencia sobre el rol de la leptina como posible nexo entre la TSH y la obesidad.

Además, manifiesta una correlación positiva marcada entre los niveles de leptina y el PC, relación que no ha sido evaluada en la mayoría de los trabajos publicados en niños.

El análisis de la relación entre las distintas variables, separando a la población por género, permitió corroborar que los resultados varían según el sexo.

Actualmente, la determinación de leptina sérica no está disponible en la mayor parte de los hospitales de dependencia municipal y nacional de Buenos Aires. A partir de los resultados expuestos en este trabajo, se considera que la determinación de leptina sérica podría ser una prueba bioquímica complementaria de gran utilidad en pacientes obesos.

Al Servicio de Nutrición por ayudarnos a seleccionar los pacientes; al Laboratorio de Endocrinología por conseguir el *kit* reactivo para medir las concentraciones de leptina y ayudarnos con el procesamiento de las muestras; y a nuestras queridas compañeras de la Residencia de Bioquímica Clínica y de Inmunología por su aporte en la recolección de muestras, en el análisis y redacción del trabajo.

Referencias Bibliograficas

- 1- Pacifico L, Anania C, Ferraro F, Andreoli GM, Chiesa C. Thyroid function in childhood obesity and metabolic comorbidity. *Clin Chim Acta* 2012;413:396-405.
- 2- Bétry C, Challan-Belval MA, Bernard A, Charrié A, Draï J, Laville M, et al. Increased TSH in obesity: Evidence for a BMI-independent association with leptin. *Diabetes Metab* 2015;41(3):248-251.
- 3- Organización Mundial de la Salud. Conjunto de recomendaciones sobre la promoción de alimentos y bebidas no alcohólicas dirigida a los niños. Año 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44422/1/9789243500218_spa.pdf
- 4- Duntas LH, Biondi B. The interconnections between obesity, thyroid function, and autoimmunity: the multifold role of leptin. *Thyroid* 2013;23(6):646-653.
- 5- Biondi B. Thyroid and obesity: an intriguing relationship. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3614-3617.
- 6- Reinehr T. Obesity and thyroid function. *Mol Cell Endocrinol* 2010;316(2):165-171.
- 7- Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F. Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin Endocrinol* 2005; 62:487-491
- 8- Lobotková D, Staníková D, Staník J, Cervenová O, Bzdúch V, Tichá L. Lack of Association Between Peripheral Activity of Thyroid Hormones and Elevated TSH Levels in Childhood Obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6(2):100-104.
- 9- Marras V, Casini MR, Pilia S, Carta D, Civolani P, Porcu M, Uccheddu AP, Loche S. Thyroid function in obese children and adolescents. *Horm Res Paediatr*. 2010;73(3):193-7.
- 10- Feldt-Rasmussen U. Thyroid and leptin. *Thyroid* 2007; 17:413-419.
- 11- Comité Nacional de Nutrición. Guías de práctica clínica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la obesidad. *Arch Argent Pediatr*. 2011;109(3):256-266.
- 12- Restrepo L, González J. De Pearson a Spearman. *Rev Col Cienc Pec* 2007;20:183-192.
- 13- Pisabarro R, Irrazábal E, Recalde A, Barrios E, Arocena A, Aguirre B et al. Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Rev Med Uruguay* 1999;15:43-48.
- 14- Erhardt E, Foraita R, Pigeot I, Barba G, Veidebaum T, Tornaritis M, Michels N, Eiben G, Ahrens W, Moreno

Agradecimientos

- LA, Kovács E, Molnár D; IDEFICS consortium. Reference values for leptin and adiponectin in children below the age of 10 based on the IDEFICS cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38 Suppl 2:S32-8.
- 15- Moschos S, Chan JL, Mantzoros CS. Fertility and Sterility 2002;77(3):433-443.
 - 16- Monti V, Carlson JJ, Hunt SC, Adams TD. Relationship of ghrelin and leptin hormones with body mass index and waist circumference in a random sample of adults. *J Am Diet Assoc* 2006;106:822-828.
 - 17- Piazza N. La circunferencia de cintura en los niños y adolescentes. *Arch Arg Pediat* 2005;103:5-6.
 - 18- Esquivel Lauzurique M, Rubén Quesada M, González Fernández C, Rodríguez Chávez L, Tamayo Pérez V. Curvas de crecimiento de la circunferencia de la cintura en niños y adolescentes habaneros. *Rev Cubana Pediatr* 2011;83(1):44-55.
 - 19- Grandone A, Santoro N, Coppola F, Calabro P, Perrone L, Del Giudice EM. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr Disord* 2010;10:8-14.
 - 20- Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Current Opinion in Pediatrics* 2011;23:415-420.
 - 21- Reinehr T, Isa A, de Sousa G, Dieffenbach R, Andleret W. Thyroid hormones and their relation to weight status. *Horm Res* 2008;70:51-57.
 - 22- Mantzoros CS, Ozata M, Negrao AB, Suchard MA, Zioto-poulou M, Caglayan S, Elashoff RM, Cogswell RJ, Negro P, Liberty V, Wong ML, Veldhuis J, Ozdemir IC, Gold PW, Flier JS, Licinio J. Synchronicity of frequently sampled thyrotropin (TSH) and leptin concentrations in healthy adults and leptin-deficient subjects: evidence for possible partial TSH regulation by leptin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3284-91.