

ORIGINAL

Estudio de la asociación de adrenergia prematura idiopática con la presencia de alteraciones metabólicas y con antecedente de pequeño para edad gestacional



Francisco Javier Mejorado Molano^a, Laura Andrés Zallo^b, Marta Fornos Rodríguez^b, Pilar Pérez Segura^{a,c}, Teresa Gavela Pérez^{a,c,d}, María Luisa Sanz Calvo^e y Leandro Soriano Guillén^{a,c,d,*}

^a Servicio de Pediatría, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^b Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^c Unidad de Endocrinología Infantil, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^d Laboratorio de Lípidos, Instituto de Investigación Sanitaria Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

^e Centro de Salud Palma Norte, Madrid, España

Recibido el 7 de septiembre de 2016; aceptado el 3 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 10 de noviembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Adrenergia prematura idiopática;
Sobrepeso;
Obesidad y pequeño para edad gestacional

Resumen

Introducción: Hasta la fecha hay datos contradictorios sobre la relación entre adrenergia prematura idiopática (API) y el antecedente de pequeño para edad gestacional así como con la presencia de obesidad y otras alteraciones metabólicas. Es nuestra intención estudiar esa posible asociación en una cohorte de niñas con API de nuestro hospital.

Pacientes y métodos: Estudio descriptivo transversal que incluyó a niñas diagnosticadas de API en el servicio de Pediatría de la Fundación Jiménez Díaz entre enero de 2007 y mayo de 2015. Se recogieron datos sobre antecedentes familiares, antecedentes personales que incluían datos perinatales así como datos antropométricos y datos bioquímicos al diagnóstico.

Resultados: Del total de 76 niñas con API, un 2,7% presentaba antecedente de pequeño para edad gestacional. Utilizando la clasificación del índice de masa corporal según criterios modificados de OMS 2007/Cole 2000, un 11,8% tenían sobrepeso y un 11,8% obesidad al diagnóstico. Según los criterios del Ministerio de Sanidad, un 6,6% presentaban sobrepeso y un 18,4% obesidad. Un 21,2% evidenciaron insulinoresistencia y un 13,95% presentaban dislipidemia. Ninguna

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: leansor4@hotmail.com, leandro.soriano@uam.es (L. Soriano Guillén).

de las pacientes cumplía criterios de hipertensión arterial. En el análisis comparativo entre niñas con API que presentaban normopeso frente a las que tenían sobrepeso y obesidad, las segundas presentaban niveles significativamente más elevados de triglicéridos e insulina y más bajos de colesterol HDL.

Conclusiones: Las niñas con API estudiadas no presentan mayor porcentaje de pequeño para edad gestacional que la población general. La prevalencia de sobrepeso y obesidad entre las niñas con API no es superior a la de la población de su entorno.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Idiopathic premature adrenarche;
Overweight;
Obesity and small for gestational age

The relationship between metabolic disorders and small for gestational age with idiopathic premature adrenarche

Abstract

Background: There is still controversy on the relationship between idiopathic premature adrenarche (IPA) and a history of small for gestational age, as well as the concomitant presence of obesity and other metabolic disturbances. An attempt is made to study these potential associations in a cohort of girls with IPA from our hospital.

Patients and methods: A descriptive cross-sectional study was conducted that included girls with a diagnosis of IPA from the Paediatric Department of the *Fundación Jiménez Díaz* (Madrid, Spain) between January 2007 and May 2015. A record was made of family and personal history with perinatal data, as well as anthropometric data and biochemical values at the time of diagnosis.

Results: Out of a total of 76 girls with IPA, 2.7% had a history of small for gestational age. When body mass index was analysed according to modified criteria of WHO 2007/Cole 2000, 11.8% were overweight, and 11.8% were obese at diagnosis. Using the criteria set by the Spanish Ministry of Health, 6.6% were overweight and 18.4% obese, with 21.2% of the girls being insulin resistance, and 13.95% having dyslipidaemia. None of them had hypertension. From a comparative analysis between normal and overweight and obesity IPA girls, the latter had significantly higher levels of triglycerides and insulin, a higher HOMA index, and lower levels of HDL cholesterol.

Conclusions: IPA girls included in the study do not have a higher prevalence of small for gestational age compared to the general population. Prevalence of overweight and obesity in girls with IPA is not higher than the prevalence in the normal population.

© 2016 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La adrenarquia prematura se define como la aparición de vello púbico y/o vello axilar y/o incremento del olor corporal de origen apocrino antes de los 8 años en niñas y de los 9 años en niños. Una vez excluidas otras causas de exceso de producción de andrógenos tales como tumores adrenales o gonadales, hiperplasia adrenal congénita de presentación tardía o administración exógena de andrógenos¹, hablamos de adrenarquia prematura idiopática (API). Por tanto, se trata de un diagnóstico de exclusión^{1,2}.

Se desconoce exactamente la prevalencia de API en la población general³ pero constituye un motivo de consulta relativamente frecuente, con una ratio mujer:varón alrededor de 9:1⁴.

Hasta la fecha, se han estudiado posibles relaciones entre API y antecedente de pequeño para la edad gestacional (PEG) así como con la presencia de obesidad y distintas alteraciones metabólicas¹. Una explicación fisiológica que trata de justificar la relación entre PEG y API es que la malnutrición en la etapa prenatal condicionaría una serie de cambios

epigenéticos que alterarían la funcionalidad de la glándula adrenal tras el nacimiento. A este hecho habría que sumar la potencial influencia de la velocidad de recuperación de peso y talla en la etapa posnatal^{2,5}. Esta teoría ha sido evaluada en estudios desarrollados en cohortes catalanas de niñas con alteraciones metabólicas, antecedente de PEG y exceso de niveles de andrógenos en la infancia⁶⁻⁹. Otros estudios también han relacionado valores aumentados de DHEA-S en sangre durante la infancia y adolescencia en niñas con antecedente de PEG¹. No obstante, no hay evidencias concluyentes sobre que el antecedente de PEG pueda predisponer directamente a desarrollar API. Esto podría deberse a que los estudios se han diseñado en poblaciones diferentes, con distintos tamaños muestrales y con distintos criterios de definición de PEG^{2,10}.

La posible relación entre alteraciones metabólicas, hipertensión arterial y API todavía no se ha estudiado con detalle. La API es debida a un exceso de precursores de andrógenos adrenales, principalmente DHEA-S. Así pues, hay estudios que relacionan la aparición de resistencia a insulina en pacientes con elevadas concentraciones de DHEA-S¹¹. De

hecho, la presencia de resistencia a insulina es un hallazgo constante en los estudios de niñas con API, pero hay cierta controversia en cuanto a la asociación con dislipidemia y el aumento de la tensión arterial (TA)².

También existe cierto debate sobre la relación entre la presencia de obesidad en paralelo a API. Así por ejemplo, hay estudios que describen una asociación entre la obesidad y altas concentraciones de DHEA-S en sangre o en orina. Por otra parte, parece que la obesidad y el sobrepeso son más comunes en población con API que en la población general. No obstante, también hay trabajos en los que no se encuentran estas asociaciones^{1,2,10}.

Para algunos autores, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) pudiera tener un origen prenatal pero que se manifiesta a partir de la adolescencia^{2,12}. De esta forma, una cohorte de niñas catalanas con el antecedente de PEG y API progresa en un 45% a SOP en etapas posteriores¹³.

Atendiendo a la disparidad de investigaciones relativas a la asociación entre API y antecedente de PEG y trastornos metabólicos, se considera importante analizar una muestra formada por niñas que cumplen criterios de API. De esta forma, se hipotetiza que las niñas con API presentarían mayor prevalencia de antecedente de PEG que la población normal y, a su vez, mayor probabilidad de sobrepeso u obesidad y alteraciones metabólicas. Para ello, se plantean los siguientes objetivos: a) estudiar la asociación de API con el antecedente de PEG; b) analizar la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niñas con API; c) determinar la prevalencia de hipertensión arterial, alteraciones lipídicas y del metabolismo hidrocarbonado en niñas con API.

Pacientes y métodos

Tipo de estudio

Estudio descriptivo transversal.

Lugar

Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Cálculo del tamaño muestral

Teniendo en cuenta que la prevalencia de PEG entre la población general se estima entre un 3-5%¹⁴, para obtener una diferencia de al menos un 10% de prevalencia entre la población general y las niñas con API resultó necesario incluir un mínimo de 53 niñas con criterios diagnósticos de API en la cohorte a estudio, con un nivel α de significación del 0,05 y un poder estadístico β de un 80%.

Criterios de inclusión

Niñas que no tenían ninguna enfermedad crónica ni recibían terapia crónica y cumplían criterios diagnósticos de API:

- Aparición de vello púbico y/o vello axilar y/o incremento del olor corporal apocrino antes de los 8 años.
- Ausencia de telarquia.

- Test de ACTH normal (para descartar la presencia de hiperplasia adrenal congénita de presentación tardía).
- Ausencia de tumor ovárico o adrenal (ecografía abdominal pélvica normal, andrógenos dentro del rango de la normalidad).

Recogida de datos

Se revisaron las historias clínicas de pacientes que acudieron a consulta de Pediatría del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz entre enero de 2007 y mayo de 2015 con un diagnóstico de sospecha de API, sin introducir, modificar, o suprimir dato alguno en los sistemas de información y sin que la realización del proyecto supusiera contacto directo con los pacientes para obtener información. El proyecto fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

Variables recogidas

- *Antecedentes familiares*: talla de ambos progenitores (cm), edad de la menarquia en la madre (años), antecedente familiar de SOP, antecedente familiar de hiperandrogenismo (considerado positivo tanto si se especifica «antecedente de hiperandrogenismo» como si se cuenta «antecedentes de mujeres con exceso de vello corporal de distribución típicamente masculina») y antecedentes de problemas de fertilidad entre mujeres (considerado positivo si se especifica tanto «esterilidad» o «infertilidad» como si se contaba que existía dificultad para quedarse embarazada).
- *Antecedentes personales*: raza, país de nacimiento, embarazo, edad gestacional (semanas), tipo de parto (eutócico, cesárea o instrumental), peso de recién nacido (PRN en gramos), longitud de recién nacido (en cm). Se calculó el Z-score para PRN y la longitud de recién nacido según las tablas de referencia de población española¹⁵ (tabla 1).

Tabla 1 Datos perinatales de las pacientes con API

Variable	Media (IC 95%)	
Edad gestacional	39,2 (38,86-39,53)	
Peso de recién nacido (g)	3.100 (630) ^a	
Z-score del peso de recién nacido	0,01 (-0,26-0,28)	
Longitud de recién nacido (cm)	49,74 (49,23-50,24)	
Z-score de longitud de recién nacido	0,21 (-0,08-0,50)	
Prevalencia	Tipo de parto	Frecuencia
	Eutócico	46/76
	Cesárea	20/76
	Instrumentado	10/76
Pequeño para edad gestacional	2/76 (2,72%)	

API: adrenarquia prematura idiopática; IC 95%: 95% de intervalo de confianza.

^a Datos de mediana e intercuartil.

- *Datos demográficos, antropométricos y de TA al diagnóstico:* edad cronológica (edad decimal), edad de inicio de los síntomas de API (edad decimal), talla (cm), peso (kg), índice de masa corporal (IMC), TA (mm Hg), estadio puberal (según criterios de Tanner), edad ósea (mediante método de Greulich y Pyle). Se calculó el Z-score para el peso y la talla según las tablas de referencia españolas¹⁶. Por otra parte, se calculó el Z-score para TA según tablas de panel de expertos¹⁷.
- *Variables bioquímicas (tras 12 h de ayuno al diagnóstico):* glucosa (mg/dl), insulina basal (μ UI/ml), HbA1C (%), colesterol total (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), colesterol HDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), transaminasas (UI/l), androstendiona (ng/ml), testosterona (ng/ml) y DHEA-S (μ g/dl), 17-OH-progesterona basal y pico a los 30 y 60 min tras estímulo con test de ACTH de 250 μ g (ng/ml).
- *Criterios de PEG:* longitud de recién nacido y/o PRN < -2 SDS (Z-score)¹⁵.
- *Criterios de sobrepeso y obesidad:*
 - Criterios del Ministerio de Sanidad 2006 utilizando tablas de IMC de estudio español de 1988¹⁶: a) normalidad: IMC entre p3 y p90; b) sobrepeso: IMC entre p90 y p97; c) obesidad: IMC > p97.
 - Criterios modificados de Cole et al. 2000¹⁸ y de la OMS 2007 utilizando tablas de IMC de estudio transversal español publicado en 2008¹⁹: a) normalidad: IMC entre p3 y p85; b) sobrepeso: IMC entre p85 y p95; c) obesidad: IMC > p95.
- *Criterios de alteración del metabolismo de lípidos:* se calculó el Z-score para el colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos según tablas de referencia²⁰. Así, se consideró hipertrigliceridemia si los niveles de triglicéridos estaban por encima del p95 y HDL anormalmente disminuido si se encontraba por debajo del p5.
- *Criterios de insulinoresistencia:* se calculó el índice HOMA según la fórmula [(glucosa (mmol/l) \times insulina basal (μ UI/l)]/22,5. Se consideró insulinoresistencia si insulina basal > 15 μ UI/ml y/u HOMA > 3,5²¹.
- *Criterios de hipertensión arterial:* se consideró hipertensión arterial si TA sistólica (TAS) y/o TA diastólica (TAD) > p95 para edad, sexo y talla¹⁷.

Análisis estadístico

Se utilizó el sistema SPSS versión 19.0 para construir una base de datos con todas las variables recogidas. A continuación se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas, calculando la media y expresando los resultados con un 95% de intervalo de confianza. Seguidamente, se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov para verificar que las variables seguían una distribución normal. Después de ello, en aquellas variables que no seguían una distribución normal, pero cuyo histograma mostraba una distribución muy similar a la campana de Gauss, se aceptó usar los datos de media y de intervalos de confianza en el análisis descriptivo. Sin embargo, en las variables que no presentaban una distribución normal y cuyo histograma mostraba una distribución claramente asimétrica, se decidió que era más válido utilizar los datos de mediana y de amplitud intercuartílica. En relación con las variables

cuantitativas, se realizó un análisis descriptivo para calcular las prevalencias.

Se aplicó un análisis bivalente mediante la *T de Student*, dividiendo la muestra en 2 grupos de comparación: pacientes con normopeso o pacientes con exceso de peso, incluyendo tanto sobrepeso (IMC entre p90 y p97) como obesidad (IMC > p97) según tablas de referencia española¹⁶. Por otro lado, se comparó los resultados de prevalencia de sobrepeso y obesidad obtenidos con los resultados mostrados por la última versión del estudio ALADINO realizada en el año 2013²².

Resultados

De un total de 80 niñas que acudieron a consulta por adrenarquia prematura, 3 presentaron test de ACTH sugerente de hiperplasia suprarrenal congénita, motivo por el que no fueron incluidas en el estudio. Con posterioridad, se confirmó mediante estudio genético que las 3 pacientes presentaban alteraciones del gen 21-hidroxilasa causantes de hiperplasia suprarrenal congénita de presentación tardía. Otra niña tampoco fue incluida porque presentaba sospecha de adrenarquia prematura pero no se habían recogido suficientes datos para establecer un diagnóstico definitivo de API.

Así pues, la muestra final la formaban un total de 76 niñas. De todas ellas, 74 habían nacido en España, una en Brasil y una en Bulgaria. En cuanto a la raza, 69 de ellas (90,7%) eran de raza caucásica, 5 de raza latina, una africana y una paciente de raza india. Las pacientes de la muestra presentaban una media de edad cronológica de 7,59 años (7,31-7,87).

La media de la talla materna fue 162,94 cm (161,51-164,36) y su Z-score 0,29 (0,05-0,54); la media de la talla paterna fue 175,85 cm (173,99-177,70) y su Z-score 0,15 (-0,16-0,45); la media de la talla genética fue 163,04 cm (161,67-164,41) y un Z-score 0,28 (0,04-0,52).

En cuanto a la menarquia materna, la media era de 12,2 años (11,86-12,54). Un 27,3% tenían antecedente familiar de SOP, un 37,5% de hiperandrogenismo y un 16,7% problemas de fertilidad.

Solo 2 niñas habían tenido el antecedente de PEG, lo que suponía una prevalencia del 2,7% (tabla 1).

Ninguna de las niñas cumplía criterios de hipertensión arterial. El 21,2% presentaban insulinoresistencia. De las pacientes en las que se disponía de perfil lipídico, un 13,95% cumplían criterios de hipertrigliceridemia y/o descenso de colesterol HDL por debajo del percentil 5 (tabla 2).

Se objetivaron diferencias significativas para triglicéridos, el Z-score de los triglicéridos, colesterol HDL, el Z-score del colesterol HDL, índice HOMA y para la insulina dentro del grupo compuesto por niñas con sobrepeso y obesidad (tabla 3).

Utilizando la clasificación del IMC según los criterios modificados de OMS 2007/Cole 2000 se obtuvo una prevalencia de un 11,8% de sobrepeso y un 11,8% de obesidad, es decir, un exceso de peso de un 23,6%. Manejando los criterios de IMC del Ministerio de Sanidad¹⁶ se obtuvo una prevalencia de un 6,6% de sobrepeso y un 18,4% de obesidad (exceso de peso de 25%) (fig. 1).

Tabla 2 Datos antropométricos y bioquímicos al diagnóstico

Variable	Media (IC 95%)	Variable	Media (IC 95%)
Edad decimal (años)	7,59 (7,32-7,87)	Cintura (cm)	77,8 (72,48-83,12)
Talla (cm)	131,83 (129,74-133,92)	Z-score de cintura	2,19 (1,46-2,92)
Z-score talla	1,65 (1,45-1,85)	TAS (mm Hg)	100,35 (97,28-103,42)
Peso (kg)	32,24 (30,43-34,05)	Z-score de TAS	0,13 (-0,15-0,41)
Z-score peso	1,51 (1,20-1,82)	TAD (mm Hg)	59,21 (57,19-61,23)
IMC (kg/m ²)	18,33 (17,67-18,99)	Z-score de TAD	0,08 (-0,11-0,27)
Z-score IMC	0,54 (0,29-0,78)	EO (edad decimal)	8,56 (8,21-8,92)
Fosfatasa alcalina (UI/l)	285 (243,54-326,46)	EO-EC	0,96 (0,78-1,15)
17-OH-progesterona basal (ng/ml)	0,79 (0,67-0,91)	Androstendiona (ng/ml)	0,53 (0,44) ^a
17-OH-progesterona pico (ng/ml)	2,60 (2,52) ^a	DHEA-S (μg/dl)	78,25 (66,81-89,69)
Testosterona (ng/ml)	0,12 (0,10) ^a	Met.CT (mg/dl)	164,14 (154,74-173,54)
Met.Glucosa (mg/dl)	76,58 (74,89-78,27)	lípi- Z-score CT	-0,48 (-0,78- -0,18)
HC Insulina basal (μUI/ml)	11,22 (9,52-12,92)	dos HDL (mg/dl)	51,8 (48,37-55,23)
Hemoglobina glucosilada (%)	5,22 (5,11-5,33)	Z-score HDL	-0,65 (-0,92- -0,39)
Índice HOMA	2,13 (1,78-2,48)	LDL (mg/dl)	99,87 (90,87-108,86)
IR Frecuencia (%)		Z-score LDL	-0,14 (-0,46- -0,18)
21,2		TG (mg/dl)	61,77 (55,37-68,16)
ALAT (GPT) (UI/l)	21,53 (19,23-23,83)	Z-score TG	0,53 (0,3-0,75)
ASAT (GOT) (UI/l)	29 (8) ^a		

CT: colesterol total; EC: edad cronológica; EO: edad ósea; HC: hidrocarbonado; IC 95%: 95% de intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; IR: insulinorresistencia; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

^a Datos de mediana e intercuartil.

Tabla 3 Análisis comparativo entre niñas con API y normopeso frente a niñas con API que presentaban sobrepeso y obesidad

Variable independiente	Niñas con normopeso n = 57	Niñas con sobrepeso y obesidad n = 19	Grado de significación
Z-score PRN	-0,06 (-0,36-0,24)	0,22 (-0,43-0,86)	NS
Edad cronológica	7,55 (7,21-7,89)	7,74 (7,28-8,19)	NS
Edad ósea	8,43 (7,98-8,87)	8,97 (8,46-9,47)	NS
Edad ósea-edad cronológica	0,88 (0,67-1,09)	1,20 (0,8-1,6)	NS
Colesterol total (mg/dl)	167,42 (157,5-177,35)	159,12 (139,46-178,78)	NS
Z-score colesterol total	-0,44 (-0,76- -0,12)	-0,55 (-1,16-0,07)	NS
Triglicéridos (mg/dl)	55,81 (49,60-62,01)	70,88 (58,10-83,66)	<i>p < 0,05</i>
Z-score triglicéridos	0,33 (0,10-0,56)	0,82 (0,38-1,27)	<i>p < 0,05</i>
Colesterol LDL (mg/dl)	100,43 (91,62-109,24)	99,06 (79,55-118,58)	NS
Z-score LDL	-0,16 (-0,47-0,14)	-0,11 (-0,82-0,59)	NS
Colesterol HDL (mg/dl)	55,35 (50,52-60,17)	47 (42,79-51,20)	<i>p < 0,05</i>
Z-score HDL	-0,42 (-0,8- -0,04)	-0,96 (-1,31- -0,62)	<i>p < 0,05</i>
Hb1Ac (%)	5,17 (5,02-5,32)	5,31 (5,16-5,46)	NS
Índice HOMA	1,74 (1,39-2,09)	2,93 (2,23-3,63)	<i>p < 0,05</i>
Glucosa (mg/dl)	75,77 (73,66-77,88)	78,33 (75,43-81,24)	NS
Insulina (μUI/ml)	9,25 (7,57-10,93)	15,28 (11,94-18,60)	<i>p < 0,05</i>
TAS (mm Hg)	100,85 (97,11-104,59)	99 (93,28-104,72)	NS
Z-score TAS	0,21 (-0,13-0,55)	-0,09 (-0,61-0,43)	NS
TAD (mm Hg)	59,09 (56,62-61,57)	59,53 (55,83-63,23)	NS
Z-score TAD	0,09 (-0,13-0,33)	0,03 (-0,31-0,37)	NS

API: adrenarquia prematura idiopática; NS: sin diferencias estadísticamente significativas; PRN: peso de recién nacido; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

En cursiva, las variables con significado estadístico y *p* < 0,05.

Discusión

En la muestra estudiada no hay mayor prevalencia de PEG que lo reportado en la población normal, estimado entre

un 3 y un 5%¹⁴. Revisando la literatura, se encuentran datos dispares referentes a la relación entre API y PEG. Así, en un estudio retrospectivo que comparaba el Z-score de PRN entre niñas con pubarquia prematura (n = 102) y niñas

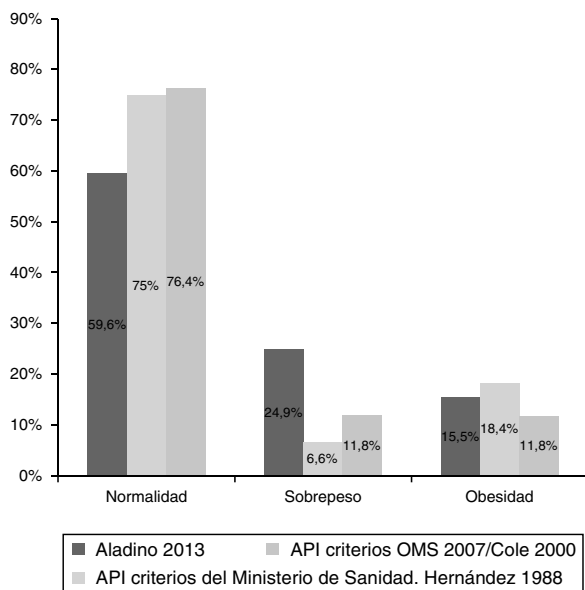


Figura 1 Comparación de porcentaje de normopeso, sobrepeso y obesidad en niñas con API frente al estudio poblacional ALADINO 2013 de niñas de similar edad.

controles ($n=83$), se objetivaron diferencias significativas entre los valores de PRN²³. Para explicar esta diferencia, los autores plantean la hipótesis de que el bajo peso al nacimiento podría favorecer la aparición futura de pubarquia prematura así como otras complicaciones. Este mismo grupo diseñó una cohorte compuesta por recién nacidos con criterios de PEG, definido como $PRN < -2$ SDS, para estudiar su relación causal con la aparición de adrenarquia prematura y alteraciones metabólicas⁸. En esta misma línea, en un estudio australiano publicado en 2005²⁴ utilizando como criterio de PEG los que presentaban PRN y/o un índice ponderal $< p10$ según tablas de referencia²⁵, un 35% de las niñas con API tenían el antecedente de PEG. Por otro lado, 3 estudios (uno de población francesa, uno de población escocesa y uno de población finlandesa) no encontraron mayor prevalencia de PEG que la población control en niñas con API²⁶⁻²⁸. Esta discrepancia observada entre los diferentes estudios podría ser debida a la utilización de diferentes criterios para definir API y PEG así como por los distintos tamaños muestrales y poblaciones analizadas.

En el presente estudio se ha analizado las prevalencias de sobrepeso y obesidad atendiendo a varios criterios: por un lado, una mezcla de los establecidos por la OMS en 2007 y los instaurados por Cole et al. en 2000¹⁸ utilizando tablas de IMC procedentes de un estudio transversal español reciente¹⁹ con el propósito de tener una referencia internacional y, por otro, los del Ministerio de Sanidad que han permitido comparar los resultados con el estudio más reciente de prevalencia de sobrepeso/obesidad en nuestro país: el estudio ALADINO²². Al analizar de forma global a niñas con sobrepeso y obesidad, las incluidas en nuestro trabajo presentaban una prevalencia del 23,6% utilizando criterios modificados de OMS 2007/Cole 2000 y de un 25% siguiendo criterios del Ministerio de Sanidad. Esta prevalencia no es superior a la reflejada por un estudio poblacional tan amplio como el ALADINO en la que la suma entre sobrepeso y obesidad alcanza un porcentaje del 40,4%. En esta línea, la prevalencia de

obesidad en nuestras niñas según los criterios del Ministerio de Sanidad (un 18,4%) es ligeramente mayor a la prevalencia de obesidad del estudio ALADINO (15,5%). El estudio australiano anteriormente citado también valoró la prevalencia de exceso de peso en niñas con pubarquia prematura. Para ello, utilizó como criterio de sobrepeso un $IMC > p85$ y obesidad $> p97$ para tablas de referencia²⁴. De esta forma, se objetivó que un 33,7% tenían sobrepeso y un 31,4% obesidad, es decir, un 65,1% presentaban exceso de peso. Estas prevalencias eran mayores que las de las observadas en población australiana. Por otra parte, en un trabajo realizado en población finlandesa, definieron el exceso de peso como $IMC > p75$. De esta manera, obtuvieron una prevalencia de exceso de peso superior en niñas con API respecto al grupo control²⁷. Una vez más, la heterogeneidad de criterios para definir API, sobrepeso y obesidad podría estar condicionando los diferentes resultados mostrados en la literatura.

En el momento del estudio, las pacientes de forma global no presentaban alteraciones de la TA, cerca de un 14% tenían un perfil lipídico desfavorable y un 21,2% criterios de insulinoresistencia. Utriainen et al.²⁷ analizaron la prevalencia de síndrome metabólico, definiéndolo con los criterios de ATP III modificados y de la OMS de 1998. De esta forma, objetivaron que el síndrome metabólico era más común en los pacientes con API que en el grupo control de forma significativa, explicando que lo que más influía en el síndrome metabólico era el sobrepeso y el hiperinsulinismo. En esta línea, en niñas catalanas con antecedente de PEG, niveles elevados de DHEA-S y bajos de SHBG (que acorde a su hipótesis se relaciona con la API), se midió la ratio de porcentaje de grasa visceral abdominal sobre grasa subcutánea, niveles de hiperinsulinemia y niveles de IGF-1, encontrando diferencias significativas frente al grupo control⁹. Este mismo grupo, en otro trabajo⁸, relaciona el antecedente de PEG con una ganancia rápida de peso entre el nacimiento y los 2 años, lo que predispone y explicaría ese mayor porcentaje de grasa visceral e insulinoresistencia entre los 2 y los 4 años. Su principal hipótesis es que las niñas con pubarquia prematura tendrían mayores índices de insulinoresistencia, hiperandrogenismo y mayor adiposidad que los controles, relacionándolo con el antecedente de PEG²³. En nuestra muestra de pacientes, en el análisis comparativo entre las pacientes con API con normopeso y las pacientes con sobrepeso y obesidad, se obtuvieron diferencias significativas para niveles de triglicéridos, colesterol HDL, índice HOMA y niveles de insulina basal. Esto lleva a pensar que el exceso de peso en niñas con API se relacionaría con variaciones en parámetros de riesgo cardiovascular. No obstante, para discernir si estas variaciones de los parámetros de riesgo cardiovascular se deben a la propia API o al exceso de peso, serían necesarios nuevos estudios prospectivos con mayor número de pacientes.

La principal limitación de este estudio ha sido no disponer de un grupo control para establecer comparaciones. Otras limitaciones del trabajo han sido la ausencia de estudio de composición corporal y la medición de péptidos relacionados con la fisiopatología de la obesidad.

Podemos concluir que las niñas con API de nuestro entorno no presentan mayor prevalencia de antecedente de PEG que la población general. Por otra parte, tampoco muestran mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad que las

niñas españolas de edad similar. Finalmente, las alteraciones del perfil lipídico y del metabolismo hidrocarbonado objetivadas en las niñas con API aparecen de forma claramente significativa en aquellas que asocian sobrepeso y obesidad. En definitiva, parece sensato contribuir al diseño de nuevos estudios multicéntricos que incluyan mayor número de pacientes procedentes de distintas áreas geográficas de nuestro país estableciendo criterios homogéneos de selección de API, PEG y de exceso de peso con el propósito de continuar evaluando estas posibles asociaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Voutilainen R, Jääskeläinen J. Premature adrenarche: Etiology, clinical findings, and consequences. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015;145:226–36.
- Idkowiak J, Lavery GG, Dhir V, Barrett TG, Stewart PM, Krone N, et al. Premature adrenarche: Novel lessons from early onset androgen excess. *Eur J Endocrinol*. 2011;165:189–207.
- Silverman SH, Migeon C, Rosemberg E, Wilkins L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development; premature pubarche, a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics*. 1952;10:426–32.
- García Cuartero B. Pubarquía, adrenarquía, hirsutismo. *Pediatr Aten Primaria*. 2009;11:143–54.
- Mericq V. Low birth weight and endocrine dysfunction in postnatal life. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;4:3–14.
- Ibáñez L, Potau N, de Zegher F. Precocious pubarche, dyslipidemia, and low IGF binding protein-1 in girls: Relation to reduced prenatal growth. *Pediatr Res*. 1999;46:320–2.
- Ibáñez L, Potau N, Marcos MV, de Zegher F. Exaggerated adrenarche and hyperinsulinism in adolescent girls born small for gestational age. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:4739–41.
- Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:2153–8.
- Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Suárez L, de Zegher F. Low-birth weight children develop lower sex hormone binding globulin and higher dehydroepiandrosterone sulfate levels and aggravate their visceral adiposity and hypoadiponectinemia between six and eight years of age. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:3696–9.
- Williams RM, Ward CE, Hughes I. Premature adrenarche. *Arch Dis Child*. 2011;97:250–4.
- Dhatariya K, Bigelow ML, Nair KS. Effect of dehydroepiandrosterone replacement on insulin sensitivity and lipids in hypoadrenal women. *Diabetes*. 2005;54:765–9.
- Connor EL. Adolescent polycystic ovary syndrome. *Adolesc Med State Art Rev*. 2012;23:164–77.
- Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10:63–76.
- Paisán L, Sota I, Muga O, Imaz M. El recién nacido de bajo peso. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Neonatología*. Asociación Española de Pediatría. 2008:78–84.
- Carrascosa A, Ferrández A, Yeste D, García- Dihinx J, Romo A, Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008: I.- Valores de peso y longitud en 9.362 (4.884 varones, 4.478 niñas) recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:544–51.
- Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón M, Ruiz I, Sánchez E, et al. Curvas y tablas de crecimiento. Bilbao: Fundación Orbegozo y Ed. Garsi; 1988.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The Fourth Report on the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004;114 Suppl 2:555–76.
- Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: International survey. *BMJ*. 2000;320:1–6.
- Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Rueda C, et al. Estudio Transversal Español de Crecimiento 2008: II. Valores de talla, peso e índice de masa corporal en 32.064 sujetos (16.607 varones, 15.457 mujeres) desde el nacimiento hasta alcanzar la talla adulta. *An Pediatr (Bar)*. 2008;68:552–69.
- Muñoz Calvo MT, Tesis doctoral Factores de riesgo cardiovascular en la infancia y adolescencia. Universidad Autónoma de Madrid; 1991.
- Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, Marcovecchio ML, et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:5189–98.
- Ortega RM, López-Sobaler AM. Grupo de Investigación de la Universidad Complutense de Madrid-VALORNUT. Estudio ALADINO 2013. Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad en España. Madrid: Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
- Ibáñez L, Potau N, Francois I, De Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: Relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:3558–62.
- Neville KA, Walker JL. Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child*. 2005;90:258–61.
- Beeby PJ, Bhutap T, Taylor LK. New South Wales population-based birth weight percentile charts. *J Paediatr Child Health*. 1996;32:512–8.
- Meas T, Chevenne D, Thibaud E, Leger J, Cabrol S, Czernichow P, et al. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57:101–6.
- Utriainen P, Jääskeläinen J, Romppanen J, Voutilainen R. Childhood metabolic syndrome and its components in premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:4282–5.
- Paterson WF, Ahmed SF, Bath L, Donaldson MC, Fleming R, Greene SA, et al. Exaggerated adrenarche in a cohort of Scottish children: Clinical features and biochemistry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;72:496–501.