



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**Posgrado de Doctorado en Ciencias Médicas**  
**FACULTAD DE MEDICINA**

“Comparación de adipocitocinas en niñas con y sin pubertad precoz central”

TESIS  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS

Presenta  
DRA. JESSIE NALLELY ZURITA CRUZ

**Director de Tesis**  
DR. MIGUEL ANGEL VILLASIS KEEVER

**COMITÉ TUTORIAL:**  
DR. JUAN GARDUÑO ESPINOSA  
DRA. PATRICIA GUADALUPE MEDINA BRAVO

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Diciembre del 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## Contenido

RESUMEN .....	5
INTRODUCCION .....	7
Fisiología Del Inicio De La Pubertad .....	7
Pubertad Precoz Central .....	8
Comorbilidad En Pubertad Precoz Central: Obesidad .....	9
Adipocitonas .....	10
Adipocitocinas En Pubertad Precoz .....	14
JUSTIFICACIÓN .....	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	18
OBJETIVOS .....	19
HIPOTESIS .....	19
PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS .....	21
TAMAÑO DE MUESTRA.....	25
DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	27
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO .....	30
SELECCIÓN DE PACIENTES.....	33
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:.....	35
ASPECTOS ÉTICOS .....	36
RESULTADOS.....	39
Descripción general de las pacientes .....	39
Descripción de las características generales de las pacientes, de acuerdo al estado de nutrición .....	41
Comparación de las adipocitocinas de acuerdo al estadio puberal .....	44
Comparación de las adipocitocinas entre los grupos.....	45
Adipocitocinas entre las niñas prepúberes y con PPC sin supresión farmacológica .....	46
Adipocitocinas entre las niñas con PPC sin supresión farmacológica y con tratamiento a base de aGnRH .....	47
Correlación de las adipocitocinas con el porcentaje de grasa corporal .....	50
Análisis de covarianza .....	52
DISCUSIÓN .....	55
Hallazgos principales.....	55
Leptina, receptor de leptina y leptina libre .....	56
Adiponectina .....	61
Resistina .....	64
CONCLUSIONES .....	67
ANEXO.....	69
BIBLIOGRAFIA .....	83



## RESUMEN:

**Introducción:** Las niñas con pubertad precoz central (PPC) tienen una mayor frecuencia de obesidad y sobrepeso, además que aumento de score Z del IMC (zIMC) durante el seguimiento con la supresión de la pubertad precoz, sin identificar algún mecanismo asociado con esto. Las adipocitocinas están relacionadas con la obesidad y hasta el momento es escaso el conocimiento en este grupo de pacientes.

**Objetivos:** Comparar las concentraciones séricas de las adipocitocinas (leptina, el receptor OB de leptina, leptina libre, adiponectina y resistina) entre niñas con y sin pubertad precoz central

**Diseño del estudio:** transversal comparativo **Descripción general del estudio:** en el periodo de 2011 al 2016 se identificaron 72 niñas con PPC sin tratamiento, 81 niñas con PPC con aGnRH y 67 niñas prepúberes. Se determinó las concentraciones séricas de las adipocitocinas; se estratificaron de acuerdo al IMC en 2 grupos: IMC<84centil e IMC>85centil.

Análisis descriptivo: Medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Análisis inferencial. Para identificar la diferencia de las concentraciones séricas entre los grupos, se aplicó U de Mann Whitney. Para analizar las variables de confusión se realizó análisis de covarianza (ANCOVA)

**Resultados:** A pesar de que el zIMC fue semejante entre los grupos, el porcentaje de grasa se comportó en forma diferente entre las niñas con IMC<84 centil (PPC con aGnRH 30.9% vs PPC sin supresión 22.1% vs prepúberes 19.5%  $p=0.001$ ) y las niñas con IMC>85 centil (PPC con aGnRH 31.2% vs PPC sin supresión 28.2% vs prepúberes 32%). El sistema de leptina, receptor de leptina y leptina libre, presentó un comportamiento diferente entre las niñas con PPC con y sin supresión farmacológica y las niñas prepúberes, (PPC con aGnRH: leptina 11 ng/ml receptor de leptina 23 ng/ml y leptina libre 0.41 ng/ml vs PPC sin tratamiento: leptina 10.4 ng/ml receptor de leptina 25.7 ng/ml y leptina libre 0.35 ng/ml vs Prepúberes: leptina 9.5 ng/ml receptor de leptina 22 ng/ml y leptina libre 0.39 ng/ml) probablemente influenciado por el porcentaje de grasa corporal.

La resistina tuvo niveles séricos menores en las niñas con PPC en comparación con las prepúberes, (13.4pg/ml vs 17pg/ml) independientemente de si estaban o no suprimidas de la pubertad, sin embargo, el porcentaje de grasa, no parece que influyera en esta condición.

**Conclusiones:** Los niveles séricos de leptina, receptor de leptina, leptina libre y adiponectina fueron semejantes entre las niñas prepúberes, con PPC sin y con supresión farmacológica. Particularmente, los niveles séricos de resistina, fueron menores en las niñas con PPC con y sin supresión de la pubertad en comparación con las niñas prepúberes, independientemente del zIMC y porcentaje de grasa.



## INTRODUCCION

### Fisiología Del Inicio De La Pubertad

La pubertad se define como el proceso de maduración del eje hipotálamo- hipófisis- gónada (HHG) en el que se alcanza la madurez sexual completa.(1) En esta etapa ocurren cambios endócrinos que involucran al eje HHG, sin embargo, la hormona de crecimiento, los factores de crecimiento semejantes a la insulina y la leptina también están relacionados en forma indirecta con el inicio y progresión de la pubertad.(2) La regulación del eje HHG incluye múltiples interacciones hormonales entre la estimulación por la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), la retroalimentación negativa de los esteroides sexuales y la inhibina (producida por las gónadas) así como la modulación autócrina/parácrina de la activina y la filastatina en la hipófisis.

La kisspeptina, hormona hipotalámica, producida por el núcleo arqueado y periventricular anteroventral, esta descrita como aquella hormona que principalmente promueve la secreción de GnRH.(3) La leptina, producida en el tejido adiposo y directamente relacionada con la grasa corporal transmite información al cerebro sobre la energía almacenada disponible, actúa a través de su receptor para estimular secreción kisspeptina en el núcleo arqueado, aunque no está claro si se trata de una acción directa sobre las neuronas kisspeptina-neuroquinina B-dinorfina o si la leptina actúa a través de una célula intermedia.(4)

Por otro lado, las concentraciones de leptina se incrementan en las mujeres durante la pubertad pero disminuyen en los varones. Estas diferencias podrían reflejar los cambios en la composición corporal que ocurren durante la pubertad.(5)

El inicio del desarrollo de la pubertad se ha visto acelerado en forma paralela con el incremento en el sobrepeso y obesidad en población pediátrica. Hasta el momento la dirección de causalidad no está bien establecida y no se sabe el mecanismo de la asociación entre pubertad temprana y obesidad; sin embargo, se sugiere que el exceso de tejido adiposo condiciona aumento de aromatización de andrógenos a estrógenos, dando una madurez sexual prematura, específicamente relacionado más en el sexo femenino que en el masculino.(6) Un estudio transversal de 1273 adolescentes de Kuwait identificó una asociación inversa a la menarca temprana y la presencia de sobrepeso y obesidad con un OR 0.84 (0.77-0.93); ( $p = 0.001$ ). (7)

### **Pubertad Precoz Central**

La pubertad precoz central (PPC) se define como el desarrollo de las características sexuales antes de los 9 años de edad en los varones y 8 años en las niñas debido a la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (H-H-G).(8,9) A pesar que han habido cambios seculares en el inicio de la pubertad con el paso de los años, la definición no se ha modificado.(10) La PPC se presenta aproximadamente en 1:5,000 a 1:10,000 niños;(11) en México no existen datos poblacionales. De acuerdo con su etiología, la PPC se divide en orgánica, cuando se asocia con una lesión del sistema nervioso central (SNC), o idiopática cuando en los estudios de imagen (tomografía o resonancia) no se demuestra alguna lesión asociada. Esta última forma es la que ocurre hasta en 90% de los casos en el género femenino.(12)

La historia natural de la PPC sin tratamiento es una talla final menor a lo esperado por la fusión temprana de la placa de crecimiento epifisario, debido a la exposición de estrógenos e inicio de la menstruación a edades menores que lo habitual.(13,14)

El diagnóstico definitivo de PPC requiere de la documentación de la activación del eje H-H-G, evaluándolo en forma indirecta a través de la exploración física con la presencia y progresión de caracteres sexuales secundarios, aceleración en la velocidad de crecimiento, edad ósea adelantada y estudios hormonales.(15–19) El tratamiento consiste en la administración de análogos de GnRH (aGnRH); en México se utiliza el leuprolide a dosis de 3.75 mg, 7.5 mg y 11.25 mg, que se aplican cada 1, 2 y 3 meses, respectivamente y la triptorelina a dosis de 3.75 mg cada mes o de 11.25 mg cada tres meses.(20–24) La suspensión del tratamiento, se sugiere realizarlo cuando las niñas alcanzan una edad ósea de 12 años y en los varones con una edad ósea de 14 años.

#### **Comorbilidad En Pubertad Precoz Central: Obesidad**

La madurez temprana se ha asociado con incremento en la causa de cáncer y mayor mortalidad cardiovascular, así como incremento en el riesgo de obesidad, hipertensión arterial sistémica y síndrome metabólico, lo que puede tener consecuencias en la vida adulta.(25–27) Glueck y cols. identificaron que las pacientes con pubertad precoz es mayor la probabilidad de tener un familiar de primera línea con síndrome de ovarios poliquísticos y que las pacientes tengan mayor riesgo de obesidad y disminución a la sensibilidad a la insulina.(28) Palmert y cols, observaron que la frecuencia de sobrepeso y obesidad se incrementó en alrededor del 30% en una cohorte de 96 niñas anglosajonas con PPC después de 3 años de seguimiento donde recibieron deslorelina como tratamiento.(29) De la misma forma, Boot y cols. describieron en una cohorte de 34 pacientes un incremento en el valor Z del índice de masa corporal (zIMC) de 0.96 a 1.38 a un seguimiento a 2 años, siendo el mayor incremento del IMC durante los primeros 12 meses de seguimiento.(30) En una cohorte retrospectiva de niñas

mexicanas con PPC se observó aumento de la frecuencia de obesidad después de 12 meses de haber realizado el diagnóstico, así, de un 30% el sobrepeso y se incrementó obesidad a 40%.(31) En contraste, existen otros estudios donde no se ha encontrado relación con la incidencia de obesidad o incremento ponderal. En una cohorte de 115 pacientes, el IMC no se modificó después de un seguimiento de más de 2 años.(32) Mientras que una población italiana de 101 niñas con PPC se documentó disminución en el zIMC en pacientes de 3 a 8 años de edad durante 24 meses de seguimiento.(33) En el año 2013, Giabicani y cols, reportaron una cohorte retrospectiva de 493 pacientes con PPC, que durante el seguimiento de la supresión con los aGnRH, el peso se mantuvo estable. (34)

Por otro lado, existe una alta frecuencia de obesidad y sobrepeso al diagnóstico de la PPC. Giabicani y cols, observó que hasta el 42.8% (n=211) de las pacientes tenían obesidad o reportaron una ganancia excesiva de peso durante el último año antes de diagnosticar la PPC;(34) Arcari y cols, en una cohorte de 117 niñas con PPC, identificaron que al diagnóstico hasta el 52.13% de las niñas tenían sobrepeso u obesidad;(35) Colmenares y cols, compararon la frecuencia de obesidad y sobrepeso en niñas con PPC y niñas con pubertad temprana, en donde se observó una mayor frecuencia en el grupo de pacientes con PPC (72.9 vs 35.3%, p=0.001); y finalmente en niñas mexicanas con PPC, hasta el 50.5% presentaban sobrepeso y obesidad al diagnóstico.(36)

### **Adipocitonas**

El tejido adiposo es un órgano endocrino productor de proteínas con actividad biológica, conformado por adipocitos, fibroblastos, pre-adipocitos, macrófagos y tejido

vascular. Después de la maduración de los pre-adipocitos, ellos adquieren funciones similares a la de los macrófagos, las cuales incluyen la capacidad de respuesta a productos de la pared celular de las bacterias, induciendo la cascada y secreción de adipocitocinas y reactantes de fase aguda.

La **leptina** es una hormona peptídica de 16 kDa codificada por el gen *ob* situado en el cromosoma 7 (7q31.1).(37) Se sintetiza principalmente por el tejido adiposo(38) y es regulada por neuropeptidos hipotalámicos involucrados en el metabolismo de la energía mediante la supresión en la ingesta de alimentos y estímulo del gasto energético.(39–41) La resistencia a la leptina conlleva a la reducción de la inhibición de la proteína 1c unida a los elementos reguladores de los esteroides, la cual regula el depósito de lípidos en los tejidos. La sobreexpresión de esta proteína conduce a la acumulación anormal de lípidos en órganos no adiposos, incluyendo el hígado, músculo cardíaco y esquelético.(42)

Los niveles de leptina difieren de acuerdo con la edad, sexo, grasa corporal y el estadio puberal. La mediana de los niveles séricos de leptina en niñas pre-púberes con peso normal habitualmente se describe de 3.6 ng/mL, en Tanner 2 son de 4.5 ng/mL, y para el Tanner 5 de 7.8 ng/mL.(43) Cuando existe obesidad, los valores se elevan en forma importante, pero con variaciones entre estudios describiendo en Tanner 1-2 cifras de  $37.0 \pm 22.3$  ng/mL y Tanner 3-4 de  $36.4 \pm 1.7$  ng/mL.(44) hasta  $45.2 \pm 29.6$  ng/mL.(45) Con el objetivo de demostrar la asociación positiva de los niveles de leptina con los factores de riesgo cardiometabólicos se estudiaron 251 adolescentes turcos, 100 con IMC normal y 151 con obesidad. En el grupo de peso normal los niveles de leptina (medido por radioinmunoensayo) tuvieron una media de  $7.2 \pm 4.9$  ng/mL y los adolescentes con obesidad y sobrepeso fue de  $50.7 \pm 12.4$  ng/mL.(46)

Los **receptores de leptina solubles (OB-R)** tienen la capacidad primaria de unión a la leptina humana circulante,(47) y se han sugerido que parece ser un factor de modulación, ya que OB-R actúa como un buffer para mantener la biodisponibilidad de leptina libre en circulación.(48) En estudios realizados en población adulta,(49) específicamente por Sun y cols, donde realizaron una cohorte de 121,700 mujeres de 30-55 años, con un seguimiento a 25 años, y compararon los niveles circulante de OB-R entre 1051 mujeres que desarrollaron DM2 contra 1254 mujeres que no lo desarrollaron ( $28 \pm 8.2$  ng/ml vs  $34.1 \pm 11$  ng/ml  $p < 0.0001$ ) y se demostró ser un factor de protector para el desarrollo de DM2, independientemente de la obesidad y los niveles de leptina (OR 0.47 IC 95% 0.36-0.62  $p < 0.0001$ ). (50) Catli y cols, midieron niveles del receptor soluble de leptina en 35 niños con obesidad y 36 niños sanos, los cuales fueron de  $17.1 \pm 7.3$  pg/ml y  $22.2 \pm 11.3$  pg/ml, respectivamente; se demostró que las concentraciones séricas eran menores en los pacientes obesos que los sanos, sin embargo no se correlaciono con el IMC de los pacientes. (51)

La **adiponectina** es una hormona peptídica de 30kDA, la cual es secretada por el tejido adiposo. Se han clonado 2 receptores, adipoR1 y adipoR2, localizados en el cromosoma 1q32 y 12p13, los cuales son expresados en el musculo esquelético e hígado, respectivamente. En el hígado y el músculo esquelético, la adiponectina reduce el contenido de triglicéridos y mejora de la señalización de insulina mediante el aumento de la expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos.(52) Estudios anteriores han demostrado que la adiponectina aumenta la sensibilidad a la insulina, condicionando disminución en la glucosa sérica y producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la expresión de enzimas hepáticas gluconeogénesis y la tasa de producción de glucosa endógena.(53) Los niveles circulantes de esta

hormona están disminuidos en pacientes obesos, particularmente en aquellos con obesidad abdominal.

Klünder y cols, realizaron un estudio transversal en 386 niños mexicanos escolares de 8 a 12 años de edad, donde midieron los niveles de adiponectina y lo relacionaron con la presencia de obesidad y síndrome metabólico, donde demostraron que estos niveles fueron más elevados en los pacientes con peso adecuado en comparación con los obesos y los niños con síndrome metabólico, con una diferencia estadísticamente significativa (14.5µg/ml vs 12.2 µg/ml vs 8.4 µg/ml p=0.003).(54) Huang y cols, describieron las concentraciones séricas de adiponectina en 24 adolescentes mexicanos con peso normal y 54 con obesidad, que fueron de  $7.6 \pm 2.9$  µg/ml y  $5.6 \pm 3.4$  µg/ml, respectivamente.(55) En un estudio realizado con 196 niños daneses quienes fueron seguidos por 6 años, se determinó a la adiponectina sérica que tenían los pacientes al inicio del seguimiento, como un factor pronóstico protector para factores cardiometabólicos al finalizar el seguimiento en pacientes con sobrepeso basal ( $\beta$  -2.35 [-4.44, -0.17] p=0.04), lo cual no se demostró cuando los sujetos tenían peso normal al inicio del seguimiento ( $\beta$  -0.15 [-0.61, 0.32] p=0.53).(56)

La **resistina** es una hormona peptídica secretada por el adipocito y el hígado, que se han relacionado con la obesidad y sus alteraciones, aunque su papel en trastornos metabólicos ha sido objeto de debate.(57) Algunos estudios en humanos han reportado niveles de resistina significativamente más altos en los obesos que en sujetos delgados(58,59) o existe una correlación positiva de las concentraciones de resistina y la grasa corporal.(60) La asociación de esta adipocitocina con la obesidad también ha sido analizada en población pediátrica, dando resultados discordantes, aunque niveles de resistina se han relacionado con la obesidad en diferentes poblaciones de niños y

adolescentes.(61) Ortega y cols, midieron niveles de resistina en suero en 420 niños de 6-8 años y 712 de 12 a 16 años de edad, identificando que los niveles de resistina no fueron significativamente diferentes entre los sexos ni el IMC; sin embargo, se encontró una asociación de los niveles de resistina con el porcentaje de grasa corporal, especialmente en las niñas, los niveles séricos de resistina referidos fueron de 2.42 ng/ml en niñas con peso normal y con obesidad de 2.57 ng/ml.(62) Huang y cols. describieron las concentraciones séricas de resistina en 24 adolescentes mexicanos con peso normal y 54 con obesidad, que fueron de  $24.3 \pm 8.5$  ng/ml y  $31 \pm 9$  ng/ml, respectivamente.(55) El estudio realizado por Li y cols. en niños chinos también encontraron una correlación positiva entre los niveles de resistina y el porcentaje de grasa corporal en ambos sexos. (63) La resistina parece actuar en los tejidos periféricos para influir sobre la sensibilidad a la insulina y se sugiere que tiene una acción proinflamatoria.(64)

### **Adipocitocinas En Pubertad Precoz**

Particularmente en las pacientes con pubertad precoz, la única adipocitocina que se ha medido es la leptina. Palmert y cols, estudiaron 50 niñas con PPC en estadio de Tanner 2 y 3 y encontraron una mediana de leptina séricas de  $10 \pm 1.1$  ng/ml; por su parte, Verrotti y cols, encontraron valores similares en 20 pacientes del sexo femenino también en Tanner 2 y 3 ( $9 \pm 0.8$  ng/ml).(65,66) Su y cols. observaron en 249 niñas con PPC sin especificar el estadio de Tanner reportaron niveles de leptina sérica de  $7.6 \pm 5.7$  ng/ml, los cuales fueron más elevados que un grupo control ( $6.2 \pm 5.4$ ng/ml).(67) Vale la pena mencionar que en estos estudios no estratificaron a las pacientes de

acuerdo al IMC, o si las pacientes estaban adecuadamente suprimidas de la pubertad con los aGnRH. En el seguimiento a 22 niñas con PPC se observó una tendencia a que las concentraciones séricas de leptina al diagnóstico fueron mayores en las pacientes presentaron nuevos factores cardiometabólicos después del primer año de vigilancia, en comparación con las que no los desarrollaron ( $9.4 \pm 1.9$  ng/ml vs  $7.9 \pm 2.1$  ng/ml  $p=0.154$ ). En este mismo grupo de pacientes los niveles de leptina tuvieron una diferencia estadísticamente significativa cuando se compararon entre aquellas con y sin obesidad ( $10.35 \pm 2.39$  ng/ml vs  $8.35 \pm 2.48$  ng/ml  $p=0.019$ ).<sup>(68)</sup>

La obesidad en etapas pediátricas se asocia con un aumento en el riesgo de complicaciones cardiometabólicas en etapas posteriores de la vida.<sup>(39)</sup> La investigación de adipocitocinas relacionadas con la obesidad ha sido amplia en edades adultas, y en los últimos años, en poblaciones pediátricas se ha iniciado su descripción y análisis. De acuerdo a lo documentado, pareciera que las pacientes con PPC tienen mayor riesgo de tener y desarrollar obesidad. Si bien las concentraciones séricas de leptina, la única adipocitocina medida en pacientes con PPC, se encuentran ligeramente elevadas a comparación de niñas sin PPC, las pacientes no se estratificaron de acuerdo al IMC. <sup>(65–67)</sup>

Se podría asumir que en las pacientes con PPC el comportamiento de la leptina, el receptor de leptina OB-R, adiponectina y resistina serán semejante a lo descrito en poblaciones pediátricas sin PPC, sin embargo hasta el momento no existe suficiente información que apoye esta hipótesis y los estudios de adipocitocinas en niñas con PPC no son suficientes ni concluyentes.

Por otro lado, los estrógenos actúan sobre el hipotálamo e influyen en el metabolismo de los lípidos y la distribución de la grasa corporal, también a través de la leptina; por lo que sería esperado que las concentraciones séricas de leptina fueran menores en las niñas con PPC con adecuada supresión de la pubertad a base de los aGnRH.(69,70)

Ante esto proponemos realizar estudio comparativo de las concentraciones séricas de leptina, del receptor de leptina OB-R, leptina libre adiponectina y resistina, entre niñas con PPC sin y con supresión farmacológica a base de aGnRH y niñas sin PPC estratificadas de acuerdo al estado nutricional.

## **JUSTIFICACIÓN**

En estudios de cohorte a largo plazo se ha demostrado que las mujeres con el antecedente de menarca prematura, tienen mayor probabilidad de desarrollar factores cardiometabólicos en edad adulta. Existen estudios que han observado incremento del IMC en pacientes con PPC, además de haber una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad al diagnóstico de la PPC; lo que dificulta identificar si la PPC es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones cardiometabólicas, independiente de la obesidad que ya presentan este grupo de pacientes. La obesidad es una condición pro-inflamatoria que se ha estudiado indirectamente a través de la medición de múltiples adipocitocinas en población adulta y pediátrica. Particularmente en las niñas con PPC, parece que la leptina se encuentra con niveles mayores en comparación a niñas de la misma edad o estadio de Tanner, sin embargo la leptina se modifica por muchos factores como la pubertad, además del porcentaje de grasa corporal.

Hasta el momento no existen estudios que describan múltiples adipocitocinas relacionadas con condiciones pro-inflamatorias al diagnóstico de la PPC.

Ante esto proponemos comparar los niveles de leptina, receptor de leptina, leptina libre, adiponectina y resistina en PPC sin y con supresión de la pubertad y niñas sin PPC.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La leptina, el receptor soluble de leptina, leptina libre, adiponectina y resistina son adipocitocinas descritas en el proceso inflamatorio de la obesidad. En las niñas con PPC la leptina es la única adipocitocina descrita, y que a pesar de encontrarse a mayores niveles en comparación de otras niñas sin patología, las poblaciones estudiadas no han realizado estratificación de acuerdo al IMC o a la supresión con los aGnRH.

Hasta el momento no se ha descrito los niveles de leptina, el receptor soluble de leptina, adiponectina y resistina en pacientes con PPC estratificado de acuerdo al estado nutricional y si estas son semejante a las concentraciones de niñas sin PPC.

Por lo anterior, surgen las siguientes preguntas de investigación:

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Existe diferencia en las concentraciones séricas de las adipocitocinas (leptina, el receptor OB de leptina, leptina libre, adiponectina y resistina) entre niñas con y sin PPC?
2. ¿Existe diferencia en las concentraciones séricas de las adipocitocinas (leptina, el receptor OB de leptina, leptina libre, adiponectina y resistina) entre niñas con PPC con y sin supresión de la pubertad a base de los aGnRH?

## **OBJETIVOS PRINCIPALES**

1. Comparar las concentraciones séricas de las adipocitocinas (leptina, el receptor OB de leptina, leptina libre, adiponectina y resistina) entre niñas con y sin PPC
2. Comparar las concentraciones séricas de las adipocitocinas (leptina, el receptor OB de leptina, leptina libre, adiponectina y resistina) entre niñas con PPC con y sin supresión de la pubertad a base de los aGnRH

## **HIPOTESIS**

1. Las concentraciones séricas de leptina, leptina libre y resistina serán mayores en niñas con PPC en comparación a niñas sin PPC; Y las del receptor de leptina OB-R y adiponectina serán menores en niñas con PPC en comparación a niñas sin PPC
2. Las concentraciones séricas de leptina y leptina libre serán menores en niñas con PPC bajo tratamiento farmacológico a base de aGnRH en comparación a niñas con PPC sin supresión de la pubertad.



## **PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS**

**Lugar donde se realizó el estudio:** Consulta externa del servicio de Endocrinología, en la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI y Consulta externa de pediatría del Hospital Central Sur de Alta especialidad de Petróleos Mexicanos.

**Diseño del estudio:** Observacional, transversal, prospectivo y comparativo.

### **GRUPOS**

**Grupo 1:** PPC sin tratamiento con aGnRH

**Grupo 2:** PPC con adecuada supresión de la pubertad a base de aGnRH PPC sin tratamiento con aGnRH

**Grupo 3:** Prepúberes

### **Población de estudio: (GRUPO 1)**

Pacientes femeninas con diagnóstico reciente de PPC que asisten a la consulta externa de Endocrinología de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN XXI.

.

### **Criterios de selección**

#### Criterios de inclusión

1. Pacientes de sexo femenino.
2. Con diagnóstico de PPC idiopática sin tratamiento
3. Pacientes con estadio de Tanner 2 ó 3.
4. Que aceptaron participar en el estudio.

#### Criterios de exclusión

1. Antecedente de peso bajo al nacer
2. Pacientes que recibieron hormona de crecimiento o esteroides.
3. Diagnóstico de dislipidemia familiar

#### Criterios de eliminación

1. La falta de realización de estudios complementarios, de acuerdo a lo planeado en el protocolo.

## **Población de estudio: (GRUPO 2)**

Pacientes femeninas con diagnóstico de PPC bajo tratamiento farmacológico a base de aGnRH (Leuprolide), con adecuada supresión de la pubertad, que asistieron a la consulta externa de Endocrinología de la UMAE Hospital de Pediatría, CMN XXI.

## **Criterios de selección**

### Criterios de inclusión

1. Pacientes de sexo femenino.
2. Con diagnóstico de PPC idiopática en tratamiento con aGnRH de un año de evolución
3. Con supresión clínica y bioquímica de la pubertad (ANEXO 1)
4. Pacientes con estadio de Tanner 1.
5. Que aceptaron participar en el estudio.

### Criterios de exclusión

1. Antecedente de peso bajo al nacer
2. Pacientes que recibieron hormona de crecimiento o esteroides.
3. Diagnóstico de dislipidemia familiar

### Criterios de eliminación

1. La falta de realización de estudios complementarios, de acuerdo a lo planeado en el protocolo.

### **Población de estudio: (GRUPO 3)**

Pacientes femeninas que asisten a la consulta externa de pediatría del Hospital Central Sur de Alta especialidad de Petróleos Mexicanos.

### **Criterios de selección (prepúberes sin obesidad)**

#### Criterios de inclusión

1. Pacientes de sexo femenino.
2. Menores de 9 años, prepúberes
3. Que aceptaron participar en el estudio.

#### Criterios de exclusión

1. Diagnóstico de dislipidemia familiar
2. Edad ósea adelantada por más de un año con respecto a la cronológica

#### Criterios de eliminación

1. La falta de realización de estudios complementarios, de acuerdo a lo planeado en el protocolo.

## TAMAÑO DE MUESTRA

Inicialmente se realizó un cálculo de tamaño de muestra considerando la diferencia de los promedios en los niveles de leptina sérica con un  $\alpha$  de 0.05 ( $Z_{\alpha} = 1.96$ ) y una  $\beta$  de 0.80 ( $Z_{1-\beta}=0.84$ ).

Se consideró los niveles de leptina en aquellas pacientes con PPC ( $10.1 \pm 1.1$  ng/ml)(65) y se comparó con niñas sin PPC prepúberes ( $4.5 \pm 1.1$  ng/ml);(43) con lo cual se obtuvo un total de 1 paciente por grupo. Se hizo un cálculo con resultados de Su et al (PPC leptina  $7.6 \pm 5.7$  ng/ml vs controles  $6.2 \pm 5.4$ ng/ml),(67) con un total de 247 pacientes por grupo. Ante la diferencia de resultados y la falta de información del resto de las adipocitocinas, se decidió calcular el tamaño de muestra con los resultados parciales de nuestro estudio, en donde incluimos 20 pacientes con PPC y 20 niñas prepúberes.

Adipocitocina	Niveles séricos		Número de pacientes por grupo
	PPC	prepúberes	
Leptina	$9.5 \pm 0.62$	$7.8 \pm 0.97$	4
Receptor de leptina	$25.7 \pm 2.8$	$21.02 \pm 2.2$	5
Leptina libre	$0.509 \pm 0.07$	$0.44 \pm 0.07$	19
Adiponectina	$7.45 \pm 0.47$	$6.7 \pm 0.33$	5
Resistina	$14.87 \pm 1.12$	$13.25 \pm 0.709$	6

Adipocitocina	Niveles séricos		Número de pacientes por grupo
	PPC		
	Sin aGnRH	Con aGnRH	
Leptina	$9.5 \pm 0.62$	$10.4 \pm 1.94$	54
Receptor de leptina	$25.7 \pm 2.8$	$30.6 \pm 10.9$	56
Leptina libre	$0.509 \pm 0.07$	$0.402 \pm 0.19$	38
Adiponectina	$7.45 \pm 0.47$	$6.9 \pm 1.55$	92
Resistina	$14.87 \pm 1.12$	$11.53 \pm 4.88$	24

Para identificar la diferencia de las adipocitocinas entre niñas con y sin PPC, se consideró un tamaño de muestra de **19 pacientes por grupo** (*prepubéres, PPC sin aGnRH*)

Para identificar las diferencias de las adipocitocinas entre niñas con PPC con y sin recibir aGnRH se consideró un tamaño de muestra de **56 pacientes por grupo** (*sin y con aGnRH*).

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el paquete estadístico STATA versión 11.0

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

### Variable independiente:

#### DIAGNOSTICO DE PPC

Definición operacional: Se estratificaron de acuerdo al centil de índice de masa corporal (IMC) Será el resultado de dividir el peso en kilogramos sobre la talla en metros elevada al cuadrado y compararlo según la centil de las tablas de normalidad de CDC del 2000 y diagnóstico de PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Escala de medición: Cualitativa

Unidad de medición:

- PPC sin supresión de la pubertad
- PPC con supresión con aGnRH
- PREPUBER

### Variables dependientes

#### LEPTINA SÉRICA

Definición operacional: Nivel sérico de leptina tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, entre 7:00 y 8:00 horas a través de venopunción medido por Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa de Leptina en suero y plasma humanos (Leptin ELISA [DY398] de marca comercial RnDSystems) (Anexo 11)

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: ng/ml

#### RECEPTOR DE LEPTINA (OB-R)

Definición Operacional Niveles del receptor de leptina tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, entre 7:00 y 8:00 horas a través de venopunción medido por Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa del receptor de leptina en suero y plasma humanos

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: ng/ml

#### RESISTINA:

Definición Operacional: Nivel sérico de resistina tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, entre 7:00 y 8:00 horas a través de venopunción medido por Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa de resistina en suero y plasma humanos

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: pg/ml

**ADIPONECTINA:**

Definición Operacional Nivel sérico de adiponectina tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, entre 7:00 y 8:00 horas a través de venopunción medido por Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa de adiponectina en suero y plasma humanos

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: µg/ml

**Variables de confusión****DESARROLLO PUBERAL.**

Definición operacional: Grado de desarrollo puberal de acuerdo a la escala de Tanner(71) a través de la exploración física de la paciente cuando se hace el diagnóstico de PPC por el médico tratante del servicio de Endocrinología Pediátrica.

Escala de medición: Cualitativa nominal

Unidad de medición: 1, 2, 3

**SZ DEL IMC**

Definición operacional: Se registró al momento del ingreso al estudio como el resultado de dividir el peso en kilos entre la estatura al cuadrado del paciente y este valor se comparará con las tablas de la CDC para el sexo y edad del paciente, asignándole el score Z correspondiente.

Escala de medición: cualitativa y cuantitativa continua

Unidad de medición: estratificar a las pacientes con IMC <84 centil (peso normal) y >85 centil (sobrepeso/obesidad). Se utilizó el puntaje del zIMC en el análisis de covarianza para leptina.

**GRASA CORPORAL**

Definición operacional: Cantidad de tejido adiposo total distribuido en el cuerpo, medido a través de bioimpedancia eléctrica con equipo TANITA BC- 568 bascula analizador segmental

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: porcentaje\_%

## Variable descriptora

### EDAD

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de inicio del seguimiento referida por el tutor de la paciente

Escala de medición: Cuantitativa continua.

Unidad de medición: Años y meses

### PESO AL NACER

Definición operacional: Se registró al momento del ingreso al estudio al interrogatorio directo a la madre del paciente.

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: kg

### ESTRADIOL

Definición operacional: Nivel sérico tomado a la paciente con 12 horas de ayuno, a través de venopunción medido por Inmunoensayo enzimático de diagnóstico in-vitro para la determinación cuantitativa

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidad de medición: pg/ml

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO EN NIÑAS CON PPC SIN SUPRESIÓN FARMACOLOGICA**

1. Se identificó a las pacientes diagnosticadas con PPC idiopática por los médicos adscritos al servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo al protocolo establecido para la evaluación y diagnóstico de estas pacientes (Anexo 1).
2. Para las pacientes que cumplieron con los criterios de selección para este estudio, la alumna de doctorado contactó a sus padres para explicar el objetivo y procedimiento del proyecto e invitarlos a participar, quienes se les proporcionó la carta de consentimiento informado y asentamiento (Anexo) para que fueran firmados cuando aceptaron participar en el estudio.
3. Los pacientes que aceptaron, se les citó dentro de la primera semana de realizado el diagnóstico de PPC para toma de muestra con un ayuno de 12 horas, la alumna de doctorado tomó 3 mililitros de sangre a través de punción venosa para toma de concentraciones séricas de leptina y su receptor, resistina y adiponectina. Durante esa misma consulta, se realizó la toma de somatometría, que incluye medición de talla, peso, perímetro de cintura, a los métodos establecidos para realizarlo. También se documentará el desarrollo puberal a través de la escala de Tanner mamario y púbico (Anexo).

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO EN NIÑAS CON PPC SIN SUPRESIÓN FARMACOLOGICA**

1. Se identificó a las pacientes diagnosticadas con PPC idiopática por los médicos adscritos al servicio de Endocrinología Pediátrica de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI de acuerdo al protocolo establecido para la evaluación y diagnóstico de estas pacientes (Anexo 1).
2. Se corroboró que las pacientes se encontraran adecuadamente suprimida de la pubertad a través de estudios hormonales. (Anexo 1)
3. Para las pacientes que cumplieron con los criterios de selección para este estudio, la alumna de doctorado contactó a sus padres para explicar el objetivo y procedimiento del proyecto e invitarlos a participar, quienes se les proporcionó la carta de consentimiento informado y asentamiento (Anexo) para que fueran firmados cuando aceptaron participar en el estudio.
4. Las pacientes que aceptaron, se les citó para toma de muestra con un ayuno de 12 horas, la alumna de doctorado tomó 3 mililitros de sangre a través de punción venosa para toma de concentraciones séricas de leptina y su receptor, resistina y adiponectina. Durante esa misma consulta, se realizó la toma de somatometría, que incluye medición de talla, peso, perímetro de cintura, a los métodos establecidos para realizarlo. También se documentará el desarrollo puberal a través de la escala de Tanner mamario y púbico (Anexo).

## **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO EN PACIENTES PREPÚBERES**

1. Se solicitó datos de contacto los padres de las niñas que cumplan con los criterios de inclusión para participar en el estudio.
2. La alumna de doctorado, contactó a los padres, quien les explicó el objetivo y procedimiento del proyecto e invitó a participar, y se les proporcionó la carta de consentimiento informado y asentamiento
3. Se citó a las pacientes y se realizó exploración física completa e interrogatorio para descartar proceso infeccioso agudo, medición de talla, peso, perímetro de cintura, tensión arterial sistémica.
4. Se tomó la edad ósea, en caso de que la edad ósea este adelantada por más de un año de la cronológica, la paciente fue descartada del estudio.
5. Se tomó 3 mililitros sangre a través de punción venosa para medir niveles séricos de leptina y su receptor, resistina y adiponectina.

## SELECCIÓN DE PACIENTES

### GRUPO 1:

En la consulta externa del servicio de Endocrinología Pediátrica, en el periodo septiembre del 2011 a mayo del 2016, se identificaron un total de 88 pacientes con sospecha de PPC que cumplían con los criterios de inclusión y que no se había iniciado tratamiento con aGnRH. Sin embargo, 16 pacientes fueron excluidas, ya que cinco padecían hiperplasia suprarrenal congénita, dos pacientes durante su evolución se descartó la PPC, en ocho casos los padres no aceptaron participar y en un caso se identificó tumor del sistema nervioso central que secundariamente condicionaba la PPC. Se incluyeron un total de 72 pacientes.

### GRUPO 2:

En el mismo periodo de tiempo, se identificaron un total de 101 niñas con PPC que estaban recibiendo aGnRH. De estas pacientes, 20 fueron excluidas, ya que ocho no estaban adecuadamente suprimidas de la pubertad precoz, cuatro padecían hiperplasia suprarrenal congénita, dos pacientes tenían tumor del sistema nervioso central que secundariamente condicionaba la PPC, cuatro niñas estaban recibiendo hormona de crecimiento y en dos casos los padres no aceptaron participar en el estudio. Se incluyeron un total de 81 pacientes.

### GRUPO 3:

Por otro lado, en la consulta externa del servicio de Pediatría Médica en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, en el periodo Julio del 2015 a

Mayo del 2016, se identificaron 71 pacientes de entre 5 a 8 años de edad que asistían a su revisión de niño sano, que consiste en chequeo anual y toma estudios de laboratorio solicitados en las escuelas para ingreso a nuevo ciclo escolar.

Se eliminaron 4 niñas que no pudieron ser emparejarse de acuerdo al score Z del IMC de las niñas con PPC. De esta forma solo se incluyeron 67 pacientes prepúberes.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

### Análisis descriptivo

Medidas de tendencia central y de dispersión de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las variables con escala de medición cuantitativa, se realizó la prueba de Shapiro Wilk y se determinó que presentó una distribución diferente a la normal, por lo que se describieron en mediana, mínimo y máximo.

### Análisis inferencial.

Para identificar la diferencia de las concentraciones séricas entre los grupos, inicialmente se realizó Kruskal Wallis y posteriormente se realizó análisis post-Hoc a través de U de Mann Whitney.

Se realizó sub-análisis de acuerdo al estado nutricional de las pacientes y se estratificaron a las pacientes en 2 grupos:

- Peso adecuado: IMC <84 centil para la edad y sexo
- Sobrepeso y obesidad: IMC >85 centil para la edad y sexo

Se realizó una correlación de Pearson entre el porcentaje de grasa corporal y las adipocitocinas.

Posteriormente se realizó análisis de ANCOVA estratificando a las pacientes de acuerdo al estado nutricional (peso normal y sobrepeso/obesidad) en donde se incluyeron las variables potencialmente de confusión (PPC, Estadio puberal y porcentaje de grasa)

Se utilizó el paquete estadístico STATA versión 11.0.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente protocolo se apega a los lineamientos de la Declaración de Helsinki y a al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud vigente, acerca de investigación en seres humanos.

### Riesgo de la investigación

De acuerdo con lo establecido en el Reglamento y conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo 17, el estudio se considera de riesgo mínimo.

### Estudio en población vulnerable:

Las participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Se procuró disminuir los riesgos del estudio al tomar el 80% de las muestras sanguíneas al mismo tiempo que los estudios habituales que se solicitan a estas pacientes.. Se solicitó la participación en el estudio a sus padres mediante la carta de consentimiento informado, además de la carta asentimiento informado a las pacientes mayores de ocho años (Anexo).

### Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:

Si bien no existe ningún beneficio directo a los sujetos de investigación, es un estudio de riesgo mínimo. Por otro lado, los beneficios para la sociedad que brindará esta investigación será explorar las diferencias de los niveles de leptina y su receptor, adiponectina y resistina. Aquellas pacientes que sean detectadas con alteraciones en los estudios realizados, se le informó a su médico tratante de endocrinología, que es colaborador de este estudio, para que ellos decidan el manejo sobre esta condición.

### Confidencialidad:

Para conservar la privacidad y confidencialidad de las pacientes, la información se manejó en una base de datos, la cual está codificada para evitar que sean identificadas y solo los investigadores principales tendrán acceso a esta información. De igual forma, en caso que los resultados del estudio sean publicados, los nombres de las participantes no serán divulgados.

### Condiciones en las cuales se solicitará el consentimiento:

El consentimiento informado se solicitó por la alumna de doctorado, una vez que se confirme el diagnóstico de PPC idiopática por los médicos tratantes del servicio de Endocrinología. Los médicos tratantes de endocrinología dieron los datos de las pacientes a la Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz, para que de manera independiente ella se contactó con los padres de las potenciales participantes para explicarles en qué consistía el estudio y solicitarles su consentimiento informado. Es de señalar que la Dra. Zurita, no forma parte de los médicos tratantes de estas pacientes.

### Forma de selección de los pacientes:

Se invitó a todos los pacientes con el diagnóstico de PPC que fueron referidos a la Consulta Externa del Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional Siglo XXI, sin distinción de su nivel económico o sus antecedentes culturales o religiosos.

### Aprobación del protocolo de investigación:

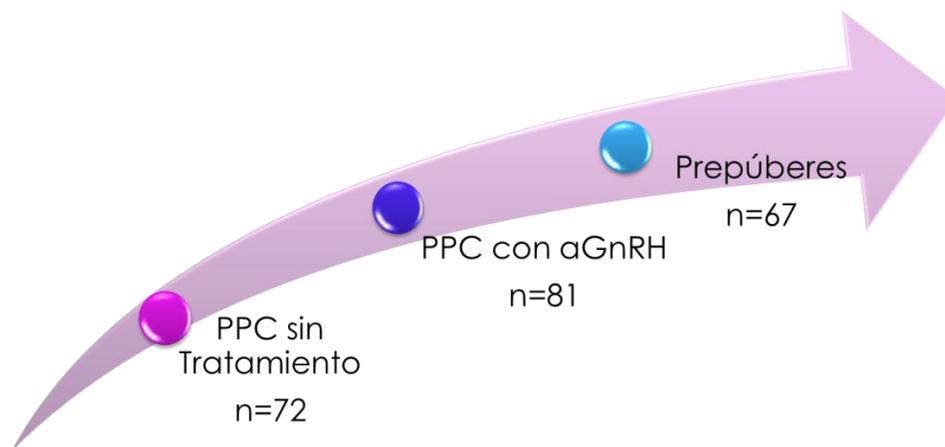
El protocolo fue sometido y aprobado por parte del Comité Local de Investigación y Ética en Salud de la UMAE Hospital de Pediatría, del Centro Médico Nacional Siglo XXI y al comité Local de Investigación y Ética en Salud de Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

## RESULTADOS

### Descripción general de las pacientes

Mi grupo de estudio estuvo compuesto por: 72 niñas con PPC sin tratamiento, 81 niñas con PPC y aGnRH y 67 niñas prepúberes

**Figura 1. Descripción general de los grupos**



De las 72 pacientes con PPC sin tratamiento, 40 (62.5%) tenían un desarrollo puberal con Tanner estadio 2 y 24 (37.5%) con estadio 3. De las 81 pacientes con PPC bajo tratamiento con aGnRH, más de la mitad de (59.3%) recibían una dosis de leuprolide de 7.5mg mensual para la supresión de la pubertad.

En la Tabla 1 podemos observar que de las características generales y somatométricas, la edad ósea fue menor en las niñas prepúberes y la grasa corporal fue la única característica somatométrica en donde hubo diferencias entre los grupos, siendo mayor el porcentaje de grasa en las niñas con PPC.

**Tabla 1. Características generales de 72 niñas con PPC sin supresión farmacológica, 81 niñas con PPC bajo tratamiento con aGnRH y 67 niñas prepúberes**

	PPC sin supresión farmacológica n=72	PPC en tratamiento con aGnRH n=81	Prepúberes n=67
	Mediana (min-máx)		
Edad cronológica (años)	7 (4-9)	8 (5-10)	7 (5-9)
Edad osea (años)	10 (5-13)	11 (6-13)	8 (5-10)**
Peso al nacer (kg)	2.9 (2.5-3.8)	2.9 (2.5-3.8)	3 (2.5-4)
Score Z del IMC	1.22 (-0.92 a 2.91)	1.22 (-0.48 a 3.03)	1.19 (-0.98 a 2.92)
Indice cintura/estatura	0.5 (0.38-0.6)	0.49 (0.39-0.6)	0.49 (0.43-0.67)
Grasa corporal (%)	27.6 (13-39.9)**	31.3 (24.3-40)**	21.5 (13-40.1)**
Estadio puberal (Tanner)*	1	81 (100)	67 (100)
	2	46 (63.9)	-
	3	26 (36.1)	-
Dosis de leuprolide (mg/mes)*	3.75	60 (83.3)	33 (40.7)
	7.5	12 (16.7)	48 (59.3)

\*n(%)

\*\* p=<0.001

## Descripción de las características generales de las pacientes, de acuerdo al estado de nutrición

De las niñas con PPC y sin supresión farmacológica, 31 niñas (43%) tenían un peso normal y 41 pacientes (57%) con sobrepeso/obesidad; del grupo de pacientes con PPC en tratamiento con aGnRH, 32 niñas (39.5%) tenían un peso normal y 49 (60.5%) con un sobrepeso/obesidad; y de las niñas prepúberes, 28 tenían un peso normal y 39 pacientes con un sobrepeso/obesidad.

Independientemente de clasificar a las pacientes de acuerdo al estado nutricional, no se evidenciaron mayores diferencias de acuerdo a la edad ósea, peso al nacimiento, estadio puberal y dosis de leuprolide, de las ya observadas en la tabla 1. (Tabla 2)

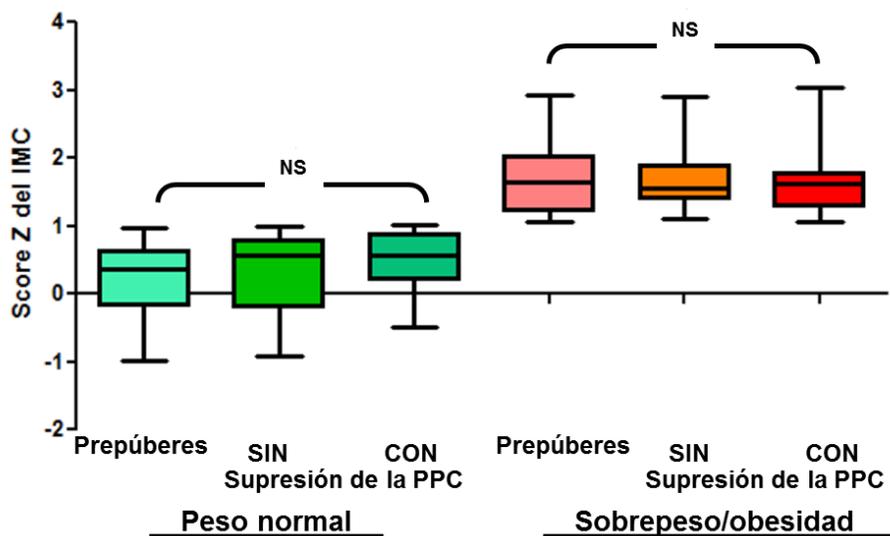
**Tabla 2. Características generales de 72 niñas con PPC sin supresión farmacológica, 81 niñas con PPC bajo tratamiento con aGnRH y 67 niñas prepúberes, estratificado por el estado de nutrición**

	PPC sin supresión farmacológica		PPC en tratamiento con aGnRH		Prepúberes	
	Peso normal	Sobrepeso/obesidad	Peso normal	Sobrepeso/obesidad	Peso normal	Sobrepeso/obesidad
	n=31	n=41	n=32	n=49	n=28	n=39
	Mediana (min-máx)					
Edad cronológica (años)	7 (5-9)	8 (4-9)	8 (6-10)	9 (5-10)	6 (5-8)	7 (5-9)
Edad osea (años)	10 (5-13)	11 (8-13)	11 (6-13)	12 (9-13)	7 (5-9)	8 (5-10)
Peso al nacer (kg)	2.9 (2.5-3.8)	3 (2.5-3.7)	2.9 (2.5-3.8)	3 (2.5-3.7)	3.3 (2.8-3.7)	3.05 (2.5-4)
Estadio puberal (Tanner)*	1		32 (100)	49 (100)	28 (100)	39 (100)
	2	22 (70.9)	24 (58.5)	-	-	-
	3	9 (29.1)	17 (41.5)	-	-	-
Dosis de leuprolide (mg/mes)*	3.75	25 (80.1)	35 (85.3)	18 (43.8)	19 (38.7)	-
	7.5	6 (19.9)	6 (14.7)	14 (56.2)	30 (61.2)	-

\*n(%)

Si bien el IMC es una condición que puede hacer importantes variaciones en las concentraciones séricas de las adipocitocinas, se confirmó que el zIMC fue semejante entre las niñas prepúberes, niñas con PPC y niñas con PPC bajo tratamiento con aGnRH. En la Gráfica 1 podemos observar que el zIMC no tuvo diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes, estratificadas de acuerdo estado de nutrición (Mediana del zIMC en niñas con peso normal: PPC y aGnRH 0.55 vs PPC sin supresión 0.57 vs prepúberes 0.36 y en niñas sobrepeso/obesidad: PPC y aGnRH 1.62 vs PPC sin supresión 1.55 vs prepúberes 1.64 [Gráfica 1]).

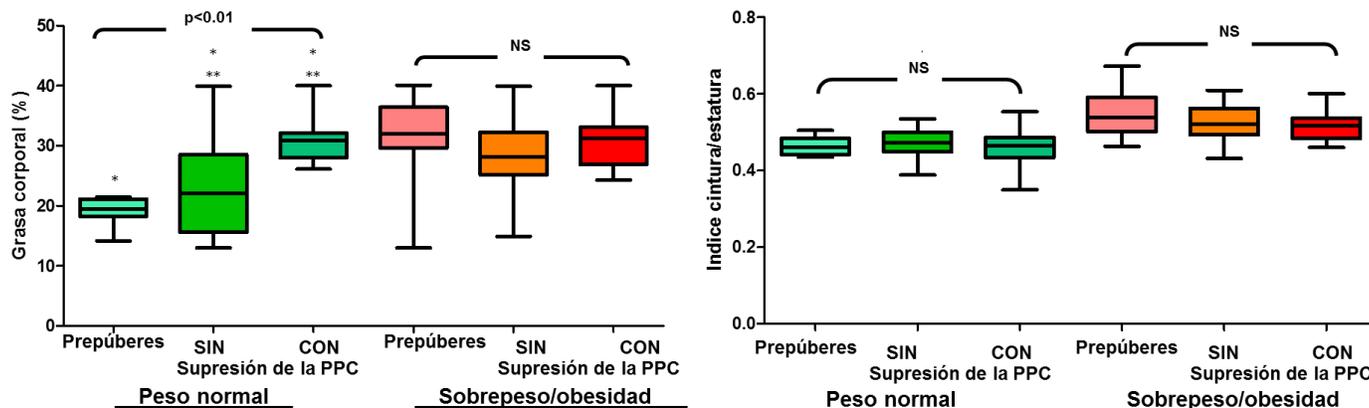
Gráfica 1. Comparación del Score Z del IMC entre niñas prepúberes, Pubertad Precoz central sin y con supresión farmacológica de la pubertad, estratificado por IMC



Independientemente del zIMC, se comparó la composición corporal de las pacientes a través del índice cintura/estatura, donde no hubo diferencia entre las niñas prepúberes y niñas con PPC.

Sin embargo, el porcentaje de grasa corporal en el grupo de niñas con peso normal, fue mayor en las niñas con PPC y aGnRH en comparación a las niñas con PPC sin supresión farmacológicas y las prepúberes (mediana de porcentaje de grasa corporal PPC con aGnRH 30.9% vs PPC sin supresión 22.1% vs prepúberes 19.5%  $p=0.001$ ), sin embargo a pesar de que las niñas prepúberes el porcentaje de grasa fue menor en comparación a las niñas con PPC sin supresión, no se demostró estadísticamente. En el grupo de niñas con sobrepeso/obesidad, se observó una tendencia a ser menor el porcentaje de grasa en las niñas con PPC con y sin tratamiento en comparación a las niñas prepúberes, sin diferencia estadísticamente significativa (mediana de porcentaje de grasa corporal PPC con aGnRH 31.2% vs PPC sin supresión 28.2% vs prepúberes 32%).

Gráfica 2. Comparación del Índice cintura/estatura y Porcentaje de grasa corporal entre niñas prepúberes, Pubertad Precoz central sin y con supresión farmacológica de la pubertad, estratificado por estado de nutrición



$p < 0.01$   
 \*Prepúberes vs PPC sin supresión  
 \*Prepúberes vs PPC con aGnRH  
 \*\*PPC sin supresión vs PPC con aGnRH

### Comparación de las adipocitocinas de acuerdo al estadio puberal

Cuando se compararon las adipocitocinas de acuerdo al desarrollo puberal por la escala de Tanner, se observó una tendencia a ser mayor la leptina y el receptor de la leptina en el estadio de Tanner 2 y 3 en comparación al estadio 1, sin diferencia estadística; pareciera que la leptina libre fue menor en el estadio 3, en comparación al estadio 1 y 2, mientras que hubo una tendencia a ser mayor la adiponectina en el estadio de Tanner 1 en comparación al estadio 2 y 3. Todas estas adipocitocinas mencionadas anteriormente no tuvieron significancia estadística. Sin embargo, cuando se analizó los niveles de resistina, estos fueron menores en las niñas con Tanner 3 en comparación con las de Tanner 2 y 1 con diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 3)

**Tabla 3. Características generales de 72 niñas con PPC sin supresión farmacológica, 81 niñas con PPC bajo tratamiento con aGnRH y 67 niñas prepúberes**

	Tanner		
	1 n=67	2 n=46	3 n=26
	Mediana (min-máx)		
Leptina (ng/ml)	9.5 (2-14)	10.5 (3.5-13)	10.7 (2.2-14)
Receptor de leptina (ng/ml)	22 (1.9-49.5)	25.7 (6.7-63.8)	25.7 (4.3-80.4)
Leptina libre (ng/ml)	0.39 (0.1-5.5)	0.37 (0.09-1.9)	0.27 (0.05-2.9)
Adiponectina (mcg/ml)	7.8 (3.7-10)	7 (2.4-10.2)	6.8 (2.2-9.1)
Resistina (pg/ml)	16 (2.5-21)*	13.5 (2.9-19)	11.9 (3.7-19.4)

\* p=<0.001

Por otro lado, las concentraciones séricas de estradiol se encontraban muy por arriba en las niñas con PPC sin supresión farmacológica en comparación a las niñas con PPC con supresión farmacológica y las prepúberes (mediana de estradiol PPC sin supresión 44.9 pg/ml vs PPC con aGnRH 5 pg/ml vs prepúberes 6.5 pg/ml p=0.0001).

### Comparación de las adipocitocinas entre los grupos

Se analizaron las adipocitocinas en los 3 grupos de pacientes, en donde se observó que los niveles de leptina y su receptor tuvieron una tendencia a ser menores en el grupo de niñas prepúberes en comparación a las niñas con PPC con y sin aGnRH sin significancia estadística; además los niveles de adiponectina tuvieron una tendencia a ser mayores en las niñas prepúberes en comparación a las niñas con PPC con y sin aGnRH, sin diferencia estadística. A diferencia de la resistina en donde se demostró, con diferencia estadísticamente significativa, ser menor en las niñas con PPC (con y sin aGnRH) en comparación de las prepúberes ( $p < 0.001$ ). (Tabla 4)

**Tabla 4. Adipocitocinas de 72 niñas con PPC sin supresión farmacológica, 81 niñas con PPC bajo tratamiento con aGnRH y 67 niñas prepúberes**

	PPC sin supresión farmacológica n=72	PPC en tratamiento con aGnRH n=81	Prepúberes n=67
	Mediana (min-máx)		
Leptina (ng/ml)	10.4 (2.2-14)	11 (2.9-13.7)	9.5 (2-14)
Receptor de leptina (ng/ml)	25.7 (4.34-80.4)	23.3 (1.9-70.1)	22 (1.9-49.5)
Leptina libre (ng/ml)	0.35 (0.05-2.9)	0.41 (0.05-5.5)	0.39 (0.1-5.5)
Adiponectina (mcg/ml)	6.9 (2.2-10.2)	6.9 (2.4-9.9)	7.8 (3.7-10)
Resistina (pg/ml)	12.8 (2.9-19.4)	12.8 (2.1-23)	16 (2.5-21)*

\*  $p < 0.001$

### Adipocitocinas entre las niñas prepúberes y con PPC sin supresión farmacológica

Se compararon las adipocitocinas entre las niñas prepúberes y con PPC sin supresión farmacológica con sobrepeso/obesidad, sin haber diferencia estadísticamente significativa en la leptina, receptor OB de leptina, leptina libre y adiponectina. (Tabla 5)

Con respecto a las pacientes con peso normal se observó que la leptina y el receptor de leptina fueron mayores en las niñas con PPC en comparación con las niñas prepúberes, con diferencia estadística (Tabla 5 y Gráfica 3)

La resistina fue la única adipocitocina que demostró tener niveles séricos menores entre las niñas con PPC sin supresión farmacológica en comparación con las niñas prepúberes, independientemente del estado de nutrición. (Gráfica 4)

**Tabla 5. Adipocitocinas de 72 pacientes con PPC sin supresión farmacológica y de 67 niñas prepúberes, estratificadas de acuerdo al IMC <84 centil y >85 centil**

	Prepuberes	Pubertad precoz central	Prepuberes	Pubertad precoz central
	Peso normal		Sobrepeso/obesidad	
	n=28	n=31	n=39	n=41
	Mediana (min-máx)			
Leptina (ng/ml)	<b>5 (2-12)*</b>	<b>9.5 (2.2-12.3)*</b>	11.5 (4.9-14)	11.5 (2.8-14)
Receptor de leptina (ng/ml)	<b>24 (6-46)*</b>	<b>32.8 (9.1-64.8)*</b>	17 (1.9-49.5)	18.6 (4.34-80.4)
Leptina libre (ng/ml)	0.16 (0.1-1.16)	0.22 (0.05-0.6)	0.6 (0.17-5.5)	0.5 (0.08-2.9)
Adiponectina (mcg/ml)	8 (4-10)	7.68 (3.03-9.19)	7 (3.7-10)	6.62 (2.2-10.2)
Resistina (pg/ml)	<b>17 (7-21)**</b>	<b>13.4 (3.4-19)**</b>	<b>15 (2.5-19.9)**</b>	<b>12 (2.9-19.4)**</b>

\* p<0.05

\*\* p<0.001

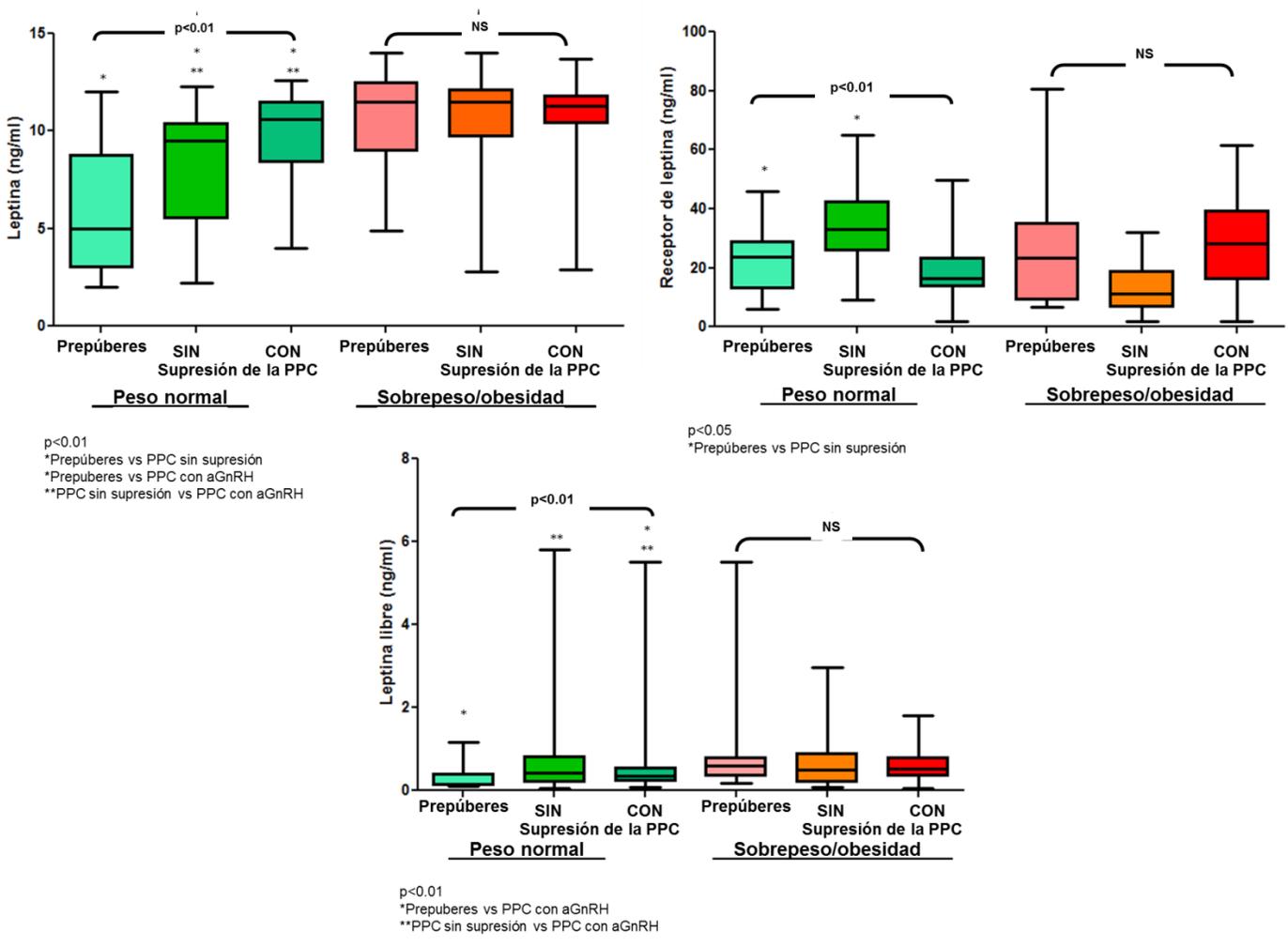
### **Adipocitocinas entre las niñas con PPC sin supresión farmacológica y con tratamiento a base de aGnRH**

Con el objetivo de identificar si la supresión farmacológica de la PPC tiene efecto sobre las adipocitocinas, se compararon niñas con PPC sin supresión farmacológica (con reciente diagnóstico) y niñas con PPC bajo tratamiento con los aGnRH.

Al comparar las adipocitocinas, no hubo diferencias entre los grupos. (Tabla 4) Sin embargo al estratificar a las pacientes de acuerdo al estado de nutrición (peso normal y sobrepeso/obesidad), solo la leptina y la leptina libre se encontraba más elevada en las niñas con PPC bajo tratamiento con aGnRH en comparación a las niñas con peso adecuado (Mediana de leptina: PPC sin supresión 9.5ng/ml vs PPC con aGnRH 10.6 ng/ml y leptina libre PPC sin supresión 0.22 ng/ml vs PPC con aGnRH 0.35 ng/ml). (Gráfica 3)

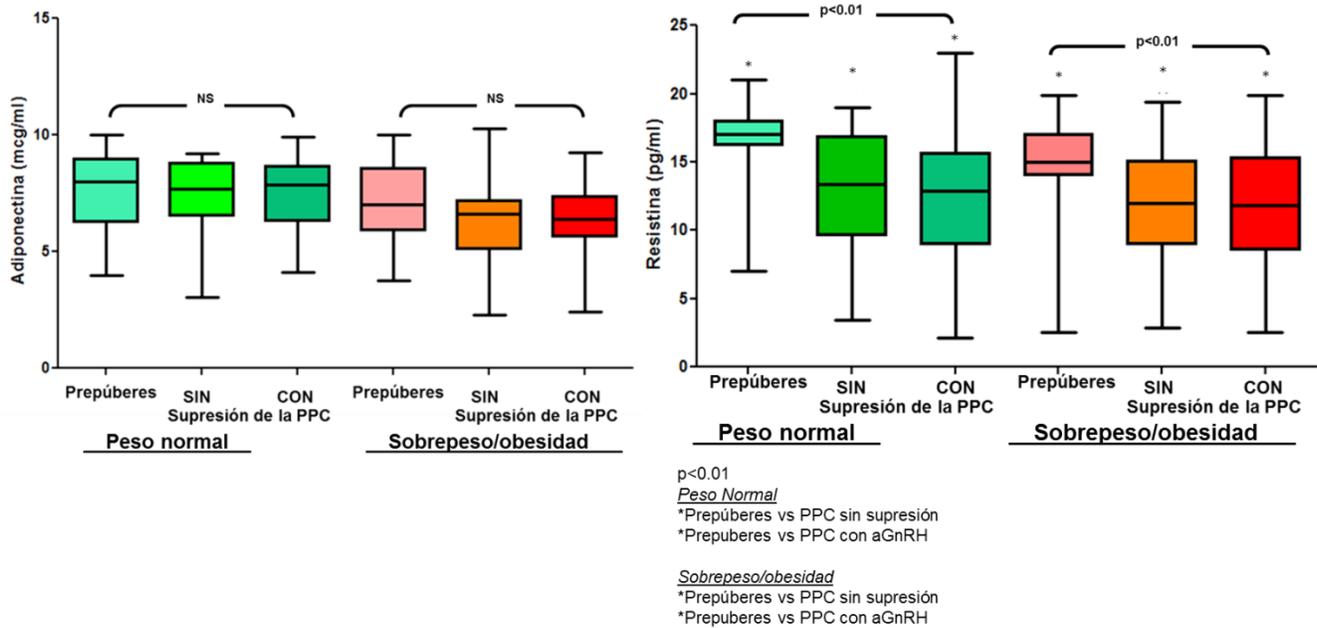
El receptor de leptina tuvo una tendencia a ser menor en las niñas con PPC que recibían aGnRH en comparación a las niñas de PPC sin tratamiento, no estadísticamente significativo. (Gráfica 3)

Gráfica 3. Comparación de la leptina, receptor de leptina y leptina libre entre niñas prepúberes, Pubertad Precoz central sin y con supresión farmacológica de la pubertad, estratificado de acuerdo al estado de nutrición



La adiponectina y la resistina no se observaron con diferencias entre las niñas con PPC sin tratamiento en comparación a las que estaban con los aGnRH, independientemente del estado de nutrición, como podemos observar en la Grafica 4.

Gráfica 4. Comparación de la adiponectina y resistina entre de niñas prepúberes, Pubertad Precoz central sin y con supresión farmacológica de la pubertad, estratificado por el estado de nutrición



## **Correlación de las adipocitocinas con el porcentaje de grasa corporal**

Se analizó la correlación de las adipocitocinas con el porcentaje de grasa corporal de las pacientes, en donde se observó que la leptina presentó una correlación mediana ( $r=0.42$   $p<0.0001$ ), siendo mayor cuando se analizó en el grupo de las niñas prepúberes ( $r=0.62$   $p<0.0001$ ) en comparación de las niñas con PPC ( $r=0.27$   $p=0.007$ ). (Gráfica 5)

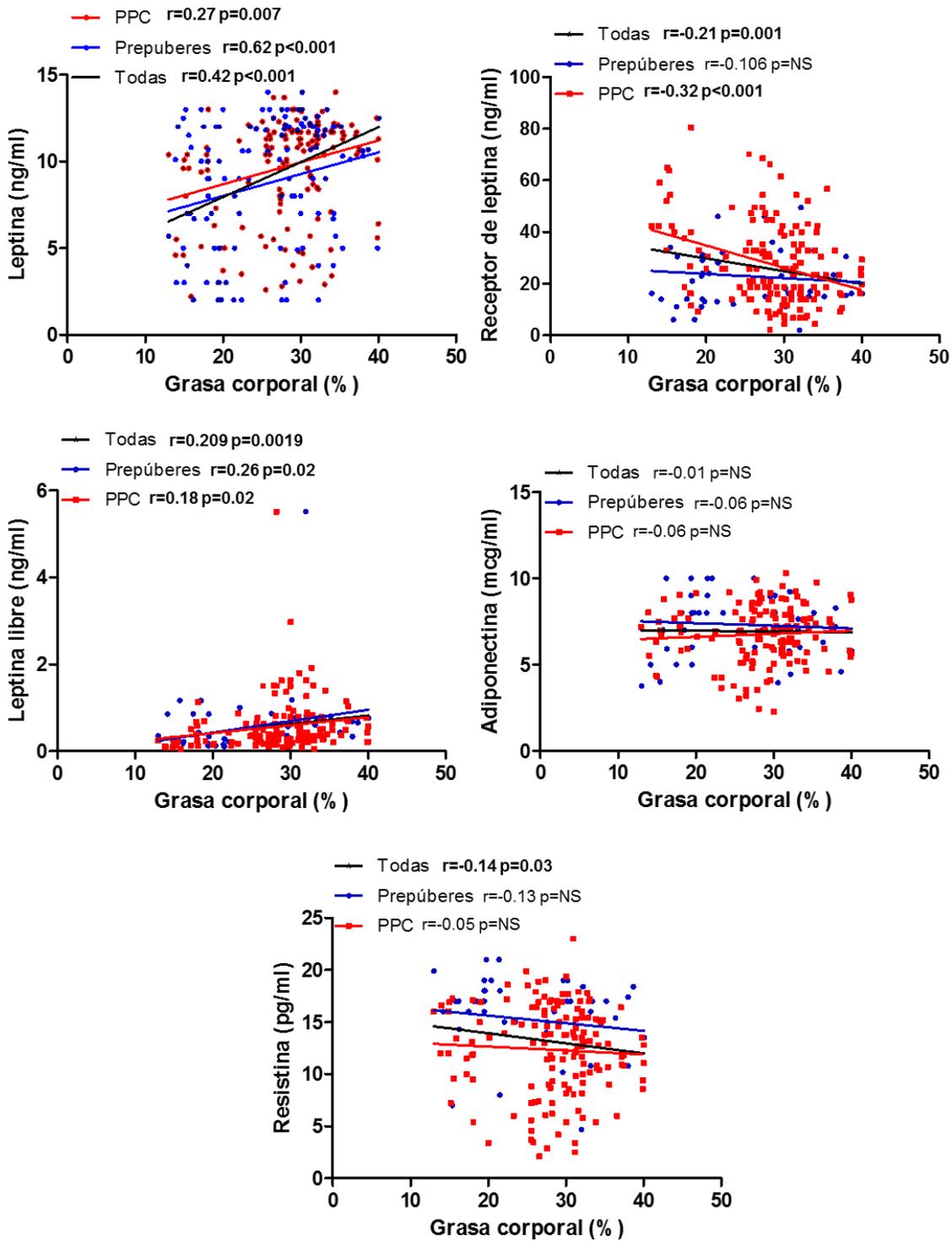
El receptor de leptina tuvo una correlación negativa baja cuando se analizaron a todas las pacientes ( $r= -0.21$ ), y cuando se analizan solo a las niñas con PPC, esta correlación aumenta ligeramente ( $r=0.32$ ), sin identificar correlación en el grupo de niñas prepúberes.

La leptina libre tuvo una correlación positiva baja al analizar a todas las niñas ( $r=0.2$ ), así como cuando se subanalizaron entre las niñas con PPC ( $r=0.18$ ) y prepúberes ( $r=0.26$ ). (Gráfica 5)

La resistina presentó una correlación negativa baja en todas las pacientes, independientemente de si presentaban PPC o no ( $r= -0.18$ ) (Gráfica 5).

La adiponectina no presentó correlación con la el porcentaje de la grasa corporal. (Gráfica 5)

Gráfica 5. Correlación de las adipocitocinas y el porcentaje de grasa corporal con significancia estadística ( $p < 0.05$ )



## **Análisis de covarianza**

Las adipocitocinas se modifican por el zIMC y porcentaje de grasa, y particularmente la leptina y el receptor de leptina es un sistema aún más sensible y se puede modificar por el estadio de Tanner. Ante esto se decidió realizar un análisis de covarianza (ANCOVA) para identificar si los niveles de estas adipocitocinas se mantenían diferentes entre los grupos a pesar de los factores confusores antes mencionados.

Se realizaron 2 modelos estadísticos de ANCOVA de acuerdo al estado nutricional de las pacientes (peso normal y sobrepeso/obesidad). Dentro de estos 2 modelos, se incluyó zIMC y porcentaje de grasa, y al eliminar del modelo el zIMC, no hubo impacto en las adipocitocinas con excepción de la leptina, que en el modelo de niñas con peso adecuado presentó diferencias significativas el zIMC, por lo que se dejó para leptina, el cual tiene sustento fisiopatológico.

En el modelo de niñas con peso normal (n=91), ANCOVA reveló diferencias significativas para leptina, en donde se observó impacto de la PPC (F=15.22 p<0.01) y del zIMC (F=10.7 p>0.01); para el receptor de leptina también tuvo impacto la presencia de PPC (F=6.81 p=0.01), para la leptina libre no se identificó ningún factor relacionado; para adiponectina el porcentaje de grasa (F=8.93 p<0.01) y la presencia de PPC (F=6.08 p=0.01) y para resistina la única variable fue la presencia de PPC (F=6.68 p=0.01) (Tabla 6).

En el grupo de niñas con sobrepeso/obesidad (n=129), ANCOVA reveló diferencias significativas para leptina en el porcentaje de grasa (F=16.22 p<0.01); para el receptor de leptina se identificó el porcentaje de grasa (F=8.5 p<0.01); para la leptina libre se identificó también el porcentaje de grasa corporal (F =5.28 p=0.02); para adiponectina

no se identificó ningún factor relacionado y para resistina se observó la presencia de PPC (F=10.37 p<0.01) (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de ANCOVA de acuerdo al estado nutricional de las pacientes, incluyendo en el análisis la PPC, Estadio de Tanner y porcentaje de grasa corporal (y zIMC para leptina)

		Peso normal n=91		Sobrepeso/obesidad n=129	
		F	p	F	p
Leptina	PPC	<b>15.22</b>	<b>0.0002</b>	2.23	0.13
	Tanner	2.65	0.076	1.02	0.36
	% Grasa	0.03	0.856	<b>16.22</b>	<b>0.0001</b>
	zIMC	<b>10.7</b>	<b>0.0016</b>	0.12	0.72
Receptor de leptina	PPC	<b>6.81</b>	<b>0.01</b>	0.88	0.35
	Tanner	0.55	0.57	0.05	0.94
	% Grasa	3.37	0.07	<b>8.50</b>	<b>0.004</b>
Leptina libre	PPC	2.25	0.13	0.95	0.33
	Tanner	1.97	0.14	1.39	0.25
	% Grasa	0.22	0.63	<b>5.28</b>	<b>0.023</b>
Adiponectina	PPC	<b>6.08</b>	<b>0.01</b>	2.56	0.11
	Tanner	0.89	0.41	0.73	0.48
	% Grasa	<b>8.93</b>	<b>0.003</b>	0.04	0.83
Resistina	PPC	<b>6.68</b>	<b>0.01</b>	<b>10.37</b>	<b>0.001</b>
	Tanner	0.78	0.45	0.86	0.42
	% Grasa	0	0.99	0.08	0.77



## **DISCUSIÓN**

### **Hallazgos principales**

El sistema de leptina, receptor de leptina y leptina libre, presentó niveles más elevados en las niñas con PPC en comparación a las prepúberes, particularmente en las niñas con peso adecuado. Y en las niñas con sobrepeso/obesidad el porcentaje de grasa corporal influyó sobre los niveles de este sistema de adipocitocinas

La adiponectina, a pesar de que en el análisis bivariado no demostró diferencias entre los grupos, en el análisis de covarianza, solo en el grupo de niñas con peso adecuado los niveles estuvieron influenciados por la PPC y el porcentaje de grasa. Sin encontrar diferencia en las niñas con sobrepeso/obesidad.

La resistina tuvo niveles séricos menores en las niñas con PPC en comparación con las prepúberes, independientemente del estado nutricional y si estaban o no suprimidas de la pubertad.

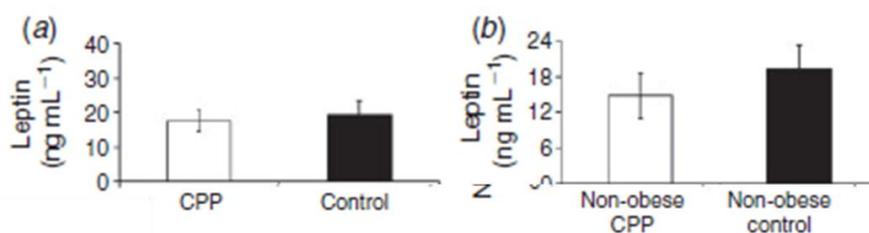
## Leptina, receptor de leptina y leptina libre

La leptina se ha relacionado con la presencia de factores cardiometabólicos y los receptores de leptina solubles (OB-R) tienen la capacidad primaria de unión a la leptina humana circulante,(47) y parece ser un factor de modulación para mantener la biodisponibilidad de leptina libre en circulación.(48) esto le da sentido a realizar una discusión integral del sistema leptina, receptor de leptina y leptina libre.

En los últimos 20 años, la única adipocitocina estudiada en pacientes con PPC ha sido la leptina, pero como se mencionó en la introducción, la gran mayoría de estudios, los grupos de pacientes no se habían estatificado de acuerdo al estado nutricional, lo que podría resultar en niveles más altos de leptina relacionados al IMC y no por la PPC.(65–68)

Particularmente en las niñas con peso adecuado, las pacientes con PPC sin aGnRH, presentaron niveles más alto de leptina en comparación a las niñas prepúberes (5ng/ml vs 9.5ng/ml  $p < 0.05$ ); lo que parece consistente con lo reportado por Sitticharoon y cols (72), en donde la diferencia de los niveles de leptina entre las niñas con PPC y los controles sanos fue más evidente cuando sub-analizaron a las pacientes con peso adecuado (Figura 2)

Figura 2. Comparación de leptina de acuerdo a los resultados reportados por Sitticharoon y cols,(72) de niñas con y sin PPC



Este puede ser efecto de los estrógenos sobre la leptina, que estimula su producción. De acuerdo al análisis de covarianza, la PPC influye sobre el receptor de leptina, esto se puede explicar ya que el estradiol estimula los receptores de leptina, evitando una elevación importante de la leptina libre, y disminuyendo el ambiente pro-inflamatorio de la leptina (73). Sin embargo, desconocemos si al final del tratamiento, el receptor de leptina, continúan evitando el incremento de la leptina libre, o si este mecanismo pierde efecto con el trascurso del tiempo, y sea un desencadenante para el incremento de peso observado en este grupo de pacientes con PPC.

Con respecto al porcentaje de grasa corporal, en las niñas con peso normal, este fue mayor en las niñas con PPC y aGnRH, en comparación a las niñas prepúberes y las pacientes con PPC sin supresión farmacológica (prepúberes 19.5% vs PPC sin supresión: 22.1% vs PPC con supresión: 30.9%  $p < 0.001$ ), pero en el análisis de covarianza no se demostró un impacto del porcentaje de grasa sobre el sistema leptina/receptor de leptina, pero si impacto del zIMC. Esto es semejante a lo reportado por Yoo JW y cols (74), en donde al analizar los factores en forma independiente que podrían afectar los niveles de leptina como peso, talla, IMC, zIMC, glucosa en ayuno, niveles de insulina y el HOMA, solo se demostró que solo el IMC predice en forma significativa la modificación de los niveles de leptina al inicio ( $F=18.065$ ,  $P < 0.001$ ,  $R^2=0.370$ ) de la cohorte ( $n=30$ ) y a los 6 meses de seguimiento con aGnRH ( $F=40.636$ ,  $P < 0.001$ ,  $R^2=0.633$ ). Y al comparar la modificación de los niveles de leptina a 6 meses de seguimiento en las niñas con PPC, hubo una correlación positiva con el IMC los niveles de leptina se correlacionaron (Figura 3).

En las niñas con sobrepeso/obesidad el porcentaje de grasa fue semejante, sin embargo, en el análisis de covarianza se demostró que los niveles de leptina, receptor de leptina y leptina libre se modificaron por el porcentaje de grasa

Cambios en la composición corporal y la homeostasis de la glucosa están estrechamente relacionados con la maduración sexual y el aumento de la grasa corporal total que se presenta durante la pubertad (75). Varios estudios han demostrado que las niñas con PPC tienen un aumento de la grasa corporal total y disminución de la sensibilidad a la insulina al diagnóstico inicial comparado con la pubertad normal (76,77). Alteraciones tempranas en la biología del tejido adiposo asociado a la obesidad en la infancia se ha relacionado con la resistencia a la insulina y la leptina. Taşçilar y cols (78) describieron una elevación en la masa grasa del tronco y HOMA-IR en niñas con PPC tratadas con aGnRH. Esto en parte apoya como el zIMC modifica los niveles de leptina en niñas con peso adecuado y como el porcentaje de grasa modifica todo el sistema leptina, receptor de leptina y leptina libre en las niñas con sobrepeso/obesidad y PPC.

Figura 3. Reporte de la correlación entre los cambios de la leptina serica y el IMC en niñas con PPC durante 6 meses de tratamiento con aGnRH (74)

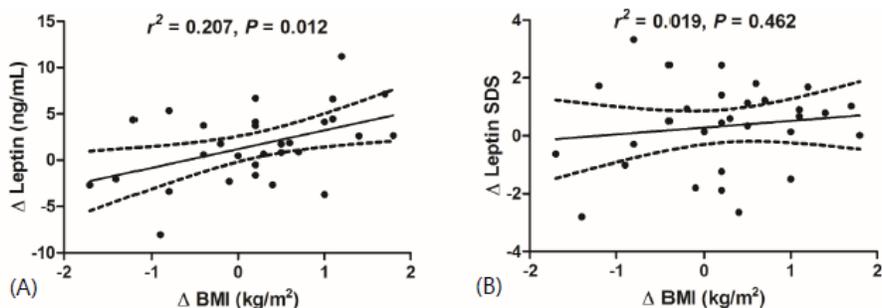


Fig. 1. Correlation between changes in serum leptin levels and body mass index (BMI) in girls with central precocious puberty during GnRH agonist treatment. (A) Changes in serum leptin levels ( $r^2=0.207$ ,  $P=0.012$ ), but not (B) changes in leptin SDS ( $r^2=0.019$ ,  $P=0.462$ ), were positively correlated with changes in BMI. The linear regression is presented as an interpolate slope (solid line) and 95% confidence limits (dotted lines).

De todas las adipocitocinas analizadas en nuestras pacientes, la leptina y leptina libre se encontraron diferente entre las niñas con y sin supresión de la PPC, el cual nos habla de condiciones cardiometabólicas más adversas. Esto se puede explicar, por los niveles bajos de estrógenos que tienen las niñas bajo supresión de la PPC en comparación a las no suprimidas, (Estradiol 37.9pg/ml vs 5pg/ml) y mayor porcentaje de grasa corporal (22.1% vs 30.9%). Los estrógenos no solo tiene una función en el sistema reproductivo, sino que también son de gran importancia en el sistema cardiovascular, esquelético y SNC. Particularmente a nivel metabólico actúa sobre la homeostasis energética a través de la leptina por control del hipotálamo en la ingesta de alimentos, el gasto de energía y la distribución del tejido adiposo.(79) El efecto de los estrógenos en el tejido adiposo y las células inmunes están relacionadas con la sensibilidad a la insulina, y la prevención de la acumulación de lípidos e inflamación.(73) La deficiencia de estrógeno provoca disfunción metabólica que predispone a la obesidad, el síndrome metabólico y la DM2. Las mujeres con ooforectomía y menopausia tienen aumento de la grasa corporal, aunado a alteraciones cardiometabólicas que mejoran parcialmente con el inicio de estrógenos.(80) Estas condiciones, son semejantes a las que presentan las niñas con PPC en tratamiento con los aGnRH, lo que explicaría un incremento en la leptina libre y en el porcentaje de grasa corporal.

Actualmente existe controversia con respecto a si la administración de los aGnRH provocan incremento del IMC en las pacientes con PPC; por ejemplo, Corripio y cols, dio seguimiento a 182 niñas con PPC bajo tratamiento con aGnRH y observo un incremento del zIMC ( $0.6 \pm 1.09$  vs  $1.09 \pm 1.27$ ), el cual aparentemente persistió en 49 pacientes que completaron el seguimiento hasta llegar a la talla adulta.(81) Por otro

lado, Colmenares y cols, le dio seguimiento a 37 niñas con PPC, de las cuales ocho no recibieron tratamiento con aGnRH y se observó que las niñas con PPC en tratamiento con aGnRH aumento el zIMC en forma significativa a comparación de las niñas que no lo recibieron (PPC con aGnRH: zIMC basal  $1.4\pm 0.7$  vs 3 años posterior  $1.6\pm 0.6$  y PPC sin aGnRH: zIMC basal  $1.2\pm 0.8$  vs 3 años posterior  $0.9\pm 0.5$ ). A las niñas que recibieron los aGnRH se les dio seguimiento por 2 años después de haber suspendido el tratamiento y se observó una disminución del zIMC sin significancia estadística.(36) En ninguno de los estudios comentados, se identificó el mecanismo por el cual se presenta esta condición y la presencia de niveles diferentes entre leptina y leptina libre que demostramos, puede ser un mecanismo que podría explicar la modificación del zIMC este grupo de niñas con PPC. El mecanismo que puede estar involucrado en esto, podrían ser los andrógenos suprarrenales, los cuales son una vía independiente del eje H-H-G y no son modificados por los aGnRH. Los andrógenos se han relacionado con el incremento y modificación en la distribución de la grasa corporal en el sexo femenino, tanto en modelos animales como humanos.(82)

## **Adiponectina**

La adiponectina es una adipocitocina antiinflamatoria, antiateroesclerosa y aumenta la sensibilidad a la insulina.(92) Se ha reportado que los niveles de adiponectina son más bajos en pacientes con obesidad y DM2, y además tienen una asociación de negativa de riesgo cardiovascular.(93) La evidencia demuestra que las concentraciones bajas de adiponectina se correlacionan con aumento en la resistencia a la insulina. Esto también se ha observado en la población pediátrica (94) y hasta el momento se han descrito al menos 2 estudios en niñas con PPC.

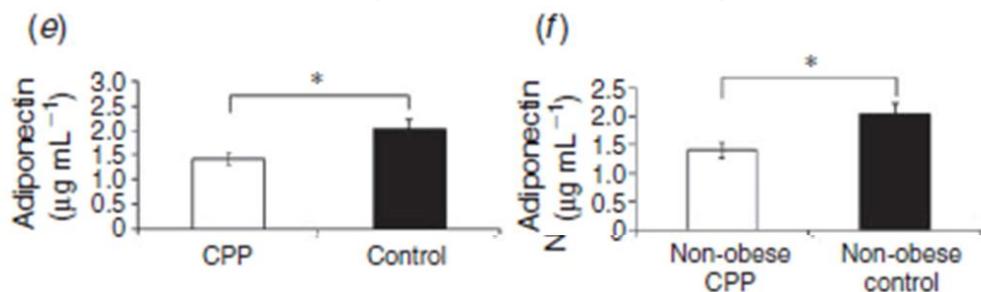
Uno de los estudios fue una cohorte en donde observaron que los niveles de adiponectina no se modifican de acuerdo al desarrollo puberal o posterior al inicio de los aGnRH (95), lo cual fue semejante a los observado en nuestro estudio.

En el otro estudio, Sitticharoon y cols,(72)(Figura 4) estratificaron a las niñas de acuerdo al estado de nutrición en obesas y no obesas, y posteriormente compararon a las niñas con PPC entre controles sanos, donde demostraron que los niveles de adiponectina fueron menores en las niñas con PPC; en nuestros resultados también se observó este fenómeno y en el grupo de niñas con peso adecuado se demostró a través del análisis de covarianza el impacto de la PPC y el porcentaje de grasa sobre los niveles de la adiponectina.

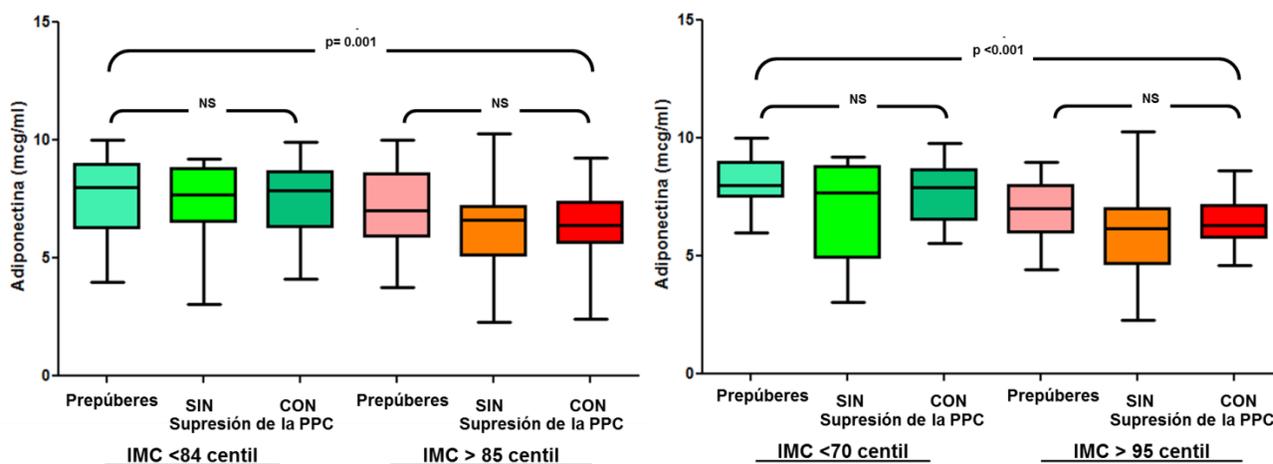
Al solo observar una tendencia a ser menor los niveles de adiponectina en las niñas con PPC sin significancia estadística, decidimos realizar un sub-análisis de los datos entre pacientes con un IMC<70 centil en donde el fenómeno parece mayor (Gráfica 7); ante esto se calculó la potencia en las niñas con peso adecuado (mediana de adiponectina en PPC 6.62mcg/ml vs prepúberes 7mcg/ml) la cual fue de 0.667 y con

esto se recalcula el tamaño de muestra (n=74), donde observamos que probablemente esta tendencia se deba a falta de muestra para este grupo de pacientes en particular.

Figura 4. Comparación de adiponectina de acuerdo a los resultados reportados por Sitticharoon y cols,(72) de niñas con y sin PPC



Gráfica 7. Comparación de la adiponectina entre las niñas prepúberes y PPC con y sin tratamiento con aGnRH estratificado de acuerdo al IMC <84 y >85 centil, con un sub-análisis estratificando a las pacientes de acuerdo al IMC en <70 centil y >95 centil



La hipótesis que explica porque las niñas con PPC tendrían niveles más bajos en comparación a las prepúberes es que durante el periodo de transición, entre el estado prepuberal y el puberal, las concentraciones de la adiponectina globular, la isoforma de bajo peso molecular y de medio peso molecular están disminuidas, lo que conduce a la desinhibición de la actividad neuronal de la GnRH, directamente por en los receptores

de adiponectina e indirectamente a través del sistema kisspeptina.(72) Se ha demostrado que la inyección intravenosa de la adiponectina aumenta los niveles de adiponectina en líquido cefalorraquídeo (LCR) en ratones (83), y en humanos se han demostrado concentraciones de adiponectina en el LCR (84), lo que sugiere que la adiponectina puede cruzar la BHE. Así, se postula sólo las pequeñas formas de adiponectina pueden ser capaces de cruzar la BHE e inhibir la actividad de GnRH. Esto explicaría que las niñas con PPC, al tener los niveles más bajos de adiponectina no lograron inhibir la pubertad. También es importante recordar que el inicio de la pubertad están involucrados múltiples factores y este puede ser parte de una compleja red de sucesos que permiten el inicio de la pubertad.(3)

## **Resistina**

La resistina se ha visto que los pacientes con obesidad presentan niveles elevados en comparación con a sujetos con peso normal. En población pediátrica, existe resultados controversiales con respecto a la correlación de la resistina con la grasa corporal y si la resistina se modifica de acuerdo al estadio puberal. (62,63,85,86)

En nuestro estudio, se observó que las niñas con PPC tuvieron niveles menores en comparación a las niñas prepúberes, independientemente del estado nutricional.

De acuerdo a lo reportado por Souki y cols, no hubieron diferencias en los niveles de resistina entre niños eutróficos y con obesidad prepúberes; ellos solo observaron una tendencia a ser menores los niveles en los varones púberes con obesidad en comparación a los eutróficos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa en el grupo de mujeres. (87)

Como lo reportado por Martos-Moreno y cols, los niveles de resistina fueron disminuyendo conforme avanzaba el grado de desarrollo puberal, normalizándose hasta el estadio de Tanner 5 (Tanner 1:  $8.6 \pm 3.7$ , Tanner 2:  $6.7 \pm 2.8$ , Tanner 3 y 4:  $7.6 \pm 3.3$ , Tanner 5:  $16.7 \pm 5$ ). (88)

Un mecanismo que pudiera explicar los niveles más bajos de resistina en las niñas con PPC es el efecto cardioprotector de los estrógenos que puede contribuir a la disminución de las concentraciones de resistina. (89) Sin embargo, este mecanismo no es suficiente para explicar porque las niñas con PPC suprimidas con aGnRH tienen niveles más bajos de resistina; esto debe involucrar un mecanismo en el metabolismo de la resistina que permite que los niveles de esta, no se incremente a pesar de ya no tener niveles altos de estrógenos en las pacientes bajo tratamiento con los aGnRH, lo cual pueden ser los andrógenos suprarrenales. (90)

Se ha reportado que la resistina tiene implicaciones en la función reproductiva de las mujeres; uno de los mecanismos identificados es que inhibe la esteroidogénesis en la células de la teca y granulosa a nivel de ovario en modelos animales.(91)

Las niñas prepúberes con sobrepeso/obesidad que no presentaron PPC, a pesar de tener niveles igual de altos en el porcentaje de grasa, tenían niveles más altos de resistina en comparación a las niñas con PPC; podría ser debido a que al incrementar los niveles de resistina, hay una influencia en la esteroidogénesis ovárica, con lo cual se inhibe el inicio de la pubertad, a pesar de la presencia de niveles de leptina y grasa semejantes.

También se debe considerar, que existen factores de tipo étnico y genético que pueden modificar los niveles séricos de resistina. Esto debido a que se ha reportado que las concentraciones de resistina son altamente heredables y esto es responsable entre 66-70% de su variabilidad;(92,93) así mismo los polimorfismos de un nucleótido en la región promotora del gen podrían ser predictores independientes de su concentración en humanos.(94)

De acuerdo a lo que encontramos y lo reportado por otros estudios, si nosotros analizamos las adipocitocinas en conjunto, podríamos decir que las niñas con sobrepeso/obesidad y PPC tienen un perfil cardiometabólico menos adverso (disminución en los niveles de resistina influenciado por la PPC) y podrían comportarse como un grupo independiente de niñas con sobrepeso/obesidad.

En este contexto, en las niñas con obesidad se han encontrado una mayor probabilidad de iniciar la pubertad en forma precoz o temprana y por lo encontrado en nuestro grupo de pacientes, podríamos suponer que el inicio de la pubertad mejora su perfil cardiometabólico por efecto de los estrógenos. Desconocemos si esta condición

cardioprotectora persiste en etapas adultas, o si el riesgo cardiovascular se iguala posteriormente con el resto de las mujeres adultas con obesidad.

### **Limitaciones del estudio**

Si bien se determinó el porcentaje de grasa por bioimpedancia y la relación cintura/estatura para describir la cantidad y distribución de grasa, este no es la mejor técnica para analizarlo y se debe tomar con reserva de los errores esperados por la técnica utilizada.

Por otro lado, las niñas con PPC bajo tratamiento con aGnRH tienen un incremento de la grasa corporal, probablemente explicado por la disminución de los estrógenos o producción de andrógenos por las suprarrenales que no son suprimidas por los aGnRH, al no contar con un grupo control de niñas con PPC sin tratamiento y con seguimiento, no sabemos si el incremento de grasa es debido al rebote de grasa corporal que sucede a esta edad o es secundario al tratamiento farmacológico.

Se desconoce si posterior al término del tratamiento con los aGnRH se normaliza el perfil de las adipocitocinas, por la condición transversal del estudio.

## CONCLUSIONES

El comportamiento de las adipocitocinas fue diferente entre las niñas con PPC y prepúberes. Además de que las adipocitocinas se comportaron diferente de acuerdo al estado nutricional de las pacientes.

Los niveles de leptina, receptor de leptina y leptina libre vieron modificados por la PPC, zIMC y porcentaje de grasa. Exclusivamente en las niñas con peso normal la PPC tuvo impacto sobre la leptina y el receptor de leptina, mientras que el zIMC modificó la leptina. Y en las niñas con sobrepeso/obesidad solo el porcentaje de grasa impactó sobre el sistema leptina, receptor de leptina y leptina libre.

El comportamiento de la adiponectina se identificó diferente solo en el grupo de niñas con peso normal, en donde la PPC y el porcentaje de grasa modificaron sus niveles.

La resistina fue la única adipocitocina en donde la PPC fungió como el único factor independiente para la modificación de sus niveles. En donde los niveles de resistina fueron en las niñas con PPC en comparación a las prepúberes, independientemente del estado nutricional.

Parece que el tratamiento con los aGnRH incrementa el porcentaje de grasa y el ambiente pro-inflamatorio, lo que apoyaría a realizar un seguimiento estrecho en los factores cardiometabólicos y realizar medidas preventivas desde un inicio, aunque no presenten un zIMC elevado.



## ANEXO 1

### Manual de procedimiento del servicio de Endocrinología Pediátrica para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con pubertad precoz central idiopática

#### DIAGNOSTICO

Identificar a las pacientes con sospecha de pubertad precoz central enviadas a la consulta externa e iniciar protocolo establecido para diagnóstico de PPC idiopática<sup>11</sup>

1. Exploración física completa identificando estadio puberal y evaluándolo a través de la escala de Tanner,
2. Solicitar estudios complementarios incluyendo
  - a. Edad ósea (Radiografías AP de mano no dominante, AP de pelvis, AP de hombro, AP de hombro, AP y lateral de pie) evaluándola a través de la técnica de Greulich and Pyle (95)
  - b. Estudios hormonales que incluyen hormona luteinizante (LH), hormona folículo estimulante (FSH) y estradiol.
  - c. Somatometría completa
3. Se considera diagnóstico de pubertad precoz con los siguientes criterios<sup>11</sup>:
  - a. Inicio de desarrollo puberal (Tanner 2) en menores de 8 años de edad cronológica.
  - b. LH basal mayor de 0.6U/l <sup>18</sup>
  - c. Incremento de la velocidad de crecimiento por arriba de 2 desviaciones estándar para la edad y el avance de la edad ósea por lo menos un año más de edad cronológica
4. En caso de sospecha clínica sin evidencia bioquímica de activación del eje hipotálamo-hipófisis –gónada se realiza prueba de estimulación con aGnRH: consiste en aplicar leuprolide dosis única de 3.75 mg intramuscular a las 7:00am. Se considera positivo cuando la LH sérica es mayor a 5U/L a las 2 horas posteriores de la aplicación del medicamento
5. De acuerdo a criterio del médico tratante, se puede solicitar ultrasonido pélvico, el cual es una herramienta más para el diagnóstico donde se espera longitud de útero superior a 3.5 cm y el volumen ovárico mayor de 1,5 cm<sup>3</sup>
6. En pacientes menores de 6 años se realizan estudios de imagen a nivel de silla turca Sin evidencia en hipotálamo-hipófisis de lesiones orgánicas en imágenes por tomografía axial computada o resonancia magnética.

#### IDENTIFICACIÓN DE SUPRESIÓN FARMACOLOGICA DE LAS PACIENTES

1. Se incluirán a pacientes que por lo menos lleven 3 meses con dosis continua a base de leuprolide
2. Se considerará que la paciente se encuentra con adecuada supresión de la pubertad si LH 2 horas posteriores a la aplicación del medicamento es menor de 6.6U/l.
3. En caso contrario, se aumentará la dosis del medicamento correspondiente y se valorará en 3 meses posteriores, con nueva determinación de si LH 2 horas posteriores a la aplicación del medicamento.

## ANEXO 2



### ADIPOCITOCINAS EN PACIENTES CON PUBERTAD PRECOZ CENTRAL GRUPO 1, 2



#### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

México D.F. a \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

#### **Responsables del estudio:**

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz

Dr. Miguel Angel Villasis Keever

#### **Propósito del estudio:**

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI con registro \_\_\_\_\_, porque su hija tiene el diagnóstico pubertad precoz central idiopática. Como le ha comentado su médico tratante, esta enfermedad consiste en el crecimiento de los senos y la aparición de vello púbico (es decir, vello en el área genital) antes de la edad que normalmente ocurren estos cambios.

Les comentamos que este estudio tiene como objetivo conocer si las pacientes como su hija, tienen mayor frecuencia de obesidad, y como están los niveles en sangre de leptina, adiponectina, resistina y receptor de leptina (unas sustancias relacionada con el hambre y la grasa que está en el cuerpo).

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hija otras 53 niñas con pubertad precoz central.

La participación de su hija es completamente voluntaria, por lo antes de decidir si desean o no participar, les pedimos que lean la información que le proporcionamos a continuación, y si así lo desean pueden hacer las preguntas que Uds. Consideren necesarias.

#### **Procedimientos:**

El estudio se realizará cuando asistan al hospital a sus estudios de laboratorio de rutina. Las evaluaciones se realizaran en el momento que Uds. acudan a la consulta externa del servicio de Endocrinología como parte del tratamiento que se les está otorgando.

La participación de su hija consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 3 mililitros (lo cual corresponde a un poco más de media cucharadita).

### **Posibles riesgos y molestias**

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre. Su hija seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las molestias.

### **Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio**

Por la participación en el estudio Uds. no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para Uds. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hija, en caso de detectar alteraciones en los estudios realizados, la información será enviada a sus médicos tratantes de Endocrinología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso.

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de obesidad, alteración en la grasa de la sangre y la presión arterial de pacientes con pubertad precoz central.

### **Participación o retiro**

La participación de su hija en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hija como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el hospital y en el IMSS.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hija participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tiene como derechohabientes del IMSS.

### **Privacidad y confidencialidad**

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identificar a su hija (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hija.

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Endocrinología Pediátrica y los médicos que se encuentren involucradas en el cuidado de su salud sabrán que su hija está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que ustedes nos proporcionen durante su participación en este estudio, al menos que ustedes así lo deseen.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hija. La identidad de su hija será protegida y ocultada.

### **Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.**

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Miguel Angel Villasís Keever, Dra. Elisa Nishimura Meguro y Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz Teléfono: 56276900 ext. 22292.

### **Declaración de consentimiento informado**

Declaramos que se nos ha informado y explicado con claridad las dudas, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Los investigadores se han comprometido a brindarnos la información sobre los resultados obtenidos, y en caso de encontrarse alguna alteración, se le informará a mi médico tratante.

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hija, nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

Al firmar este consentimiento, estamos de acuerdo en participar en la investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Padre de la Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma de la Madre de la Participante

### **Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

### **Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que la madre y el padre de la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

ANEXO 3



**“ADIPOCITOCINAS EN PACIENTES CON PUBERTAD  
PRECOZ CENTRAL”**  
GRUPO 1, 2



**CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑAS MAYORES DE 8 AÑOS**

México D.F. a \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

En este estudio queremos alteraciones en sustancias que se relacionan con el hambre y la grasa que tenemos en el cuerpo.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional S XXI. La Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz te picará con una aguja en una vena de tu brazo para la toma de 3 mililitros de sangre (una cucharadita), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesara en una báscula especial y te medirá la cintura y tu altura.

Ninguna persona podrá ver los resultados de tus estudios a menos que tú o tu papá así lo quieran.

Tus papás están enterados de este estudio y se les ha pedido que firmen otra carta. Si no quieres participar, no te preocupes, no pasa nada, no habrá cambios en las consultas y estudios que recibes en este hospital.

Nombre: \_\_\_\_\_



**ADIPOCITOCITAS EN PACIENTES CON PUBERTAD  
PRECOZ CENTRAL**  
GRUPO 3



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

México D.F. a \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

**Responsables del estudio:**

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz  
Dr. Miguel Angel Villasis Keever

**Propósito del estudio:**

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI y Pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos con registro \_\_\_\_\_, porque su hija tiene no tiene ninguna enfermedad..

Les comentamos que este estudio tiene como objetivo conocer si las pacientes como su hija, se parecen a niñas con pubertad precoz central (esta enfermedad es el crecimiento de los senos y la aparición de vello púbico es decir, vello en el área genital, antes de la edad que normalmente ocurren estos cambios).

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hija otras 30 niñas con sanas y 60 con pubertad precoz central.

La participación de su hija es completamente voluntaria, por lo antes de decidir si desean o no participar, les pedimos que lean la información que le proporcionamos a continuación, y si así lo desean pueden hacer las preguntas que Uds. Consideren necesarias.

**Procedimientos:**

El estudio se realizará en una sola ocasión en el momento que Uds. acudan a la consulta externa del servicio de Pediatría como parte del tratamiento que se les está otorgando.

La participación de su hija consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 3 mililitros (lo cual corresponde a un poco más de media cucharadita).

**Posibles riesgos y molestias**

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre (que esta incluido en el seguimiento por parte de su médico tratante). Su hija seguramente tendrá

dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las molestias.

### **Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio**

Por la participación en el estudio Uds. no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para Uds. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hija, en caso de detectar alteraciones en los estudios realizados, la información será enviada a sus médicos tratantes de Endocrinología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso.

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de obesidad, alteración en la grasa de la sangre y la presión arterial de pacientes con pubertad precoz central.

### **Participación o retiro**

La participación de su hija en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hija como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el hospital y en PEMEX.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hija participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tiene como derechohabientes de PEMEX.

### **Privacidad y confidencialidad**

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identificar a su hija (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hija.

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Pediatría y los médicos que se encuentren involucradas en el cuidado de su salud sabrán que su hija está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que ustedes nos proporcionen durante su participación en este estudio, al menos que ustedes así lo deseen.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hija. La identidad de su hija será protegida y ocultada.

### **Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.**

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Miguel Angel Villasis Kever, y Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz Teléfono: 56276900 ext. 22292.

### **Declaración de consentimiento informado**

Declaramos que se nos ha informado y explicado con claridad las dudas, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Los investigadores se han comprometido a brindarnos la información sobre los resultados obtenidos, y en caso de encontrarse alguna alteración, se le informará a mi médico tratante.

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hija, nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

Al firmar este consentimiento, estamos de acuerdo en participar en la investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Padre de la Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma de la Madre de la Participante

**Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

**Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que la madre y el padre de la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante



**“ADIPOCITOCINAS EN PACIENTES CON PUBERTAD  
PRECOZ CENTRAL”**  
GRUPO 3



**CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑAS MAYORES DE 8 AÑOS**

México D.F. a \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

En este estudio queremos ver cómo están unas sustancias en tu sangre que se relaciona con el hambre y la grasa que tenemos en el cuerpo.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. La Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz te picará con una aguja en una vena de tu brazo para la toma de 3 mililitros de sangre (una cucharadita), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesara en una báscula especial y te medirá la cintura y tu altura.

Ninguna persona podrá ver los resultados de tus estudios a menos que tú o tu papá así lo quieran.

Tus papás están enterados de este estudio y se les ha pedido que firmen otra carta. Si no quieres participar, no te preocupes, no pasa nada, no habrá cambios en las consultas y estudios que recibes en este hospital.

Nombre: \_\_\_\_\_



**ADIPOCITOCITAS EN PACIENTES CON PUBERTAD  
PRECOZ CENTRAL**  
GRUPO 3



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

México D.F. a \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

**Responsables del estudio:**

Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz  
Dr. Miguel Angel Villasis Keever

**Propósito del estudio:**

Los estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Servicio de Endocrinología del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI y Pediatría del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos con registro \_\_\_\_\_, porque su hija tiene el diagnóstico de obesidad. Como le ha comentado su médico tratante, esta enfermedad consiste en tener aumento del peso esperado para la talla y edad.

Les comentamos que este estudio tiene como objetivo conocer si las pacientes como su hija, se parecen a niñas con pubertad precoz central (esta enfermedad es el crecimiento de los senos y la aparición de vello púbico, es decir, vello en el área genital antes de la edad que normalmente ocurren estos cambios).

Para lograr los objetivos de este estudio, participarán al igual que su hija otras 30 niñas con obesidad y 60 con pubertad precoz central.

La participación de su hija es completamente voluntaria, por lo antes de decidir si desean o no participar, les pedimos que lean la información que le proporcionamos a continuación, y si así lo desean pueden hacer las preguntas que Uds. Consideren necesarias.

**Procedimientos:**

El estudio se realizará en una sola ocasión en el momento que Uds. acudan a la consulta externa del servicio de Pediatría como parte del tratamiento que se les está otorgando.

La participación de su hija consistirá en la medición de su peso, estatura, así como en la toma de una muestra de sangre de 3 mililitros (lo cual corresponde a un poco más de media cucharadita).

**Posibles riesgos y molestias**

Por la participación en el estudio, el único riesgo es por la toma de la muestra de sangre (que esta incluido en el seguimiento por parte de su médico tratante). Su hija seguramente tendrá dolor al momento del piquete para su toma de sangre y es posible que después presente un moretón. Sin embargo, le aseguramos que la persona que tomará la muestra de sangre tiene amplia experiencia para disminuir al máximo las molestias.

### **Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio**

Por la participación en el estudio Uds. no recibirán algún pago, pero tampoco implica gasto para Uds. Si bien es posible que no haya algún beneficio directo para su hija, en caso de detectar alteraciones en los estudios realizados, la información será enviada a sus médicos tratantes de Endocrinología, quien decidirá cuál será el seguimiento en este caso.

Los resultados contribuirán al avance en el conocimiento de la frecuencia de obesidad, alteración en la grasa de la sangre y la presión arterial de pacientes con pubertad precoz central.

### **Participación o retiro**

La participación de su hija en este estudio es completamente voluntaria. Si ustedes deciden no participar, le aseguramos que tanto su hija como Uds. seguirán recibiendo la atención médica brindada en el hospital y en PEMEX.

Ahora bien, si en un principio Uds. aceptan que su hija participe, y posteriormente cambian de opinión, pueden abandonar el estudio en cualquier otro momento. En este caso, tampoco habrá cambios en los beneficios que ustedes y su familiar tiene como derechohabientes de PEMEX.

### **Privacidad y confidencialidad**

La información que nos proporcionen que pudiera ser utilizadas para identifica a su hija (como su nombre, teléfono y dirección) serán guardadas de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad y la de su hija.

Para resguardar la confidencialidad de los datos le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

El equipo de investigadores, su médico en el Servicio de Pediatría y los médicos que se encuentren involucradas en el cuidado de su salud sabrán que su hija está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que ustedes nos proporcionen durante su participación en este estudio, al menos que ustedes así lo deseen.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar la identidad de su hija. La identidad de su hija será protegida y ocultada.

### **Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.**

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 8:00 a 14:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Miguel Angel Villasis Keever, y Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz Teléfono: 56276900 ext. 22292.

**Declaración de consentimiento informado**

Declaramos que se nos ha informado y explicado con claridad las dudas, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Los investigadores se han comprometido a brindarnos la información sobre los resultados obtenidos, y en caso de encontrarse alguna alteración, se le informará a mi médico tratante.

Se me comentó que puedo plantear las dudas que surjan acerca de mi intervención en cualquier momento, para lo cual me proporcionaron los nombres y números telefónicos de los investigadores. Entendiendo que conservamos el derecho decidir no continuar con el estudio en cualquier momento, sin que ello afecte la atención médica que recibe mi hija, nosotros o el resto de nuestra familia por parte en el Instituto.

Al firmar este consentimiento, estamos de acuerdo en participar en la investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Padre de la Participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma de la Madre de la Participante

**Firma del encargado de obtener el consentimiento informado**

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

**Firma de los testigos**

Mi firma como testigo certifica que la madre y el padre de la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante

\_\_\_\_\_  
Nombre y Firma del Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Parentesco con participante



**“ADIPOCITOCINAS EN PACIENTES CON PUBERTAD  
PRECOZ CENTRAL”**  
GRUPO 3



**CARTA DE ASENTIMIENTO PARA NIÑAS MAYORES DE 8 AÑOS**

México D.F. a \_\_\_\_\_ del mes \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

En este estudio queremos ver si hay cambios en tu peso, alteraciones en las grasas tu sangre y de otra sustancia que se relaciona con el hambre y la grasa que tenemos en el cuerpo.

Si quieres participar, vas a venir con alguno de tus papás al Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos. La Dra. Jessie Nallely Zurita Cruz te picará con una aguja en una vena de tu brazo para la toma de 3 mililitros de sangre (una cucharadita), este piquete puede ocasionar un poco de dolor y/o un moretón; también te pesara en una báscula especial y te medirá la cintura y tu altura.

Ninguna persona podrá ver los resultados de tus estudios a menos que tú o tu papá así lo quieran.

Tus papás están enterados de este estudio y se les ha pedido que firmen otra carta. Si no quieres participar, no te preocupes, no pasa nada, no habrá cambios en las consultas y estudios que recibes en este hospital.

Nombre: \_\_\_\_\_

## ANEXO

### **Técnica en la toma de talla**

Material requerido: Estadímetro

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento.
2. Pedirle al paciente que se retire los zapatos y cualquier objeto que se encuentre en el cabello que pueda sesgar la medición de la talla y que permanezca de pie con la punta de los pies ligeramente separados y con los talones juntos y apoyados en el tope posterior del estadímetro; la cadera; escapula y cabeza pegadas al estadímetro.
3. Pedirle que inhale profundamente que contenga el aire manteniendo una postura erecta y se toma la medición.
4. Mantener la cabeza en el plano de Frankfurt y se realiza una tracción de la cabeza a nivel de las apófisis mastoides.
5. Se desciende lentamente la plataforma horizontal del estadímetro hasta contactar con la cabeza del paciente.
6. Se obtendrá la talla máxima y se ajustará al centímetro más próximo.
7. Esta maniobra se repetirá en 2 ocasiones más y el resultado será el promedio de las 3 mediciones

### **Técnica en la toma de peso**

Material: Bascula marca TANITA BC- 568 analizador segmental

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento
2. Verificar que la báscula este calibrada
3. Se debe de tomar con la vejiga vacía y en ayuno
4. Con el paciente en el centro de la plataforma de báscula distribuyendo el peso por igual en ambas piernas, sin que el cuerpo este en contacto con nada que haya alrededor y con los brazos colgando libremente a ambos lados del cuerpo.
5. La medida se realiza con el paciente en bata clínica, sin zapatos

### **Técnica en la toma del perímetro de cintura**

Material requerido: cinta métrica marca SECA

1. Lavado de manos antes y después del procedimiento.
2. Pedirle al paciente que se retire los zapatos y que permanezca de pie con la punta de los pies ligeramente separados y con los talones juntos.
3. Se identifica la protuberancia de la cresta iliaca y de la última costilla en la línea media axilar, y se traza una línea imaginaria y en la parte media de dicha línea se coloca una referencia (un punto colocado con un marcador de tinta lavable) de ambos lados de la línea media axilar para tomarlo como referencia para colocar la cinta métrica.
4. Se coloca la cinta métrica en la circunferencia, verificando que no esté mal colocada y atraviese los 2 puntos de referencia antes marcados
5. Pedirle al paciente que no inhale ni exhale profundamente y se toma la medición.
6. Esta maniobra se repetirá en 2 ocasiones más y el resultado será el promedio de las 3 mediciones
7. Con una torunda con alcohol se retira la marca colocada con el plumón

## BIBLIOGRAFIA

1. Delemarre-van de Wall HA, van Coeverden SCCM EM. Factors affecting onset of puberty. *Horm Res.* 2002;57:15–8.
2. Neinstein LS RF. Normal physical growth and development. In: Lippincott Williams & Wilkins, editor. Neinstein LS, Adolescent Health Care: A practical Guide. 4a ed. EUA.; 2002. p. 3–51.
3. Wakabayashi Y, Nakada T, Murata K, Ohkura S, Mogi K, Navarro VM, Clifton DK, Mori Y, Tsukamura H, Maeda K, Steiner RA OH. Neurokinin B and dynorphin A in kisspeptin neurons of the arcuate nucleus participate in generation of periodic oscillation of neural activity driving pulsatile gonadotropin-releasing hormone secretion in the goat. *J Neurosci.* 2010;30(8):3124–32.
4. Donato J Jr, Cravo RM, Frazão R, Gautron L, Scott MM, Lachey J, Castro IA, Margatho LO, Lee S, Lee C, Richardson JA, Friedman J, Chua S Jr, Coppari R, Zigman JM, Elmquist JK EC. Leptin's effect on puberty in mice is relayed by the ventral premammillary nucleus and does not require signaling in Kiss1 neurons. *J Clin Invest.* 2011;121(1):355–68.
5. Rosenfield R, Lipton R DM. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics.* 2009;123(1):84–8.
6. Ibañez L, Jimenez R de ZF. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2006;117:117–121.
7. Al-Awadhi N, Al-Kandari N, Al-Hasan T, Almurjan D, Ali S et al. Age at menarche and its relationship to body mass index among adolescent girls in Kuwait. *BMC Public Health.* 2013;12:13–29.
8. Shankar R PO. Precocious puberty. *Adv Endocrinol Metab.* 1995;6:55–89.
9. Kaplowitz P, Oberfield S TD and T and EC of the LWPES. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluation and treatment. *Pediatrics.* 1999;104:936–941.
10. Sørensen K, Mouritsen A, Aksglaede L, Hagen CP, Mogensen SS, Juul A. Recent secular trends in pubertal timing: Implications for evaluation and diagnosis of precocious puberty. *Horm Res Paediatr.* 2012;77(3):137–45.
11. Gonzalez E. For puberty that comes too soon, new treatment highly effective. *JAMA.* 1982;248:1149–1152.
12. Grumbach M SD. Puberty: ontogeneity, neuroendocrinology, physiology and disorders. In: Wilson J, Foster D, Kronenberg H, Larsen P E, editor. *Williams textbook of endocrinology.* 9th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co. Publishing; 1998. p. 1509–1625.
13. Carel J, Lahlou N, Roger M CJ. Precocious puberty and statural growth. *Hum Reprod Updat.* 2004;10(2):135–47.
14. Downing J BM. Early pubertal onset and its relationship with sexual risk taking, substance use and anti-social behaviour: a preliminary cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2009;(3):446.
15. Lee P. Central precocious puberty: an overview of diagnosis, treatment, and outcome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:901–918.
16. Brito VN, Batista MC, Borges MF, Latronico AC, Kohek MB, Thirone AC, Jorge BH, Arnhold IJ MB. Diagnostic value of fluorometric assays in the evaluation of

- precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(10):3539–44.
17. Kappy M, Stuart T PM. Efficacy of leuprolide therapy in children with central precocious puberty. *Am J Dis Child.* 1988;142:1061–1064.
  18. Kandemir N, Demirbilek H, Özön ZA, Gönç N, Alikışıfoğlu A. GnRH stimulation Test in precocious puberty: Single sample is adequate for diagnosis and dose adjustment. *JCRPE J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;3(1):12–7.
  19. Resende EA, Lara BH, Reis JD, Ferreira BP, Pereira GA BM. Assessment of basal and gonadotropin-releasing hormone-stimulated gonadotropins by immunochemiluminometric and immunofluorometric assays in normal children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1424–9.
  20. Kletter G KR. Clinical review 60: effects of gonadotrophin releasing hormone analog therapy on adult stature in precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:331–334.
  21. Bar A, Linder B, Sobel EH, Saenger P D-NJ. Bayley-Pinneau method of height prediction in girls with central precocious puberty: correlation with adult height. *J Pediatr.* 1995;126(6):955–8.
  22. Carel J-C, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR. Consensus Statement on the Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Analogs in Children. *Pediatrics* [Internet]. 2009;123(4):e752–62. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2008-1783>
  23. Antoniazzi F ZG. Central precocious puberty: current treatment options. *Paediatr Drugs.* 2004;6:211–231.
  24. Partsch C SW. Treatment of central precocious puberty. *Best Pr Res Clin Endocrinol Metab.* 2002;16:165–189.
  25. Stöckl D, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Huth C, Heier M, et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: Results from the Kora F4 study. *PLoS One.* 2011;6(10).
  26. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr* [Internet]. 2003;3:3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC156622/pdf/1471-2431-3-3.pdf>
  27. He C, Zhang C, Hunter DJ, Hankinson SE, Buck Louis GM, Hediger ML, et al. Age at menarche and risk of type 2 diabetes: Results from 2 large prospective cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2010;171(3):334–44.
  28. Glueck C, Morrison J WP. Insulin resistance, hipofibrinolysis, hiperandrogenism and coronary heart disease risk factors in 25 pre-perimenarchal girls age <14 years, 13 with precocious puberty, 23 with a first-degree relative with policistic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21:973–83.
  29. Palmert M, Mansfield M, Crowley W, et al. Is obesity an outcome of gonadotropin-releasing hormone agonist administration? Analysis of growth and body composition in 110 patients with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:4480–8.
  30. Boot A, de Muinck Keizer-Schrama S, Pols H, et al. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotropin-releasing hormone agonist in children with central precocious puberty and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:370–3.
  31. Zurita-Cruz JN, Díaz-Rodríguez I, Nishimura-Meguro E, Villasis- Keverer MÁ, De

- Rivera-Hernández A GME. Change in body mass index among girls with precocious puberty under treatment. *Arch Argent Pediatr*. 2016;114:143–5.
32. Lazar L, Padoa A, Phillip M. Growth pattern and final height after cessation of gonadotropin-suppressive therapy in girls with central sexual precocity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3483–9.
  33. Arrigo T, De Luca F, Antoniazzi F, Galluzzi F, Segni M, Rosano M, et al. Reduction of baseline body mass index under gonadotropin-suppressive therapy in girls with idiopathic precocious puberty. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(4):533–7.
  34. Giabicani E, Allali S, Durand A, Sommet J, Couto-Silva AC, Brauner R. Presentation of 493 Consecutive Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty: A Single-Center Study. *PLoS One*. 2013;8(7).
  35. Arcari A, Gryngarten M, Freire A, Ballerini M, Ropelato M, Bergadá I, Escobar ME. Body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty during and after treatment with GnRH analogues. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2016;2016:15.
  36. Colmenares A, Gunczler P, Lanes R. Higher prevalence of obesity and overweight without an adverse metabolic profile in girls with central precocious puberty compared to girls with early puberty, regardless of GnRH analogue treatment. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2014;1:5.
  37. Baptista C. Leptina (Leptin). *Acta Pediatr Port*. 2002;15:281–285.
  38. Moran O PM. Leptin: obesity, diabetes and other peripheral effects – a review. *Pediatr Diabetes*. 2003;(4):101–109.
  39. Steinberger J, Daniels S. Obesity, insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and t. *Circulation*. 2003;107:1448–53.
  40. Pilcová R, Sulcová J, Hill M, Bláha P LL. Leptin levels in obese children: effects of gender, weight reduction and androgens. *Physiol Res*. 2003;52(1):53–60.
  41. Johnson MS, Huang TT, Figueroa-Colon R, Dwyer JH GM. Influence of leptin on changes in body fat during growth in African American and white children. *Obes Res*. 2001;9(10):593–8.
  42. Unger H. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. *Hypertension*. 2005;45:1031–1034.
  43. Wang T, Morioka I, Gowa Y, Igarashi Y, Miyai N, Yamamoto H, et al. Serum leptin levels in healthy adolescents: Effects of gender and growth. *Environ Health Prev Med*. 2004;9(2):41–6.
  44. Bouvattier C, Lahlou N, Roger M, Bougnères P. Hyperleptinaemia is associated with impaired gonadotrophin response to GnRH during late puberty in obese girls, not boys. *Eur J Endocrinol*. 1998;138(6):653–8.
  45. Antunes H, Santos C, Carvalho S. Serum leptin levels in overweight children and adolescents. *Br J Nutr*. 2009;101(8):1262–6.
  46. Alikasifoglu A, Gonc EN, Ozon ZA, Sen Y, Kandemir N. The Relationship Between Serum Adiponectin, Tumor Necrosis Factor-Alpha, Leptin Levels and Insulin Sensitivity in Childhood and Adolescent Obesity: Adiponectin is a Marker of Metabolic Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2009;1(5):233–9. Available from: <http://cms.galenos.com.tr/FileIssue/1/372/article/233-239.pdf>
  47. Lammert A, Kiess W, Bottner A, Glasow A KJ. Soluble leptin receptor represents the main leptin binding activity in human blood. *Biochem Biophys Res Commun*.

- 2001;283:982–8.
48. Huang L, Wang Z LC. Modulation of circulating leptin levels by its soluble receptor. *J Biol Chem* 2001. 2001;276:6343–9.
  49. Hamnvik OP, Liu X, Petrou M, Gong H, Chamberland JP, Kim EH, Christophi CA, Kales SN, Christiani DC MC. Soluble leptin receptor and leptin are associated with baseline adiposity and metabolic risk factors, and predict adiposity, metabolic syndrome, and glucose levels at 2-year follow-up: the Cyprus Metabolism Prospective Cohort Study. *Metabolism*. 2011;60(7):987–93.
  50. Sun Q, van Dam RM, Meigs JB, Franco OH, Mantzoros CS HF. Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in U.S. women: a prospective study. *Diabetes*. 2010;59(3):611–8.
  51. Catli G, Anik A, Tuhan HÜ, Kume T, Bober E AA. The relation of leptin and soluble leptin receptor levels with metabolic and clinical parameters in obese and healthy children. *Peptides*. 2014;56:72–6.
  52. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tobe K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P KT. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med*. 2001;7(8):941–6.
  53. Berg A, Combs T, Du X, Brownlee M SP. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action. *Nat Med*. 2001;7:947–53.
  54. Klünder-Klünder M, Flores-Huerta S, García-Macedo R, Peralta-Romero J CM. Adiponectin in eutrophic and obese children as a biomarker to predict metabolic syndrome and each of its components. *BMC Public Health*. 2013;30(13):88.
  55. Huang F, Del-Río-Navarro BE, Pérez-Ontiveros JA, Ruiz-Bedolla E, Saucedo-Ramírez OJ, Villafaña S, Bravo G, Mailloux-Salinas P HE. Effect of six-month lifestyle intervention on adiponectin, resistin and soluble tumor necrosis factor- $\alpha$  receptors in obese adolescents. *Endocr J*. 2014;61(9):921–31.
  56. Kynde I, Heitmann B, Bygbjerg I, Andersen L HJ. Hypoadiponectinemia in overweight children contributes to a negative metabolic risk profile 6 years later. *Metabolism*. 2009;58:1817–24.
  57. Szalowska E, Elferink M, Hoek A, Groothuis G VR. Resistin is more abundant in liver than adipose tissue and is not up-regulated by lipopolysaccharide. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3051–7.
  58. Degawa-Yamauchi M, Bovenkerk JE, Juliar BE, Watson W, Kerr K, Jones R, Zhu Q CR. Serum resistin (FIZZ3) protein is increased in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:5452–5.
  59. Piestrzeniewicz K, Łuczak K, Komorowski J, Maciejewski M, Wika JJ GJ. Resistin increases with obesity and atherosclerotic risk factors in patients with myocardial infarction. *Metabolism*. 2008;57:488–93.
  60. Yannakoulia M, Yiannakouris N, Blüher S, Matalas AL, Klimis-Zacas D MC. Body fat mass and macronutrient intake in relation to circulating soluble leptin receptor, free leptin index, adiponectin, and resistin concentrations in healthy humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:1730–6.
  61. Roth CL, Kratz M, Ralston MM RT. Changes in adipose-derived inflammatory cytokines and chemokines after successful lifestyle intervention in obese children.

- Metabolism. 2011;60:445–52.
62. Ortega L, Riestra P, Navarro P, Gavela-Pérez T, Soriano-Guillén L GC. Resistin levels are related to fat mass, but not to body mass index in children. *Peptides*. 2013;49:49–52.
  63. Li M, Fiset A, Zhao XY, Deng JY, Mi J CK. Serum resistin correlates with central obesity but weakly with insulin resistance in Chinese children and adolescents. *Int J Obes*. 2009;33:424–9.
  64. McTernan PG, Kusminski CM KS. Resistin. *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:170–5.
  65. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin Levels in Children with Central Precocious Puberty. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1998 Jul [cited 2017 Jun 19];83(7):2260–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9661592>
  66. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, De Simone M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin levels in girls with precocious puberty. *Diabetes Nutr Metab* [Internet]. 2003 Apr [cited 2017 Jun 19];16(2):125–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12846452>
  67. Su P-H, Yang S-F, Yu J-S, Chen S-J, Chen J-Y. Study of leptin levels and gene polymorphisms in patients with central precocious puberty. *Pediatr Res*. 2012;71(4):361–7.
  68. Heger S, Partsch CJ, Peter M, Blum WF, Kiess W, Sippell WG. Serum leptin levels in patients with progressive central precocious puberty. *Pediatr Res*. 1999;46(1):71–5.
  69. Kolovou GD, Kolovou V, Kostakou PM MS. Body mass index, lipid metabolism and estrogens: their impact on coronary heart disease. *Curr Med Chem*. 2014;21:3455–65.
  70. Frank A, Brown L, Clegg D. The role of hypothalamic estrogen receptors in metabolic regulation. *Front Neuroendocr*. 2014;35:550–7.
  71. Tanner JM. Issues and advances in adolescent growth and development. *J Adolesc Heal Care*. 1987;8:470–8.
  72. Sitticharoon C, Sukharomana M, Likitmaskul S, Churintaraphan M, Maikaew P. Increased high molecular weight adiponectin, but decreased total adiponectin and kisspeptin, in central precocious puberty compared with aged-matched prepubertal girls. *Reprod Fertil Dev* [Internet]. 2017; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28610651><http://www.publish.csiro.au/?paper=RD16282>
  73. Mauvais-Jarvis F, Clegg D HA. The role of estrogens in control of energy balance and glucose homeostasis. *Endocr Rev*. 2013;34:309–338.
  74. Yoo JW, Song CW, Lim HH. Leptin and adiponectin levels in girls with central precocious puberty before and during GnRH agonist treatment. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* [Internet]. 2016 Dec [cited 2017 Jun 19];21(4):199. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28164072>
  75. Mølgaard C MK. Changes in body composition during growth in healthy school-age children. *Appl Radiat Isot*. 1998;49:577–9.
  76. Sørensen K, Andersson AM, Skakkebaek NE JA. Serum sex hormone-binding globulin levels in healthy children and girls with precocious puberty before and during gonadotropin-releasing hormone agonist treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:3189–96.
  77. Davison KK, Susman EJ BL. Percent body fat at age 5 predicts earlier pubertal

- development among girls at age 9. *Pediatrics*. 2003;111:815–21.
78. Tascilar ME, Bilir P, Akinci A, Akcora D, Inceoglu D, Fitoz OS. The effect of Gonadotropin-releasing hormone analog (GnRHa) treatment (Leuprolide) at body fat distribution in idiopathic central precocious puberty. *Horm Res Paediatr* [Internet]. 2010;74:226. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L70462490%0Ahttp://dx.doi.org/10.1159/000321348>
  79. Monteiro R, Teixeira D CC. Estrogen signaling in metabolic inflammation. *Mediat Inflamm*. 2014;2014:615917.
  80. Cooke PS NA. Role of estrogens in adipocyte development and function. *Exp Biol Med*. 2004;229:1127–35.
  81. Corripio R, Soriano-Guillén L, Herrero F-J, Cañete R, Castro-Feijó L, Escribano A, et al. Changes in Body Mass Index in Girls with Idiopathic Central Precocious Puberty under Gonadotropin-Releasing Hormone Analogue Therapy: The Spanish Registry. *Horm Res Paediatr*. 2016;86(3):154–60.
  82. Navarro G, Allard C, Xu W M-JF. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obes (Silver Spring)*. 2015;23:713–9.
  83. Qi Y, Takahashi N, Hileman S, Patel HR, Berg AH, Pajvani UB, Scherer PE AR. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med*. 2004;10:524–9.
  84. Neumeier M, Weigert J, Buettner R, Wanninger J, Schaffler A, Muller AM, Killian S, Sauerbruch S, Schlachetzki F, Steinbrecher A, Scholmerich J BC. Detection of adiponectin in cerebrospinal fluid in humans. *Am J Physiol Endocrinol*. 2007;293:E965-69.
  85. Abd E, Hafez M, Shaaban F, Abou I, Salama S RR. Resistin and Obesity-Associated Insulin Resistance in Children. *J Genet Eng Biotechnol*. 2010;8:17–25.
  86. Maggio AB, Wacker J, Montecucco F, Galan K, Pelli G, Mach F, Beghetti M F-LN. Serum resistin and inflammatory and endothelial activation markers in obese adolescents. *J Pediatr*. 2012;161(6):1022–7.
  87. Souki A, Arraíz N, Prieto C, Pérez Jiménez F, Valero P, Amell A C-PC. Association between resistin serum levels and dimension and body composition variables in children and adolescents. *Rev Med Chil*. 2016;144(3):307–16.
  88. XXVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (II). Oviedo, 5-6 de mayo de 2005. *An Pediatr*. 2006;64:190–219.
  89. Xing D, Nozell S, Chen YF, Hage F OS. Estrogen and mechanisms of vascular protection. *Arter Thromb Vasc Biol*. 2009;29:289–95.
  90. Nogueiras R, Gualillo O, Caminos J E, Casanueva F DC. Regulation of resistin by gonadal, thyroid hormone, and nutritional status. *Obes Res*. 2003;11:408 – 414.
  91. Spicer LJ, Schreibe NB, Lagaly DV, Aad PY, Douthit LB G-AJ. Effect of resistin on granulosa and theca cell function in cattle. *Anim Reprod Sci*. 2011;124:19 – 27.
  92. Menzaghi C, Coco A, Salvemini L, Thompson R, De Cosmo S, Doria A T V. Heritability of serum resistin and its genetic correlation with insulin resistance-related features in nondiabetic Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2792–5.
  93. Pantsulaia I, Livshits G, Trofimov S KE. Genetic and environmental determinants

- of circulating resistin level in a community-based sample. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(1):129–35.
94. Cho YM, Youn BS, Chung SS, Kim KW, Lee HK, Yu KY, Park HJ, Shin HD PK. Common genetic polymorphisms in the promoter of resistin gene are major determinants of plasma resistin concentrations in humans. *Diabetologia.* 2004;47(3):559–65.
95. Greulich W PS. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. 2nd Ed. Stanford CA: Stanford Univ; 1959.