



ORIGINAL

La correlación entre el ratio vitamina D/insulina y la pubertad precoz central en niñas y su potencial para el cribado



Jun Sun, Ya Xiao, Shu-Qin Jiang, Hong-Ru Zhang, Jin-Bo Li, Wen-Hui Shi y Wei Wang*

Departamento de Endocrinología Pediátrica y Metabolismo Genético, Tercer Hospital Afiliado de la Universidad de Zhengzhou, Zhengzhou, Provincia de Henan, China

Recibido el 26 de marzo de 2025; aceptado el 17 de julio de 2025

Disponible en Internet el 5 de septiembre de 2025

PALABRAS CLAVE

Pubertad precoz central;
Deficiencia de vitamina D;
Resistencia a la insulina;
Interacciones metabólicas;
Desarrollo gonadal

Resumen

Introducción: El diagnóstico de la pubertad precoz central (PPC) aún carece de biomarcadores efectivos, y los indicadores metabólicos individuales (como la vitamina D o la insulina) son susceptibles a la interferencia de las interacciones metabólicas. Este estudio investiga la correlación entre el ratio vitamina D/insulina (RVDI) y la PPC y evalúa el potencial del RVDI para el cribado.

Métodos: Estudio de casos y controles que incluyó a 170 niñas de seis a 10 años de edad, de las cuales 85 presentaban PPC y 85 tenían un crecimiento y desarrollo normales. Se recogieron datos sobre indicadores de crecimiento y desarrollo y de los resultados de las pruebas de laboratorio en ambos grupos. La relación entre el RVDI y la PPC/desarrollo gonadal se evaluó mediante análisis de regresión logística y lineal multivariantes. El valor diagnóstico del RVDI se evaluó mediante el análisis de curvas características operativas del receptor (ROC).

Resultados: El RVDI fue inferior en el grupo de PPC que en el grupo control (3,45 vs. 6,18). El área bajo la curva ROC (AUC) del RVDI para el diagnóstico de la PPC fue de 0,731, con una sensibilidad del 70,59% y una especificidad del 67,06%, superior a la de la vitamina D (AUC = 0,682) o la insulina (AUC = 0,690) por separado. El análisis de regresión logística/lineal multivariante reveló que, por cada aumento de una unidad en el RVDI, el riesgo de PPC disminuía 0,814 veces y el volumen uterino disminuía 233,54 mm³.

Conclusión: Al integrar las interacciones metabólicas entre la vitamina D y la insulina, el RVDI muestra una utilidad prometedora para la evaluación del riesgo de PPC. Como biomarcador potencial, puede ofrecer una utilidad clínica dual: por un lado, la detección temprana de individuos de alto riesgo antes del diagnóstico definitivo, y por otro, la orientación del manejo personalizado.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: weiwang1692023@163.com (W. Wang).

KEYWORDS

Central precocious
puberty;
Gonadal
development;
Insulin resistance;
Metabolic
interactions;
Vitamin D deficiency

The correlation between the vitamin D/insulin ratio and central precocious puberty in girls and its screening potential

Abstract

Introduction: There are still no effective biomarkers for the diagnosis of central precocious puberty (CPP), and single metabolic indicators (such as vitamin D or insulin) are susceptible to interference from metabolic interactions. We conducted a study to assess the correlation between the vitamin D/insulin ratio (VDIR) and CPP and the screening potential of the VDIR.

Methods: Case-control study in a sample of 170 girls aged 6 to 10 years, including 85 girls with CPP and 85 girls with normal growth and development. We collected data on growth and developmental indicators and laboratory test results for both groups. The association between the VDIR and CPP/gonadal development was assessed by means of multivariate logistic and linear regression analyses. The diagnostic value of VDIR was evaluated by means of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis.

Results: The VDIR in the CPP group was lower than in the control group (3.45 vs 6.18). The area under the ROC curve (AUC) of the VDIR for diagnosis of CPP was 0.731, with a sensitivity of 70.59% and a specificity of 67.06%, higher compared to vitamin D alone (AUC = 0.682) or insulin alone (AUC = 0.690). The multivariate logistic/linear regression analysis revealed that for every 1-unit increase in VDIR, there was a 0.814-fold decrease in the risk of CPP and a 233.54 mm³ decrease in uterine volume.

Conclusion: By integrating the metabolic interactions between vitamin D and insulin, VDIR shows promising value in assessing the risk of CPP. As a potential biomarker, it may offer dual clinical value by enabling early screening of high-risk individuals prior to the definitive diagnosis, as well as providing guidance for personalized interventions.

© 2025 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La patogénesis de la pubertad precoz central (PPC) implica los efectos combinados de la susceptibilidad genética, la exposición a disruptores endocrinos ambientales y los desequilibrios nutricionales/metabólicos¹. Estudios recientes han demostrado que la deficiencia de vitamina D (DVD) y la resistencia a la insulina (RI) desempeñan un papel importante en el desarrollo de la PPC^{2,3}. Sin embargo, la mayoría de los estudios existentes analizan los efectos de la vitamina D o la insulina sobre la PPC de forma aislada, pasando por alto las posibles interacciones y efectos sinérgicos entre ellas. Estudios previos han mostrado que la vitamina D puede mejorar la sensibilidad a la insulina al regular positivamente la expresión del receptor de insulina^{4,5}. La inhibición de la proteína de unión a la vitamina D (VDBP) también puede aumentar la biodisponibilidad de la vitamina D en contexto de RI⁶. Esta regulación bidireccional puede dar lugar a sesgos cuando las evaluaciones tienen en cuenta un único indicador.

Partiendo de esta base, se llevó a cabo un estudio mediante el cual se propone el uso novedoso del ratio vitamina D/insulina (RVDI) como biomarcador integrado con la finalidad de superar las limitaciones que supone el uso de un único indicador. La elección del RVDI se basa en los siguientes fundamentos teóricos: en primer lugar, los efectos sinérgicos de la vitamina D y la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos pueden influir en la velocidad del desarrollo gonadal⁷. En segundo lugar, el uso de un ratio puede minimizar el efecto de las diferencias metabólicas entre

individuos. Esto es especialmente importante en casos como el de los niños obesos, en los que la DVD y la hiperinsulinemia compensatoria pueden distorsionar los resultados, lo que conlleva un riesgo de «falsos negativos»⁸. Nuestro objetivo era que, al establecer una relación dosis-respuesta entre el RVDI y el riesgo de PPC, la ratio propuesta permitiera identificar con mayor precisión los grupos de alto riesgo.

Material y métodos

Muestra y grupos de estudio

El estudio incluyó a 170 niñas que acudieron a la Clínica de Crecimiento y Desarrollo del hospital para ser evaluadas entre junio de 2023 y diciembre de 2024. De ellas, 85 niñas con diagnóstico de PPC se seleccionaron para el grupo de casos, y 85 niñas con crecimiento y desarrollo normales se incluyeron como grupo de control. El diagnóstico de PPC en el grupo de casos se basó en el consenso de expertos sobre el diagnóstico y el tratamiento de la PPC de 2022⁹, que incluye: (1) desarrollo mamario (estadio de Tanner M2 o superior) antes de los 7,5 años o menarquia antes de los 10,0 años; (2) adelanto de la edad ósea (EO) de al menos un año con respecto a la edad cronológica (EC); (3) pico de hormona luteinizante (LH) de 5 UI/L o superior y ratio de los picos de LH y de hormona foliculoestimulante (FSH) superior a 0,6 en la prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH); (4) ecografía pélvica con aumento del volumen uterino y ovárico, con visualización de múltiples

foliculos de diámetro ≥ 4 mm en los ovarios; (5) aceleración de la velocidad de crecimiento. El grupo de control estaba compuesto por niñas en las que, tras una evaluación exhaustiva, se concluyó que el crecimiento y desarrollo eran normales. Todas las niñas de la muestra fueron evaluadas en consulta por iniciativa de sus padres, que deseaban conocer su estado de desarrollo y crecimiento. Para controlar los posibles factores de confusión, especialmente el impacto de la edad en los niveles de hormonas sexuales y el desarrollo físico, los casos y controles se emparejaron 1:1 por edad.

Los criterios de inclusión fueron: (1) niña de seis a 10 años de edad; (2) consentimiento a la realización de las pruebas serológicas, radiológicas y ecográficas necesarias. Los criterios de exclusión fueron: (1) edad inferior a seis años o superior a 10 años (para evitar los efectos de la minipubertad y el desarrollo puberal normal); (2) pubertad precoz incompleta, pubertad rápidamente progresiva, pubertad precoz periférica y pubertad precoz orgánica debida a lesiones orgánicas centrales (como telarquia precoz aislada, lesiones hipotálamicas-hipofisarias, tumores suprarrenales, tumores ováricos o ingesta de estrógenos exógenos); (3) enfermedades crónicas que afectan al metabolismo de la vitamina D o la insulina (como hipotiroidismo, diabetes, enfermedades suprarrenales, enfermedades hepáticas o renales); (4) enfermedades genéticas que afectan al metabolismo de la vitamina D o la insulina (como el síndrome de Williams, enfermedades mitocondriales); (5) tratamiento en los últimos tres meses con hormonas o fármacos que interfieren en el metabolismo de la vitamina D/insulina (como la hormona del crecimiento, la metformina o la vitamina D); (6) no realización de las pruebas pertinentes o datos faltantes.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del centro (n.º referencia 2024-119-01; 15 de abril de 2024). Como el estudio consistió en un análisis retrospectivo de datos obtenidos de historiales médicos, recogiendo exclusivamente datos clínicos y resultados de pruebas de laboratorio, sin implicar intervenciones prospectivas, datos personales identificativos o intereses comerciales, el Comité de Ética otorgó la exención del consentimiento informado.

Cálculo del tamaño muestral

El tamaño muestral se determinó con base en los datos obtenidos en un estudio piloto (AUC del RVDI = 0,70) y se calculó con el *software* PASS versión 15.0 ($\alpha = 0,05$; potencia = 0,80). El tamaño muestral mínimo resultó ser de 76 sujetos por grupo.

Recogida de datos

Todos los datos del estudio fueron extraídos retrospectivamente del sistema de historias clínicas electrónicas del hospital por los investigadores, previa aprobación del comité de ética. El desarrollo físico fue evaluado por dos endocrinólogos pediátricos, que midieron la altura (cm) y el peso (kg) con instrumentos estandarizados y calcularon el índice de masa corporal (IMC) y las puntuaciones z correspondientes. La EO se evaluó con el método de Greulich y Pyle y fue interpretada independientemente por dos radiólogos¹⁰. Dos endocrinólogos pediátricos realizaron evaluaciones independientes del desarrollo sexual utilizando

una tabla estandarizada de los estadios de Tanner. Un tercer médico, cegado, resolvió las discrepancias. Las ecografías pélvicas se realizaron con el ecógrafo GE Voluson 730 (sonda de 7,5 MHz), con medición del volumen uterino (longitud $\times$ anchura $\times$ diámetro anteroposterior $\times 0,523$), el volumen de ambos ovarios (con la fórmula del elipsoide) y el número de folículos con diámetro superior a 4 mm.

Se recogieron muestras de sangre venosa en todas las participantes tras un ayuno de ocho horas. En conformidad con las guías de práctica clínica y siguiendo las indicaciones de la ficha técnica del medicamento, la prueba de estimulación con GnRH se llevó a cabo con gonadorelina (dosis de 2,5 μ g/kg hasta una dosis máxima de 100 μ g; Maanshan Fengyuan Pharmaceutical Co., número de autorización nacional de medicamento: H10960063). Se recogieron muestras de sangre venosa a los 0 (línea de base), 30, 60 y 90 minutos tras la inyección y se midieron los niveles séricos de LH y FSH (basales y tras la estimulación) mediante inmunoanálisis por quimioluminiscencia (analizador Roche Cobas e801). Los niveles de 25(OH)D, insulina en ayunas (InsA), glucosa en ayunas (GA), estradiol (E_2) y testosterona (T) se determinaron mediante inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia (Cobas 8000, Roche). Se calcularon índices derivados: *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*¹¹ ($HOMA-IR = [GA \times InsA] / 22,5$) y *Homeostatic Model Assessment of Insulin Sensitivity*¹² ($HOMA-IS = 20 \times InsA / [GA - 3,5]$). El estado de la vitamina D se categorizó de acuerdo con las guías de consenso internacionales: niveles de 25(OH)D inferiores 30 nmol/L se interpretaron como DVD, entre 30 y 50 nmol/L como insuficiencia de vitamina D, y superiores a 50 nmol/L como suficiencia de vitamina D¹³. Los criterios diagnósticos para la RI se definieron en función de la etapa de desarrollo mamario en las niñas: HOMA-IR de 2,1 o superior para las etapas I y II de Tanner, de 3,3 o superior para las etapas III y IV de Tanner y de 2,6 o superior para la etapa V de Tanner¹⁴.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con los paquetes de *software* SPSS 26.0 y MedCalc 20.0. En el caso de las variables continuas con distribución no normal, se utilizaron la mediana y el rango intercuartílico (IQR) para la descripción de los datos y la prueba de Mann-Whitney U para comparar los grupos. En el caso de las variables categóricas, se utilizaron proporciones (porcentajes) para su descripción y la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher para su comparación. La asociación entre el RVDI y los indicadores de PPC/desarrollo gonadal se evaluó mediante análisis de regresión logística/lineal multivariante (ajustado por EC, EO, altura, peso e IMC). El rendimiento diagnóstico se evaluó mediante el análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC), calculando el área bajo la curva (AUC), los puntos de corte óptimos (método del índice de Youden máximo) y los valores predictivos. Las diferencias en las AUC se evaluaron mediante la prueba de DeLong.

Resultados

Tras obtener la aprobación del comité ético institucional, seleccionamos un total de 568 niñas en las que se realiza-

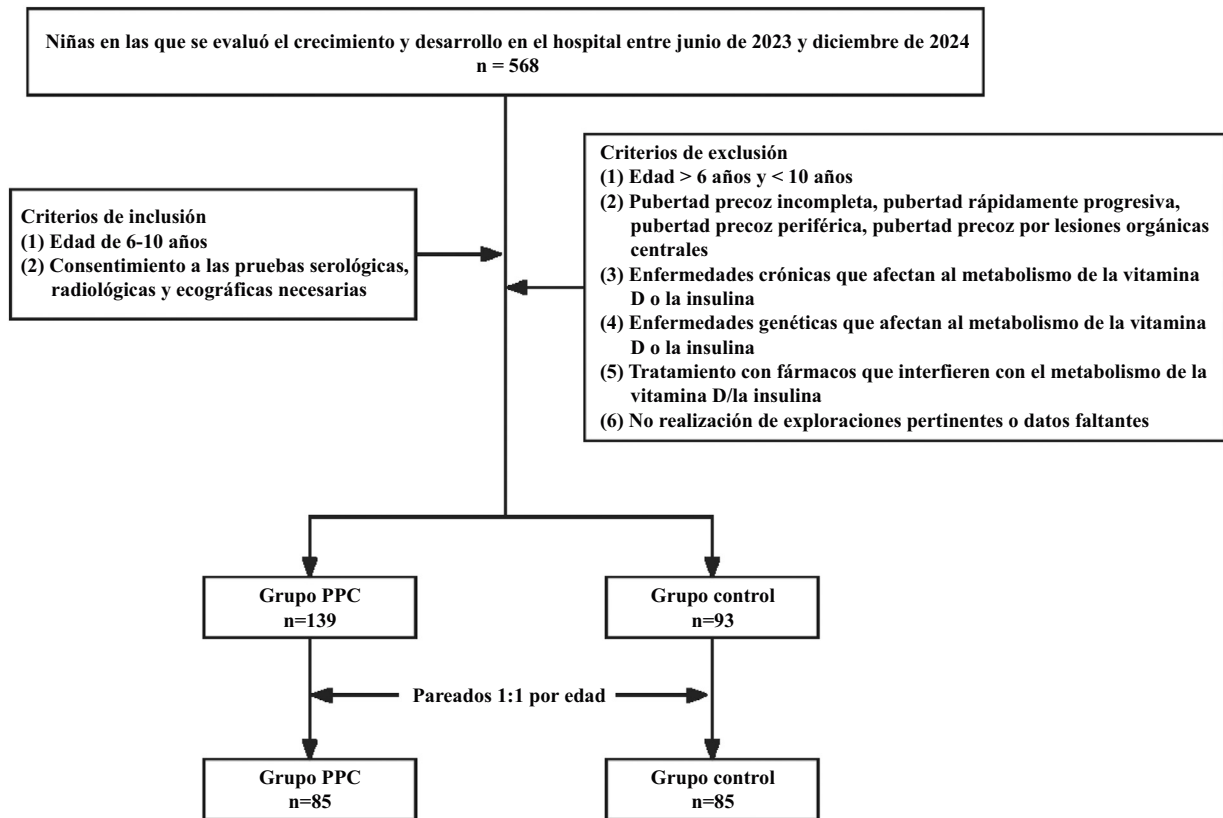


Figura 1 Diagrama de flujo de la selección de la muestra.

ron evaluaciones del crecimiento y desarrollo mediante el sistema de historias clínicas electrónicas del hospital. Aplicando los criterios de inclusión y exclusión predefinidos, quedaban 232 posibles participantes, 139 con diagnóstico de PPC y 93 con crecimiento y desarrollo normales. Tras emparejar casos y controles por edad, la muestra final incluyó a 85 niñas con PPC y 85 controles (fig. 1).

La tabla 1 presenta los indicadores del desarrollo físico y metabólico en ambos grupos. En el grupo con PPC, los indicadores del desarrollo físico (altura, peso, IMC, EO, etc.) fueron mayores en comparación con los controles. Además, el nivel de 25(OH)D fue más bajo en el grupo con PPC (40,96 vs. 51,41 nmol/L en el grupo control), en el que hubo una proporción mayor de DVD del 22,4% (en comparación con 8,2% en el grupo control). Los niveles de InsA (10,90 vs. 8,72 nmol/L) y el HOMA-IR (2,61 vs. 2,11) fueron significativamente más altos en el grupo PPC. Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en la proporción de RI (54,1% vs. 41,2%; $p=0,091$). Cabe destacar que el RVDI fue significativamente menor en el grupo con PPC (3,45 vs. 6,18).

Los niveles de hormonas sexuales y los indicadores de desarrollo gonadal fueron significativamente más altos en el grupo con PPC en comparación con el de control (tabla 2). Las niñas con PPC presentaron niveles más elevados de E_2 , T, LH basal, FSH basal y pico de LH, así como un ratio mayor de los picos LH/FSH, mientras que la diferencia en el pico de FSH no fue estadísticamente significativa. Cabe destacar que el grupo de niñas con PPC en nuestro estudio incluía dos subtipos: desarrollo de tejido mamario antes de los 7,5 años

y menarquia antes de los 10 años. En algunos casos, la LH basal ya había alcanzado los niveles puberales, lo que permitió el diagnóstico clínico de PPC sin necesidad de realizar la prueba de estimulación con GnRH. En cuanto al desarrollo gonadal, el volumen uterino y el volumen de ambos ovarios fueron significativamente mayores en el grupo con PPC en comparación con el grupo control (volumen uterino, 4125,18 vs. 1281,41; volumen ovárico: izquierdo, 2,80 vs. 2,00 y derecho, 3,11 vs. 2,00). La proporción de niñas con una línea media del endometrio no lineal fue superior en el grupo con PPC (55,3% vs. 24,7%), sin diferencias significativas en el grosor del endometrio o el número de folículos grandes (> 4 mm). En cuanto a los caracteres sexuales secundarios, en el grupo con PPC se registró una proporción significativamente mayor de desarrollo mamario en el estadio M4 de Tanner (43,5% vs. 12,9%) y de menarquia (44,7% vs. 0%).

Tras ajustar el análisis por EC, EO, altura, peso e IMC, observamos que el RVDI se asociaba de forma independiente e inversa con el riesgo de PPC (OR=0,814; IC 95%, 0,715-0,926) (tabla 3). Al analizar la asociación con los indicadores de desarrollo gonadal, observamos que por cada incremento de una unidad en el RVDI había una reducción del volumen uterino de 233,54 mm³ (IC 95%: -445,79 a -21,29). En cambio, no encontramos asociaciones significativas con la proporción de patrón no lineal de la línea media del endometrio, el grosor endometrial, el volumen ovárico medio o el número de folículos con un diámetro superior a 4 mm.

El análisis de la curva ROC (tabla 4, fig. 2) demostró que el RVDI ofrecía el mejor rendimiento diagnóstico para la predicción de la PPC, con un AUC de 0,731 (IC 95%: 0,657-0,806),

Tabla 1 Indicadores de desarrollo físico y metabólicos en casos y controles

	Grupo control (n = 85)	Grupo PPC (n = 85)	p
EC (años)	8,00 (7,00-9,00)	8,00 (7,25-9,00)	0,171
Altura (cm)	133,40 (126,50-140,80)	140,00 (131,20-146,80)	0,002
Altura (z score)	0,95 (0,46-1,70)	1,76 (1,01-2,21)	< 0,001
Peso (kg)	29,00 (25,00-37,50)	35,00 (29,01-41,90)	< 0,001
IMC (kg/m ²)	16,72 (15,00-19,51)	18,73 (16,42-20,35)	0,002
IMC (z score)	0,81 (-0,16 a 1,71)	1,61 (0,71-2,28)	0,001
EO (años)	9,00 (8,70-11,00)	11,00 (9,50-12,50)	< 0,001
EO - EC (años)	1,54 (0,81-2,34)	2,50 (2,00-3,00)	< 0,001
25 (OH)D (nmol/L)	51,41 (40,53-64,70)	40,96 (31,60-48,22)	< 0,001
Estado de vitamina D			< 0,001
Suficiencia	51,8 (44/85)	22,4 (19/85)	
Insuficiencia	40,0 (34/85)	55,2 (47/85)	
Deficiencia	8,2 (7/85)	22,4 (19/85)	
GA (mmol/L)	5,36 (5,00-5,50)	5,36 (5,11-5,60)	0,315
InsA (mUI/L)	8,72 (5,34-10,25)	10,90 (8,72-18,20)	< 0,001
HOMA-IR	2,11 (1,23-2,49)	2,61 (2,00-4,22)	< 0,001
HOMA-IS	94,98 (57,73-131,84)	115,96 (80,82-207,14)	< 0,001
Proporción de RI	41,2 (35/85)	54,1 (46/85)	0,091
RVDI	6,18 (4,15-10,99)	3,45 (1,97-6,01)	< 0,001

EC: edad cronológica; EO: edad ósea; GA: glucosa en ayunas; HOMA-IR: índice HOMA de resistencia a la insulina; HOMA-IS: índice HOMA de sensibilidad a la insulina; IMC: índice de masa corporal; InsA: insulina en ayunas; PPC: pubertad precoz central; RI: resistencia a la insulina; RVDI: ratio vitamina D/insulina.

Tabla 2 Niveles de hormonas sexuales y desarrollo gonadal en casos y controles

	Grupo control (n = 85)	Grupo con PPC (n = 85)	p
E ₂ (pmol/L)	29,90 (18,40-70,90)	131,00 (34,50-201,00)	< 0,001
T (nmol/L)	0,09 (0,09-0,10)	0,15 (0,09-0,42)	< 0,001
LH basal (UI/L)	0,21 (0,20-0,42)	1,76 (0,75-7,04)	< 0,001
FSH basal (UI/L)	2,30 (1,64-3,35)	4,69 (2,87-6,31)	< 0,001
Pico LH (UI/L)	3,92 (2,86-4,76)	9,77 (6,09-23,98)	< 0,001
Pico FSH (UI/L)	11,65 (9,04-16,75)	12,25 (9,59-16,59)	0,582
Pico LH / pico FSH	0,32 (0,24-0,48)	0,93 (0,61-2,13)	< 0,001
Estadio Tanner DM			< 0,001
M1	9,4 (8/85)	1,2 (1/85)	< 0,001
M2	57,6 (49/85)	38,8 (33/85)	< 0,001
M3	20,0 (17/85)	16,5 (14/85)	< 0,001
M4	12,9 (11/85)	43,5 (37/85)	< 0,001
Proporción de menarquia	-	44,7 (38/85)	< 0,001
Edad de menarquia (años)	-	9,00 (8,94-9,12)	< 0,001
Proporción de patrón no lineal en línea media de endometrio	24,7 (21/85)	55,3 (47/85)	< 0,001
Grosor de endometrio (mm)	3,00 (2,60-4,70)	4,49 (2,40-6,00)	0,240
Volumen uterino (mm ³)	1281,41 (768,00-2269,41)	4125,18 (2027,90-15 050,44)	< 0,001
Volumen ovárico (mm ³)			
Izquierdo	2,00 (1,39-3,12)	2,80 (2,00-3,70)	0,013
Derecho	2,00 (1,30-3,36)	3,11 (1,85-3,95)	0,015
No. folículos grandes	8,00 (5,00-11,00)	9,00 (8,00-12,00)	0,090

E₂: estradiol; DM: desarrollo mamario; FSH: hormona estimuladora de folículos; PPC: pubertad precoz central; T: testosterona.

una sensibilidad del 70,59% y una especificidad del 67,06% (índice de Youden = 0,38). Aunque la aplicación del indicador combinado (vitamina D combinada con InsA) aumentó la especificidad hasta el 78,82% y alcanzó un valor predictivo positivo del 73,53%, también redujo significativamente

la sensibilidad (58,82%). Por el contrario, la vitamina D por sí sola mostró una mayor sensibilidad (76,47%), mientras que el nivel de insulina mostró una mayor especificidad (78,82%), poniendo de manifiesto un desequilibrio entre la sensibilidad y la especificidad.

Tabla 3 Asociación del RVDI con la PPC y el desarrollo gonadal

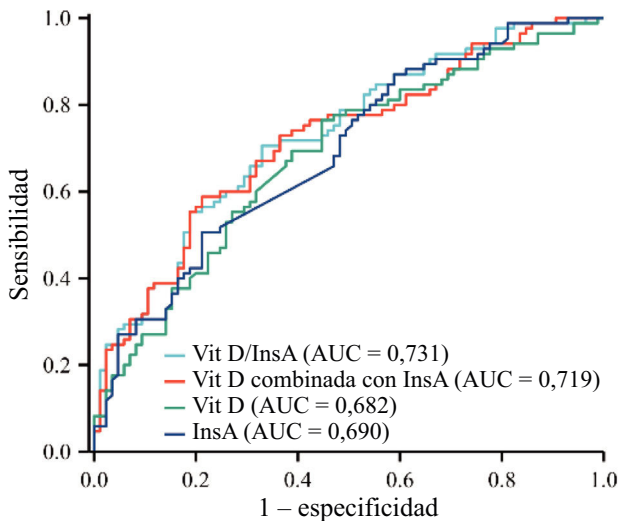
	B/ β	OR/ coeficiente de regresión B no estandarizado	IC 95%	p
PPC	-0,206	0,814	0,715-0,926	0,002
Proporción de patrón no lineal en línea media de endometrio	-0,099	0,905	0,792-1,036	0,147
Volumen uterino	-0,185	-233,54	-445,79 a -21,29	0,031
Volumen ovárico medio	-0,073	-0,022	-0,078 a 0,035	0,443
Grosor de endometrio	-0,089	-0,064	-0,238 a 0,110	0,463
No. folículos grandes	-0,130	-0,120	-0,326 a 0,086	0,252

PPC: pubertad precoz central; RVDI: ratio de vitamina D/insulina.

Tabla 4 Valor diagnóstico de la vitamina D, InsA y otros indicadores derivados relacionados para la PPC

	AUC	IC 95%	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	Índice de Youden	Valor predictivo positivo
RVDI	0,731	0,657-0,806	5,06	70,59%	67,06%	0,38	68,18%
Indicador combinado	0,719	0,643-0,796	0,53	58,82%	78,82%	0,38	73,53%
Vitamina D	0,682	0,602-0,762	48,65	76,47%	55,29%	0,32	63,11%
InsA	0,690	0,612-0,768	10,85	50,59%	78,82%	0,29	70,49%

AUC: área bajo la curva; InsA: insulina en ayunas; PPC: pubertad precoz central; RVDI: ratio de vitamina D/insulina.

**Figura 2** Curvas ROC de distintos indicadores para el diagnóstico de PPC.

Discusión

En el presente estudio de casos y controles se exploró sistemáticamente la asociación entre el RVDI y la PPC, así como el valor diagnóstico de dicha ratio. Se observó que los valores del RVDI eran significativamente menores en el grupo con PPC en comparación con los controles sanos, con un AUC diagnóstico de 0,731 (sensibilidad, 70,59%; especificidad, 67,06%), superior a las de la vitamina D o la InsA por separado. El análisis de regresión logística multivariante confirmó que el RVDI estaba asociado de forma independiente e inversa con el riesgo de PPC. Estos hallazgos sugieren que, al integrar las interacciones metabólicas

entre la vitamina D y la insulina, el RVDI podría utilizarse como un posible biomarcador de la PPC.

En los últimos años, múltiples estudios han sugerido una estrecha relación entre el DVD, la RI y la aparición de la PPC^{15,16}. Niveles reducidos de vitamina D pueden regular positivamente la expresión de la leptina, activando el eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HPG) y acelerando el inicio de la pubertad^{17,18}. A su vez, la insulina puede estimular la síntesis y liberación de GnRH en las neuronas hipotálamicas y aumentar la sensibilidad de las células de la granulosa a las gonadotropinas, promoviendo aún más el desarrollo gonadal^{19,20}. Nuestro estudio encontró una proporción de DVD significativamente mayor en el grupo con PPC en comparación con el grupo control, con elevación de la InsA y RI concurrentes. Esto sugiere que el desequilibrio entre la vitamina D y la insulina puede ser un mecanismo clave que promueve la PPC. Más concretamente, la DVD agrava la RI al regular negativamente la expresión del receptor de insulina, mientras que la RI inhibe la VDBP, lo que conduce a un aumento transitorio de la vitamina D libre activa, pero también acelera su eliminación renal^{5,6,21}. Esto acaba produciendo un círculo vicioso de DVD y RI. La DVD y la RI activan sinérgicamente el eje HPG y la función ovárica, contribuyendo de forma conjunta al avance anormal de la pubertad. Por lo tanto, basándonos en el mecanismo regulador bidireccional de la vitamina D y la insulina, y teniendo en cuenta que las interacciones metabólicas pueden afectar fácilmente a un indicador aislado, proponemos el RVDI como un marcador integrado que refleja su desequilibrio sinérgico.

Aunque existe una correlación entre el RVDI y la pubertad precoz, cabe señalar que, en general, el peso corporal y el IMC eran mayores en las niñas con PPC. La obesidad está ampliamente reconocida como un factor de riesgo independiente para el inicio precoz de la pubertad²². Los niños

obesos también suelen presentar alteraciones metabólicas, como la RI y la DVD, que pueden actuar como factores de confusión subyacentes a la asociación entre el RVDI y la pubertad precoz^{23,24}. En el presente estudio, en el análisis de regresión ajustado por distintas variables de confusión, incluyendo el IMC, el RVDI continuó siendo un factor de riesgo independiente para la PPC. Esto sugiere que la asociación puede no estar determinada exclusivamente por la obesidad, y que el hecho de que el RVDI sea un cociente puede ayudar a compensar las diferencias interpersonales en el metabolismo basal (p. ej., el IMC y las fluctuaciones hormonales prepuberales). Sin embargo, el IMC también podría influir indirectamente en el RVDI al alterar los niveles de los sustratos de la insulina y la vitamina D, lo que justifica una investigación más profunda de los mecanismos subyacentes a su asociación.

En lo tocante al desarrollo gonadal, la correlación negativa entre el RVDI y el volumen uterino sugiere que el desequilibrio metabólico puede afectar directamente a la maduración gonadal. En el grupo con PPC, el ratio de los picos de LH y FSH estaba elevado y los niveles de hormonas sexuales como el E₂ y la T aumentaron significativamente, lo que indica una sobreactivación del eje HPG. Aunque el RVDI no se asoció significativamente con el volumen ovárico ni con el grosor del endometrio, su asociación con el volumen uterino podría reflejar la interacción entre las señales metabólicas (p. ej., las vías del IGF-1R mediadas por la insulina en el ovario) y la síntesis local de hormonas sexuales²⁵⁻²⁸. Estudios previos han demostrado que los niveles reducidos de vitamina D pueden contribuir a un aumento aún mayor del volumen uterino en niñas con PPC al afectar los niveles circulantes de E₂²⁹. De manera similar, estudios en modelos animales han demostrado que la señalización de la insulina es crucial para el desarrollo de los folículos preovulatorios y la proliferación endometrial³⁰. El efecto sinérgico del desequilibrio entre la vitamina D y la insulina puede acelerar el desarrollo gonadal, pero es necesario seguir investigando los mecanismos específicos que subyacen a este fenómeno.

Los resultados de nuestro estudio sugieren que el RVDI puede tener un valor traslacional significativo para la detección de la PPC en la práctica clínica. Con una AUC elevada y un equilibrio mejor entre la sensibilidad y la especificidad, su desempeño es significativamente superior al de los indicadores únicos, por lo que podría servir como herramienta auxiliar para la detección de la PPC. Basándonos en el valor de corte obtenido, recomendamos integrar el RVDI en los chequeos pediátricos rutinarios para facilitar la detección precoz en niños con sospecha de PPC (p. ej., con desarrollo mamario precoz o EO avanzada). En pacientes con resultados positivos, el siguiente paso en la evaluación sería la ecografía pélvica. El RVDI es una herramienta clínica prometedora para el cribado de individuos que pueden tener un riesgo elevado y ofrece un marcador metabólico más completo para determinar si se necesita la prueba de estimulación con GnRH. Esto puede ayudar a optimizar el uso de recursos y reducir el número de exploraciones innecesarias. Dado que algunos pacientes con PPC ya alcanzan el umbral diagnóstico por sus niveles basales de LH, no recomendamos el uso del RVDI como sustituto de la prueba de estimulación, sino como herramienta preliminar de evaluación o estratificación del riesgo. En el caso de los grupos de alto riesgo (p. ej., con antecedentes familiares o con pubertad precoz

rápidamente progresiva), la prueba combinada de vitamina D e InsA puede aumentar la especificidad hasta el 78,82%, lo que puede orientar la toma de decisiones clínica para reducir los falsos positivos.

No obstante, este estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, la muestra se limitó a una cohorte de niñas en un único centro, por lo que es necesario realizar estudios adicionales para poder generalizar sus resultados a los varones o a otros grupos étnicos. En segundo lugar, su diseño transversal impide establecer causalidad o la secuencia temporal en la relación entre el RVDI y la PPC. Además, la sensibilidad y la especificidad del RVDI siguen estando por debajo del umbral ideal (> 80% en ambos casos). Son necesarios estudios multicéntricos prospectivos para perfeccionar la traslación clínica, establecer un modelo de monitorización dinámica basado en el RVDI y explorar los mecanismos específicos con los que el RVDI modula el eje HPG mediante distintas técnicas.

Conclusión

El presente estudio, que combina los mecanismos patológicos duales de la DVD y la RI, demuestra el impacto potencial de la interacción entre la vitamina D y la insulina en la PPC. Ofrece una herramienta más completa para el cribado y la evaluación del riesgo en la práctica clínica, así como una base teórica para el desarrollo de planes de tratamiento personalizados (como la suplementación con vitamina D combinada con la regulación de la sensibilidad a la insulina).

Puntos clave

1. El círculo vicioso de «DVD y empeoramiento de la RI» puede ser un mecanismo clave que promueve la PPC.
2. La RVDI, como indicador integrado que refleja el efecto sinérgico de su desequilibrio, puede superar con eficacia las limitaciones del uso de un único indicador.
3. La RVDI es un factor de riesgo independiente para la PPC y está estrechamente relacionado con el aumento del volumen uterino.
4. El rendimiento diagnóstico del RVDI para la PPC es superior al de cualquiera de estos marcadores utilizados individualmente o su mera combinación.

Financiación

Los autores declaran que no han recibido fondos, subvenciones ni ningún otro tipo de apoyo durante la preparación de este manuscrito.

Aspectos éticos

Estudio retrospectivo monocéntrico de casos y controles aprobado por el Comité de Ética del Tercer Hospital Afiliado

de la Universidad de Zhengzhou (n.º de referencia: 2024-119-01) y se adhirió a los principios de la Declaración de Helsinki.

Autoría

Jun Sun y Hong-Ru Zhang escribieron el manuscrito. Wen-Hui Shi y Jin-Bo Li llevaron a cabo la búsqueda bibliográfica, Jun Sun y Shu-Qin Jiang contribuyeron al diseño del estudio, Ya Xiao y Wei Wang participaron en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes.

Consentimiento informado

El estudio consistió en un análisis retrospectivo de datos obtenidos de los historiales médicos de los pacientes incluidos en la muestra y otros datos relacionados, y no implicó ningún tipo de intervención terapéutica prospectiva. No afectó a la privacidad personal de las participantes ni implicó ningún interés comercial, por lo que recibió una exención del consentimiento informado por parte del comité de ética.

Disponibilidad de los datos

Los datos en los que se cimentan los resultados presentados pueden obtenerse a través del autor, pero su disponibilidad es limitada. El autor puede proporcionar datos tras recibir una petición apropiada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés económico o de otra índole.

Declaración de uso de *software*

La [figura 2](#) del presente artículo se generó mediante el *software* Xiantao Academic (<https://www.xiantaozi.com>).

Bibliografía

1. Brito VN, Canton APM, Seraphim CE, Abreu AP, Macedo DB, Mendonca BB, et al. The Congenital and Acquired Mechanisms Implicated in the Etiology of Central Precocious Puberty. *Endocr Rev*. 2023;44:193–221.
2. Gan DM, Fang J, Zhang PP, Zhao YD, Xu YN. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of idiopathic central precocious puberty in girls. *Clinics (Sao Paulo)*. 2023;78:100244.
3. Zhang HR, Xiao Y, Jiang SQ, Sun J, Shi WH, Li JB, et al. Diagnostic value of fasting insulin and insulin-like growth factor-1 levels in girls with central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2025;38:240–7.
4. Rasouli N, Brodsky IG, Chatterjee R, Kim SH, Pratley RE, Staten MA, et al. Effects of Vitamin D Supplementation on Insulin Sensitivity and Secretion in Prediabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107:230–40.
5. Argano C, Mirarchi L, Amodeo S, Orlando V, Torres A, Corrao S. The Role of Vitamin D and Its Molecular Bases in Insulin Resistance, Diabetes Metabolic Syndrome, and Cardiovascular Disease: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2023;24:15485.
6. Setayesh L, Casazza K, Moradi N, Mehranfar S, Yarzadeh H, Amini A, et al. Association of vitamin D-binding protein and vitamin D(3) with insulin and homeostatic model assessment (HOMA-IR) in overweight and obese females. *BMC Res Notes*. 2021;14:193.
7. Kamińska K, Wiercigroch E, Małek K, Grzesiak M. Biomolecular composition of porcine ovarian follicles following in vitro treatment of vitamin D(3) and insulin alone or in combination. *Reprod Biol*. 2023;23:100818.
8. Corsello A, Macchi M, D'Oria V, Pigazzi C, Alberti I, Treglia G, et al. Effects of vitamin D supplementation in obese and overweight children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2023;192:106793.
9. [Expert consensus on the diagnosis and treatment of central precocious puberty (2022)]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2023;61:16–22.
10. Sariyilmaz K, Abali S, Ziroglu N, Cingoz T, Ozkunt O, Abali ZY, et al. Interdisciplinary and intraobserver reliability of the Greulich-Pyle method among Turkish children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2023;36:1181–5.
11. Tekoh BN, Mbono-Samba EAE, Etoa-Etoga MC, Eko MA, Amazia F, Agoons BB, et al. Correlation between insulin-based and C-peptide based homeostatic model assessment of insulin resistance in adults without diabetes in a sub-Saharan African setting: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2022;15:322.
12. Li F, Chen S, Qiu X, Wu J, Tan M, Wang M. Serum Uric Acid Levels and Metabolic Indices in an Obese Population: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:627–35.
13. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *Horm Res Paediatr*. 2016;85:83–106.
14. Correa-Burrows P, Matamoros M, de Toro V, Zepeda D, Arriaza M, Burrows R. A Single-Point Insulin Sensitivity Estimator (SPISE) of 5.4 is a good predictor of both metabolic syndrome and insulin resistance in adolescents with obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1078949.
15. Wu C, Zhang X, Yan F, Cui Y, Song Y, Yan S, et al. Does vitamin D have a potential role in precocious puberty? A meta-analysis. *Food Funct*. 2023;14:5301–10.
16. Shi L, Jiang Z, Zhang L. Childhood obesity and central precocious puberty. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1056871.
17. Dong Y, Dai L, Dong Y, Wang N, Zhang J, Liu C, et al. Analysis of risk factors of precocious puberty in children. *BMC Pediatr*. 2023;23:456.
18. Khwanchuea R, Punsawad C. Associations Between Body Composition Leptin, and Vitamin D Varied by the Body Fat Percentage in Adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:876231.
19. Evans MC, Hill JW, Anderson GM. Role of insulin in the neuroendocrine control of reproduction. *J Neuroendocrinol*. 2021;33:e12930.
20. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16:9.
21. Shankar AS, van den Berg SAA, Tejeda Mora H, Du Z, Lin H, Korevaar SS, et al. Vitamin D metabolism in human kidney organoids. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;37:190–3.
22. Liu G, Guo J, Zhang X, Lu Y, Miao J, Xue H. Obesity is a risk factor for central precocious puberty: a case-control study. *BMC Pediatr*. 2021;21:509.
23. Fiamenghi VI, Mello ED. Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*. 2021;97:273–9.
24. Gasmi A, Noor S, Menzel A, Doşa A, Pivina L, Bjørklund G. Obesity and Insulin Resistance: Associations with Chronic Inflammation, Genetic and Epigenetic Factors. *Curr Med Chem*. 2021;28:800–26.

25. Šišljagić D, Blažetić S, Heffer M, Vranješ Delač M, Muller A. The Interplay of Uterine Health and Obesity: A Comprehensive Review. *Biomedicines*. 2024;12:2801.
26. Chen M, Li J, Zhang B, Zeng X, Zeng X, Cai S, et al. Uterine Insulin Sensitivity Defects Induced Embryo Implantation Loss Associated with Mitochondrial Dysfunction-Triggered Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:6655685.
27. Zhang HR, Xiao Y, Jiang SQ, Sun J, Shi WH, Li JB, et al. [Association between insulin resistance and uterine volume in girls with idiopathic central precocious puberty]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2025;27:404–9.
28. Lindsay Mart F, Gutmark-Little I, Streich-Tilles T, Trout AT, Khoury J, Bowers K, et al. Current Recommended Estrogen Dosing for Pubertal Induction in Turner Syndrome Results in Normal Uterine Growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;109:e1040–7.
29. Sun J, Wang W, Xiao Y, Cao NN, Wang YF, Zhang HR, et al. Correlation between serum vitamin D level and uterine volume in girls with idiopathic central precocious puberty. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2024;37:144–9.
30. Sekulovski N, Whorton AE, Shi M, Hayashi K, MacLean JA 2nd. Insulin signaling is an essential regulator of endometrial proliferation and implantation in mice. *FASEB J*. 2021;35:e21440.