Relación entre los niveles de vitamina D, el inicio de la pubertad y la edad de inicio de la menarquia

Autores: Valeria Calcaterra, Vittoria Carlotta Magenes, Verónica Maria Tagi, Roberta Grazi, Alice Bianchi, Hellas Cena, Gianvincenzo Zuccotti y Valentina Fabiano

Fuente del artículo traducido:

Valeria Calcaterra, V. C. (2023). Association between Vitamin D Levels, Puberty Timing, and Age at Menarche. *Children*.

ABSTRACTO

El desarrollo puberal (pubertad) es el proceso de maduración física en el que un adolescente alcanza la madurez sexual y adquiere capacidad reproductiva. La vitamina D desempeña un papel importante en este proceso, ya que se une al receptor de vitamina D (VDR) que se encuentra expresado en casi todas las células del cuerpo, incluyendo el ovario, la glándula pituitaria humana y el hipotálamo en animales. La deficiencia de vitamina D se ha relacionado con alteraciones en el inicio puberal y la fertilidad. Esta revisión narrativa analiza la relación entre los niveles de vitamina D, el inicio puberal y la edad de inicio de la menarquia. Es fundamental considerar la deficiencia de vitamina D como una causa modificable de los trastornos puberales, ya que esto permitiría prevenir y tratar deficiencias, así como preservar la fertilidad. Los datos disponibles sugieren que la vitamina D regula la función neuroendocrina y ovárica, y que su deficiencia se asocia con alteraciones en el inicio puberal. Es importante identificar causas modificables para prevenir las consecuencias a largo plazo de la pubertad precoz y la menarquia precoz. Se necesitan estudios futuros para esclarecer el papel de la vitamina D en la maduración sexual y el inicio puberal.

1. INTRODUCCION

La vitamina D interviene en múltiples funciones biológicas y es esencial para el crecimiento y desarrollo infantil **[1,2]**. Recientemente, se ha reportado su implicación en la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HPG), influyendo en el inicio y la progresión de la pubertad, así como modulando la función reproductiva **[3,4]**.

La pubertad es el proceso de maduración física en el que un adolescente alcanza la madurez sexual. Existe una amplia variación en la edad de inicio de la pubertad, influenciada por factores genéticos, familiares, étnicos, nutricionales, ambientales y socioeconómicos **[5]**. Aunque los factores específicos que explican las diferencias individuales en el inicio de la pubertad no se han identificado completamente, la evidencia indica que la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HPG) depende tanto de la genética como del entorno **[5]**.

La prevalencia de la deficiencia de vitamina D es elevada en diversas regiones del mundo, particularmente entre ciertos grupos de pacientes, como las mujeres embarazadas de minorías étnicas en el norte de Europa, Australia y los Estados Unidos, lo que indica un alto riesgo de deficiencia de vitamina D **[6]**.

Los efectos de la vitamina D se llevan a cabo principalmente a través del receptor de vitamina D (VDR) [7], el cual se expresa en casi todas las células del cuerpo, incluyendo el ovario y la glándula pituitaria humana [8,9]. En un modelo animal, también se identificaron células que expresan VDR en el hipotálamo [10]. Por lo tanto, la vitamina D ha generado un gran interés como factor influyente en la patogénesis de los trastornos puberales y la fertilidad [1].

Ofrecimos una visión general completa de la literatura disponible sobre la asociación entre los niveles de vitamina D, el inicio de la pubertad y la edad del inicio de la menarquia. Es fundamental revisar los datos sobre la implicación de la deficiencia de micronutrientes como una causa modificable de trastornos puberales, tanto para la predicción y prevención de deficiencias como para preservar la fertilidad, por lo que debería considerarse una prioridad en salud pública.

2. MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa sobre las posibles conexiones entre la deficiencia de vitamina D, los niveles de vitamina D, el inicio de la pubertad y la edad de inicio de la menarquia. Se llevó a cabo una búsqueda de literatura en PubMed y Embase, solo se incluyeron publicaciones en inglés de los últimos 15 años. En nuestra revisión, se incluyeron artículos originales, revisiones, metaanálisis, guías de práctica clínica y comentarios relacionados con niños de 1 a 18 años. Como palabras clave de búsqueda, utilizamos: pubertad precoz, trastornos puberales, edad de menarquia, vitamina D, deficiencia de vitamina D, inicio de la pubertad y menarquia precoz (inicio anticipado de la menstruación).

Partiendo de un total de 150 artículos seleccionados por título y resumen, los autores revisaron los textos completos de los artículos relevantes (n = 82). También se consideró la lista de referencias de todos los artículos para identificar los estudios más importantes.

3. VITAMINA D: EFECTOS, FUENTES Y DEFICIENCIA

El término vitamina D se refiere a una prohormona que se encuentra en la naturaleza en cuatro formas diferentes: vitamina D_3 o colecalciferol, vitamina D_2 o ergocalciferol, calcidiol (25-hidroxivitamina D; 25(OH)D) y calcitriol (1,25-dihidroxivitamina D; 1,25$[OH]_2$D). En la (**Figura 1**) se muestran las vías de síntesis y función de la vitamina D.

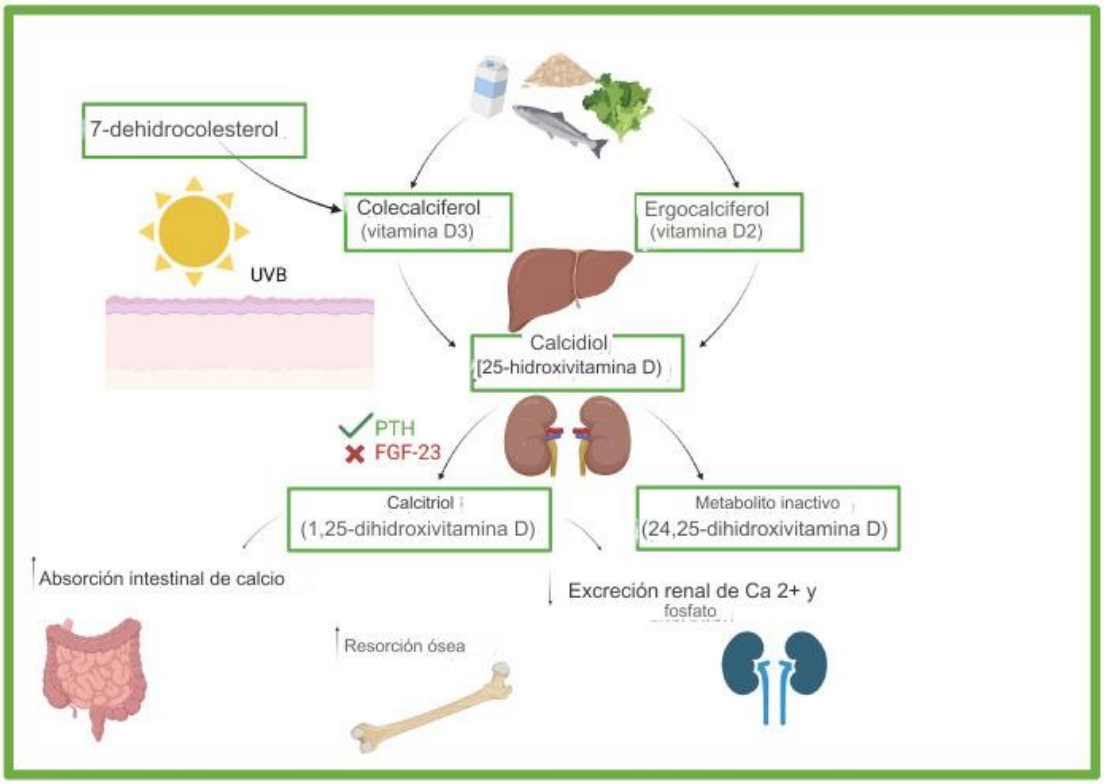

Figura 1. Metabolismo y función de la vitamina D. El colecalciferol se obtiene de fuentes animales y suplementos. Se origina a partir de la conversión de 7-dehidrocolesterol a vitamina D_3 mediante isomerización y termo conversión, mediada por radiación ultravioleta B en queratinocitos y fibroblastos de la epidermis y la dermis. El ergocalciferol proviene de fuentes vegetales y suplementos, y se genera a partir de la conversión de ergosterol en plantas, mediada por irradiación. El calcidiol se produce a través de la 25-hidroxilación del colecalciferol y el ergocalciferol en el hígado, mediada por la vitamina D-25-hidroxilasa (CYP2R1). El calcidiol llega a los riñones y se convierte en calcitriol bioactivo mediante la hidroxilación mediada por 25(OH)D-1alfa-hidroxilasa (CYP27B1), que es activada por la hormona paratiroidea (PTH) e inhibida por el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23). El calcitriol modula el equilibrio de calcio y fósforo: en respuesta a una baja ingesta dietética de calcio, el calcitriol induce la maduración de osteoclastos y la absorción de calcio y fósforo en el hueso, y reduce la excreción renal de calcio y fosfato. **UVB** = ultravioleta tipo B; **PTH** = hormona paratiroidea; **FGF** = factores de crecimiento de fibroblastos **[11-14]**.

La mayor parte de la síntesis de vitamina D se inicia en la piel humana expuesta a la radiación UVB. Este proceso cutáneo se ve afectado por factores como el uso de protector solar, la vestimenta, el área de piel expuesta, la contaminación, el momento de la exposición, la pigmentación de la piel, la estación del año, la latitud y la altitud. Las personas con piel más oscura requieren más tiempo de exposición solar para sintetizar cantidades adecuadas de vitamina D. La absorción de UVB se inhibe con el uso de protector solar: un factor de protección solar (FPS) de 30 puede reducir la síntesis de vitamina D hasta en un 95%. Los niños necesitan menos exposición solar debido a su alta relación superficie-volumen. Por esta combinación de factores, los niños en diferentes regiones del mundo, como Europa Central y del Sur durante el otoño, invierno y

principios de primavera, no logran sintetizar cantidades suficientes de vitamina D **[2, 12, 15]**.

Solo unos pocos alimentos son fuentes naturales altos en vitamina D. Las principales fuentes alimenticias incluyen huevos, carnes y pescados ricos en grasas, como el salmón y el arenque, que son alimentos que rara vez consumen los niños. En Estados Unidos, los cereales para el desayuno, la leche y la fórmula infantil están fortificados con vitamina D. En Italia, solo algunos yogures y leches comerciales están fortificados. A pesar de esta tendencia a la suplementación, la ingesta dietética total podría ser inferior a la cantidad recomendada **[2,14]**.

La vitamina D es un nutriente esencial para mantener un metabolismo mineral y óseo saludable. De hecho, el estado de vitamina D, junto con la ingesta de calcio y factores genéticos y relacionados con el estilo de vida, influye en la masa ósea. Estimula la reabsorción de calcio y fósforo en el intestino y el esqueleto, así como la absorción renal de calcio **[16,17]**. Además, la vitamina D favorece indirectamente la adquisición de masa ósea mediante el desarrollo del músculo esquelético **[18,19]**.

La deficiencia de vitamina D, así como una ingesta insuficiente de calcio, pueden causar raquitismo nutricional en los niños, el cual se caracteriza por una mineralización ósea inadecuada y una reducción o ausencia de la osificación de la placa de crecimiento condral **[12]**. En el caso del raquitismo nutricional, el tratamiento principal es la administración de vitamina D, que puede complementarse, en ciertos casos, con calcio.

Investigaciones recientes también indican que la vitamina D tiene un efecto beneficioso en la salud más allá del sistema esquelético **[20-22]**. La vitamina D regula la inflamación y modula la respuesta inmunitaria innata y adaptativa.

La deficiencia de vitamina D se ha asociado recientemente con la incidencia y la gravedad de las infecciones respiratorias en niños. Esta observación se respalda con la evidencia de que los niños afectados por raquitismo tienen un mayor riesgo de desarrollar neumonía **[23,24]**, faringoamigdalitis, otitis media, bronquiolitis, sibilancias virales y otros tipos de infecciones pediátricas, como infecciones del tracto urinario **[25]**, infecciones cutáneas y de tejidos blandos por Staphylococcus aureus **[26]**, diarrea aguda **[27]**, infecciones por rotavirus **[28]**, malaria **[29]**, sepsis **[30]**, tuberculosis **[31]**, VIH **[32]** y hepatitis C. **[33]**

La hipovitaminosis D también podría influir en la exacerbación y prevalencia del asma **[34-36]**, así como el desarrollo y complicación de la dermatitis atópica.

Según Tanpowpong et al., un estado de deficiencia de vitamina D durante los primeros años de vida podría afectar la respuesta inmunitaria y la integridad de las mucosas, contribuyendo así a la patogénesis de la enfermedad celíaca. Por otro lado, la deficiencia de vitamina D en niños con enfermedad celíaca y enfermedades inflamatorias podría deberse a la malabsorción, lo que sugiere que podría ser una consecuencia y no la causa de la enfermedad celíaca **[37]**.

Grant et al., Kinney et al. y Cannel et al., vincularon el estado de deficiencia de vitamina D durante el embarazo con el autismo **[38-40]**. Además, el autismo podría provocar deficiencias nutricionales y una baja ingesta dietética de vitamina debido a la selectividad alimentaria asociada con esta condición **[41]**.

La deficiencia de vitamina D también podría ser una causa de depresión, que afecta entre el 1% y el 6% de los niños a nivel mundial. Curiosamente, el receptor de vitamina D se expresa en diversas áreas del cerebro que son determinantes para la patogénesis de la depresión **[42,43]**.

Además, la deficiencia o insuficiencia de vitamina D se ha asociado con un mayor riesgo de niveles elevados de glucosa en sangre, hipertensión, síndrome metabólico y enfermedad del hígado graso no alcohólica relacionada con la obesidad **[44]**.

4. EVALUACIÓN DE LA VITAMINA D Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA DEFICIENCIA

Considerando las numerosas complicaciones asociadas a la deficiencia de vitamina D, es fundamental detectar esta condición mediante estrategias de cribado. Según un estudio reciente **[45]**, tanto en adultos como en niños obesos, un cuestionario podría ser útil para evaluar la insuficiencia de vitamina D o para monitorear el estado de vitamina D durante la suplementación. Este cuestionario consta de preguntas de opción múltiple que investigan factores que influyen en el metabolismo, la ingesta, la producción o la absorción de vitamina D. Se estableció un punto de corte óptimo para identificar a más del 69% de los pacientes con deficiencia.

A diferencia de la población adulta, en el grupo pediátrico no se han establecido valores de corte precisos para clasificar la gravedad de la deficiencia de vitamina D. Se requieren más estudios para mejorar las herramientas de detección actuales y desarrollar métodos que sean sencillos, económicos y no invasivos, adecuados para detectar la deficiencia de vitamina D en este grupo de edad **[45]**.

Como se mencionó anteriormente, la 25(OH)D se utiliza para evaluar el estado de vitamina D en los individuos ya que es el mejor indicador de las reservas de esta vitamina en el organismo. Es la forma principal que circula en el organismo y tiene una vida media de 2 a 3 semanas. Aunque se han propuesto varios puntos de corte, los estudios más relevantes clasifican el estado de vitamina D como suficiente (concentración sérica de 25(OH)D ≥30 ng/mL), insuficiente (concentración sérica de 25(OH)D de 20 a 29 ng/mL), deficiente (concentración sérica de 25(OH)D <20 ng/mL) y deficiencia severa (concentración sérica de 25(OH)D <10 ng/mL).

Un metaanálisis realizado por Kumar et al. y Ginde et al., sobre una cohorte de estudios europeos que incluyó a 14,971 sujetos pediátricos demostró una prevalencia de hipovitaminosis D del 4 al 7% en niños de 1 a 6 años, del 1al 8% en aquellos de 7 a 14 años y del 12 al 40% en adolescentes de 15 a 18 años **[46,47]**.

Numerosos estudios realizados en Italia mostraron datos similares, evidenciando un mayor riesgo de hipovitaminosis D en neonatos y adolescentes **[2, 12, 48, 49]**.

Los principales factores de riesgo para la hipovitaminosis D se pueden clasificar en factores de riesgo perinatales y postnatales. Entre los factores de riesgo perinatales, los más determinantes son la deficiencia de vitamina D en la madre y la prematuridad; de hecho, la vitamina D se transfiere de la madre al feto a través de la placenta, esta transferencia es crítica especialmente durante el tercer trimestre del embarazo **[50-52]**.

Entre los factores de riesgo postnatales, los más relevantes son la lactancia materna exclusiva, debido al bajo contenido de vitamina D en la leche materna **[53,54]**, la ingesta dietética insuficiente **[55,56]**, la pigmentación de la piel, la escasa exposición al sol **[11,57]** y el uso de medicamentos como anticonvulsivos, fármacos antirretrovirales, glucocorticoides y agentes anti fúngicos **[58]**.

Según la literatura, las condiciones postnatales y patológicas asociadas con la hipovitaminosis D son las siguientes: obesidad, debido al secuestro de esta vitamina en el tejido adiposo **[59,60]**; una concentración reducida de la proteína transportadora de vitamina D relacionada con resistencia a la insulina **[61]**; una alteración en la 25-hidroxilación hepática **[62]**; hábitos dietéticos y de estilo de vida desfavorables **[63]**; condiciones asociadas con malabsorción **[37]**; enfermedades renales y hepáticas; y trastornos genéticos relacionados con la deficiencia o resistencia a la vitamina D (deficiencia de 25-hidroxilasa, deficiencia de 1-alfa-hidroxilasa y resistencia hereditaria a la vitamina D) **[64,65]**.

Dado que la mayoría de los pacientes con deficiencia de vitamina D son asintomáticos, la mayor parte de los estudios, aunque no todos, recomiendan realizar un cribado en la población en riesgo de deficiencia y suplementar cuando sea necesario **[12]**. Se aconseja utilizar diferentes valores de referencia de 25-hidroxivitamina D total y libre en circulación para el diagnóstico de deficiencia de vitamina D en adolescentes con obesidad, con el fin de evitar un tratamiento inadecuado **[66]**.

En niños con deficiencia asintomática, se recomienda una suplementación de 2000 UI/día o 50,000 UI/semana de vitamina D_2 o D_3 durante un periodo de 6 a 8 semanas. Si se sospecha el uso de fármacos que interfieren con el metabolismo de la vitamina D, se aconsejan dosis más altas, entre 2000 y 4000 UI/día, durante un periodo mínimo de 6 a 8 semanas **[12]**.

La suplementación de vitamina D recomendada varía según el grupo de edad. En el primer año de vida, es esencial para garantizar un nivel de vitamina adecuado y prevenir el raquitismo en lactantes que son alimentados exclusivamente o parcialmente con leche materna.

5. NIVELES DE VITAMINA D Y PUBERTAD PRECOZ

El término "pubertad" se refiere a la transición física de la inmadurez sexual a la madurez sexual y al desarrollo de la capacidad reproductiva. Todos los cambios asociados con la pubertad resultan de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal (HPG). La secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) desde el hipotálamo comienza a aumentar, promoviendo la liberación de la hormona foliculoestimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) desde la adenohipófisis. La secreción de FSH y, en particular, de LH incrementa en frecuencia y amplitud, estimulando la liberación de hormonas esteroides y la gametogénesis en las gónadas **[5]**.

El inicio de la pubertad varía entre los individuos, especialmente entre hombres y mujeres. En las mujeres, los primeros signos de pubertad suelen manifestarse entre los 8.5 y 12.5 años de edad (promedio de 10.5 años), mientras que en los hombres estos signos se presentan entre los 9.5 y 13.5 años (promedio de 11.5 años) **[67,68]**. Sin embargo,

diversos factores pueden influir en el momento del inicio de la pubertad, lo que puede dar lugar a la pubertad precoz o a la pubertad retrasada.

Los factores genéticos, endocrinos y ambientales están implicados en el inicio de la pubertad. Los factores nutricionales, que incluyen el desequilibrio energético, el contenido de macronutrientes y/o micronutrientes en la dieta, así como los patrones alimentarios, son considerados elementos cruciales en la determinación del inicio de la pubertad **[7]**.

Según se ha informado, los requerimientos de micronutrientes, como el hierro, el zinc, el calcio y la vitamina D, aumentan durante la pubertad. En particular, aunque los datos son limitados, se ha destacado una posible influencia de la vitamina D en el sistema endocrino y reproductivo **[69-72]**.

Varios autores han sugerido una posible asociación entre la deficiencia de vitamina D y el riesgo de pubertad precoz **[70-72]**.

Un metaanálisis de seis estudios que incluyó a 3016 pacientes con pubertad precoz y 8296 individuos sanos mostró que los sujetos con deficiencia de vitamina D tenían una mayor probabilidad de desarrollar pubertad precoz **[4]**. Wu et al. **[3]**, encontraron que niveles más bajos de vitamina D estaban asociados con un mayor riesgo de pubertad precoz (razón de probabilidades = 2.25, IC del 95% = 1.66 a 3.04). Recientemente, Gan DM et al., determinaron que un bajo nivel sérico de 25(OH)D es un factor de riesgo independiente para la pubertad precoz central idiopática, y diversas características de las mujeres con pubertad precoz podrían verse afectadas por su estado de vitamina D **[73]**. Para establecer una relación de causa y efecto entre los niveles de vitamina D y el desarrollo sexual precoz, se requieren más estudios longitudinales **[71]**.

Por el contrario, otros estudios no han encontrado diferencias en los niveles de vitamina D entre pacientes con pubertad precoz y los grupos de control **[74,75]**. Estos hallazgos limitados destacan la importancia de evitar factores de confusión, como la etnia, las condiciones de sobrepeso/obesidad y la estación del año en la que se recolectó la muestra **[74]**. Además, diferentes definiciones de pubertad precoz, así como de sobrepeso/obesidad y deficiencia de vitamina D, pueden contribuir a las asociaciones no concluyentes.

Durá-Travé et al., demostraron que existe una relación entre las concentraciones de PTH y la pubertad precoz, ya que los niveles de PTH en niñas de 6 a 8 años con pubertad precoz eran significativamente más altos en comparación con el grupo de control, sin importar el estado de vitamina D. Estos resultados respaldan la hipótesis de que el aumento en las concentraciones de PTH podría considerarse una característica fisiológica de la pubertad. Además, se observó una asociación fuerte entre las concentraciones de PTH y la edad ósea en el grupo con pubertad precoz **[74]**.

En conclusión, el papel de la deficiencia de vitamina D en la pubertad precoz continúa generando controversia. Se necesitan más estudios que incluyan a sujetos con niveles adecuados de vitamina D y que eviten factores de confusión, con el fin de determinar el posible beneficio del estado de vitamina D en la progresión de la pubertad.

En la (**Tabla 1**), se presenta un resumen de los principales estudios sobre la relación entre los niveles de vitamina D 25(OH)D y el inicio de la pubertad.

Tabla 1. Resumen de diversos estudios sobre la relación entre los niveles de vitamina D 25(OH)D y el inicio de la pubertad

Referencia	Tipo de estudio	Población de estudio	Conclusiones
Lee et al.	Estudio transversal	60 niñas con CPP vs. 30 controles	Diferencia significativa en la concentración sérica media de 25(OH)D (17,1 ± 4,5 ng/mL frente a 21,2 ± 5,0 ng/mL)
Zhao et al.	Estudio transversal	280 niñas con CPP frente a 188 niñas normales	Las niñas con CPP presentaban niveles medios significativamente más bajos de 25(OH)D (19,36 ± 6,15 frente a 20,98 ± 7,60).
Liu et al.	Metaanálisis	3016 pacientes con PP frente a 8296 individuos sanos	Los sujetos con deficiencia de vitamina D tenían mayor probabilidad de desarrollar PP (OR = 2,02 [intervalo de confianza del 95% 1,65-2,46])
Wu et al.	Metaanálisis	10.755 sujetos	La concentración sérica media de vitamina D de los sujetos con pubertad precoz fue de 1,16 ng/mL, inferior a la del grupo de control.
Gan et al.	Metaanálisis	221 niñas con ICPP frente a 144 niñas sanas	Los niveles séricos de 25(OH)D en el grupo ICPP fueron significativamente inferiores a los de los controles sanos ($p < 0,001$).
Duhil de Bénazé et al.	Estudio retrospectivo	145 niñas monitoreadas por CPP idiopática	La concentración media de 25(OH)D fue de 27.6 ± 17.3 ng/mL, sin correlación alguna con las características puberales de los sujetos.
Durà-Travè et al.	Estudio transversal	78 niñas con CPP frente a 137 niñas prepuberales	No se observaron diferencias significativas en las concentraciones de 25(OH)D entre los grupos de pubertad precoz central (CPP) y control.

CPP = pubertad precoz central**; ICPP =** pubertad precoz central de origen idiopático**.**

6. NIVELES DE VITAMINA D Y EDAD DE INICIO DE LA MENARQUIA

Evidencias recientes indican que la deficiencia de vitamina D podría estar asociada con la menarquia precoz (EM). Sin embargo, los datos que confirmen esta hipótesis son limitados en la literatura, ya que la mayoría de los estudios se enfocan en alimentos relacionados con la vitamina D y/o no se encuentran vinculados a la obesidad **[59. 60, 63]**.

Solo un número limitado de estudios en la literatura ha investigado la asociación entre el estado de vitamina D y la edad de inicio de la menarquia **[71, 76, 77]**.

Villamor et al. **[71]**, llevaron a cabo un estudio prospectivo con 242 escolares de Bogotá, Colombia, que mostró que las niñas con niveles bajos de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) presentaban con mayor frecuencia obesidad, pero su menarquia precoz persistió incluso después de ajustar por el índice de masa corporal (IMC) **[71]**. Por el contrario, un análisis de los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de 2001 a 2010 realizado por Hua et al., reveló que el aparente riesgo duplicado de desarrollar menarquia precoz en niñas con deficiencia de vitamina D desapareció tras ajustar por posibles factores de confusión **[76]**.

Al-Taiar et al. [77], llevaron a cabo un estudio transversal y un estudio de cohorte prospectivo en Kuwait con 722 niñas de escuela secundaria para investigar la asociación entre los niveles de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) y la edad de inicio de la menarquia. Ajustaron por factores de confusión como el índice de masa corporal (IMC), la relación cintura-altura, la actividad física y factores socioeconómicos [77]. A pesar de que solo se consideró al grupo de "deficiencia severa", no se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre la edad del inicio de la menarquia y el estado de 25(OH)D [77]. Las diferencias observadas en los resultados de los estudios mencionados, realizados en grupos étnicos diversos, podrían estar relacionadas con la variabilidad en los polimorfismos del gen del receptor de vitamina D (VDR) en distintas poblaciones [78].

Los datos sobre el efecto de los niveles de vitamina D en la menarquia son inconclusos, y se requieren más estudios para determinar cómo el estado de vitamina D influye en la progresión de la pubertad [79] y cómo ciertos polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR) influyen en la edad del inicio de la menarquia.

En la (**Tabla 2**) se detallan los principales estudios que investigaron la asociación entre los niveles de vitamina D 25(OH)D y la edad de inicio de la menarquia.

Tabla 2. Resultados de diversos estudios que investigaron la asociación entre los niveles de vitamina D (25OHD) y la edad de inicio de la menarquia

Referencia	Tipo de estudio	Población de estudio	Conclusiones
Villamor et al.	Estudio prospectivo	242 niñas	Las niñas con niveles bajos de vitamina D presentaron menarquia precoz, la cual se mantuvo incluso después de ajustar por su mayor índice de masa corporal.
Al Taiar et al.	Estudio transversal	598 niñas de secundaria	No existe evidencia de asociación entre el nivel o estado de 25(OH)D y la edad del inicio de la menarquia.
Hua et al.	Estudio transversal	3572 mujeres	El estado de vitamina D no estuvo asociado con un inicio de menarquia precoz, tras ajustar por posibles factores de confusión.

7. MECANISMOS PATOGÉNICOS POTENCIALES DEL PAPEL DE LA VITAMINA D EN LA MADURACIÓN SEXUAL

Diferentes estudios han evidenciado una correlación entre el estado de vitamina D, la edad de inicio de la menarquia [71-80] y la pubertad precoz [4,72]. La patogenia de la relación entre los niveles de vitamina D y la maduración sexual aún no está claramente definida; sin embargo, se ha considerado un efecto sobre el crecimiento, la obesidad, los polimorfismos del receptor de vitamina D (VDR) y el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HPG).

Se reconoce que las medidas antropométricas son uno de los determinantes en el inicio de la pubertad y de la edad de inicio de la menarquia [75,79]. Algunos autores han sugerido que una baja concentración de vitamina D podría influir en el desarrollo de la obesidad mediante su acción sobre receptores en el tejido adiposo que aún no han sido completamente investigados [63] y enzimas metabólicas [81]. La vitamina D actúa en los adipocitos a diferentes niveles, regulando la expresión de genes adipogénicos y la

apoptosis de los adipocitos, e interactuando con receptores de membrana, moléculas adaptadoras y proteínas reguladoras nucleares [81].

Zhao et al., realizaron una comparación retrospectiva entre 280 niñas con pubertad precoz idiopática (CPP) y 188 niñas de edades similares para evaluar los niveles de vitamina D en suero y su relación con el riesgo de pubertad precoz idiopática [72]. Los autores encontraron que el 91.7% de las participantes no alcanzaron un estado adecuado de vitamina D, y que las pacientes con pubertad precoz idiopática presentaban niveles de 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) significativamente más bajos que las participantes del grupo de control [72]. Además, las niñas afectadas por CPP y deficiencia de 25(OH)D mostraron un índice de masa corporal (IMC) más elevado en comparación con las participantes del grupo de control [72].

Dado que la vitamina D es liposoluble y, por lo tanto, se almacena en el tejido adiposo en exceso, y considerando que se ha documentado una menarquia precoz observada en niñas con sobrepeso u obesidad [82], se ha especulado sobre un posible efecto de los niveles de vitamina D en la edad de inicio de la menarquia [77]. Además, podría existir un efecto de la baja concentración de vitamina D en el desarrollo de la menarquia.

Por ejemplo, Villamor et al., examinaron a 242 niñas sanas (de 5 a 12 años) durante 30 meses, y hallaron que las niñas con deficiencia de vitamina D presentaban una menarquia precoz en comparación con aquellas que tenían niveles adecuados de vitamina D [71]. Los autores señalaron que la deficiencia de vitamina D estaba asociada con la obesidad, lo que indica que el estado de vitamina D podría influir indirectamente en el desarrollo de la menarquia a través de su efecto sobre la obesidad [70,71]. Los mecanismos mediante los cuales la deficiencia de vitamina D y el peso corporal afectan el inicio de la pubertad siguen siendo hipotéticas, y no se ha establecido una influencia causal comprobada.

Una posible interacción entre la edad esquelética, la edad de inicio de la menarquia y la vitamina D [79,83], así como mediadores hormonales como los niveles de estrógeno y leptina, no puede ser descartada [84].

El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en el eje hipotalámico-pituitario-gonadal (HPG), lo que sugiere que posiblemente influye en la regulación de la maduración sexual [4]. Se ha planteado que el polimorfismo del gen VDR, más que el estado de vitamina D en sí, podría ser responsable de la pubertad precoz. La señalización a través de los canales de calcio podría estar implicada en el mecanismo mediante el cual el VDR influye en la función de las neuronas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) [4,84]. En consecuencia, la deficiencia de vitamina D podría desregular la actividad de estas neuronas a través de sus efectos sobre la función de los canales de calcio tipo L [4,85]. Esta hipótesis concuerda con un estudio realizado por Kitagawa et al., que observó que el polimorfismo del gen VDR en el locus Apa I estaba significativamente asociado con la menarquia precoz [86].

Dicken et al. [80], en un estudio con animales, demostraron que la deficiencia de vitamina D_3 durante el periodo peripuberal interrumpe la fisiología del eje hipotalámico-pituitario-ovárico [80]. Los investigadores observaron que esta deficiencia retrasó la apertura vaginal sin afectar el número de neuronas inmunopositivas para GnRH ni la retroalimentación negativa del estradiol sobre los niveles de gonadotropinas durante el

diestrus [80]. Después de la pubertad, las hembras adultas que seguían una dieta deficiente en vitamina D_3 mostraron un desarrollo folicular detenido y ciclos estrales prolongados; sin embargo, al ser modificada su alimentación a una dieta rica en vitamina D_3, los ciclos estrales se restablecieron [80]. Este modelo indica que un perfil hipocalcémico inducido por la deficiencia de vitamina D podría influir en la función reproductiva femenina [87], ya que la homeostasis mineral y esquelética es esencial para el crecimiento normal y la maduración sexual. Por lo tanto, la homeostasis de la vitamina D y el calcio influyen en la regulación de la salud reproductiva [88].

Los efectos de la deficiencia de vitamina D_3 en el eje neuroendocrino han sido estudiados por Nicholas et al., quienes investigaron si la deficiencia de vitamina D materna afecta la fisiología reproductiva en la descendencia femenina [85]. Los resultados mostraron que las ratonas expuestas a esta deficiencia desarrollaron ciclos estrales irregulares y prolongados [85]. Además, estas hembras liberaron menos hormona luteinizante (LH) en la el periodo del proestro [85]. Estos hallazgos sugieren que tanto la deficiencia de vitamina D durante el periodo peripuberal como la deficiencia materna influyen en la función reproductiva de la descendencia femenina adulta, afectando la función hipotalámica. Sin embargo, no se encontró una correlación entre la deficiencia de vitamina D materna (tanto in útero como en el periodo prenatal) y el desarrollo de la pubertad en la descendencia [85].

La vitamina D ejerce una influencia directa sobre el desarrollo folicular y la esteroidogénesis ovárica, debido a la presencia de receptores de vitamina D_3 en los órganos reproductivos, incluidos los ovarios. Estudios recientes han demostrado que la vitamina D_3 modula la concentración de la hormona antimülleriana (AMH), contribuyendo así a la regulación de la reserva ovárica [89]. En investigaciones realizadas en mujeres adultas con ciclos menstruales regulares, se ha observado una correlación positiva entre la concentración plasmática de $25(OH)D_3$ y los niveles de AMH. Este efecto de la vitamina D_3 sobre la AMH podría darse por la presencia de la secuencia de respuesta a la vitamina D (VDRE) en el promotor del gen AMH [89]. Sin embargo, se necesitan más estudios para evaluar si el efecto de la vitamina D_3 sobre la AMH puede influir en el momento de inicio de la pubertad.

Los principales mecanismos patogénicos potenciales de la función causal de la vitamina D en la maduración sexual se muestran esquemáticamente en la (**Figura 2**).

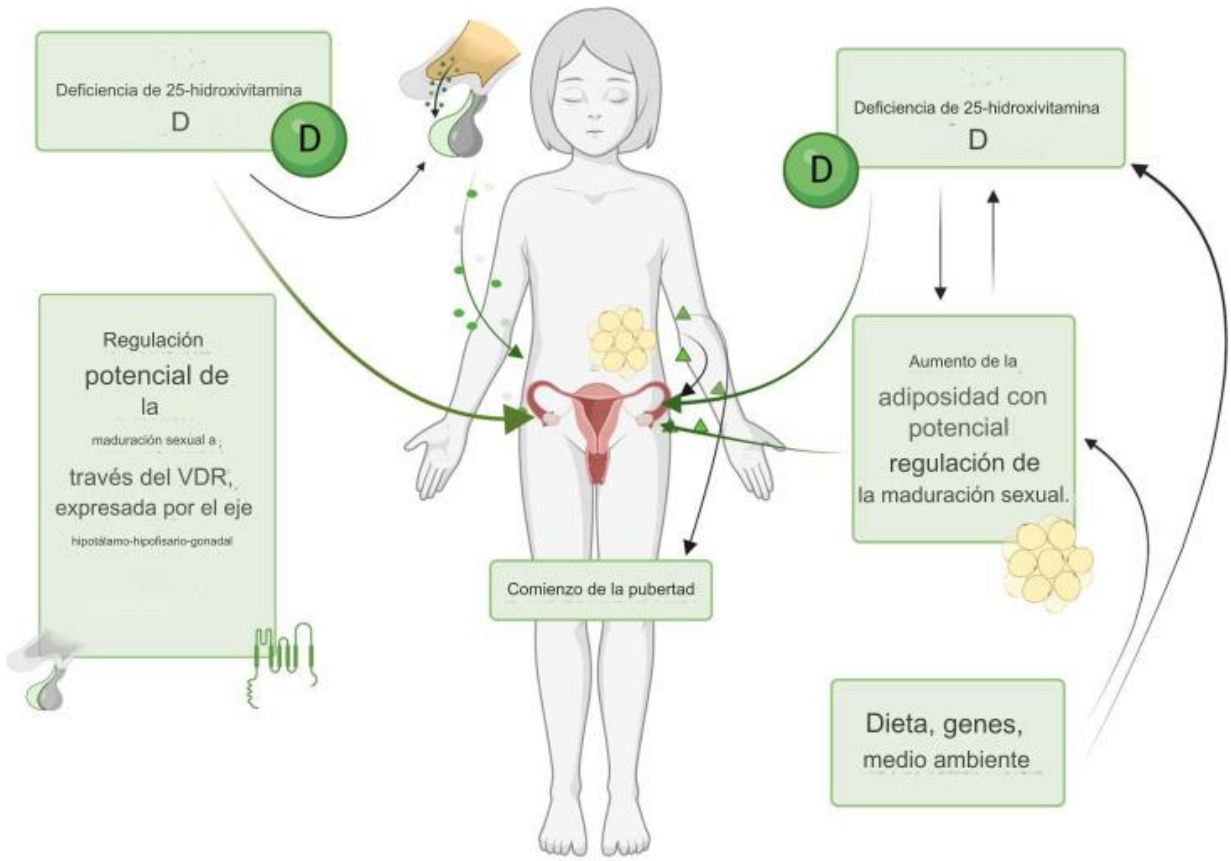

Figura 2. Mecanismos potenciales que relacionan la vitamina D con el desarrollo de la pubertad. **VDR** = receptor de vitamina D.

8. CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO DEL DESARROLLO PUBERAL PRECOZ EN MUJERES

El inicio del desarrollo puberal, especialmente en niñas, ha sido objeto de un estudio profundo en relación con una amplia gama de resultados de salud tanto físicos como psicológicos **[90]**.

Entre los resultados físicos, la estatura máxima es, sin duda, uno de los aspectos más estudiados **[90]**. Durante la pubertad, se produce un incremento en la velocidad de crecimiento y, finalmente, la fusión de las placas de crecimiento de los huesos largos **[5]**, lo que resulta en una estatura máxima significativamente inferior a la altura genética esperada **[91-93]**. Estos datos son contradictorios con los hallazgos de dos estudios retrospectivos **[94,95]**. Según estas investigaciones, el 90% de las niñas no tratadas con pubertad precoz lograron alcanzar una altura normal, y ambos estudios mostraron una altura definitiva promedio solo ligeramente inferior a la de niñas similares saludables **[94,95]**.

La evidencia sugiere que la pubertad precoz también parece estar asociada con un mayor riesgo de desarrollar obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión, accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca isquémica en la adultez **[90,96-98]**. Prentice et al., en una revisión sistemática, reportaron asociaciones entre la pubertad precoz (edad en la velocidad máxima de crecimiento o menarquia) y un mayor índice de masa corporal (IMC) en

mujeres adultas [97]. Además, la menarquia precoz (<12 años) se asoció con un incremento de 0.34 kg/m² en el IMC y un riesgo duplicado de desarrollar obesidad [90].

Están surgiendo asociaciones entre la pubertad precoz en las niñas y el riesgo de enfermedades cardiometabólicas en la vida adulta. Recientemente, Zhang et al., realizaron un metaanálisis de varios estudios, demostrando que la menarquia precoz (≤13 años) se asocia con una mayor resistencia a la insulina y niveles elevados de insulina en ayunas, en comparación con la menarquia más tardía [99]. Además, Bubach et al., encontraron relación entre la menarquia precoz (principalmente ≤11 años) y un aumento de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, así como un mayor riesgo de desarrollar hipertensión (>130/85 mmHg) en mujeres [100]. Chan et al., en un estudio reciente de aleatorización mendeliana, indicaron que estas asociaciones podrían ser causales e independientes del índice de masa corporal (IMC) durante la infancia [101].

De manera similar, Cheng et al. y Luijken et al., reportaron asociaciones entre la menarquia precoz y un mayor riesgo de diabetes tipo 2 y/o intolerancia a la glucosa [102,103], así como de enfermedades cardiovasculares. Se ha demostrado que una menarquia precoz se correlaciona con un riesgo relativo de mortalidad 2–3% más alto, por año, por todas las causas y por enfermedad cardíaca isquémica [104].

Principalmente debido a la alta exposición a los estrógenos en etapas iniciales de la vida, la menarquia precoz se asocia con un riesgo incrementado de desarrollar diversos tipos de cáncer, especialmente aquellos dependientes de estrógenos, como el cáncer de mama y el cáncer endometrial [98]. Un estudio representativo a nivel nacional en Brasil encontró que la menarquia precoz (≤11 años) se correlaciona con un mayor riesgo de cáncer en general [105]. La relación principalmente establecida entre el desarrollo de la pubertad y el cáncer es con el cáncer de mama. Clavel-Chapelon et al., demostraron que el riesgo relativo de cáncer de mama pre menopáusico y posmenopáusico disminuye en un 7% y un 3%, respectivamente, por cada año adicional en la edad de inicio de la menarquia [106]. Además, encontraron que el riesgo de cáncer de mama en niñas que alcanzan la menarquia después de los 15 años es solo el 84% del riesgo en aquellas con menarquia antes de los 12 años [106]. En un estudio de cohorte longitudinal reciente, Biro et al., estudiaron a 183 niñas (reclutadas entre los 6 y 7 años) durante 14 años y reportaron que la correlación entre la pubertad precoz y el aumento del riesgo de cáncer de mama podría estar relacionada con niveles elevados del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF1), además de una mayor exposición a estrógenos.

Aunque los mecanismos detrás de esta correlación no están claramente definidos, se han propuesto interacciones entre factores genéticos, metabólicos y hormonales [107]. Se requieren más investigaciones para alcanzar conclusiones precisas en este ámbito.

Para concluir, además del incremento del riesgo de trastornos físicos en la vida adulta, la maduración puberal precoz se ha asociado con resultados negativos en la salud mental (como depresión, ansiedad, trastornos de la alimentación y conductas antisociales), una mayor probabilidad de adoptar comportamientos de riesgo (como el inicio precoz de la actividad sexual, un mayor número de parejas sexuales y un mayor riesgo de abuso de sustancias, como el alcohol y los cigarrillos) y logros educativos más bajos [108-116].

Los pediatras suelen ser los primeros en identificar signos de pubertad precoz; por lo tanto, deben informar y educar a las niñas y a sus padres sobre las modificaciones corporales y los riesgos asociados a la salud y el comportamiento **[117]**.

Dadas las complicaciones mencionadas relacionadas con la pubertad precoz, es fundamental prevenir y tratar con anticipación todas las causas modificables para controlar el desarrollo de enfermedades a largo plazo **[118]**.

9. CONCLUSIONES

Los datos reportados respaldan la idea de que la vitamina D desempeña un papel esencial como regulador de la fisiología neuroendocrina y ovárica, y que la deficiencia de vitamina D contribuye a alterar el inicio de la pubertad.

Lamentablemente, la evidencia sobre este tema es limitada y confusa, y la mayoría de los estudios que investigan los mecanismos detrás de esta correlación se centran principalmente en modelos animales. Dadas las consecuencias a largo plazo del desarrollo puberal precoz y la menarquia precoz, es indispensable identificar las causas modificables que pueden facilitar el diseño de estrategias preventivas. Aunque se necesitan estudios más amplios en humanos para comprender mejor la función de la vitamina D en la maduración sexual y el inicio puberal, existe un interés creciente en la ingesta y suplementación de vitamina D a nivel de salud pública para garantizar un funcionamiento óptimo durante las primeras etapas de la vida.

Referencias

1. Abrams SA, Tiosano D. Actualización sobre la vitamina D durante la infancia. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2014; 21:51–55. doi: 10.1097/01.med.0000436252.53459.ef. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
2. Vierucci F., Del Pistoia M., Fanos M., Gori M., Carlone G., Erba P., Massimetti G., Federico G., Saggese G. Estado de vitamina D y predictores de hipovitaminosis D en niños y adolescentes italianos: un estudio transversal. *Eur. J. Pediatr.* 2013; 172:1607–1617. Doi: 10.1007/s00431-013-2119-z. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
3. Wu C., Zhang X., Yan F., Cui Y., Song Y., Yan S., Cui W. ¿Tiene la vitamina D un papel potencial en la pubertad precoz? Un metaanálisis. *Food Funct.* 2023; 14:5301–5310. doi: 10.1039/D3FO00665D. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
4. Liu S., Zhu X., Wang Y., Yan S., Li D., Cui W. La asociación entre los niveles de vitamina D y la pubertad precoz: un metaanálisis. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2020; 33:427–429. doi: 10.1515/jpem-2019-0388. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
5. Wood CL, Lane LC, Cheetham T. Pubertad: fisiología normal (breve descripción general) *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 33:101265. doi: 10.1016/j.beem.2019.03.001. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
6. Prentice A. Deficiencia de vitamina D: una perspectiva global. *Nutr. Rev.* 2008; 66:S153–S164. doi: 10.1111/j.1753-4887.2008.00100.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
7. Haussler MR, Jurutka PW, Mizwicki M., Norman AW Acciones de la 1α, 25(OH)$_2$vitamina D$_3$ mediadas por el receptor de vitamina D (VDR): mecanismos genómicos y no genómicos. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 25:543–559. doi: 10.1016/j.beem.2011.05.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
8. Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T., Aya K., Kato S., Seino Y. La vitamina D es un factor importante en la biosíntesis de estrógenos tanto en las gónadas femeninas como en las masculinas. *Endocrinología.* 2000; 141:1317–1324. doi: 10.1210/endo.141.4.7403. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

9. Pilz S., Zittermann A., Obeid R., Hahn A., Pludowski P., Trummer C., Lerchbaum E., Pérez-López FR, Karras SN, März W. El papel de la vitamina D en la fertilidad y durante el embarazo y la lactancia: una revisión de datos clínicos. *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2018; 15:2241. doi: 10.3390/ijerph15102241. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
10. Liu H., He Y., Beck J., Silva Teixeira S., Harrison K., Xu Y., Sisley S. Definición de la expresión del receptor de vitamina D en el cerebro utilizando un nuevo ratón VDR Cre . *J. Comp. Neurol.* 2021; 529:2362–2375. doi: 10.1002/cne.25100. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
11. Misra M., Pacaud D., Petryk A., Collett-Solberg PF, Kappy M. Comité de Medicamentos y Terapéutica de la Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Deficiencia de vitamina D en niños y su tratamiento: Revisión de los conocimientos y recomendaciones actuales. *Pediatría.* 2008; 122:398–417. doi: 10.1542/peds.2007-1894. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Saggese G., Vierucci F., Prodam F., Cardinale F., Cetin I., Chiappini E., de' Angelis GL, Massari M., Miraglia Del Giudice E., Miraglia Del Giudice M., et al. Vitamina D en la edad pediátrica: consenso de la Sociedad Italiana de Pediatría y la Sociedad Italiana de Pediatría Preventiva y Social, conjuntamente con la Federación Italiana de Pediatras. *Ital. J. Pediatr.* 2018; 44:51. doi: 10.1186/s13052-018-0488-7. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Hossein-nezhad A., Holick MF Vitamina D para la salud: una perspectiva global. *Mayo Clin. Proc.* 2013; 88:720–755. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM Endocrine Society Evaluación, tratamiento y prevención de la deficiencia de vitamina D: una guía de práctica clínica de la Endocrine Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96:1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
15. Paller AS, Hawk JLM, Honig P., Giam YC, Hoath S., Mack MC, Stamatas GN Nuevos conocimientos sobre la piel de bebés y niños pequeños: implicaciones para la protección solar. *Pediatría.* 2011; 128:92–102. doi: 10.1542/peds.2010-1079. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
16. Golden NH, Abrams SA Comité de Nutrición Optimización de la salud ósea en niños y adolescentes. *Pediatría.* 2014; 134:e1229–e1243. doi: 10.1542/peds.2014-2173. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
17. Winzenberg T., Jones G. Vitamina D y salud ósea en la niñez y la adolescencia. *Calcif. Tissue Int.* 2013; 92:140–150. doi: 10.1007/s00223-012-9615-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
18. Frost HM, Schönau E. La "unidad músculo-hueso" en niños y adolescentes: una visión general del año 2000. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000; 13:571–590. doi: 10.1515/JPEM.2000.13.6.571. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
19. Bhattoa HP, Konstantynowicz J., Laszcz N., Wojcik M., Pludowski P. Vitamina D: salud musculoesquelética. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017; 18:363–371. Doi: 10.1007/s11154-016-9404-x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Galthen-Sørensen M., Andersen LB, Sperling L., Christesen HT Nivel de 25-hidroxivitamina D materna y crecimiento óseo fetal evaluados mediante ecografía: una revisión sistemática. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 44:633–640. doi: 10.1002/uog.13431. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
21. Informe SACN sobre vitamina D y salud. [(consultado el 14 de junio de 2023)];Disponible en línea: https://www.gov.uk/government/publications/sacn-vitamin-d-and-health-report

22. Young BE, McNanley TJ, Cooper EM, McIntyre AW, Witter F., Harris ZL, O'Brien KO El estado materno de vitamina D y la ingesta de calcio interactúan para afectar el crecimiento esquelético fetal en el útero en adolescentes embarazadas. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95:1103–1112. doi: 10.3945/ajcn.111.023861. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
23. Banajeh SM Raquitismo nutricional y deficiencia de vitamina D: asociación con los resultados de la neumonía muy grave en la infancia: un estudio de cohorte prospectivo. *Pediatr. Pulmonol.* 2009; 44:1207–1215. doi: 10.1002/ppul.21121. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
24. Muhe L., Lulseged S., Mason KE, Simoes EA Estudio de casos y controles sobre el papel del raquitismo nutricional en el riesgo de desarrollar neumonía en niños etíopes. *Lancet.* 1997; 349:1801–1804. doi: 10.1016/S0140-6736(96)12098-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Tekin M., Konca C., Celik V., Almis H., Kahramaner Z., Erdemir A., Gulyuz A., Uckardes F., Turgut M. La asociación entre los niveles de vitamina D y la infección del tracto urinario en niños. *Horm. Res. Paediatr.* 2015; 83:198–203. doi: 10.1159/000370046. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. Wang JW, Hogan PG, Hunstad DA, Fritz SA Suficiencia de vitamina D e infección por Staphylococcus aureus en niños. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2015; 34:544–545. doi: 10.1097/INF.0000000000000667. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
27. Thornton KA, Marín C., Mora-Plazas M., Villamor E. Deficiencia de vitamina D asociada con mayor incidencia de infecciones gastrointestinales y de oído en niños en edad escolar. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32:585–593. doi: 10.1097/INF.0b013e3182868989. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Bucak IH, Ozturk AB, Almis H., Cevik M.Ö., Tekin M., Konca Ç., Turgut M., Bulbul M. ¿Existe una relación entre la deficiencia de vitamina D y la diarrea por rotavirus? *Pediatr. Int.* 2016; 58:270–273. doi: 10.1111/ped.12809. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Cusick SE, Opoka RO, Lund TC, John CC, Polgreen LE La insuficiencia de vitamina D es común en los niños ugandeses y está asociada con la malaria grave. *PLoS ONE.* 2014; 9:e113185. Doi: 10.1371/journal.pone.0113185. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
30. Aydemir G., Cekmez F., Kalkan G., Fidanci MK, Kaya G., Karaoglu A., Meral C., Arzıman İ., Karademir F., Ayar G., et al. Los niveles elevados de 25-hidroxivitamina D en suero se asocian con sepsis pediátrica. *Tohoku J. Exp. Med.* 2014; 234:295–298. doi: 10.1620/tjem.234.295. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
31. Daley P., Jagannathan V., John KR, Sarojini J., Latha A., Vieth R., Suzana S., Jeyaseelan L., Christopher DJ, Smieja M., et al. Vitamina D adyuvante para el tratamiento de la tuberculosis activa en la India: un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15:528–534. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70053-8. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
32. Moodley A., Qin M., Singh KK, Spector SA Las variantes genéticas del huésped relacionadas con la vitamina D alteran la progresión de la enfermedad del VIH en niños. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32:1230–1236. doi: 10.1097/INF.0b013e31829e4d06. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
33. Eltayeb AA, Abdou MAA, Abdel-aal AM, Othman MH Estado de la vitamina D y respuesta viral al tratamiento en niños infectados con hepatitis C. *World J. Gastroenterol.* 2015; 21:1284–1291. doi: 10.3748/wjg.v21.i4.1284. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
34. Gergen PJ, Teach SJ, Mitchell HE, Freishtat RF, Calatroni A., Matsui E., Kattan M., Bloomberg GR, Liu AH, Kercsmar C., et al. Falta de una relación entre las concentraciones

séricas de 25-hidroxivitamina D y el asma en adolescentes. *Am. J. Clin. Nutr.* 2013; 97:1228–1234. doi: 10.3945/ajcn.112.046961. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

35. Brehm JM, Acosta-Pérez E., Klei L., Roeder K., Barmada M., Boutaoui N., Forno E., Kelly R., Paul K., Sylvia J., et al. Insuficiencia de vitamina D y exacerbaciones graves de asma en niños puertorriqueños. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186:140–146. doi: 10.1164/rccm.201203-0431OC. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
36. Gupta A., Dimeloe S., Richards DF, Chambers ES, Black C., Urry Z., Ryanna K., Xystrakis E., Bush A., Saglani S., et al. Expresión defectuosa de IL-10 e IL-17A inducida por esteroides in vitro en asma pediátrico grave resistente al tratamiento. *Thorax.* 2014; 69:508–515. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203421. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
37. Pazianas M., Butcher GP, Subhani JM, Finch PJ, Ang L., Collins C., Heaney RP, Zaidi M., Maxwell JD Absorción de calcio y densidad mineral ósea en celíacos después de un tratamiento a largo plazo con dieta sin gluten e ingesta adecuada de calcio. *Osteoporos. Int.* 2005; 16:56–63. doi: 10.1007/s00198-004-1641-2. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
38. Grant WB, Soles CM Evidencia epidemiológica que apoya el papel de la deficiencia de vitamina D materna como factor de riesgo para el desarrollo del autismo infantil. *Dermatoendocrinology.* 2009; 1:223–228. doi: 10.4161/derm.1.4.9500. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
39. Kinney DK, Barch DH, Chayka B., Napoleon S., Munir KM Factores de riesgo ambientales del autismo: ¿Ayudan a provocar mutaciones genéticas de novo que contribuyen al trastorno? *Med. Hypotheses.* 2010; 74:102–106. doi: 10.1016/j.mehy.2009.07.052. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
40. Cannell JJ, Grant WB ¿Cuál es el papel de la vitamina D en el autismo? *Dermatoendocrinología.* 2013; 5:199–204. doi: 10.4161/derm.24356. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
41. Bener A., Khattab AO, Al-Dabbagh MM ¿La alta prevalencia de deficiencia de vitamina D es evidencia de trastorno autista?: En una población altamente endogámica. *J. Pediatr. Neurosci.* 2014; 9:227–233. doi: 10.4103/1817-1745.147574. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
42. Drevets WC, Price JL, Furey ML Anormalidades funcionales y estructurales del cerebro en trastornos del estado de ánimo: implicaciones para los modelos de neurocircuitos de la depresión. *Brain Struct. Funct.* 2008; 213:93–118. doi: 10.1007/s00429-008-0189-x. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
43. Eyles DW, Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath JJ Distribución del receptor de vitamina D y de la 1 alfa-hidroxilasa en el cerebro humano. *J. Chem. Neuroanat.* 2005; 29:21–30. doi: 10.1016/j.jchemneu.2004.08.006. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
44. Pathania M., Dhar M., Kumar A., Saha S., Malhotra R. Asociación del estado de vitamina D con el síndrome metabólico y sus factores de riesgo individuales: un estudio transversal. *Cureus.* 2023; 15:e38344. doi: 10.7759/cureus.38344. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
45. Calcaterra V., Cena H., Biino G., Grazi R., Bortoni G., Braschi V., Tomasinelli CE, Schneider L., Zuccotti G. Cuestionario de detección de insuficiencia de vitamina D en niños con obesidad. *Children.* 2022; 9:1685. doi: 10.3390/children9111685. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
46. Kumar J., Muntner P., Kaskel FJ, Hailpern SM, Melamed ML Prevalencia y asociaciones de la deficiencia de 25-hidroxivitamina D en niños estadounidenses: NHANES 2001–

2004. *Pediatría.* 2009; 124:e362–e370. doi: 10.1542/peds.2009-0051. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

47. Ginde AA, Mansbach JM, Camargo CA Asociación entre el nivel sérico de 25-hidroxivitamina D y la infección del tracto respiratorio superior en la Tercera Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición. *Arch. Intern. Med.* 2009; 169:384–390. doi: 10.1001/archinternmed.2008.560. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

48. Lippi G., Montagnana M., Targher G. Deficiencia de vitamina D en niños italianos. *Can. Med Assoc. J.* 2007; 177:1529–1530. doi: 10.1503/cmaj.1070102. Respuesta del autor 1530. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

49. Marrone G., Rosso I., Moretti R., Valent F., Romanello C. ¿Se conoce el estado de vitamina D entre los niños que viven en el norte de Italia? *Eur. J. Nutr.* 2012; 51:143–149. doi: 10.1007/s00394-011-0200-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

50. Hollis BW, Wagner CL Deficiencia de vitamina D durante el embarazo: una epidemia en curso. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006; 84:273. doi: 10.1093/ajcn/84.2.273. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

51. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J., Holick MF Deficiencia de vitamina D en un grupo sano de madres y recién nacidos. *Clin. Pediatr.* 2007; 46:42–44. doi: 10.1177/0009922806289311. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

52. Greer FR Suplementos vitamínicos liposolubles para lactantes prematuros alimentados por vía enteral. *Neonatal. Netw.* 2001; 20:7–11. doi: 10.1891/0730-0832.20.5.7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

53. Henderson A. Vitamina D y lactantes amamantados. *J. Obs. Gynecol. Neonatal. Nurs.* 2005; 34:367–372. doi: 10.1177/0884217505276157. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

54. Sección sobre lactancia materna Lactancia materna y el uso de leche materna. *Pediatría.* 2012; 129:e827–e841. doi: 10.1542/peds.2011-3552. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

55. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T., Orav EJ, Dawson-Hughes B. Asociación positiva entre los niveles de 25-hidroxivitamina D y la densidad mineral ósea: un estudio poblacional de adultos jóvenes y mayores. *Am. J. Med.* 2004; 116:634–639. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.12.029. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

56. Bowman SA Opciones de bebidas de mujeres jóvenes: cambios e impacto en la ingesta de nutrientes. *J. Am. Diet. Assoc.* 2002; 102:1234–1239. doi: 10.1016/S0002-8223(02)90273-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

57. Roth DE, Martz P., Yeo R., Prosser C., Bell M., Jones AB ¿Son suficientes las directrices nacionales sobre vitamina D para mantener niveles adecuados en sangre en los niños? *Can. J. Public. Health.* 2005; 96:443–449. doi: 10.1007/BF03405185. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

58. Lehmann B., Rudolph T., Pietzsch J., Meurer M. Conversión de vitamina D3 a 1alfa,25-dihidroxivitamina D3 en equivalentes de piel humana. *Exp. Dermatol.* 2000; 9:97–103. doi: 10.1034/j.1600-0625.2000.009002097.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

59. Wortsman J., Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z., Holick MF Disminución de la biodisponibilidad de la vitamina D en la obesidad. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72:690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

60. Harel Z., Flanagan P., Forcier M., Harel D. Bajo nivel de vitamina D entre adolescentes obesos: prevalencia y respuesta al tratamiento. *J. Adolesc. Health.* 2011; 48:448–452. doi: 10.1016/j.jadohealth.2011.01.011. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

61. Miraglia Del Giudice E., Grandone A., Cirillo G., Capristo C., Marzuillo P., Di Sessa A., Umano GR, Ruggiero L., Perrone L. Vitamina D biodisponible en niños obesos: el papel de la insulina Resistencia. *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 2015; 100: 3949–3955. doi: 10.1210/jc.2015-2973. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

62. Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G. Asociaciones entre las concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D3 y la histología hepática en pacientes con enfermedad del hígado graso no alcohólico. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007; 17:517–524. doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
63. Vranić L., Mikolašević I., Milić S. Deficiencia de vitamina D: ¿consecuencia o causa de la obesidad? *Medicina.* 2019; 55:541. doi: 10.3390/medicina55090541. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
64. Thacher TD, Levine MA Mutaciones del CYP2R1 que causan raquitismo por deficiencia de vitamina D. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 173:333–336. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.07.014. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
65. Kim CJ, Kaplan LE, Perwad F., Huang N., Sharma A., Choi Y., Miller WL, Portale AA Mutaciones del gen de la vitamina D 1 alfa-hidroxilasa en pacientes con deficiencia de 1 alfa-hidroxilasa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007; 92:3177–3182. doi: 10.1210/jc.2006-2664. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
66. Çelik N., Doğan HO, Zararsiz G. Diferentes niveles umbral de 25-hidroxivitamina D circulante total y libre para el diagnóstico de deficiencia de vitamina D en adolescentes obesos. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180:2619–2627. doi: 10.1007/s00431-021-04137-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
67. Herman-Giddens ME, Steffes J., Harris D., Slora E., Hussey M., Dowshen SA, Wasserman R., Serwint JR, Smitherman L., Reiter EO Características sexuales secundarias en niños: datos de la Red de investigación pediátrica en entornos de consultorio. *Pediatría.* 2012; 130:e1058–e1068. doi: 10.1542/peds.2011-3291. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
68. Sun SS, Schubert CM, Chumlea WC, Roche AF, Kulin HE, Lee PA, Himes JH, Ryan AS Estimaciones nacionales del momento de la maduración sexual y las diferencias raciales entre los niños estadounidenses. *Pediatría.* 2002; 110:911–919. doi: 10.1542/peds.110.5.911. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
69. Calcaterra V., Verduci E., Magenes VC, Pascuzzi MC, Rossi V., Sangiorgio A., Bosetti A., Zuccotti G., Mameli C. El papel de la nutrición pediátrica como factor de riesgo modificable de pubertad precoz. *Life.* 2021; 11:1353. doi: 10.3390/life11121353. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
70. Lee HS, Kim YJ, Shim YS, Jeong HR, Kwon E., Hwang JS Asociaciones entre los niveles séricos de vitamina D y la pubertad precoz en niñas. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2014; 19:91. doi: 10.6065/apem.2014.19.2.91. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
71. Villamor E., Marin C., Mora-Plazas M., Baylin A. Deficiencia de vitamina D y edad de la menarquia: un estudio prospectivo. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 94:1020–1025. doi: 10.3945/ajcn.111.018168. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
72. Zhao Y., Long W., Du C., Yang H., Wu S., Ning Q., Luo X. Prevalencia de deficiencia de vitamina D en niñas con pubertad precoz central idiopática. *Front. Med.* 2018; 12:174–181. doi: 10.1007/s11684-017-0544-5. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
73. Gan D.-M., Fang J., Zhang P.-P., Zhao Y.-D., Xu Y.-N. Niveles séricos de 25-hidroxivitamina D y riesgo de pubertad precoz central idiopática en niñas. *Clinics.* 2023; 78:100244. doi: 10.1016/j.clinsp.2023.100244. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
74. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F. Estado de la vitamina D y evaluación de la hormona paratiroidea en niñas con pubertad precoz central. *J. Endocrinol. Investig.* 2022; 45:2069–2075. doi: 10.1007/s40618-022-01838-y. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

75. Duhil De Bénazé G., Brauner R., Souberbielle J.-C. No existe asociación entre el estado de vitamina D y las características de la pubertad precoz central en niñas. *Eur. J. Pediatr.* 2017; 176:1677–1680. doi: 10.1007/s00431-017-3022-9. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

76. Hua A. *Tesis de maestría.* Universidad de Yale; New Haven, CT, EE. UU.: 2016. [(consultado el 10 de julio de 2023)]. Estado de vitamina D y edad de la menarquia. Public Health Theses. Disponible en línea: https://elischolar.library.yale.edu/ysphtdl/1132 [Google Scholar]

77. Al-Taiar A., Al-Sabah R., Shaban L., Sharaf Alddin R., Durgampudi PK, Galadima H. ¿La edad de la menarquia está directamente relacionada con los niveles de vitamina D? *Am. J. Hum. Biol.* 2022; 34:e23731. doi: 10.1002/ajhb.23731. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

78. Parent A.-S., Teilmann G., Juul A., Skakkebaek NE, Toppari J., Bourguignon J.-P. El momento de la pubertad normal y los límites de edad de la precocidad sexual: variaciones en todo el mundo, tendencias seculares y cambios después de la migración. *Endocr. Rev.* 2003; 24:668–693. doi: 10.1210/er.2002-0019. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

79. Chew A., Harris SS ¿La vitamina D afecta el momento de la menarquia? *Nutr. Rev.* 2013; 71:189–193. doi: 10.1111/nure.12015. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

80. Dicken CL, Israel DD, Davis JB, Sun Y., Shu J., Hardin J., Neal-Perry G. La deficiencia de vitamina D3 en la etapa peripuberal retrasa la pubertad y altera el ciclo estral en ratones hembra adultos1. *Biol. Reprod.* 2012; 87:51. doi: 10.1095/biolreprod.111.096511. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

81. Abbas MA Funciones fisiológicas de la vitamina D en el tejido adiposo. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017; 165:369–381. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

82. Al-Awadhi N., Al-Kandari N., Al-Hasan T., Almurjan D., Ali S., Al-Taiar A. Edad de la menarquia y su relación con el índice de masa corporal entre las adolescentes de Kuwait. *BMC Public Health.* 2013; 13:29. doi: 10.1186/1471-2458-13-29. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

83. Van Lenthe F., Kemper C., Van Mechelen W. La maduración rápida en la adolescencia produce mayor obesidad en la adultez: el estudio de Amsterdam sobre crecimiento y salud. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 64:18–24. doi: 10.1093/ajcn/64.1.18. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

84. Matkovic V., Ilich JZ, Skugor M., Badenhop NE, Goel P., Clairmont A., Klisovic D., Nahhas RW, Landoll JD La leptina está inversamente relacionada con la edad de la menarquia en mujeres humanas*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82:3239–3245. doi: 10.1210/jcem.82.10.4280. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

85. Nicholas C., Davis J., Fisher T., Segal T., Petti M., Sun Y., Wolfe A., Neal-Perry G. La deficiencia de vitamina D materna programa la disfunción reproductiva en crías de ratones hembra a través de efectos adversos en el eje neuroendocrino. *Endocrinología.* 2016; 157:1535–1545. doi: 10.1210/en.2015-1638. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

86. Kitagawa I., Kitagawa Y., Kawase Y., Nagaya T., Tokudome S. Inicio avanzado de la menarquia y mayor densidad mineral ósea según el polimorfismo del gen del receptor de vitamina D. *Eur. J. Endocrinol.* 1998; 139 :522–527. doi: 10.1530/eje.0.1390522. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

87. Panda DK, Miao D., Tremblay ML, Sirois J., Farookhi R., Hendy GN, Goltzman D. Ablación dirigida de la enzima 25-hidroxivitamina D 1α-hidroxilasa: evidencia de disfunción esquelética, reproductiva e inmunitaria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001; 98:7498–7503. doi: 10.1073/pnas.131029498. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

88. Grundmann M., Von Versen-Höynck F. Vitamina D: ¿función en la salud reproductiva de las mujeres? *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011; 9:146. doi: 10.1186/1477-7827-9-146. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
89. Grzesiak M. Acción de la vitamina D3 en el ovario: una revisión actualizada. *Physiol. Res.* 2020; 69:371–378. doi: 10.33549/physiolres.934266. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
90. Cheng TS, Ong KK, Biro FM Efectos adversos de la pubertad temprana en niñas y posibles soluciones. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2022; 35:532–535. doi: 10.1016/j.jpag.2022.05.005. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
91. Bayley N., Pinneau SR Tablas para predecir la altura adulta a partir de la edad esquelética: revisadas para su uso con los estándares de mano de Greulich-Pyle. *J. Pediatr.* 1952; 40:423–441. doi: 10.1016/S0022-3476(52)80205-7. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
92. Zachmann M., Sobradillo B., Frank M., Frisch H., Prader A. Bayley-Pinneau, Roche-Wainer-Thissen y Tanner: predicciones de la altura en niños normales y en pacientes con diversas patologías. *J. Pediatr.* 1978; 93:749–755. doi: 10.1016/S0022-3476(78)81071-3. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
93. Karlberg P., Taranger J., Engström I., Karlberg J., Landström T., Lichtenstein H., Lindstrom B., Svennberg-Redegren II crecimiento físico desde el nacimiento hasta los 16 años y resultado longitudinal del estudio durante el mismo período de edad. *Acta Paediatr. Scand. Suppl.* 1976; 65:7–76. doi: 10.1111/j.1651-2227.1976.tb14761.x. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
94. Bar A., Linder B., Sobel EH, Saenger P., DiMartino-Nardi J. Método Bayley-Pinneau de predicción de la altura en niñas con pubertad precoz central: correlación con la altura adulta. *J. Pediatr.* 1995; 126:955–958. doi: 10.1016/S0022-3476(95)70221-0. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
95. Meyer-Bahlburg HF, Ehrhardt AA, Bell JJ, Cohen SF, Healey JM, Feldman JF, Morishima A., Baker SW, New MI Pubertad precoz idiopática en niñas: desarrollo psicosexual. *J. Youth Adolesc.* 1985; 14:339–353. doi: 10.1007/BF02089238. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
96. Lakshman R., Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R., Bingham SA, Khaw K.-T., Wareham NJ, Ong KK La menarquia a una edad temprana se asocia con enfermedad cardiovascular y mortalidad. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94:4953–4960. doi: 10.1210/jc.2009-1789. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
97. Prentice P., Viner RM Momento de la pubertad, obesidad en la edad adulta y riesgo cardiometabólico en mujeres y hombres: una revisión sistemática y metanálisis. *Int. J. Obes.* 2013; 37:1036–1043. doi: 10.1038/ijo.2012.177. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
98. Ritte R., Lukanova A., Tjønneland A., Olsen A., Overvad K., Mesrine S., Fagherazzi G., Dossus L., Teucher B., Steindorf K., et al. Altura, edad de la menarquia y riesgo de cáncer de mama con receptores hormonales positivos y negativos: un estudio de cohorte. *Int. J. Cancer.* 2013; 132:2619–2629. doi: 10.1002/ijc.27913. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
99. Zhang Z., Hu X., Yang C., Chen X. La menarquia a una edad temprana se asocia con resistencia a la insulina: una revisión sistemática y un metanálisis. *Postgrad. Med.* 2019; 131:144–150. doi: 10.1080/00325481.2019.1559429. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
100. Bubach S., De Mola CL, Hardy R., Dreyfus J., Santos AC, Horta BL Menarquia temprana y presión arterial en la edad adulta: revisión sistemática y metaanálisis. *J. Public Health.* 2018; 40:476–484. doi: 10.1093/pubmed/fdx118. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

101. Chan II, Kwok MK, Momento de desarrollo puberal y presión arterial en la mediana edad en hombres y mujeres según la edad escolar. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2022; 107:e386–e393. doi: 10.1210/clinem/dgab561. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
102. Cheng TS, Day FR, Lakshman R., Ong KK Asociación del momento de la pubertad con la diabetes tipo 2: una revisión sistemática y un metanálisis. *PLoS Med.* 2020; 17:e1003017. doi: 10.1371/journal.pmed.1003017. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
103. Luijken J., Van Der Schouw YT, Mensink D., Onland-Moret NC Asociación entre la edad de la menarquia y la enfermedad cardiovascular: una revisión sistemática sobre el riesgo y los mecanismos potenciales. *Maturitas.* 2017; 104:96–116. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.07.009. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
104. Chen X., Liu Y., Sun X., Yin Z., Li H., Liu X., Zhang D., Cheng C., Liu L., Liu F., et al. Edad de la menarquia y riesgo de mortalidad por todas las causas y cardiovascular: una revisión sistemática y un metanálisis de dosis-respuesta. *Menopausia.* 2019; 26:670–676. doi: 10.1097/GME.0000000000001289. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
105. Werneck AO, Coelho-e-Silva MJ, Padilha CS, Ronque ERV, Cyrino ES, Szwarcwald CL, Silva DR Edad de la menarquia y riesgo de cáncer en la adultez. *Ann. Hum. Biol.* 2018; 45:369–372. doi: 10.1080/03014460.2018.1470670. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
106. Clavel-Chapelon F., The E3N-EPIC Group Efectos diferenciales de los factores reproductivos sobre el riesgo de cáncer de mama pre y posmenopáusico. Resultados de una gran cohorte de mujeres francesas. *Br. J. Cancer.* 2002; 86:723–727. doi: 10.1038/sj.bjc.6600124. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
107. Song SS, Kang S., Park S. Asociación de las puntuaciones de riesgo poligenético relacionadas con el estrógeno con el cáncer de mama y las interacciones con el consumo de alcohol, la menarquia temprana y la nuligrávida. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2022; 23:13–24. doi: 10.31557/APJCP.2022.23.1.13. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
108. Westling E., Andrews JA, Hampson SE, Peterson M. El momento de la pubertad y el consumo de sustancias: los efectos del género, la supervisión parental y los compañeros desviados. *J. Adolesc. Health.* 2008; 42:555–563. doi: 10.1016/j.jadohealth.2007.11.002. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
109. Mrug S., Elliott MN, Davies S., Tortolero SR, Cuccaro P., Schuster MA Pubertad temprana, influencia negativa de los pares y conductas problemáticas en niñas adolescentes. *Pediatría.* 2014; 133:7–14. doi: 10.1542/peds.2013-0628. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
110. Mendle J., Ryan RM, McKone KMP Edad de la menarquia, depresión y comportamiento antisocial en la edad adulta. *Pediatría.* 2018; 141:e20171703. doi: 10.1542/peds.2017-1703. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
111. Wilson DM, Killen JD, Hayward C., Robinson TN, Hammer LD, Kraemer HC, Varady A., Taylor CB Momento y ritmo de la maduración sexual y el inicio del consumo de cigarrillos y alcohol entre las adolescentes. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1994; 148:789–795. doi: 10.1001/archpedi.1994.02170080019004. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
112. Dick DM, Rose RJ, Viken RJ, Kaprio EJ Momento de la pubertad y consumo de sustancias: asociaciones entre y dentro de las familias a lo largo de la adolescencia tardía. *Dev. Psychol.* 2000; 36:180–189. doi: 10.1037/0012-1649.36.2.180. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
113. Zabin LS, Kantner JF, Zelnik M. El riesgo de embarazo adolescente en los primeros meses de relaciones sexuales. *Fam. Plann. Perspect.* 1979; 11:215–222. doi: 10.2307/2134252. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

114. Lacomba-Trejo L., Casaña-Granell S., Valero-Moreno S., Pérez-Marín M. e inmediatamente. Estrés y apego del cuidador principal como predictores de las dificultades emocionales y de relación en pacientes pediátricos con talla baja. *Calido. VidaSalud.* 2018; 11:2–9. [Google Académico]

115. Kim EY, Lee MI Aspectos psicosociales en niñas con pubertad precoz idiopática. *Psychiatry Investig.* 2012; 9:25–28. doi: 10.4306/pi.2012.9.1.25. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

116. Biro FM, Striegel-Moore RH, Franko DL, Padgett J., Bean JA Autoestima en mujeres adolescentes. *J. Adolesc. Health.* 2006; 39:501–507. doi: 10.1016/j.jadohealth.2006.03.010. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

117. Deardorff J., Gonzales NA, Christopher FS, Roosa MW, Millsap RE Pubertad temprana y embarazo adolescente: la influencia del consumo de alcohol. *Pediatría.* 2005; 116:1451–1456. doi: 10.1542/peds.2005-0542. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]

118. Budreviciute A., Damiati S., Sabir DK, Onder K., Schuller-Goetzburg P., Plakys G., Katileviciute A., Khoja S., Kodzius R. Estrategias de prevención y gestión de enfermedades no transmisibles (ENT) y sus factores de riesgo. *Front. Public Health.* 2020; 8:574111. doi: 10.3389/fpubh.2020.574111. [Artículo gratuito de PMC] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]