

## CAPÍTULO 2

# FISIOLOGÍA DE LA ADOLESCENCIA

*“Si el todopoderoso me hubiera consultado antes de embarcarse en la Creación, le habría recomendado algo más simple”*

*Atribuido a Alfonso X el Sabio*

JOAQUIM CALAF ALSINA

### REGULACIÓN HORMONAL DEL DESARROLLO PUBERAL

El desarrollo puberal constituye el tránsito desde una situación de quiescencia gonadal a la adquisición de la plena capacidad reproductiva. Ésta, a diferencia de las demás funciones del organismo, está orientada hacia un objetivo de especie. No debe extrañar, por tanto, que sea operativa únicamente durante el período de mayor plenitud de la vida, cuando el individuo ha completado su crecimiento y desarrollo y, por otra parte, aún no ha entrado en una fase involutiva.

El sistema endocrino, como uno de los sistemas de información esenciales del organismo, coordina los distintos elementos involucrados en este proceso. Desde el sistema nervioso central, en sus ámbitos de control somático y estado psíquico, hasta el desarrollo fenotípico que llevará a la adquisición del fenotipo adulto. Ambos aspectos se discutirán en otros apartados de este capítulo.

Sistema endocrino: coordina

En la pubertad el sistema nervioso central recoge información sobre el proceso de madurez corporal y activa el eje hipófiso-gonadal a medida que el individuo alcanza las fases más avanzadas del desarrollo. La ventaja más importante de este proceso de control reside en su reversibilidad. Si por

Reversibilidad

alguna razón se producen alteraciones psíquicas, somáticas o ambientales que podrían comprometer el proceso reproductivo, los mecanismos de neutralización se desencadenan de nuevo. De este modo se evita una situación crítica en la que los recursos escasos sean requeridos simultáneamente tanto para la supervivencia del individuo como las necesidades de un eventual embarazo. Estos aspectos se analizan también en el capítulo correspondiente.

Avance progresivo de la pubertad

Tal como se menciona más adelante, la mejora en las condiciones de vida y por tanto de nutrición, ha llevado a un avance progresivo en la aparición de la maduración puberal. Los cambios en las costumbres sexuales de las adolescentes y, en consecuencia, en su exposición a la patología requieren del clínico un mejor conocimiento de esta etapa.

## ONTOGENIA DEL DESARROLLO PUBERAL

Desarrollo en etapas precoces

Desde etapas precoces de la vida intrauterina se puede detectar actividad del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Antes del nacimiento el sistema de *feed-back* negativo es ya operativo. Una vez constituida embriológicamente la adenohipófisis se inicia la secreción de gonadotrofinas que a lo largo del segundo trimestre de gestación pueden alcanzar en la sangre fetal concentraciones similares a las de la mujer menopáusica. La maduración del sistema hipotálamo hipofisario como unidad funcional tiene como consecuencia la capacidad de neutralización del estímulo hipotalámico por los esteroides circulantes que provienen tanto de la gónada fetal como de la placenta. En consecuencia los niveles de gonadotrofinas en el feto a término son muy bajos. Aunque, en términos generales, la evolución es similar en ambos sexos, se observan diferencias en la dinámica de las dos gonadotrofinas, LH y FSH que son consecuencia de las distintas secreciones gonadales. En el feto de sexo masculino aparecen

En el varón máxima producción de testosterona hacia la semana 20

los túbulos seminíferos que aumentan progresivamente en longitud adoptando una estructura helicoidal. La producción de testosterona por las células de Leydig, bajo el estímulo de la HCG (que no está bajo el control de los esteroides), es máximo hacia las 20 semanas. En el feto de sexo femenino resulta difícil diferenciar la secreción gonadal de la placentaria. El contenido hipofisario y la concentración de gonadotrofinas alcanzan su punto más elevado alrededor de la semana 24 de gestación: A partir de este momento se encuentran folículos de Graaf y estructuras atrésicas en los ovarios fetales.

Después del parto, y coincidiendo con la desaparición de la fuente placentaria, se observa en la recién nacida una disminución de los niveles de estradiol consecuencia de su desvinculación de la fuente placentaria. Al cabo de unas semanas empieza un incremento progresivo tanto de las gonadotrofinas como de los esteroides ováricos circulantes. Durante los dos primeros años de vida, en la niña, puede registrarse actividad del marcapasos hipotalámico, que se refleja en pulsos horarios de gonadotrofinas, especialmente FSH, e incrementos correspondientes del estradiol, sin que se alcancen fases avanzadas de desarrollo folicular.

En el curso del tercer año los valores de gonadotrofinas y esteroides descienden hasta niveles muy bajos. Los pulsos de gonadotrofinas, secundarios a los de GnRH, son muy poco frecuentes y de baja intensidad. Esto ocurre, incluso más precozmente en los varones en los que los valores de testosterona descienden ya en el primer año a pesar de que se mantienen niveles de gonadotrofinas relativamente elevados. Con ello entramos en lo que se ha denominado la "Pausa prepuberal". Durante este período la reserva hipofisaria está también disminuida ya que la respuesta al estímulo con GnRH es muy pobre.

A partir de los 8 años se observa una reversión

En los dos primeros años, la niña presenta pulsos de FSH

A partir de los 8 años

comienzan los pulsos de GnRH

de este proceso. Los pulsos de LH circulantes, que reflejan la recuperación de la actividad pulsátil de las neuronas de GnRH del núcleo arcuato, reaparecen durante las etapas tardías del descanso nocturno y relacionadas con los patrones electroencefalográficos de las fases del sueño. Como consecuencia de ello se reactiva la función gonadal y se registran concentraciones de esteroides ováricos elevadas durante las primeras horas de la mañana. Estos incrementos transitorios y de poca intensidad son los que provocan los cambios fenotípicos que se describen más adelante en este capítulo. Su amplitud y duración aumenta progresivamente hasta establecerse a lo largo de todo el día.

Menarquia es un ciclo anovulatorio

La función menstrual depende de la impregnación endometrial inducida por la secreción ovárica. Se considera que para obtener una proliferación que induzca una pérdida similar a la menstrual deben alcanzarse, como mínimo, concentraciones de  $17\beta$  estradiol cercanas a lo 50 pg/ml. Los primeros procesos de desarrollo folicular pueden alcanzar este valor sin llegar a la maduración completa del folículo. Por esta razón la menarquia es, en la mayoría de los casos, consecuencia de un ciclo anovulatorio. Esto explica también que los primeros meses o incluso años de función menstrual se acompañen de un patrón de irregularidad ya que la función del ovario como marcapasos está relacionada con la duración de las dos fases del ciclo: folicular y luteínica. La eficiencia de este proceso esta directamente vinculada a la maduración del sistema de *feed-back* negativo cuya regulación discutiremos a continuación.

## REGULACIÓN DEL CONTROL HIPOTALÁMICO

Esta disminución en la actividad del bloque central se atribuyó inicialmente de forma exclusiva a una mayor sensibilidad de las células

productoras de GnRH al freno de los esteroides ováricos. Sin embargo, estudios realizados en primates en los que se había practicado una ovariectomía de forma temprana, o en niñas afectas de síndrome de Turner en las que el ovario disgenético apenas produce estrógenos, demostraron que incluso en ausencia de actividad esteroidogénica gonadal se mantenía una actividad gonadotropa muy baja. De esto se deduce, que durante este período de los 2 a los 8 años de vida, el sistema de *feed-back* negativo no es el único elemento que contribuye a la regulación de la actividad gonadotrópica. Para explicar esta situación se estableció la teoría del inhibidor “intrínseco”, según la cual el sistema generador de pulsos de GnRH en el núcleo arcuato estaría bloqueado por un factor inhibidor procedente del sistema nervioso central. Probablemente no se trate de una sustancia única y específica, sino de la acción simultánea y coordinada de varios elementos que participan en el control de las células secretoras de GnRH, entre los que cabe destacar los opiáceos endógenos, la melatonina y los neurotransmisores.

El SNC influye en los pulsos de GnRH

Esta situación de bloqueo se mantiene hasta los 8 años de edad. En estos momentos la sensibilidad del sistema hipotálamo-hipofisario disminuye de forma progresiva, y se precisan cantidades cada vez mayores de esteroides periféricos para mantener frenada la secreción de gonadotrofinas. Sobre estas evidencias, Grumbach y Kaplan establecieron la teoría del gonadostato, según la cual el sistema regulador del marcapasos hipotalámico actuaría como un servomecanismo complejo, integrador de factores estimuladores y frenadores, que precisaría cantidades cada vez mayores de esteroides gonadales para contrabalancear el desbloqueo que implicaría la información que llega desde la periferia sobre el estado madurativo y nutricional corporal (Kelch, 1978). Con ello el concepto de una disminución espontánea en la sensibilidad a los estrógenos de las células neurosecretoras de GnRH

Gonadostato

Gonadostato implicado en amenorreas secundarias

como consecuencia de un proceso intrínseco de “maduración” está cada vez más desprestigiado. Actualmente se tiende a complementar las teorías del “gonadostato” con aportaciones sobre que elementos constituirían el llamado “inhibidor intrínseco” y los que vehicularían la información periférica sobre el proceso madurativo. La ventaja de este nuevo enfoque residiría en su capacidad de explicar también las situaciones de amenorrea secundaria de tipo funcional que acompañan a cuadros clínicos similares al estado corporal prepuberal (amenorrea ponderal, anorexia nerviosa etc.).

### **MECANISMOS DE ACTIVACIÓN DEL GONADOSTATO**

Dos teorías

Aunque el momento de presentación del desarrollo puberal puede estar relacionado con numerosos factores como los antecedentes genético-familiares, la localización geográfica o los niveles socioeconómicos, es lógico suponer que todos estos elementos están mediados por un factor común. Son dos las hipótesis que explican la disminución progresiva de la inhibición intrínseca y el desbloqueo progresivo del gonadostato: una considera la existencia de un reloj biológico natural capaz de percibir el transcurso del tiempo y decidir el momento en el que desaparece el efecto neutralizador o se desencadena un efecto estimulante (Plant, 1988), y la otra se basa en la coherencia de que la actividad reproductiva tan sólo se inicia cuando se ha completado el crecimiento y desarrollo. Por tanto, un indicador metabólico informa al gonadostato cuando se ha alcanzado una etapa determinada de madurez.

Glándula pineal

Los estudios experimentales realizados en primates no han podido demostrar una influencia específica de tipo supraquiasmático en el desencadenamiento de la pubertad. Las evidencias más sugestivas se refieren a un posible control a

través de la glándula pineal. Esta glándula responde a los cambios cíclicos de luz y oscuridad y es la responsable de los períodos de fertilidad y quiescencia reproductiva en los llamados *r e p r o d u c t o r e s* estacionales. Por lo tanto, tendría coherencia responsabilizarla de la detección y señalización del momento adecuado para alcanzar la madurez reproductiva. Los tumores que destruyen esta glándula desbloquean la acción inhibitoria de la melatonina sobre las células secretoras de GnRH y provocan pubertad precoz (Ariens, 1981). Por otra parte, los niveles basales de melatonina circulante y la importancia de los pulsos que constituyen su incremento nictemeral disminuyen sensiblemente con la aparición de la pubertad y se incrementan de nuevo en los casos de amenorrea hipotalámica. Sin embargo, la importancia de estos hechos está discutida, argumentándose que puede tratarse más de una consecuencia que no de la causa de la actividad del eje gonadal.

Indicador metabólico

Por esta razón, cada vez gana más partidarios la idea de un indicador metabólico que actuaría desbloqueando el gonadóstato y disminuyendo de forma progresiva su sensibilidad a los estrógenos. Corresponde a Rose Frisch el mérito de correlacionar los cambios corporales con la activación del eje reproductivo. Frisch observó una clara correspondencia entre la aparición de la menarquía y el momento en el que se alcanza un índice determinado de masa corporal. Desarrollando estas observaciones halló también correlación entre la evolución ponderoestatural y la velocidad de crecimiento. Ello la llevó a formular la teoría del “peso crítico”, según la cual no se presenta la menarquía si no se alcanza un peso cercano a los 47 kg para una talla media de 160 cm. Más adelante se observó también una correlación más precisa entre la edad de la menarquía y una proporción adecuada entre peso graso y peso magro (Frisch, 1985). La sustancia o indicador metabólico que actuaría sobre el

En contra: menarquía es un evento tardío

Existen otros factores

gonadostato estaba en aquel momento por determinar. Esta teoría, aunque es coherente con lo que se observa en diversas situaciones fisiológicas y patológicas ha tenido numerosos detractores. El argumento más sólido en su contra se basa en la aparición relativamente tardía de la menarquia dentro del desarrollo puberal. Por tanto, la adquisición de un peso adecuado sería sólo la consecuencia del incremento en la velocidad de crecimiento, que se habrá producido de forma previa y espontánea. En contra de esta objeción puede argumentarse que antes de la menarquia y como hemos señalado existe una activación del eje gonadal que, sin alcanzar los niveles estrogénicos necesarios para provocar la descamación endometrial, influye decisivamente en los cambios fenotípicos y de la distribución de la grasa corporal.

Leptina

Bien es cierto que algunos casos de retraso en el desarrollo puberal, como los ligados al ejercicio físico excesivo, no siempre se acompañan de reducción de la masa corporal y proporción baja de peso graso y con ello se debe admitir la existencia de otros factores frenadores del gonadostato (Pellerin et al., 1987). Estos actuarían probablemente por la vía del eje adrenal, básicamente a través de la secreción excesiva de propiomelanocortina, que se produce tanto en relación con el estrés como con el ejercicio físico.

### **ACTIVADORES POTENCIALES DEL GONADOSTATO**

Neuropéptido Y

Tal como hemos dicho, un nuevo interlocutor se ha integrado dentro del conjunto de sustancias que pueden intervenir potencialmente en la activación del gonadostato. La leptina es una proteína de 167 aminoácidos producida por los adipocitos que informa al cerebro del estado de los depósitos corporales de grasa, del gasto calórico y por tanto funciona como un sensor del balance



energético. Su acción central mediada por péptidos entre los que destaca el neuropéptido Y, regulan la conducta alimenticia, el gasto de energía y según se ha visto recientemente la actividad reproductiva.

El neuropéptido Y es un estimulador potente del consumo alimenticio e inhibe la termogénesis a partir del tejido adiposo marrón. En ratones obesos, por un déficit genético de producción de leptina, la administración de esta sustancia disminuye las concentraciones de neuropéptido Y antes que se produzcan cambios significativos en el peso corporal. También se ha implicado a la leptina en cambios periféricos de la regulación energética como la resistencia insulínica.

Leptina como mensajero

Tal como hemos comentado anteriormente, se ignoran cuáles son los mecanismos que correlacionan el estado nutricional con la actividad del sistema reproductor se vehiculan a través del neuropéptido Y. A parte de los cambios en la composición corporal y en la masa corporal total por ellos mismos, la leptina podría ser el mensajero adecuado para informar de esta situación y tener por tanto un papel protagonista en la activación del gonadostato. Los niveles de leptina aumentan transitoriamente antes de la pubertad tanto en el ratón como en los varones humanos y los niveles de leptina se encuentran bajos en los casos de amenorrea hipotalámica relacionada con el ejercicio físico y la anorexia nerviosa. Sin embargo, en el sexo femenino no se observan incrementos mantenidos de los niveles circulantes de leptina total durante la vida reproductiva.

Leptina y su proteína de transporte

La leptina circula ligada a una proteína de transporte que, de hecho es también el fragmento correspondiente al dominio extracelular de su receptor de membrana. Estudios recientes han demostrado que los niveles de esta proteína son bajos durante el período neonatal para ascender

Leptina estimula eje gonadótropo

durante la quiescencia prepuberal y descender de nuevo en relación con el estadio puberal. De ello se deduciría que el desencadenamiento de la actividad del eje gonadal estaría relacionado con un incremento en la biodisponibilidad de la leptina consecuencia de la disminución en la expresión de su receptor o proteína de transporte (Quinton 1999).

La leptina podría influir sobre la actividad reproductiva a varios niveles, ya que en el animal de investigación se han localizado receptores en el ovario, testículo, hipotálamo e hipófisis. En condiciones experimentales los tratamientos con leptina aumentan la secreción de gonadotrofinas, pero también intervienen en los procesos esteroideogénicos gonadales. Sin embargo, lo más sugestivo es pensar que la estimulación de la función reproductora inducida por la leptina se da a través de su capacidad de estimular el eje gonadotropo. El neuropéptido Y influye en la liberación de GnRH. Se cree que los aumentos en

Propiomelanocortina

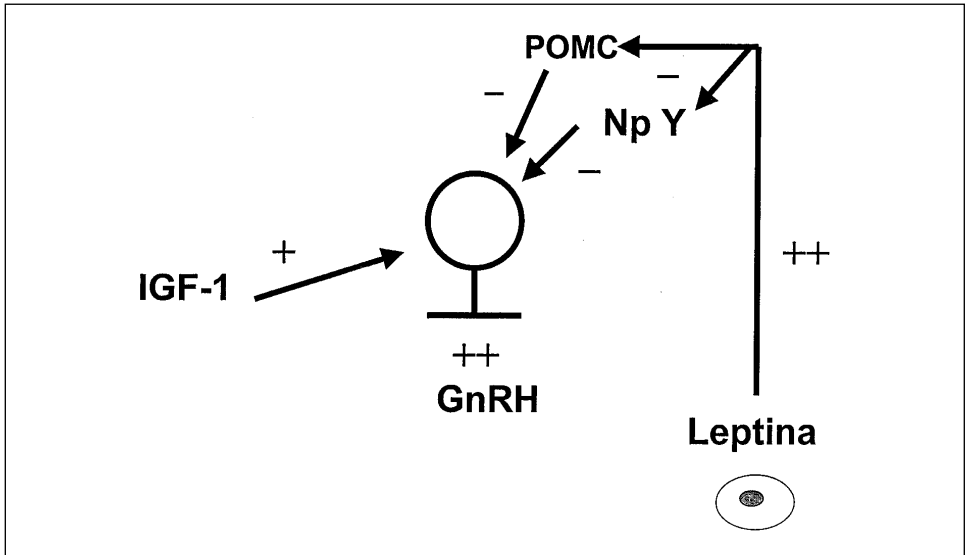


Figura 1.

la producción del neuropéptido Y inhiben las vías descendientes que estimulan a las neuronas productoras de GnRH. La administración de leptina al animal de investigación disminuye la expresión del neuropéptido Y en el núcleo arcuato y en consecuencia desbloquean la inhibición de la liberación de GnRH. También se ha demostrado una acción inhibitoria sobre la propiomelanocortina con lo que eliminaría el posible bloqueo ejercido por vía endorfinica. Aunque esta explicación contribuiría a completar el cuadro de regulación de la función gonadal prepuberal, está todavía en vías de investigación (Houseknecht, 1998).

IGF-1

Otro protagonista potencial del cambio puberal es el IGF-1. En el período prepuberal se observa un incremento de hasta 10 veces de los niveles de IGF-1 total, junto con un aumento de su proporción libre que llega hasta el 1%. Este factor de crecimiento influye positivamente sobre el eje gonadal. Por una parte estimula la secreción de GnRH por parte de las células del núcleo arcuato y al mismo tiempo potencia la liberación basal y la respuesta a la GnRH de la célula gonadotropa en cultivo. En roedores se ha demostrado el papel crucial del IGF-1 en el desarrollo puberal. En ratones “Knock-out”, es decir en los que se ha eliminado por manipulación molecular el gen que codifica la secreción de este factor de crecimiento hasta anularlo, no se desarrolla la capacidad reproductiva. Por otra parte, la administración intraventricular de IGF-1 induce precozmente el desarrollo puberal. Por lo tanto, la teoría de que la elevación de los niveles de IGF-1 biodisponible juega un papel importante en el desencadenamiento puberal, parece razonable.

Proceso espiral

Probablemente la hipótesis más próxima a la realidad es la que integra los distintos factores mencionados. Durante la infancia el mecanismo de *feed-back* negativo estaría bloqueado por un conjunto de sustancias del sistema nervioso

Pulsos nocturnos de LH

central, entre las que destacan los opiáceos y los neurotransmisores. El crecimiento estrictamente vegetativo conduce a un desarrollo progresivo que favorece la actividad episódica de varias hormonas hipofisarias, entre ellas la hormona de crecimiento, IGF-1, las gonadotrofinas y posiblemente la TSH. Con ello se entra en un proceso en espiral que facilita la redistribución de la masa corporal, el crecimiento estatural, el desarrollo fenotípico de los caracteres sexuales secundarios y finalmente la menarquia. En este estadio es donde podría encajar la acción de la leptina potenciando la liberación de GnRH y la secreción gonadotropa. Es posible que existan factores como el ejercicio excesivo, la restricción alimentaria o el estrés psíquico, capaces de bloquear este proceso madurativo por varias vías, mientras que situaciones como la obesidad mórbida no se acompañan de actividad menstrual, pero no por un bloqueo directo de la actividad hipotalámica sino por la acción aromatizadora periférica de la masa adiposa.

### **CRONOLOGÍA DE LA MADURACIÓN DEL EJE GONADAL**

Propuesta creciente de la hipófisis

Las primeras manifestaciones de actividad del marcapasos hipotalámico consisten en la aparición de pulsos nocturnos de LH. Su relación con los niveles profundos de sueño demuestran la dependencia del gonadostato de las variaciones en los neurotransmisores y opiáceos endógenos. En efecto, un patrón similar de pulsatilidad nocturna se observa también en las fases iniciales o de recuperación de los síndromes de anorexia nerviosa, caracterizados por una supresión central de la pulsatilidad hipotalámica. Por otra parte, se puede observar un incremento en la actividad pulsátil bloqueando el control opiáceo con la administración de naloxona (Wilkinson, 1982).

Como consecuencia de este estímulo, las células

gonadotropas incrementan progresivamente su grado de impregnación. Con ello se modifica la respuesta tanto cuantitativa como cualitativa a la GnRH exógena. La aplicación periódica de pruebas de estimulación demuestra una capacidad de respuesta creciente por parte de la hipófisis. Al mismo tiempo se ha comprobado que la relación entre la LH inmunodetectable y la bioactiva mejora en favor de esta última, lo que refleja un perfeccionamiento en el proceso de biosíntesis de la molécula (Reiter, 1982).

Este proceso se autopotencia con la llegada de los esteroides ováricos. Los fenómenos de biosíntesis y activación se hacen más eficaces así que se progresa en el desarrollo folicular. Los estrógenos que se sintetizan en esta etapa comportan proliferación endometrial y pérdidas irregulares por deprivación. En etapas avanzadas, en ocasiones hasta dos años después de la primera pérdida menstrual, el sistema es lo bastante eficiente para producir el mecanismo de *feed-back* positivo y las primeras ovulaciones.

Glándula suprarrenal

## ADRENARQUIA

Alrededor de los 8 años, dos antes de que se active el eje hipofisogonadal, se detecta un incremento en los niveles circulantes de andrógenos de origen suprarrenal especialmente, deshidroepiandrosterona (DHEA) y su sulfato (DHEAS). Histológicamente puede detectarse un cambio en la composición de la corteza suprarrenal, con un incremento progresivo de la importancia de la zona reticular y un aumento de la concentración de enzimas relacionadas con esteroidogénesis, en especial la 17-hidroxilasa y la 17-20-desmolasa. Estos niveles elevados se mantienen hasta prácticamente los 15 años de edad. La acción directa de estos andrógenos o de sus metabolitos periféricos más potentes (androstendiona y testosterona) provoca el

Se desconoce la regulación suprarrenal

desarrollo del vello axilar y pubiano, una de las primeras manifestaciones puberales. Este período se ha denominado adrenarquia.

No se conoce el mecanismo de regulación de este cambio en la producción de andrógenos suprarrenales. Por el contrario, no se han detectado cambios en la concentración de ACTH o cortisol, por lo que se supone que las modificaciones en la síntesis suprarrenal de andrógenos se deben a la acción de un hipotético factor estimulador de los andrógenos suprarrenales (FEAA), que nunca ha sido identificado y que podría ser un fragmento específico de la propiomelanocortina.

Se duda de la relación existente entre los mecanismos reguladores de la adrenarquia y la gonadarquia, aunque algunos autores, basándose en la disociación entre ambos fenómenos en circunstancias patológicas como la pubertad precoz idiopática, la disgenesia gonadal o el síndrome de Kallmann, preconizan mecanismos de regulación distintos (Sklar, 1980). Sin embargo, estas diferencias pueden explicarse en la mayoría de casos por la imposibilidad de actuación del eje gonadal o bien por la actuación extemporánea de mecanismos sobreañadidos. Por tanto, el mecanismo de regulación de la adrenarquia y su relación con el eje gonadal sigue siendo una incógnita.

Umbral descamación:  
50 pg/ml de 17-β-estradiol

Desarrollo folicular

## **FUNCIÓN MENSTRUAL**

El incremento en los estrógenos induce cambios en las características del aparato genital externo (desarrollo de los labios menores, plegamiento vaginal, etc.) y también interno (crecimiento uterino, cambio en la relación cuerpo/cuello, eversión de la mucosa cervical). El endometrio inicia también su proceso proliferativo, pero sólo se manifiesta en forma de pérdida similar a la menstrual cuando la capa

funcional alcanza un espesor suficiente para ser sensible a la privación hormonal. Esto se consigue habitualmente cuando se alcanzan niveles circulantes de 17- $\beta$ -estradiol de alrededor de 50 pg/ml. Las primeras pérdidas se producen por privación de estrógenos y por ello son

irregulares tanto en su duración como en su intensidad. Sólo cuando el desarrollo folicular alcanza etapas avanzadas, se producen estrógenos suficientes para activar el centro de *feed-back* positivo e inducir una elevación de LH; con ello se producen los primeros ciclos ovulatorios. El periodo peripuberal, al igual que el perimenopáusico, se caracteriza, pues, por la irregularidad en la duración de los intervalos intermenstruales.

El período entre la menarquia y la instauración de ciclos ovulatorios regulares puede variar entre meses y años, y no es infrecuente que se presenten las alteraciones menstruales hemorrágicas descritas en los capítulos 7 y 8. La discrepancia evidente entre el desarrollo fenotípico y estatural y la aparición de la menarquia debe hacer sospechar alguna dificultad local para la producción de la menstruación, y obliga a una cuidadosa exploración genital que se expondrá en el próximo capítulo.



## BIBLIOGRAFÍA

Ariens JK. A survey of advances in pineal research. En *The pineal gland*. London: John Libbey, 1, 1- 5, 1981.

Frisch RE. Body fat, menarche and reproductive ability. *Sem Reprod Endocrinol*, 3, 45, 1985.

Houseknecht KIL., Balle CA., Matteri RL., Spurlock ME. The biology of leptin: A review. *J. Anim. Sci.*, 76: 1405-1420, 1998.

Kelch RP., Kaplan SL., Grumbach MH. Suppression of urinary and plasma follicle stimulating hormone by exogenous estrogens in prepubertal and pubertal children. *J Clin Invest*, 52: 1122-1128, 1978.

Pellerin J., Brisson GR., Saint Pierre C., Rioux P., Rayotte D. Effect of exercise on the onset of puberty, gonadotropins and ovarian inhibition. *J Appl. Physiol*, 63 (3): 1165-1173, 1987.

Plant TM. Puberty in primates. En Knobil E, Neill JD, eds *The physiology of reproduction*. New York: Raven Press, 2, 1763-1778, 1988.

Quinton ND., Smith RF., Clayton PE et al. Leptin binding activity changes with age: The link between leptin and puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2336-2341, 1999.

Reiter EO., Beitins IZ., Ostrea T., Gutai JP. Bioassayable luteinizing hormone during childhood and adolescence and in patients with delayed pubertal development. *J Clin Endocrinol Metab.*, 54 (1): 155-161, 1982.

Sklar CA., Kaplan SL., Grumbach MM. Evidence for dissociation between adrenarch and gonadarche: studies in patients with idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis isolated gonadotropin deficiency and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 51(3): 548-556, 1980.