

# Valores elevados de leptina e LDL-colesterol em pacientes com hiperplasia adrenal congênita bem controlados

*Elevated levels of leptin and LDL-cholesterol in patients with well controlled congenital adrenal hyperplasia*

Luciana Mattos Barros Oliveira<sup>1</sup>, José Antônio Diniz Faria Junior<sup>2</sup>, Daniela Nunes-Silva<sup>3</sup>, Renata Lago<sup>3</sup>, Maria Betânia Pereira Toralles<sup>3</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar pacientes com HAC clássica antes e após tratamento com glicocorticoides e/ou mineralocorticoides e comparar o perfil metabólico entre o grupo bem controlado (BC) e mal controlado (MC). **Sujeitos e métodos:** Foram selecionados pacientes recém-diagnosticados e pacientes em acompanhamento por HAC, forma clássica, em uso regular ou não de glicocorticoides/mineralocorticoides do Serviço de Genética do Hupes-UFBA, atendidos de março/2004 a maio/2006. Todos os pacientes foram submetidos a avaliação clínica detalhada e exames laboratoriais (glicemia, sódio e potássio, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, ácido úrico, leptina, 17-hidroxiprogesterona, testosterona total, peptídeo C e insulina). Os pacientes com valores normais de andrógenos foram classificados como bem controlados (BC) e os com valores elevados de andrógenos em uso ou não de glicocorticoides/mineralocorticoides foram classificados como mal controlados (MC). **Resultados:** Foram estudados 41 pacientes com HAC: 11 no grupo BC e 30 no grupo MC. Leptina e LDL colesterol estavam mais elevados no grupo BC que no MC ( $p < 0,05$ ). Valores de ácido úrico eram menores no grupo BC quando comparados com MC ( $p < 0,05$ ). **Conclusão:** O controle adequado da HAC com glicocorticoides parece seguro, pois está associado a alterações discretas no perfil lipídico e da leptina. Não observamos outras alterações metabólicas associadas ao uso de glicocorticoides. O motivo para o menor valor de ácido úrico encontrado nos pacientes com HAC bem controlada não é conhecido e deve ser mais bem estudado. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(5):354-9

## Descritores

HAC; glicocorticoide; leptina; LDL colesterol; ácido úrico

## ABSTRACT

**Objective:** The objective of this study was to evaluate patients with classic CAH before and after treatment with glucocorticoids/mineralocorticoid and compare the metabolic profile of the well controlled (WC) and poorly controlled (PC) group. **Subjects and methods:** We selected newly diagnosed patients and patients monitored for CAH, classical form, regularly using or not glucocorticoids/mineralocorticoid in the Genetics Service Hupes-UFBA, seen from March/2004 to May/2006. All patients underwent detailed clinical evaluation and laboratory tests (glucose, sodium and potassium; total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides and uric acid; leptin, 17-hydroxyprogesterone, total testosterone, C peptide, and insulin). Patients with normal androgens were classified as well controlled (WC), and those with high levels of androgens either using or not glucocorticoids/mineralocorticoids were classified as poorly controlled (PC). **Results:** We studied 41 patients with CAH: 11 in the WC group and 30 in PC group. Leptin and LDL cholesterol levels were higher in WC than in the PC group ( $p < 0.05$ ). Uric acid values were lower in WC compared with the PC group ( $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Adequate control of CAH with steroids seems safe, as it is associated with only mild changes in lipid profile and leptin values. No other metabolic abnormality was associated with glucocorticoid use. The reason for lower uric acid levels found in WC CAH patients is unknown and should be further studied. Arq Bras Endocrinol Metab. 2013;57(5):354-9

## Keywords

CAH; glucocorticoids; leptin; LDL cholesterol; uric acid

<sup>1</sup> Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brasil  
<sup>2</sup> UFBA, Salvador, BA, Brasil  
<sup>3</sup> Serviço de Genética, Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Hupes), UFBA, Salvador, BA, Brasil

**Correspondência para:**  
 Luciana Mattos Barros Oliveira  
 Instituto de Ciências da Saúde,  
 Universidade Federal da Bahia  
 Av. Reitor Miguel Calmon, s/n, sala 415  
 40110-100 – Salvador, BA, Brasil  
 Imboliveira@hotmail.com

Recebido em 30/Ago/2011  
 Aceito em 3/Fev/2013

## INTRODUÇÃO

A hiperplasia adrenal congênita (HAC) é uma doença autossômica recessiva causada por uma perda parcial ou total da atividade de uma das enzimas envolvidas na biossíntese dos esteroides da adrenal, afetando 1 em cada 10.000 a 20.000 nascidos vivos (1). Há uma hiperativação do eixo CRH-ACTH secundário à deficiência de cortisol que leva à hiperplasia adrenal e à hiperprodução de andrógenos adrenais. A deficiência da 21-hidroxilase (CYP21A2) é responsável por 95% dos casos de HAC, manifestando-se clinicamente em três formas distintas: forma clássica – perdedora de sal, clássica – virilizante simples e forma não clássica (1,2).

A deficiência da 21-hidroxilase leva ao acúmulo de andrógenos. O hiperandrogenismo pré-natal leva ao aparecimento de ambiguidade genital no sexo feminino, facilmente suspeitada ao nascimento. A exposição ao excesso de andrógenos após o nascimento acarreta virilização precoce, crescimento acelerado, maturação esquelética avançada, puberdade precoce, ciclos anovulatórios e diminuição da fertilidade (1-3). Do ponto de vista metabólico, pacientes com HAC não tratada apresentam índice de massa corpórea elevado e resistência insulínica associados ao hiperandrogenismo e estão mais propensas a doenças cardiovasculares (4,5).

O tratamento da HAC se baseia na reposição de glicocorticoides e mineralocorticoides, se necessário, objetivando-se a supressão do eixo CRH-ACTH e diminuição da hiperandrogenemia, sem causar sintomas relacionados ao hipercortisolismo (6).

O uso crônico de glicocorticoides pode levar a diversas alterações metabólicas como aumento da resistência insulínica, elevação da glicemia plasmática, alteração na distribuição corporal de gordura e diminuição da massa muscular e óssea (7). Os glicocorticoides também podem alterar o metabolismo lipídico assim como as concentrações de hormônios plasmáticos relacionados à regulação dos estoques corporais de energia, como a leptina (8,9). O efeito da corticoterapia crônica e em dose suprafisiológica em pacientes com HAC e as alterações sobre o perfil metabólico desses pacientes advindas do tratamento ainda são pouco conhecidos.

O objetivo deste estudo foi avaliar pacientes com a forma clássica da HAC antes e após o tratamento com glicocorticoides/mineralocorticoides e comparar o perfil metabólico dos pacientes com HAC bem controlados com aqueles mal controlados.

## SUJEITOS E MÉTODOS

Foram selecionados os pacientes com hiperplasia adrenal congênita (HAC), forma clássica, recém-diagnosticados e os que já vinham em acompanhamento no Serviço de Genética do Hospital Universitário Professor Edgard Santos (Hupes) da Universidade Federal da Bahia (UFBA), atendidos no período de Maio/2004 a Março/2006. Após assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética da Maternidade Climério de Oliveira, os pacientes que concordaram em participar do estudo foram submetidos a uma criteriosa avaliação clínica e coleta de amostra de sangue periférico para avaliação do perfil hormonal e metabólico. As amostras de sangue periférico foram coletadas de todos os pacientes após 12 horas de jejum, entre 8 e 10 horas da manhã. Leptina e 17-hidroxiprogesterona foram mensurados por meio de radioimunoensaio. Os valores de leptina foram normalizados para gênero (masculino e feminino) e índice de massa corpórea (IMC) (obesos e não obesos) por meio da fórmula: valor da leptina obtido/valor máximo de referência da leptina para o gênero e o IMC. Testosterona total, peptídeo C e insulina foram dosados por quimioluminescência. A glicemia foi dosada pelo método enzimático GOD Trinder. Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e o ácido úrico foram mensurados pelo método enzimático Trinder (equipamento RA XT). Sódio e potássio foram mensurados por íon seletivo (equipamento AVL 9180). O coeficiente de variação interensaio para leptina foi de 7,45%, para 17 OH-progesterona foi de 7,51% e para testosterona foi de 8,2%. A superfície de massa corpórea dos pacientes foi calculada pela fórmula proposta por Dubois (10). O índice HOMA foi calculado pela seguinte fórmula: (glicemia jejum mmol/L X insulínia  $\mu$ U/mL)/22,5.

Inicialmente, os pacientes foram classificados em três grupos: 1) pacientes recém-diagnosticados e sem tratamento com corticoides, 2) pacientes bem controlados em uso regular de corticoides e 3) pacientes mal controlados em uso irregular de corticoides. Foi feita uma análise estatística comparando esses três grupos. No entanto, como não houve diferença estatística ao compararmos os dados dos pacientes recém-diagnosticados e sem tratamento com corticoides e os dados dos pacientes mal controlados em uso irregular de corticoides, eles foram colocados em um único grupo chamado de mal controlados (MC). Sendo assim, os pacientes

foram divididos em dois grupos: bem controlados (BC) e mal controlados (MC). Os pacientes com HAC em tratamento regular com glicocorticoides/mineralocorticoides e com valores androgênicos normais para a idade no momento da coleta da amostra sanguínea foram considerados BC. O uso adequado da reposição de mineralocorticoides foi baseado em valores normais de sódio e potássio na mesma amostra sanguínea. Os pacientes recém-diagnosticados com HAC, forma clássica, e sem uso de glicocorticoides/mineralocorticoides, e aqueles pacientes diagnosticados previamente com HAC, forma clássica, mas com pobre adesão ao tratamento e valores elevados de andrógenos no momento da avaliação metabólica foram classificados conjuntamente no grupo MC.

A análise estatística foi realizada comparando variáveis categóricas pelo teste de Fisher e variáveis contínuas pelo teste *t* de Student ou Mann-Whitney U conforme a distribuição da variável. Para correlacionar variáveis contínuas, utilizou-se a correlação de Spearman. Para corrigir a leptina pelo IMC, utilizou-se a regressão logística, tendo como variável dependente os níveis normais de testosterona (como variável binária) e as variáveis independentes IMC e leptina. Foi considerado estatisticamente significativo um p-valor menor do que 0,05.

## RESULTADOS

Foram estudados 41 pacientes com a forma clássica da HAC. Destes, 11 pacientes foram classificados como BC e 30 pacientes como MC. No grupo BC, 10 indivíduos (91%) pertenciam ao sexo feminino e 1 (9%), ao sexo masculino, 3 pacientes (27,3%) apresentaram crise prévia de perda de sal e 8 (72,8%) possuíam a forma clássica virilizante simples. A idade variou de 2 meses a 31 anos (média = 14 anos e 2 meses), sendo apenas 3 (27,3%) pacientes pré-púberes. No grupo MC, 22 indivíduos eram do sexo feminino (73,3%) e 8 (26,7%) eram do sexo masculino, 10 pacientes (33,3%) apresentaram crise prévia de perda de sal e 20 (66,7%) tinham a forma clássica virilizante simples, e a idade variou de 10 meses a 31 anos (média = 11 anos e 6 meses), sendo apenas 4 (13,3%) pacientes pré-púberes (Tabela 1). No grupo MC (n = 30), 9 (30%) pacientes não usavam qualquer medicação (pacientes recém-diagnosticados). Todos os pacientes do grupo BC (n = 11) e 20 pacientes do grupo MC (n = 30) estavam utilizando doses padrão de glicocorticoides (acetato de cortiso-

na, dexametasona, hidrocortisona ou prednisona) e 9-alfa-fludrocortisona, quando necessário. No grupo BC, 7 (63,6%) pacientes estavam usando acetato de cortisona com doses variando de 11,25 a 50,64 mg/m<sup>2</sup> (média = 27,86 mg/m<sup>2</sup>), 2 (18,2%) pacientes em uso de dexametasona com doses variando de 0,15 a 0,32 mg/m<sup>2</sup> (média = 0,235 mg/m<sup>2</sup>) e 2 (18,2%) pacientes em uso de prednisona com doses de 3,9 a 5,3 mg/m<sup>2</sup> (média = 4,6 mg/m<sup>2</sup>). No grupo MC, 2 (6,7%) pacientes usavam hidrocortisona em doses que variavam de 26,9 a 37,7 mg/m<sup>2</sup> (média = 32,3 mg/m<sup>2</sup>), 13 (43,3%) pacientes usavam acetato de cortisona em doses que variavam de 12 a 42,52 mg/m<sup>2</sup> (média = 28,75 mg/m<sup>2</sup>), 5 (16,7%) pacientes usavam prednisona em doses que variavam de 1,64 a 4 mg/m<sup>2</sup> (média = 3,22 mg/m<sup>2</sup>) e 1 (3,3%) paciente usava dexametasona 0,3 mg/m<sup>2</sup>. No grupo BC, havia 4 (36,4%) pacientes em uso de 9-alfa-fludrocortisona e no grupo MC eram 8 (26,7%) pacientes em uso de 9-alfa-fludrocortisona (Tabela 1). O tempo de tratamento com glicocorticoides/mineralocorticoides até a data da coleta dos exames laboratoriais variou de 8 a 264 meses (média = 95,54 meses) no grupo BC e de 0 a 288 (média = 74,86 meses) no grupo MC. Não houve diferença estatística entre os grupos BC e MC quanto a gênero, forma clínica da doença e uso de medicação (Tabela 1). Esses dados mostram que os grupos BC e MC são semelhantes.

Os valores plasmáticos de LDL-colesterol estavam mais elevados no grupo BC em relação ao MC (p < 0,05). O nível de ácido úrico estava mais elevado nos pacientes MC quando comparados aos BC. No entanto, esses valores estavam dentro dos limites de normalidade para gênero e idade. Não houve diferença quanto ao índice HOMA e os valores de colesterol total, HDL-colesterol, triglicérides, sódio e potássio entre os dois grupos (Tabela 2). Não houve diferença quanto aos parâmetros metabólicos entre os pacientes que usavam irregularmente glicocorticoides/mineralocorticoides e aqueles sem qualquer medicação, sendo então classificados conjuntamente no grupo MC.

Os dados de leptina estão especificados na tabela 3 e na figura 1. Houve uma correlação moderada e negativa entre os níveis de leptina e testosterona (rs = 0,449, P = 0,009). Quando corrigidos para o índice de massa corpórea, os níveis de leptina mais elevados estiveram associados com bom controle da HAC (P = 0,044).

**Tabela 1.** Características clínicas dos pacientes dos 41 pacientes

Grupo	Bem controlados	Mal controlados	p
n	11	30	-
Mulheres, n (%)	10 (91)	22 (73)	Ns
Idade (meses), média ± DP	157 ± 118	138 ± 80	Ns
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), média ± DP	19,4 ± 5,2	19,3 ± 3,3	Ns
Forma clássica, perdedora de sal (%)	27,3	33,3	Ns
Forma clássica, virilizante simples (%)	72,7	66,7	Ns
Pacientes sem medicação, n (%)	0	9 (30)	Ns
Uso de glicocorticoides de curta ação, n (%)	7 (64)	15 (50)	Ns
Uso de glicocorticoides de longa ação, n (%)	4 (36)	6 (20)	Ns

Ns: não significante.

**Tabela 2.** Características bioquímicas dos pacientes com hiperplasia adrenal congênita avaliados

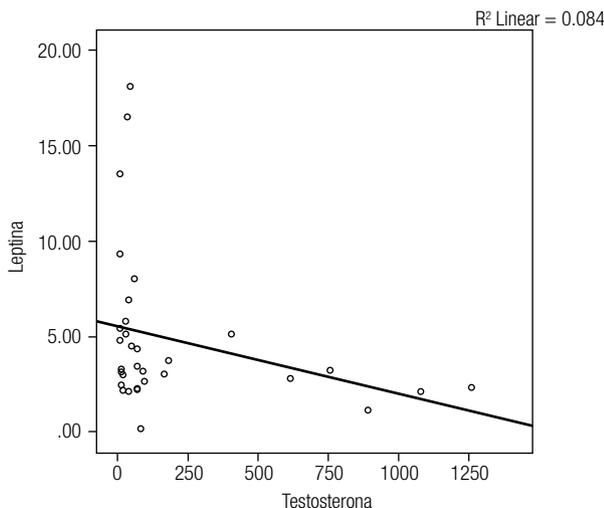
Grupo	Bem controlados	Mal controlados	p
Leptina corrigida para IMC (ng/mL) mediana (intervalo)	3,6 (2 – 48,3)	3,2 (0,1 – 18,1)	0,148
Colesterol total (mg/dL) - (média ± DP)	156 ± 20,83	136,3 ± 34,1	Ns
LDL-colesterol (mg/dL) - (média ± DP)	92 ± 23,8	71,2 ± 27,8	< 0,05
HDL-colesterol (mg/dL) - (média ± DP)	50 ± 10,9	43,4 ± 9,5	Ns
Triglicerídeos (mg/dL) - (média ± DP)	88,6 ± 35,9	93,6 ± 39,2	Ns
Ácido úrico (mg/dL) - (média ± DP)	3,4 ± 0,8	4,4 ± 1,2	< 0,05
HOMA - (média ± DP)	1,5 ± 1,7	1,4 ± 1,7	Ns
K (mmol/L) - (média ± DP)	4,1 ± 0,6	4,3 ± 0,6	Ns
Na (mmol/L) - (média ± DP)	140,4 ± 1,8	139,2 ± 5,5	Ns

Ns: não significante.

**Tabela 3.** Associação entre leptina e bom controle da hiperplasia adrenal congênita

	Odds ratio não ajustado (IC 95%)	Odds ratio ajustado para IMC (IC 95%)	p
Leptina (para cada aumento de 1 ng/mL)	1,106 (0,975-1,254)	1,183 (1,005-1,394)	0,044

IC: intervalo de confiança; IMC: índice de massa corpórea.

**Figura 1.** Correlação entre leptina e testosterona,  $r_s = -0,449$ ,  $P = 0,009$ .

## DISCUSSÃO

Os glicocorticoides possuem papel fundamental na regulação endógena de gordura, glicemia e proteínas e podem causar alterações no perfil lipídico dos pacientes que utilizam essa medicação. A maneira pela qual os glicocorticoides interferem na concentração sérica de lipídios ainda é incerta e não há consenso na literatura sobre alterações lipídicas promovidas pelo uso crônico de corticosteroides (11).

Neste estudo, encontraram-se valores plasmáticos de LDL-colesterol significativamente maiores em pacientes com HAC em tratamento com glicocorticoide quando comparados a pacientes com HAC sem tratamento ou com pobre adesão ao tratamento ( $92 \pm 23,8$  mg/dl vs.  $71,2 \pm 27,8$  mg/dl;  $p < 0,05$ ). No entanto,

os valores de LDL-colesterol estavam dentro dos limites de normalidade para a idade nos dois grupos.

Rockall e cols. em 2003 demonstraram frequência aumentada de esteatose hepática em pacientes com síndrome de Cushing. Outras alterações relacionadas ao perfil lipídico foram propostas por diversos autores (12-14). Van Raalte e cols., em 2009, em revisão sobre os efeitos diabetogênicos dos corticosteroides, relataram dislipidemia à custa do aumento plasmático de ácidos graxos não esterificados e lipoproteínas ricas em triglicerídeos associados à corticoterapia (13). Aumento do HDL-colesterol também foi relatado em pacientes com sarcoidose em uso de prednisona, assim como foram descritas outras alterações no perfil lipídico em pacientes sob tratamento crônico com corticosteroides e outras colagenoses associadas, como lúpus eritematoso sistêmico (14).

Kuroki e cols., a fim de avaliar o efeito da administração aguda de diferentes doses de glicocorticoides sobre o perfil lipídico dos pacientes, demonstraram um aumento significativo nos valores de colesterol total, HDL e LDL após a utilização da medicação (15). Van Rossum e cols. demonstraram em 2002 um melhor perfil lipídico em pacientes que apresentavam resistência aos glicocorticoides decorrente de polimorfismo no gene do receptor para glicocorticoide (16). Esses pacientes apresentavam uma redução nos valores plasmáticos de colesterol total e LDL, demonstrando a existência de influência dos glicocorticoides no perfil lipídico (16).

A leptina é um hormônio secretado primordialmente pelos adipócitos, possui um papel importante na regulação endógena dos estoques de energia corporal, atuando no sistema nervoso central para regular o apetite e o gasto energético (17,18). Os valores plasmáticos de leptina refletem tanto o aporte calórico agudo ao qual o indivíduo está submetido quanto o estoque de gordura corporal, correlacionando-se positivamente com ele (19).

Observou-se que o nível plasmático mais elevado da leptina corrigido para o IMC associou-se ao bom controle da hiperplasia adrenal congênita, em concordância com o que se encontra na literatura (20,21). Diversos são os fatores que parecem interferir nas concentrações plasmáticas de leptina como: glicocorticoides, insulinemia, índice de massa corpórea e androgenemia.

O uso de glicocorticoides e a insulinemia correlacionam-se positivamente com os valores plasmáticos de leptina, independentemente de alterações na concen-

tração de gordura corporal (8). Estudos demonstraram que a administração de glicocorticoide eleva os valores plasmáticos de leptina de forma independente ao IMC e da relação cintura-quadril, assim como uma correlação negativa entre a leptinemia e os valores plasmáticos de DHEA (22,23). Laferrere e cols. também evidenciaram um efeito sinérgico entre a administração de glicocorticoide e a alimentação na elevação dos valores de leptina (23).

A leptinemia apresenta distribuição diferenciada entre os gêneros. Os andrógenos apresentam uma correlação negativa com os valores plasmáticos de leptina, o que poderia explicar a diferença da leptinemia entre os gêneros, com valores mais baixos no sexo masculino após o desenvolvimento puberal quando comparados com o sexo feminino (9,24). Pacientes hipogonádicos do sexo masculino que não recebiam reposição hormonal apresentavam valores de leptina muito elevados quando comparados a pacientes hipogonádicos bem controlados ou controles eugonádicos (25).

Segundo Poyrazoglu e cols., o aumento da leptinemia nos pacientes com HAC em tratamento com glicocorticoide poderia ser explicado por dois mecanismos distintos: efeito direto do glicocorticoide sobre a leptinemia e o efeito indireto da redução dos valores de andrógenos sobre a leptina. Isso foi demonstrado por meio de um estudo com pacientes com HAC que apresentaram elevação da leptinemia após início da corticoterapia (26), um efeito que reflete tanto a correlação positiva dos glicocorticoides com a leptinemia quanto a correlação negativa entre leptina e androgenemia.

O nível sérico de ácido úrico nos pacientes com HAC do grupo BC foi significativamente mais baixo que o encontrado em pacientes com HAC no grupo MC, embora ambos estivessem dentro dos limites da normalidade. Não há dados na literatura que justifiquem esse achado.

O índice HOMA não apresentou alteração nos pacientes com HAC tanto do grupo BC quanto do grupo MC. No entanto, estudos na literatura têm mostrado a presença de resistência insulínica e índice HOMA elevado em pacientes com HAC (20,27).

## CONCLUSÃO

Em conclusão, o controle adequado da HAC com glicocorticoides parece seguro, pois está associado a alterações discretas no perfil lipídico (elevação do colesterol LDL) e da leptina, ainda se mantendo dentro

de níveis normais para a idade. A elevação da leptina observada nos pacientes com HAC bem controlada (grupo BC) pode ser tanto pelo efeito direto do glicocorticoide quanto pela redução dos níveis de andrógenos nos pacientes com HAC bem controlada. Não observamos outras alterações metabólicas associadas ao uso de glicocorticoides. O motivo para os níveis mais baixos de ácido úrico encontrados nos pacientes com HAC bem controlada não é conhecido e deve ser mais bem explorado em outros estudos.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

## REFERÊNCIAS

1. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, et al. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(9):4133-60.
2. Speiser PW, White PC. Congenital adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2003;349(8):776-88.
3. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4048-53.
4. Zhang HJ, Yang J, Zhang MN, Liu CQ, Xu M, Li XJ, Yang SY, Li XY. Metabolic disorders in newly diagnosed young adult female patients with simple virilizing 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine.* 2010;38(2):260-5.
5. Charmandari E, Chrousos GP. Metabolic syndrome manifestations in classic congenital adrenal hyperplasia: do they predispose to atherosclerotic cardiovascular disease and secondary polycystic ovary syndrome? *Ann NY Acad Sci.* 2006;1083:37-53.
6. Dauber A, Kellogg M, Majzoub JA. Monitoring of therapy in congenital adrenal hyperplasia. *Clin Chem.* 2010;56(8):1245-51.
7. Gallagher MP, Levine LS, Oberfield SE. A review of the effects of therapy on growth and bone mineralization in children with congenital adrenal hyperplasia. *Growth Horm IGF Res.* 2005;15 Suppl A:S26-30.
8. Berneis K, Vosmeer S, Keller U. Effects of glucocorticoids and of growth hormone on serum leptin concentrations in man. *Eur J Endocrinol.* 1996;135(6):663-5.
9. Blum WF, Englaro P, Hanitsch S, Juul A, Hertel NT, Muller J, et al. Plasma leptin levels in healthy children and adolescents: dependence on body mass index, body fat mass, gender, pubertal stage, and testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(9):2904-10.
10. DuBois D. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Med.* 1916;17.
11. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002;96(1):23-43.
12. Rockall AG, Sohaib SA, Evans D, Kaltsas G, Isidori AM, Monson JP, et al. Hepatic steatosis in Cushing's syndrome: a radiological assessment using computed tomography. *Eur J Endocrinol.* 2003;149(6):543-8.
13. van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options? *Eur J Clin Invest.* 2009;39(2):81-93.
14. Salazar A, Mana J, Pinto X, Argimon JM, Hurtado I, Pujol R. Corticosteroid therapy increases HDL-cholesterol concentrations in patients with active sarcoidosis and hypoalbuminoproteinemia. *Clin Chim Acta.* 2002;320(1-2):59-64.
15. Kuroki Y, Kaji H, Kawano S, Kanda F, Takai Y, Kajikawa M, et al. Prospective short-term effects of glucocorticoid treatment on glucose and lipid metabolism in Japanese. *Intern Med.* 2010;49(10):897-902.
16. van Rossum EF, Koper JW, Huizenga NA, Uitterlinden AG, Janssen JA, Brinkmann AO, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene, which decreases sensitivity to glucocorticoids in vivo, is associated with low insulin and cholesterol levels. *Diabetes.* 2002;51(10):3128-34.
17. Mantzoros CS, Moschos SJ. Leptin: in search of role(s) in human physiology and pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(5):551-67.
18. Villanueva EC, Myers MG, Jr. Leptin receptor signaling and the regulation of mammalian physiology. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S8-12.
19. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS. Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med.* 2010;152(2):93-100.
20. Charmandari E, Weise M, Bornstein SR, Eisenhofer G, Keil MF, Chrousos GP, et al. Children with classic congenital adrenal hyperplasia have elevated serum leptin concentrations and insulin resistance: potential clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(5):2114-20.
21. Luukkaa V, Pesonen U, Huhtaniemi I, Lehtonen A, Tilvis R, Tuomilehto J, Koulu M, Huupponen R. Inverse correlation between serum testosterone and leptin in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3243-6.
22. Janssen JA, Huizenga NA, Stolk RP, Grobbee DE, Pols HA, de Jong FH, et al. The acute effect of dexamethasone on plasma leptin concentrations and the relationships between fasting leptin, the IGF-I/IGFBP system, dehydroepiandrosterone, androstenedione and testosterone in an elderly population. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;48(5):621-6.
23. LaFerrere B, Fried SK, Hough K, Campbell SA, Thornton J, Pi-Sunyer FX. Synergistic effects of feeding and dexamethasone on serum leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(10):3742-5.
24. Wabitsch M, Blum WF, Muehe 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(4):808-13.
25. Behre HM, Simoni M, Nieschlag E. Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(2):237-40.
26. Poyrazoglu S, Gunoz H, Darendeliler F. Serum leptin levels in patients with 21-hydroxylase deficiency before and after treatment. *Turk J Pediatr.* 2003;45(1):33-8.
27. Saygili F, Oge A, Yilmaz C. Hyperinsulinemia and insulin insensitivity in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: the relationship between serum leptin levels and chronic hyperinsulinemia. *Horm Res.* 2005;63(6):270-4.