

# Obesidad infantil: Implicaciones en el proceso puberal

*[ebook.ecog-obesity.eu/es/consultas-clinicas-complicaciones/obesidad-infantil-implicaciones-en-el-proceso-puberal](http://ebook.ecog-obesity.eu/es/consultas-clinicas-complicaciones/obesidad-infantil-implicaciones-en-el-proceso-puberal)*



**Elpis Vlachopapadopoulou**

Directora de

Endocrinología

Pediátrica

Dpto. de Crecimiento y

Desarrollo-Endocrinología Hospital infantil

P.& A. Kyriakou de Atenas, Grecia

[elpis.vl@gmail.com](mailto:elpis.vl@gmail.com)

## **Introducción**

La neuroregulación del control del peso y la iniciación puberal están interrelacionadas. Examinaremos los factores que regulan el apetito y la saciedad, así como la homeostasis de la energía y hablaremos sobre la influencia que ejercen estos factores sobre el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). La leptina desempeña un papel clave en esta regulación. Se requiere una cantidad mínima de grasa corporal para que se produzcan los cambios puberales y, lo que es más importante, un porcentaje mínimo de grasa corporal es un requisito previo para la menarquia (1, 2, 3, 4). Por otra parte, varios artículos han documentado que las chicas con sobrepeso y obesidad experimentan la menarquia a una edad más temprana en comparación con aquellas con un peso normal. Se ha documentado una tendencia secular hacia una edad más temprana de menarquia asociada a la mejora de las condiciones socioeconómicas y paralela al aumento de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad (5, 6). La prevalencia de adrenarquia prematura está aumentando y es más alta entre las niñas con sobrepeso y obesidad que entre aquellas con un peso normal. Un historial de adrenarquia prematura incrementa el riesgo de desarrollar síndrome de ovario poliquístico (SOP) en la postmenarquia. La obesidad durante la fase de transición puede favorecer el desarrollo del SOP en la adolescencia. La prevalencia del SOP es mayor entre niñas con sobrepeso u obesidad que entre aquellas con un índice de masa corporal (IMC) normal (7). El SOP se relaciona con la reducción de la fertilidad. El uso de anticonceptivos por adolescentes obesas preocupa especialmente debido a un mayor riesgo de efectos adversos.

Artículos recientes documentaron una relación entre un IMC mayor, concentraciones más bajas de testosterona (T) y el retraso de la pubertad en varones adolescentes (8).

## **Desarrollo puberal**

La pubertad es el proceso por el que los niños desarrollan los caracteres sexuales secundarios y la capacidad reproductora. El momento y el ritmo del desarrollo puberal están influenciados por muchos factores genéticos y ambientales. La nutrición desempeña un papel clave como lo evidencia el retraso del inicio puberal y la amenorrea primaria, así como el bloqueo puberal y la amenorrea secundaria asociada a una marcada desnutrición. Aunque se ha establecido el papel

permisivo de una nutrición adecuada para la activación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), aún no se ha esclarecido completamente el papel exacto de la sobrenutrición (9). El inicio del proceso puberal parece estar controlado por la disponibilidad de energía, como medio para evitar la fertilidad durante condiciones adversas (10). El vínculo entre la nutrición, la adiposidad y los cambios neurohormonales que conducen al desarrollo puberal es la leptina. La leptina, una hormona producida por adipocitos, desempeña un papel muy importante en este proceso. Los niveles de leptina son muy bajos en estados de déficit energético, mientras que aumentan en estados de exceso de energía en proporción a la masa de grasa corporal. La leptina es una señal metabólica clave de la suficiencia energética para controlar la adecuación y el tiempo de la función reproductora. En ambos sexos, los niveles de leptina aumentan antes de la pubertad, seguido por un aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) y posteriormente de los esteroides sexuales (11, 12). La respuesta posterior de la leptina a los esteroides sexuales es sexualmente dimórfica: mientras que los niveles de leptina aumentan en respuesta a los estrógenos, estos disminuyen en respuesta a la testosterona (13). La leptina es necesaria pero no suficiente para una maduración sexual normal, como evidencian los estudios en niños con hipoleptinemia congénita en los que la administración de leptina no desencadenó la pubertad (14). Las neuronas GnRH carecen de receptores de leptina de modo que la leptina por sí misma no puede estimular la secreción de GnRH (15). La acción de la leptina es mediada por la secreción de Kisspeptina, ya que las neuronas Kiss1 localizadas en el núcleo arqueado tienen receptores de leptina (10). Además de la leptina, la neurokinina B, que se expresa juntamente con la Kisspeptina, actúa en una acción autocrina/paracrina y transmite información metabólica a las neuronas Kiss1, lo que contribuye a desencadenar la iniciación de la pubertad (16, 17).

La obesidad se caracteriza por un estado de hiperleptinemia secundaria a la expansión de los adipocitos junto con una resistencia a la leptina (18). La hiperleptinemia se asocia a la hiperinsulinemia, la insulinoresistencia, unos niveles elevados de marcadores inflamatorios, un aumento de ácidos grasos libres, una disminución de SHBG, el hipogonadismo hipogonadotrófico y la subfertilidad. Los ratones con sobreexpresión de la leptina demuestran una prematura apertura vaginal seguida de una maduración ovárica y uterina, lo que sugiere una maduración acelerada del eje HHG (19).

Estudios recientes sugieren que una temprana hiperleptinemia relacionada con la sobrenutrición y la obesidad puede estar asociada al desarrollo puberal precoz (20).

Experimentos en hembras de monos Rhesus han demostrado que la ingesta hipercalórica da lugar a curvas de crecimiento aceleradas en el peso corporal y en la altura. Además, unos niveles elevados del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-I) y de la leptina pueden apuntar específicamente a las neuronas de GnRH del eje HHG y desencadenar el inicio de la pubertad (21).

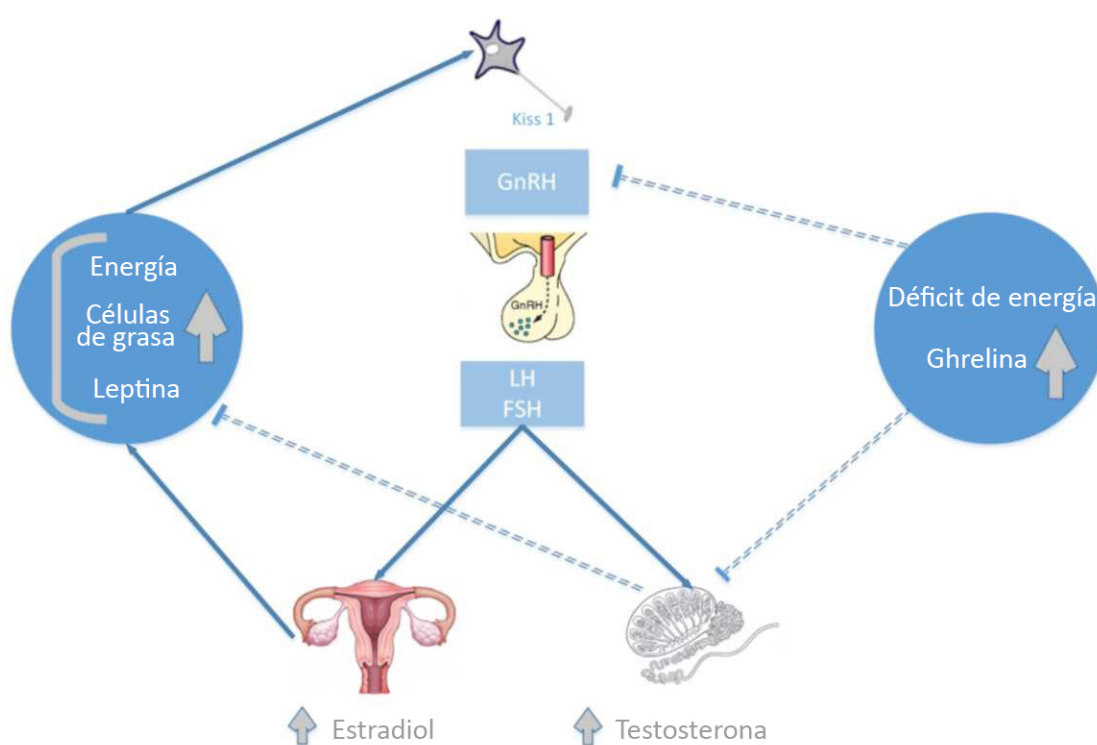


Figura 1. La leptina estimula la producción de GnRH a través de las neuronas Kiss1, aumentando así la producción de gonadotropinas y hormonas sexuales. El estrógeno favorece la síntesis de la leptina, mientras que la testosterona inhibe la producción de leptina por los adipocitos. La ghrelina aumenta con déficit energético e inhibe la secreción de GnRH, disminuyendo la secreción de gonadotropinas. La ghrelina inhibe la síntesis de la testosterona por los testículos.

Además de la leptina, la ghrelina ha surgido como una señal importante de péptido orexigénico que favorece la ganancia de peso, lo que desempeña un papel importante en la homeostasis de la energía y el control del peso corporal (22). Los niveles de ghrelina se correlacionan inversamente con el índice de masa corporal (IMC). La ghrelina ha demostrado tener un efecto inhibitorio sobre la secreción de LH en animales y en seres humanos. Este efecto parece ser el resultado de una inhibición a nivel hipotalámico. El efecto de la ghrelina en la secreción de FSH puede no estar bien estudiado o ser indetectable. Unos niveles persistentemente elevados de ghrelina, como señal de insuficiencia energética, no solo son capaces de inhibir la secreción de LH, sino también de afectar a la edad normal de pubertad (22). (Véase figura 1)

Las niñas que experimentan telarquia prematura o temprana tienen un mayor IMC y un mayor porcentaje de grasa que aquellas de su edad que no experimentan telarquia (6) mientras que la telarquia se adelanta en chicas con sobrepeso u obesidad. Las niñas con un IMC excesivo son más propensas a experimentar telarquia a una edad comprendida entre los 8.0 y 9.6 años. La telarquia a una edad temprana en niñas con obesidad no es el resultado de la activación de la GnRH, sino más bien la consecuencia aislada de un aumento de la actividad de la aromatasa en el tejido adiposo donde los andrógenos se convierten en estrógenos. Además de esto, la obesidad también está asociada con una disminución del metabolismo de estrógenos hepáticos (23) y con una disminución de los niveles de la sex hormone binding globulin (SHBG) que aumenta las concentraciones de estrógeno libre (24, 25).

Crecimiento intrauterino retardado

Grasa visceral de la obesidad

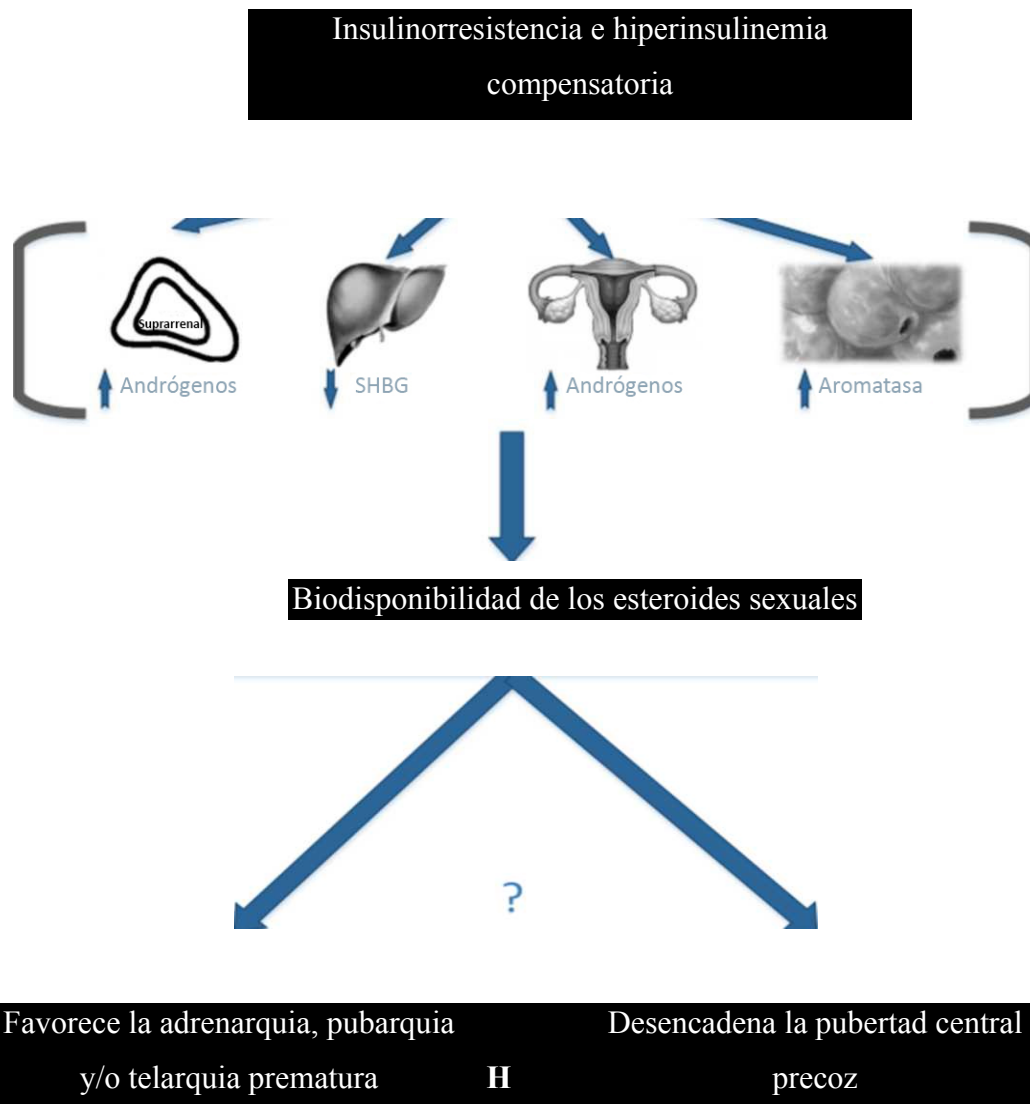


Figura 2: El aumento de la adiposidad, particularmente el aumento de la grasa corporal visceral, que puede ser el resultado del retardo del crecimiento intrauterino, favorece la

*insulinorresistencia y a través de acciones en las glándulas suprarrenales, hígado, ovarios y tejido adiposo, aumenta la biodisponibilidad de las hormonas sexuales. El aumento de los esteroides sexuales circulantes puede tener solo efectos locales o también estimular la GnRH y conducir a una pubertad precoz central (adaptación de Ahmed ML et al., Ref. 24)*

El aumento de la adiposidad en la infancia temprana puede pronosticar un inicio puberal a una edad más temprana: Z-scores del IMC más altos en niñas de 36 meses y una variación mayor del IMC entre los 36 meses y el grado 1 (es decir, niños de 6 años), un periodo muy antes del inicio de la pubertad, se asocian a un adelanto de la pubertad (26). Todavía se debate y se investiga para dilucidar la naturaleza de la relación entre el rápido aumento de peso a una edad temprana y la pubertad precoz. Puede ser que la obesidad provoque la pubertad precoz o que un factor genético común o ambiental sea la base de ambos fenómenos (23, 27).

Las niñas con sobrepeso u obesidad inmersas en la pubertad tienen una frecuencia y una amplitud de la pulsación de LH menores durante el sueño, mientras que sus respuestas al análogo de GnRH son similares a aquellas de las niñas sin sobrepeso. Los picos de respuestas de LH se correlacionan con los picos de concentraciones de LH. En este estudio, todas las niñas tenían concentraciones de andrógeno y estrógeno dentro de los límites normales para su edad (28). Esta respuesta atenuada posiblemente se relacione con el ritmo puberal más lento del que hablan algunos investigadores que centran sus estudios en niñas con obesidad. Se informó de una correlación negativa entre la masa de grasa corporal y el ritmo hacia la menarquia (29).

## **Edad de menarquia**

La menarquia es un acontecimiento significativo para el adolescente y la vida reproductiva de la mujer en general. Varios factores influyen en la edad de menarquia. Estos se pueden clasificar en dos grupos: genéticos y no genéticos. Estudios genéticos demuestran que la heredabilidad de la edad de menarquia se encuentra entre el 57 % y el 82 % (30, 31, 32, 33). La menarquia precoz se asocia con problemas de salud en la vida adulta. Los factores no genéticos resultan de gran interés, ya que pueden ser modificados e influir en la edad de menarquia. La edad de menarquia se asocia negativamente con el IMC (34).

Las primeras hipótesis de Frich y Revell afirmaban que se tiene que alcanzar un peso crítico para que se produzca el inicio de la menstruación y que la grasa corporal se correlaciona positivamente con la menarquia (1, 2). Como comentamos anteriormente, el descubrimiento de la leptina proporcionó la explicación fisiológica que relacionaba la grasa corporal y el inicio de la menstruación, ya que la leptina estimula la liberación pulsátil de GnRH (35). Kuplowitz et al afirmaron que una edad más temprana de menarquia se asocia con un mayor IMC y que un mayor IMC de los progenitores se asocia con una menarquia a una edad más temprana (36). Dos factores relacionados con el peso se asocian a la edad de la menarquia: el peso *per se* y la proporción de grasa corporal. Varios estudios apoyan la evidencia de que el exceso de la ganancia de peso en la infancia, niñez, prepubertad y pubertad se asocia a una edad más temprana de menarquia. Otros estudios contradictorios sugieren que la distribución de la grasa corporal también puede tener un efecto significativo sobre la edad de menarquía. Guo y Ji afirman que una mayor circunferencia de cintura es un fuerte predictor de menarquia precoz y se asocia a secuelas a largo plazo (37). Lassek y Gaulin sugieren que la distribución de la grasa glúteo-femoral ejerce la mayor influencia en la menarquia (38). El aumento rápido del peso postnatal ha emergido como otro factor importante asociado a la menarquia precoz. El aumento de peso a una edad más temprana, particularmente en bebés pequeños para la edad gestacional (PEG), pronostica fuertemente una edad más temprana de menarquia (39). El estudio reciente de una población de estudiantes brasileños en escuelas privadas y públicas, informa que existe un porcentaje mayor de niñas con sobrepeso u obesidad que asisten a colegios privados y experimentan la menarquia antes de los 11 años, sin embargo, esto no sucede en aquellas que asisten a escuelas públicas. En el grupo de estudiantes que asisten a escuelas privadas, la media en la edad de menarquia se situó en los 12,3 años en aquellas niñas con un peso normal o bajo y en los 11,6 años en niñas con sobrepeso u obesidad. La edad de menarquia en estudiantes de escuelas públicas se situó en los 12,3 y 12,1 años respectivamente (40).

La menarquia a una edad temprana parece estar directamente relacionada con el riesgo de padecer cáncer de mama y obesidad en la edad adulta (41). Un estudio reciente (42) no contradice los resultados anteriores que relacionan la menarquia precoz con el fracaso del tratamiento para la pérdida de peso: los adolescentes y adolescentes tardíos tuvieron unas tasas muy altas de cumplimiento y de éxito en la pérdida de peso (>95 %) (42). Los esfuerzos



dedicados a la modificación del estilo de vida con el objetivo de disminuir el IMC claramente tienen que intensificarse.

## **Hiperandrogenemia**

La hiperandrogenemia (HA) está presente en niñas con obesidad desde las etapas prepuberales y los inicios de la pubertad, como se demuestra en el elegante trabajo de McCourtney et al (25). Aunque los mecanismos que subrayan la relación entre la obesidad peripuberal y la HA continúan siendo inciertos, estos datos sugieren que las diferencias en insulina y LH contribuyen a unas diferencias de testosterona libre (fT) entre niñas con obesidad y niñas sin obesidad (25). El promedio de testosterona total fue 4,5 veces mayor en niñas con obesidad en el estadio de Tanner 1 (prepuberal), 1,6 veces mayor en niñas con obesidad que en niñas con un peso normal. Además, el promedio de SHBG fue entre un 59 y un 69 % menor en niñas con obesidad en los estadios 1, 2 y 3 de Tanner. La combinación de una testosterona alta y una baja HCG explica los promedios estimados 8,8, 2,2 y 5,8 veces mayores de fT observados en niñas con obesidad en los estadios 1, 2 y 3 de Tanner respectivamente. Todas las diferencias registradas fueron estadísticamente significativas. Las niñas con obesidad en todos los estadios de Tanner tenían mayores concentraciones estadísticamente significativas de insulina en ayunas y de sensibilidad insulínica estimada por el índice HOMA, en comparación con niñas de peso normal. El promedio de sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHEA) fue mayor en niñas con obesidad. La diferencia solamente resultó significativa en niñas en el estadio 1 de Tanner (25).

En niños y niñas en edad prepuberal, los andrógenos suprarrenales aumentan con la adiposidad expresada en SDS de IMC. En niños prepuberales con obesidad, el SDHEA y la androstendiona aumentaron, así como la leptina libre y el IGF-I. Los niños con adrenarquia prematura aumentaron su IMC. Antes del incremento puberal de esteroides gonadales, las concentraciones de SDHEA se correlacionan con la leptina y el IMC, mientras que las concentraciones de androstendiona se correlacionan con el IGF-I y el IMC. Entre los niños con adrenarquia prematura, ni el IMC por sí solo ni la leptina por sí sola puede explicar la actividad suprarrenal precoz (43).

Además, algunos datos apoyan el hecho de que la pérdida de peso conduce a un descenso de la testosterona y de la producción de SDHEA en niñas prepuberales: las concentraciones de testosterona disminuían significativamente en las niñas prepuberales con obesidad que perdían peso, mientras que esto no ocurría en aquellas niñas con un peso estable. Las concentraciones de SDHEA no cambiaban en las niñas prepuberales con obesidad con una pérdida sustancial o mínima de peso, mientras que aumentaban en chicas prepuberales con obesidad que no han logrado bajar de peso (44).

Reinehr et al demostraron que las concentraciones de andrógenos se relacionan con el IMC en niños prepuberales: en los varones con obesidad aumentaban las concentraciones de andrógenos en comparación con los niños de peso normal. Esta diferencia no se evidenció en chicos puberales (44).

Otros estudios demuestran que las concentraciones de fT son altamente variables entre niñas prepuberales con obesidad. En una cohorte grande de chicas peripuberales con obesidad, la LH de la mañana tenía la mejor capacidad de pronosticar las concentraciones de fT (45). Los resultados similares en adolescentes con SOP e hiperandrogenemia nos dejan con dos posibles explicaciones: la LH estimula la producción de andrógenos en las células de la teca ovárica o los andrógenos disminuyen la sensibilidad del gonadostato a la retroalimentación negativa de esteroides sexuales, lo que lleva a una continua y rápida frecuencia pulsátil de GnRH y a un aumento de la secreción de LH (45, 46). En el mismo estudio, las concentraciones de insulina fueron el segundo mejor predictor de las concentraciones de fT. La insulina puede intensificar la acción de la LH a nivel ovárico y así estimular la hiperandrogenemia y, a través de la disminución de la SHBG, aumentar las concentraciones de fT (47).

## **Síndrome de ovario poliquístico**

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno común que afecta al 6-8 % de las mujeres y se caracteriza por la hiperandrogenemia, ciclos oligo-anovulatorios y la apariencia poliquística de los ovarios (48, 49). Las características del SOP aparecen durante la adolescencia o poco después de la adolescencia. Los criterios para el diagnóstico del síndrome en adolescentes son los mismos que en adultos. Sin embargo, las variaciones fisiológicas en la

pubertad durante la adolescencia lo hacen a veces difícil de diagnosticar. Un porcentaje de las adolescentes normales presentan anovulación y los ovarios pueden tener apariencia poliquística en el 50 % de las niñas normales. La HA tiene una importancia clave (50). Un alto porcentaje de adolescentes y mujeres con SOP también presenta obesidad asociada con el estigma de la insulinoresistencia y la hiperinsulinemia. (51). La contribución de la obesidad en el desarrollo del SOP es apoyada por el desarrollo relativamente frecuente del síndrome tras un aumento de peso significativo (52) y la desaparición del síndrome mientras que se mantiene un peso normal (53). La disfunción neuroregulatoria subyacente al SOP es un aumento en la frecuencia pulsátil de GnRH que conduce a mayores pulsaciones de LH y a una relativa deficiencia de FSH. Las continuas secreciones rápidas de GnRH aparecen y evolucionan durante la pubertad. La obesidad parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de SOP, lo que se caracteriza por trastornos endocrinos, metabólicos y reproductivos. Por ello, se supuso que la leptina sería el vínculo entre la obesidad y el desarrollo del SOP. Varios estudios han intentado aclarar el papel de la leptina, pero los resultados son contradictorios. La inconsistencia de los resultados puede manar de la diversidad de las poblaciones estudiadas. Además, en el subgrupo de las adolescentes con obesidad de los cuales el 50 % padece SOP, la hiperleptinemia puede desempeñar un papel (54).

Knusden et al (45) sobre la base de los datos mencionados, propuso la siguiente hipótesis de trabajo sobre la HA relacionada con la obesidad y su posible relación con el desarrollo del SOP: la obesidad peripuberal se asocia con grados variables de insulinoresistencia. La hiperinsulinemia compensatoria puede entonces aumentar la producción de andrógenos ováricos y/o suprarrenales y reducir la SHBG, lo que provoca el aumento de las concentraciones de FT. En niñas propensas, la HA disminuye la sensibilidad del generador de pulsos de GnRH para el “negative feedback”, lo que lleva a unos pulsos de GnRH rápidos de manera continua, a una elevada LH y a una alteración de la secreción de FSH. Estas anomalías neuroendocrinas mantienen o agravan la HA, lo que conduce a un ciclo vicioso que marca la evolución hacia el fenotipo del SOP (45, 55).

La evidencia reciente también sugiere la existencia de un círculo vicioso adicional entre la deposición de grasa abdominal y el exceso de andrógeno que conduce al SOP: el exceso de andrógeno favorece la deposición abdominal de grasa, lo que a su vez favorece la secreción de

andrógenos por los ovarios y la glándula suprarrenal (49). La identificación de la causa principal es un reto. Se ha demostrado que el tejido adiposo es un órgano metabólicamente activo que segrega un número de citocinas y adipocinas. Las adipocinas, como la leptina, y las citocinas, como el TNF $\alpha$  y la IL-6, están implicadas en la patogénesis de la resistencia a la insulina asociada a la obesidad y tienen una influencia directa en las funciones ováricas y suprarrenales. (49). En animales, el TNF $\alpha$  induce las características del SOP estimulando la proliferación de células de la teca en ratas. Estudios in vitro demuestran que la IL-6 induce la proliferación de las células suprarrenales humanas. Además, el tejido adiposo visceral sintetiza una cascada de enzimas de la esteroidogénesis suprarrenal, como la 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, la aromatasas y la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 y podría de esta manera contribuir a, o modular la HA en el SOP. Mientras que la HA es normalmente el resultado de la obesidad y de la insulinoresistencia, se ha demostrado que la administración de testosterona a largo plazo se asocia con un aumento de la grasa visceral. La exposición prenatal a altas concentraciones de andrógeno conduce a características fenotípicas del SOP en primates no humanos, animales ovinos y roedores. Consecuentemente, la exposición prenatal de embriones femeninos humanos a concentraciones altas de andrógeno se puede correlacionar con un aumento de la adiposidad visceral y de la insulinoresistencia en la adolescencia tardía y en la edad adulta (54, 56).

Las células de la teca ovárica en pacientes con SOP parecen tener la propiedad intrínseca de sintetizar cantidades excesivas de andrógenos cuando se les expone a estímulos adecuados (57), lo que en parte podría deberse a un origen genético (58). La leptina no parece desempeñar un papel central en la disfunción del eje HHG y en la hiperandrogenemia. Estudios anteriores han demostrado la falta de correlación entre la leptina y las concentraciones de estradiol, LH, testosterona y SDHEA (59, 60). Sin embargo, otros datos apoyan una correlación positiva entre la leptina y las concentraciones de LH en pacientes con SOP y grupos de control (61). En particular, existen evidencias de que el efecto de la leptina en las neuronas Kiss1 depende de la duración de la hiperleptinemia. Así, una hiperleptinemia muy temprana estimula las neuronas Kiss1, mientras que una prolongada hiperleptinemia suprime las neuronas Kiss1 y esto puede relacionarse con la anovulación asociada al SOP (56). Estos resultados ilustran que los efectos de altas concentraciones de leptina en el eje HHG y más específicamente en el sistema Kiss1 podrían depender del tiempo, de la duración y del grado de esta elevación (51).

Las concentraciones de leptina se correlacionan negativamente con las concentraciones de SHBG y esteroides sexuales libres (62, 63), pero esta correlación puede estar mediada por la resistencia a la insulina. La hiperleptinemia podría desempeñar un papel en el desarrollo del SOP a nivel ovárico. Los receptores de leptina están presentes tanto en las células granulosas como en las células de la teca de los folículos ováricos humanos. Unas concentraciones bajas de leptina estimulan la producción de estrógenos y progesterona por las células de la teca, mientras que concentraciones altas inhiben su producción, como muestran los estudios in vitro (64). Sin embargo, en mujeres con SOP no se detectaron diferencias en las concentraciones de leptina entre los pacientes con o sin ciclos anovulatorios, lo que implica que el papel de la leptina en la maduración folicular está mediado por una diferencia de sensibilidad (65).

La obesidad y la resistencia a la insulina pueden no ser la causa del SOP, dado que tanto adolescentes como mujeres delgadas pueden padecer SOP. La obesidad y la resistencia a la insulina tienen más probabilidades de amplificar que de causar las características reproductivas del SOP (66). Los sensibilizadores a la insulina como la metformina, utilizada en el tratamiento del SOP, disminuyen la concentración de insulina, pero no la concentración de leptina, lo que subraya la compleja fisiopatología de este síndrome (67).

## **Reproducción**

La compleja regulación metabólica de la reproducción se centra en las neuronas Kiss1. Estas reciben los mensajes de la leptina, la ghrelina, el neuropéptido Y (NPY), la melanocortina, la insulina y el “insulin like growth factor”(17). Las mujeres con obesidad son más propensas a tener problemas de fertilidad (68). De hecho, muchos programas de fertilización excluyen a las mujeres con obesidad severa, ya que tienen una menor tasa de éxito y un mayor riesgo de complicaciones (69).

La obesidad en la adolescencia tardía y en la edad adulta temprana predice tasas de fecundidad más bajas, ya que las mujeres con obesidad entre los 17 y 24 años son menos propensas a ser madres de 1-2 niños a los 45 años (69). Las mujeres con obesidad tienen tasas de fertilidad más

bajas. Incluso en ausencia de SOP, las mujeres con un IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> tienen fases foliculares más largas, fases luteínicas más cortas y niveles más bajos de FSH, LH y progesterona (70). La insuficiencia en la función ovocitaria y la disminución de la receptividad endometrial agravan el problema de la subfertilidad (70).

## **Varones**

La mayoría de las pruebas presentadas anteriormente se aplican a niñas con obesidad. Un reciente estudio longitudinal basado en la población afirmó que un mayor IMC durante la infancia aumenta las posibilidades de experimentar un retraso de la pubertad en varones. Los niños con un aumento de la masa grasa no experimentan una pubertad a una edad más temprana al contrario de lo que ocurre en las niñas (8). El mecanismo fisiopatológico no se ha esclarecido totalmente. Los datos referentes a niveles hormonales sexuales y transición puberal en varones son escasos. Los varones prepuberales y puberales con obesidad tienen una SHBG más baja que aquellos con un peso normal, pero los niveles de testosterona no difieren. Los varones puberales con obesidad tienen una mayor proporción de estrógeno/testosterona que aquellos con un peso normal. En los varones prepuberales, las concentraciones de SHBG se correlacionan negativamente con las concentraciones de testosterona y positivamente con la proporción de estradiol/testosterona. El aumento de las concentraciones de estrógeno inhibe la secreción de GnRH, mientras que la resistencia a la leptina puede contribuir a reducir las concentraciones de gonadotropina.

En hombres con obesidad, disminuyeron los niveles de testosterona y gonadotropina y aumentaron los niveles de estrógeno (71). Como resultado del aumento de la conversión periférica, aumentaron las concentraciones de estrógenos que están relacionadas con la disfunción eréctil a través de un mayor “negative retrofeedback” del estrógeno y de un estado hipogonadotrófico subsiguiente (70). Además, se ha documentado la espermatogénesis alterada y la mala calidad y movilidad espermática en hombres con obesidad (70). Se ha visto que las concentraciones de inhibina B son más bajas en varones adultos jóvenes con obesidad que en varones de peso normal, pero esto no sucede en varones prepuberales. Una hipótesis actual es que el impacto negativo de la obesidad en la proliferación de células de Sertoli durante la (peri)pubertad puede contribuir a la disfunción reproductiva masculina en la edad adulta (72).

Varios estudios muestran claramente que los hombres con obesidad tienen un mayor riesgo de subfertilidad y subfecundidad, debido principalmente a la regulación anormal del eje HHG. El vínculo de conexión es de nuevo la leptina: la señalización de la leptina reducida conduce a la reducción de la actividad neuronal de GnRH. El aumento de la resistencia a la leptina asociada a la obesidad también da lugar a concentraciones alteradas de hormonas reproductivas y puede explicar la asociación entre el IMC, los parámetros de espermatozoides alterados y la infertilidad (73) (Fig. 3). Saber si los mecanismos identificados en los hombres adultos son aplicables a varones prepuberales y peripuberales necesita un mayor estudio.

## **Conclusiones**

La obesidad y el aumento de la adiposidad, particularmente la adiposidad central, interviene en las alteraciones de la leptina, en la secreción de la insulina y en la sensibilidad, interfiriendo así en diferentes niveles del proceso de desarrollo puberal y en la función reproductora. Los principales puntos a tener en cuenta son la HA en niñas y niños prepuberales, la tendencia a tener una telarquía, pubertad y menarquía prematuras en niñas y la progresión puberal más lenta en los varones. La obesidad aumenta el riesgo de desarrollo de SOP entre las adolescentes. Finalmente, la obesidad tiene un impacto en una serie de objetivos reproductivos, en los que se incluyen el eje HHO, la calidad del ovocito, la receptividad endometrial en las mujeres y la espermatogénesis en los hombres.

## **Bibliografía**

1. Frisch RE. The right weight, body fat, menarche and fertility. *Proc Nutr Soc.* 1994; 53:113-129.
2. Frisch RE and Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Archives of Disease in Childhood*, 1971; 46: 695-701.
3. Johnston FE, Roche AF, Schell LM, et al. Critical weight at menarche. Critique of a hypothesis. *Am J of Diseases of Children*, 1975; 129:19-23.
4. Crawford JD, C.Osler DC., Body composition at menarche: the Frisch Revelle hypothesis revisited. *Pediatrics*, 1975;56 (3):449-458..
5. Euling SY, Herman-Giddens ME, Lee PA, et al. Examination of US puberty-timing data from 1940 to 1994 for secular trends: panel findings. *Pediatrics* 2008;121(Suppl 3):S172-191.
6. Kaplowitz PB, Slora E, Wasserman RC, et al. Earlier onset of puberty in girls: Relation to increased Body Mass Index and race. *Pediatrics* 2001; 108(2) 347-353.
7. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:1035-1041.
8. Lee JM, Kaciroti N, Appugliese D et al. Body mass index and timing of pubertal initiation in boys *Arch Pediatr Adolesc Med* 2010; 164(2) 139-44
9. Burt Solorzano CM and McCurtney CR. Obesity and the pubertal transition in boys and girls *Reproduction.* 2010; 140(3): 399-410.
10. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Hormones and Behavior* 2013; 64:187-194.
11. Garcia-Mayor RV, Andrade MA, Rios M, et al. Serum leptin levels in normal children: relationship to age, gender, body mass index, pituitary-gonadal hormones and pubertal stage. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2849-2855.
12. Mantzoros CS, Flier JS & Rogol AD. A longitudinal assessment of hormonal and physical alterations during normal puberty in boys. Rising leptin levels may signal the onset of puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1066-1070.
13. Rosenbaum M, Leibel RL. Clinical review 107: role of gonadal steroids in the sexual dimorphisms in body composition and circulating concentrations of leptin. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1784-1789.
14. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110:1093-1103.



15. Quenell JH, Mulligan AC, Tups A, et al. Leptin indirectly regulates gonadotropin-releasing hormone neuronal function. *Endocrinology* 2009; 150:2805-2812.
16. Navarro VM, Ruiz-Pino F, Sanchez-Garrido MA et al. Role of neurokinin B in the control of female puberty and its modulation by metabolic status. *J of Neuroscience* 2012; 32:2388-97.
17. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al. Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiological Reviews* 2012; 92: 1235-316.
18. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY et al. Leptin's role in lipodystrophic and non lipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocrine Reviews* 2013; 34:377-412.
19. Yura S, Ogawa Y, Sagawa N, et al. Accelerated puberty and late-onset hypothalamic hypogonadism in female transgenic skinny mice overexpressing leptin. *J Clin Invest* 2000; 105:749-755.
20. Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility *Cell. Mol. Life Sci.* 2013; 70:841-862.
21. Terasawa E, Kurian JR, Keen KL, et al. Body weight impact on puberty: effects of high-calorie diet on puberty onset in female Rhesus monkeys. *Endocrinology* 2012;153: 1696-1705.
22. Tena-Sempere M. Ghrelin, the gonadal axis and the onset of puberty. *Endocr Dev.* 2013; 25: 69-82.
23. Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the "perfect storm". *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1135: 265-279.
24. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20: 237-242.
25. McCartney CR, Blank SK, Prendergast KA, et al. Obesity and sex steroid changes across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:430-6.
26. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, et al. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2007;119: e624-630.
27. DiVall SA, Radovick S. . Endocrinology of female puberty. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009; 16:1-4.
28. Bordini B, Littlejohn E, Rosenfield RL. Blunted sleep-related luteinizing hormone rise in healthy premenarcheal pubertal girls with elevated body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1168-1175.
29. de Ridder CM, Thijssen JH, Bruning PF, et al. Body fat mass, body fat distribution, and pubertal development: a longitudinal study of physical and hormonal sexual maturation of girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:442-446.

30. Yermanchenko A., Dvornyk V.. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:371583. doi: 10.1155/2014/371583. Epub 2014 Jun 23.
31. Anderson C. A., Duffy D. L., Martin N. G., and al. Estimation of variance components for age at menarche in twin families. *Behavior Genetics*, 2007; 37(5): 668-677.
32. Kaprio J, Rimpel A., Winter T., et al. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Human Biology*, 1995; 67 (5):739-753,
33. Morris D.H., Jones M.E., Schoemaker M.J., et al. Familial concordance for age at menarche: analyses from the breakthrough generations study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2011;25 (3) 306-311.
34. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. Relation of age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. *Pediatrics* 2002;110: e43.
35. Von Schnurbein J., Moss A., Nagel S.A. et al. Leptin substitution results in the induction of menstrual cycles in an adolescent with leptin deficiency and hypogonadotropic hypogonadism, *Horm Res in Paediatrics*, 2012;77(2):127-133.
36. Kaplowitz P. Pubertal development in girls: secular trends. *Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology* 2006; 18:487-491.
37. Guo X., Ji C., Earlier menarche can be an indicator of more body fat: study of sexual development and waist circumference in Chinese girls," *Biomedical and Environmental Sciences*, 2011; 24 (5):451-458.
38. Lassek W. D, Gaulin S. J. C., "Brief communication: menarche is related to fat distribution," *Am J Phys Anthropol*, 2007;133(4): 1147-1151.
39. Ong K., Emmett P., Northstone K. et al., Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol and Metab*, 2009;94(5):527-1532.
40. Castillo S. D, Nucci L.B. Age at menarche in schoolgirls with and without excess weight.. *J Pediatr (Rio J)*.2015;91:75-80.
41. Hsieh CC, Trichopoulos D, Katsouyanni K, Yuasa S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: Associations and interactions in an international case-control study. *Int J Cancer* 1990; 46(5): 796-800.
42. Cuzmar I, Cortes E, Rizo M. Age group menarche and regularity of menstrual cycles as efficiency predictors in the treatment of overweight. *Nutr Hosp*. 2015; 31:637-641.
43. l'Allemand D., Schmidt S.,Rousson V. et al. Associations between body mass, leptin, IGF-I and circulating adrenal androgens in children with obesity and premature adrenarche. *Eur J of Endocrinology* 2002; 146: 537-543

44. Reinehr T., de Sousa G., Roth CL., et al. Androgens before and after weight loss in obese children. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(10):5588-95.
45. Knudsen K.L., Blank S.K., Burt Solorzano C., et al. Hyperandrogenemia in obese peripubertal girls: correlates and potential etiological determinants. *Obesity (Silver Spring)*.2010;18:2118-24.
46. Chabra S., McCartney CR., Yoo RY. et al. Progesterone inhibition of the hypothalamic gonadotropin-releasing hormone pulse generator: evidence for varied effects in hyperandrogenemic adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2810-2815.
47. Dunkel L., Sorva R., Voutilainen R. Low levels of sex hormone-binding globulin in obese children. *J Pediatr* 1985; 107:95-97
48. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81:19-25.
49. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*.2006; 91:4237-45.
50. Mortensen M, Rosenfield RL., Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91:3786-90.
51. Vazquez MJ., Romero-Ruiz A., Tena-Sempere M. Roles of leptin in reproduction pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2015; 64: 79-91
52. Gambineri A., Pelusi C., Vicennati V. et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord*. 2002; 26: 883-896.
53. Escobar-Morreale H.F., Botella-Carretero JL., Alvarez-Blasco F. et al. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005; 90: 6364-6369.
54. Escobar-Morreale H.F, San Millan J.L. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18:266-72.
55. Burt Solorzano CM., McCartney CR., Blank SK., et al. Hyperandrogenemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG*. 2010; 117(2): 143-149.
56. Castellano JM., Bentsen AH., Sanchez-Garrido MA., et al. Early metabolic programming of puberty onset: Impact of changes in postnatal feeding and rearing conditions on the timing of puberty and development of the hypothalamic Kisspeptin system. *Endocrinology* 2011; 152:3396-408.

57. Wickenheisser JK., Nelson -DeGrave VL., McAllister JM. Human ovarian theca cells in culture. *Trends Endocrinol. Metab.* 2006;17: 65-71.
58. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Milan JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Rev.* 2005; 26: 251282.
59. Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS. Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; Jun;82(6):1687-91.
60. Kowalska I, Kinalski M, Strackowski M, et al. Insulin, leptin, IGF-I and insulin-dependent protein concentrations after insulin-sensitizing therapy in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2001;144(5):509-15
61. Chen X., Jia X., Qiao J., et al. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. *J Mol Endocrinol* 2013: R21-37.
62. Laughlin GA., Morales AJ., Yen SS. 1997 Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1692-1696.
63. Hahn S., Haselhorst U., Quadbeck B. et al. Decreased soluble leptin receptor levels in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 287-294.
64. Karamouti M, Kollia P, Kallitsaris A, et al. Modulating effect of leptin on basal and follicle stimulating hormone stimulated steroidogenesis in cultured human lutein granulosa cells. *J Endocrinol Invest* 2009; 32: 415-419.
65. Carmina E, Bucchieri S, Mansueto P, et al. Circulating levels of adipose products and differences in fat distribution in the ovulatory and anovulatory phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2009; 91: 1332-1335.
66. Walters KA., Allan CM., Handelsman DJ. Rodent models for human polycystic ovary syndrome. *Biological Reproduction* 2012;149: 1-12.
67. Tfayli H, Ulnach JW, Lee S, et al. Drospirenone/ethinyl estradiol versus rosiglitazone treatment in overweight adolescents with polycystic ovary syndrome: comparison of metabolic, hormonal, and cardiovascular risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1311-1319.
68. Brannian JD. Obesity and fertility. *S D Med* 2011;64(7):251-254.
69. Jokela M, Elovainio M, Kivimaki M. Lower fertility associated with obesity and underweight: the US National Longitudinal Survey of Youth. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(4): 886-893.
70. Klenov V.E., Jungheim E. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014, 26:455-460.
71. Hammoud AO., Meikle AW., Reis LO., et al. Obesity and male infertility: a practical approach. *Semin Reprod Med* 2012; 30:486-495.

72. Michalakis K., Mintziori G, Kaprara A. et al. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2013; 62: 457-78.

73. Landry D, Cloutier F., Martin LJ. Implications of leptin in neuroendocrine regulation of male reproduction. *Reproductive biology* 2013; 13: 1-14.

~ Sobre el autor ~

### **Elpis-Athina Vlachopapadopoulou**



Dra. Elpis-Athina Vlachopapadopoulou, recibió el título de licenciada en medicina (MD) en la Universidad de Atenas (Grecia) con la mención "magna cum laude" en 1986. Después de completar la Residencia Pediátrica en el Centro Hospitalario St. Luke's / Roosevelt del Colegio de Médicos y Cirujanos de la Universidad Columbia (1990), se especializó en Endocrinología Pediátrica en el New York Hospital-Cornell Medical Center de Nueva York (1990-94). Consiguió la certificación en Pediatría (1990) y en Endocrinología Pediátrica (1997). Regresó a Atenas (Grecia) en 1994 y actualmente trabaja en el Hospital infantil P. & A. Kyriakou, en el Dpto. de Crecimiento y Desarrollo-Endocrinología desde 1997 como Directora. Posee también certificaciones griegas en Pediatría y en Endocrinología.

La Dra. Vlachopapadopoulou es miembro de la Sociedad Endocrina desde 1994, de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (ESPE) desde 1997 y de la Sociedad Europea de Endocrinología (ESE) desde 2006. Participa activamente en congresos internacionales con más de 100 presentaciones, así como en varios simposios y congresos en Grecia. Sus principales líneas de investigación se centran en los trastornos del crecimiento, la deficiencia de la hormona del crecimiento, la pubertad precoz, la obesidad y las secuelas endocrinas de larga duración tras el tratamiento de neoplasias malignas en la infancia y el trasplante de médula ósea. Es autora de 30 publicaciones en revistas arbitradas internacionales y griegas, así como lo es también de capítulos en libros. Ha sido revisora de revistas, de congresos de la ESPE y del ECOG, así como de revistas y congresos nacionales. Es investigadora principal en tres protocolos internacionales de estudios en fase 2 y coinvestigadora en cuatro estudios internacionales de observación.

Es muy activa en el campo de la obesidad infantil. Desde 2003, ha sido miembro del European Childhood Obesity Group (ECOG) —Grupo Europeo para el Estudio de la Obesidad—. Ella sigue y ofrece un plan de tratamiento a más de 600 niños con sobrepeso u obesidad al año. Es investigadora principal del Plan Nacional de Acción Helénica para la Evaluación Prevención y Tratamiento de la Obesidad Infantil en Grecia con importantes investigaciones e intervenciones de campo en niños y adolescentes relacionadas con la obesidad en Grecia.

~ **Cómo utilizar este artículo** ~

Usted es **libre de usar, compartir y copiar este contenido** citando este artículo del siguiente modo:

*Vlachopapadopoulou E (2015). Obesidad infantil: Implicaciones en el proceso puberal. In M.L. Frelut (Ed.), The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Retrieved from [ebook.ecog-obesity.eu](http://ebook.ecog-obesity.eu)*

Asegúrese también de **dar el crédito apropiado** cuando use este contenido. Por favor, visite [ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/](http://ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/) para más información.

~ **Palabras finales** ~

Gracias por haber leído este artículo.

Si piensa que este artículo es valioso, por favor, compártalo con quien pueda estar interesado.

Visite también [ebook.ecog-obesity.eu](http://ebook.ecog-obesity.eu) para leer y descargar más artículos relacionados con la obesidad infantil.