

Prematür Telarşlı Çocuklarda Obezite İlişkili Adipositokinler

Obesity Associated Adipocytokines in Girls with Premature Thelarche

Nevin İLHAN,^a
Dilek ÇETİN^b

^aTıbbi Biyokimya AD,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Elazığ

^bÇocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Malatya

Geliş Tarihi/Received: 27.03.2015
Kabul Tarihi/Accepted: 06.01.2016

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nevin İLHAN
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya AD, Elazığ,
TÜRKİYE/TURKEY
drnilhan@yahoo.com

ÖZET Amaç: Prematür telarş, sekiz yaşından küçük kız çocuklarında herhangi bir ek cinsel gelişim belirtileri olmadan meme dokusunun erkenden büyümesi ile karakterize bir tablodur. Son yıllarda, pubertenin erkene kayması ve pubertal bulguların erken yaşta görülmesinde obezite, hormon bazlı yiyeceklerin alımı ve çevresel/sosyal değişikliklerin rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu çalışmanın amacı, fizyopatolojisi halen kesin olarak bilinmeyen prematür telarş hastalığını obezite ile ilişkili adipositokinler açısından değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Hasta grubu alışılmadık meme gelişimi şikâyeti ile çocuk endokrinoloji polikliniğine getirilen ve yaşları üç-sekiz arasında değişen 19 kız hastadan, kontrol grubu ise aynı yaş aralığındaki 17 sağlıklı kızdandırıldı. Beden kitle indeksi Türk referans değerlerine, meme gelişimi Tanner evreleme yöntemine göre değerlendirildi. Folikül uyarıcı hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), östradiol (E2) seviyeleri immünokemiluminometrik, obezite ile ilişkili yağ doku adipositokinlerinden leptin, adiponektin, nesfatin-1, apelin-36, Tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α) ve rezistin düzeyleri ise ELISA yöntemi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Hasta grubunun E2 ve LH düzeyleri kontrollere göre farklılık göstermez iken, FSH düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Serum leptin ve rezistin düzeyleri kontrollere göre anlamlı düşük iken, apelin-36 ve nesfatin-1 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, TNF- α ve adiponektin düzeylerinde ise anlamlı bir farklılık saptanamadı. **Sonuç:** Prematür telarş hastalığında bilinen klasik hormonal kontrol dışında yeni tanımlanmış hormon ve sinyal molekülleri gibi hastalığın fizyopatolojisi üzerine etkili çeşitli faktörler de etkili rol alabilmektedir. Ancak, hastalığın sorumlu esas mekanizmanın belirlenebilmesi için daha detaylı çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Leptin; adiponektin; tümör nekroze edici faktör-alfa; meme; büyüme ve gelişim

ABSTRACT Objective: Premature thelarche is defined as the onset of breast development without any additional signs of sexual maturation in girls younger than eight years. In recent years, obesity, hormone-based foods intake, environmental/social change are proposed to play a role in early puberty and the signs of puberty at an early age. The aim of the present study was to evaluate in terms of adipocytokines associated with obesity in premature telarche, which is exact pathophysiology of the disease is still unknown. **Material and Methods:** The patient group included 19 girls aged between three-eight years who presented to the outpatient clinic of pediatric endocrinology unit with a complaint of unusual breast development. The control group consisted of 17 age-matched healthy girls. Body mass index was calculated according to Turkish reference values (BMISDS) and breast development was evaluated according to the Tanner staging. Follicle stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH), estradiol (E2) levels were measured by immunochemiluminometric assay and leptin, adiponectin, nesfatin-1, apelin-36, TNF- α and resistin, obesity associated adipose tissue adipocytokines, were measured by ELISA. **Results:** While the E2 and LH levels in the patient and control groups did not show statistically significant differences, FSH levels were higher in the patient group. When compared to the control group, significant decreases serum leptin and resistin levels, significant increases in apelin-36 and nesfatin-1 levels were found in the patient group. Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and adiponectin levels did not differ significantly between the groups. **Conclusion:** As a result, there are several factors, newly identified hormone and signaling molecules, effective on the pathophysiology of the disease known outside the classical hormonal control in premature telarche. However, we would like to emphasize that more detailed studies are needed to determine a better understanding about the main mechanism responsible for the disease.

Key Words: Leptin; adiponectin; tumor necrosis factor-alpha; breast; growth and development

Türkiye Klinikleri J Pediatr 2016;25(1):1-8

Diğer puberte bulguları (hızlandırılmış büyüme hızı, gelişmiş kemik olgunlaşması, aksiller ve kasık kıllanması) olmaksızın sekiz yaşından önce meme gelişiminin ortaya çıkması prematür telarş (PT) ola-

rak adlandırılmaktadır. İlk iki yaşta görülme sıklığı daha fazla olmakla birlikte, iki-sekiz yaşları arasındaki herhangi bir dönemde de gözlenebilmektedir.^{1,2} PT, patolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte folikül uyarıcı hormon (FSH)'un aşırı salgılanması ile hipotalamus-hipofiz-gonadal (HPG) aksın geçici kısmi aktivasyonunun bir sonucu olarak gelişebilmektedir.³⁻⁵ Etiyolojisinde, meme dokusunun östrojene artmış hassasiyeti, yumurtalık folikül kistlerinden geçici östradiol (E2) salınımı, adrenal öncülerden artan östrojen üretimi, soya bazlı formülleri de içeren diyetle östrojen alımının artması, cinsiyet hormonu bağlayıcı globulin [sex hormone binding globulin (SHBG)]'in artan seviyesi ile ilişkili nisbi östrojen artışı gibi olası mekanizmalar sorumlu tutulmuştur.⁶⁻⁹ Pubertede meme gelişimine katkıda bulunan ana hormonlar E2, progesteron, prolaktin (PRL), büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ve epidermal büyüme faktörü benzeri çeşitli büyüme faktörleri içermektedir.¹⁰ Ergenliğin diğer belirtileri olmadan PT'de bu hormonların aktivasyon mekanizmaları tam olarak anlaşılammıştır. Literatürde PT'de serum E2, FSH ve luteinizan hormon (LH) düzeyleri konusunda farklı görüşler mevcuttur. PT'li hastalarda sitolojik inceleme ve duyarlı östradiol taylorleri ile östrojen üretiminin artmış olduğu gösterilmiş olmakla birlikte, östradiol düzeyinde artış olmadığını gösteren çalışmalar da kaydedilmiştir.¹¹⁻¹³ Son yıllarda, pubertenin erkene kayması ve pubertal bulguların erken yaşta görülmesi ile ilgili hormon bazlı yiyeceklerin alımı, çevresel/sosyal değişikliklerin varlığı ve obezite tartışılmaktadır.^{14,15}

Ergenlik dönemi, vücut yağ bileşimi ve beraberinde davranış değişiklikleri ile hormon düzeylerindeki dalgalanmalardan dolayı obezite gelişimi için kritik bir dönemdir. Obezitede yağ dokusu miktarının artışı ile adipokinlerin salgılanma seviyeleri de değişmektedir. Yağ dokudan 600'den fazla biyoaktif faktör (adipokinler) salgılanmakta ve bunların karakterizasyonu seks steroid metabolizması için önemli bir alan olan yağ doku tarafından uyarılmaktadır. Adipokinler; immün tepkime (örneğin; adiposin, asilasyon uyarıcı protein (ASP), interlökin (IL)-17, inflamasyon (örneğin; IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, "monocyte chemoattractant protein (MCP)"-1,

osteopontin, progranulin, "chemerin"), glukoz metabolizması (örneğin; leptin, adiponektin, rezistin, vaspin), insülin sensitivitesi (ör. leptin, adiponektin, "chemerin"), büyüme [örneğin; IGF-1, "transforming growth factor-beta TGF- β "), fibronektin], lipid metabolizması (ör. CD36), açlık ve tokluk düzenlenmesi (ör. leptin, vaspin) ve birçok biyolojik işlevlerde rol oynamaktadır. Hiperfaji ve aşırı şişmanlık temelinde ob/ob fare modelinde bir adipokin olan leptin eksikliğinin keşfi ile obezite tedavisinde potansiyel bir tedavi aracı olarak adipokinlerin kullanılabilceği belirlenmiştir.¹⁶

Bu çalışmada, fizyopatolojisi hâlen kesin olarak aydınlatılmamış olan PT hastalığının seks hormonları, adipokinler ve obezite göstergesi beden kitle indeksi (BKİ) temelinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hasta grubu, alışılmadık meme gelişimi şikâyeti ile İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Çocuk Endokrinoloji Polikliniğine getirilen üç-sekiz yaşları arasındaki 19 kız çocuğundan; kontrol grubu ise rutin sağlık kontrolü için hastaneye getirilen ve herhangi bir ilaç kullanımı olmayan yaş uyumlu 17 sağlıklı kız çocuğundan oluşturuldu. Çalışma kurumsal etik inceleme kurulu tarafından onaylandı ve tüm ailelerin yazılı onamları alındı. Çalışma grubundaki hastaların PT başlangıcı, semptomların ilerleme hızı, yıllık büyüme oranı, kullandıkları ilaçlar ve anne menarş yaşı sorgulandı. Hasta ve kontrol gruplarında BKİ Türk referans değerlerine (BKİSDS), meme gelişimi Tanner evreleme yöntemine göre değerlendirildi.^{17,18} Çalışmaya alınacak her bir katılımcıdan sabah aç karnına düz biyokimya tüplerine 5 mL venöz kan örneği alındı ve 1.200xg'de 10 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlardan FSH, LH, E2 seviyeleri Immulite 2000 analizör (Siemens, USA) ile immünokemiluminometrik yöntemle hemen tayin edildi. Gonadotropin salgılatıcı hormon [gonadotropin-releasing hormone (GnRH)] stimülasyonu testi bütün PT hastalarına uygulandı. İzole meme gelişimine ek pubik ve/veya aksiller kıllanma gibi ergenliğin diğer belirtileri olmayan, kemik yaşı/takvim yaşı oranı <1 olan, GnRH testinde pik LH değeri <5 mIU/mL veya bazal LH değeri 0,3 mIU/mL'den küçük olan hastalar PT olarak kabul edildi.¹⁹

Obezite ile ilişkili yağ doku adipositokin ölçümleri için örnekler analiz edilinceye kadar -20 °C'de çalışma gününe kadar saklandı. Serum leptin (DRG Leptin Sandwich ELISA Kit, EIA-2395, IVD RUO, ABD, ölçüm aralığı: 0-100 ng/mL, sensitivitesi: 1,0 ng/mL), adiponektin (BOSTER Human Adiponectin ELISA Kit, EK0595 Almanya, ölçüm aralığı: 1,56-100 ng/mL, sensitivitesi<60 pg/mL), Nesfatin-1 (Human EIA-NES-1, Raybiotech, Inc, Norcross GA, 30092, ABD, ölçüm aralığı: 0,1-1000 ng/mL, sensitivitesi:147 pg/mL), apelin-36 (EK-057-15, EIA kit, lot no: 601644, PHOENIX pharmaceuticals, inc, USA, ölçüm aralığı: 0-100 ng/mL, sensitivitesi: 0,09 ng/mL), rezistin (Human Resistin Platinum ELISA Kit, BMS2040 ABD, ölçüm aralığı: 31-2.000 pg/mL, sensitivitesi: 3,1 pg/mL) ve TNF- α (Human TNF- α ELISA Kit, EK0525 BOSTER Almanya, ölçüm aralığı: 7,8-500 pg/mL, sensitivitesi<1,0 pg/mL) ölçümleri ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda kit içeriklerine uygun olarak çalışıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U testi, normal dağılıma uyan değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise eşleştirilmemiş t-testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalaması±standart sapma (Ort±SD), normal dağılıma uymayanlar ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya üç-sekiz yaş grubu arası 19 PT'li hasta ile yaş açısından benzer olan 17 sağlıklı prepubertal hasta dâhil edildi. PT'li hastaların yaş ortalaması $5,97\pm 1,28$ yıl, BKİ ortalaması $16,81\pm 2,24$ kg/m² iken, kontrol grubundaki 17 hastanın yaş ortalaması $6,32\pm 0,73$ yıl, BKİ ortalaması $16,31\pm 2,10$ kg/m² olup, gruplar arasında yaş ve BKİ açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). GnRH stimülasyon testi sonrası hastaların LH tepe değerleri prepubertal aralıkta idi (Tablo 1).

PT'li grubun E2 ve LH düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık göstermez iken, FSH düzeyleri istatistiksel anlamlı yüksekti ($p<0,05$). Serum leptin ve rezistin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düşük ($p<0,05$), nesfatin ve apelin-36 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ($p<0,05$) iken, TNF- α ve adiponektin düzeylerinde bir farklılık saptanmadı (Tablo 1).

TARTIŞMA

PT'nin patogenezinde ileri sürülen memede östrojene karşı duyarlılık artmasının, artmış FSH sekresyonu ile birlikte HPG aksının geçici aktivasyonu sonucu ortaya çıktığı gibi görüşlerin mekanizmayı açıklamada yeterli olmadığı görülmüştür. Patofizyolojik mekanizması hâlen tam olarak aydınlatılmamış olan PT hastalarında seks hormonları ve ağırlık kontrolleri ile adipositokinler arasındaki ilişkiyi değerlendirdiğimiz çalışmamızda E2 ve LH seviyeleri kontrol grubu ile benzerlik gösterirken, FSH seviyeleri PT grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak kontrol grubundaki altı hastanın yüksek östradiol seviyeleri ortalamayı oldukça yükseltmiş olduğundan, bu hastalar çıkartıldıktan sonra yapılan değerlendirmede PT'li grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek E2 seviyeleri saptanmıştır ($p<0,005$). Serum FSH ve LH düzeyleri PT'li grupta kontrollere göre yüksek olmasına rağmen LH düzeylerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Literatürde de östradiol, FSH ve LH düzeyleri konusunda PT'li hastalarda oldukça farklı bulguların saptandığı dikkati çekmektedir.²⁰⁻²² Çalışmamızın sonuçları, artmış FSH sekresyonunun "HPG aksının parsiyel olarak geçici aktivasyonu" hipotezlerini destekler mahiyette idi.

Mevcut verilere göre, PT patogenezinde, klasik hormonal etkileşim dışında yeni saptanan, hormon gibi etki gösteren adipokinlerin de rol oynayabileceği düşünülmektedir. Yağ dokusundan salınan, yeme davranışı ve enerji dengesini düzenleyen leptin hormon konsantrasyonlarının erken menarş ile ilişkili olduğu, puberte başlangıcı ile birlikte arttığı birçok çalışmada bildirilmiş, menstrüel siklusun ve normal üreme fonksiyonlarının düzenlenmesi için normal serum leptin düzeylerinin gerekli olduğu

TABLO 1: Hasta ve kontrol gruplarının klinik bulguları ve hormon düzeyleri.

	PT grubu	Kontrol grubu	p
Yaş (yıl)	6,18±1,20	6,15±0,75	0,913 ^a
Kemik yaşı (yıl)	6,92±1,29	6,26±1,11	0,113 ^a
BKİ (kg/m ²)	16,81±2,24	16,31±2,10	0,494 ^a
BKİSDS	1,08± 0,73	0,91± 0,65	0,472 ^a
FSH (mIU/mL)	2,46±1,08*	1,71±0,78	0,025 ^b
	2,29 (0,32-4,59)	1,68 (0,47-4,04)	
LH (mIU/mL)	0,15±0,16	0,11±0,03	0,311 ^a
E2 (pg/mL)	26,34±5,38	24,87±9,76	0,575 ^a
Leptin (ng/mL)	1,71±0,38*	2,49±1,34	0,026 ^a
Adiponektin (ng/mL)	5,22±1,29	5,12±1,27	0,821 ^a
Nesfatin-1 (ng/mL)	3,40±1,77*	2,14±0,88	0,012 ^b
	2,79 (1,20-7,09)	2,19 (0,62-4,14)	
Apelin-36 (ng/mL)	2,56±0,47*	2,02±0,38	0,002 ^b
	2,70 (1,80-3,30)	2,00 (1,40-2,90)	
Rezistin (pg/mL)	346,88±155,07*	491,24±194,81	0,023 ^b
	345,00 (143,00-660,00)	468,00 (192,00-977,00)	
TNF-α (pg/mL)	16,81±6,55	18,02±5,48	0,563 ^a
GnRH stimülasyonu sonrası LH piki (mIU/mL)	3,51±1,27		
	3,51 (1,59-5,20)		

*p<0,05; Kontrol grubu ile karşılaştırma; ^aEşleştirilmemiş t-testi, ^bMann-Whitney U testi.

PT: Prematür telarş; BKİ: Beden kitle indeksi; BKİSDS: Beden kitle indeksi standart sapma skoru; FSH: Folikül uyarıcı hormon; LH: Luteinizan hormon; E2: Östradiol; GnRH: Gonadotropin releasing hormone.

vurgulanmıştır.^{23,24} Ancak leptin tek başına ergenliği tetikleme gücüne sahip değildir. Palmert ve ark., santral puberte prekoksli (SPP) hastalar ile sağlıklı prepubertal kızları karşılaştırdıkları çalışmada (BKİ ve Tanner evre ile ayarlandıktan sonra) hafif bir leptin artışı saptamış olmalarına rağmen bu kızların leptin seviyelerini referans aralıkta bulmuşlardır.²⁵ Verrotti ve ark.nın çalışmasında ise benzer puberte evresindeki (Tanner evre) SPP hastaları ile aynı yaş-taki sağlıklı kızların serum leptin düzeylerinde anlamlı farklılık bulamamışlardır.²⁶ Ancak Dünder ve ark., yaş eşleşmesi olan prepubertal kontrollere göre PT'li kızlarda serum leptin düzeylerini anlamlı olarak yüksek saptamışlardır.²⁷ Leptin hormonu özellikle yağ dokusunun arttığı obez çocuklarda hipotalamus için uyarıcıdır. Ayrıca, östrojenin yağ dokusunda leptin mRNA ve protein sentezini artırdığı, östrojen ve leptinin hipotalamusun arkuat çekirdeğinde aynı reseptörleri ve yolları etkilediği de saptanmıştır. Moleküler çalışmalar her iki hormonun "sinyal ileticisi ve transkripsiyon 3 aktivatörü (STAT3)" üzerine etkilerinin olduğunu ve östrojenin leptin kaynaklı STAT3 fosforilasyonunu

arttırdığını göstermiştir.^{28,29} Çalışmamızda ise BKİ ve BKİSDS değerleri birbirine yakın, PT grubunun leptin konsantrasyonları sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Bu sonuçlar, antropometrik parametreler ne olursa olsun çevresel, genetik veya beslenme alışkanlıkları gibi diğer nedenlerin leptin düzeylerini etkilediğini düşündürmektedir. Yine bu çalışmada östrojen seviyelerinin PT grubunda sağlıklı kontrollere göre farklı olmaması, leptin seviyelerinde beklenen artışın tersine kompensatuar azalış ile kendini gösterdiğini düşündürmektedir.

Kızlarda erken ergenliğe girmede obezitenin katkı sağladığı, ancak tek faktör olmadığı, sadece toplam enerji alımının değil aynı zamanda östrojenik ve antiöstrojenik kimyasallar kaynaklı belirli gıdaların alımının da ergenlik zamanlaması ile ilgili olduğu ve bunu tahmin ettirecek verilerin toplanması gerektiği bildirilmiştir.²⁶

Leptin, GnRH salgısını uyarmak için GnRH nöronları üzerindeki birleşik internöronal yolları kullanmaktadır. Leptinin pubertal gelişimdeki et-

kisi beyinde ifade edilen leptin reseptörleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Ergenlik başlangıcında leptinin kabul edilebilir etkileri ile ilgili çalışmalarda leptin -veya leptin reseptör- eksikliği modelleri kullanılmış, ancak normal fizyolojik düzeylerde leptinin rolü hâlâ açıklanamamıştır. Son zamanlarda, koşullu nakavt tekniklerindeki gelişmelerle puberte gelişimi için GnRH nöronlarında leptin etkisinin gerekli olmadığı gösterilmiştir. Leptinin üreme kontrolü ile ilişkili hipotalamik döngü ve potansiyel sinyal yollarındaki etkileri moleküler haritalama ve üstün teknolojilerin kullanımı ile saptanmış olmasına rağmen diğer ölçüm yöntemleri ile bu kesin kararı vermek oldukça güçtür.³⁰ Çalışmamızda, antropometrik parametreleri birbirine benzer PT grubunun serum leptin düzeylerinin kontrol grubundan daha düşük olması, beslenme değerlendirmesinin ve BKİ'ye göre ayarlanmanın yapılmadığı, üst düzey teknolojilerle leptin ölçümünün gerçekleştirilemediği bu gruplarda leptinin güvenilir ve ayırt edici bir belirteç olarak kullanımının kısıtlı olacağını düşündürmektedir.

Adiponektin, yağ hücresinden salgılanan kollajen VIII, X ve kompleman C1'e benzeyen, serumda bulunan, insülin stimülasyonu ile salgılanan bir hormondur. Plazma adiponektin konsantrasyonlarının, obezite, BKİ, vücut yağ yüzdesi, leptin, açlık insülin konsantrasyonu ve plazma trigliserid düzeyi ile ters orantılı; plazma HDL düzeyi ile ise doğru orantılı olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^{31,32} Adiponektinin üreme üzerine hipofizde yer alan iki kritik endokrin hücre tipinde (somatotrop ve gonadotrop) LH ve GH salınımını inhibe ederek hormon salgılanmasını ve gen ifadesini düzenlediği gösterilmiştir. Adiponektinin AdipoR1 ve R2 olarak adlandırılan reseptörlerinin mRNA ekspresyonları Ocon-Grove ve ark. tarafından tavuk testislerinde tanımlanmıştır. Cinsel olgunlaşmanın testiküler AdipoR1 ve R2 up-regülasyonu ile ilişkili olduğu ve steroidogenez, spermatogenez, Sertoli hücre fonksiyonu ve sperm hareketliliğini etkilediği belirtilmiştir.³³

İlk kez PT hastalarında adiponektin düzeyleri ile antropometrik parametrelerin birlikte değerlendirildiği çalışmamızda BKİ'den bağımsız olarak PT'li hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif yüksek plazma adiponektin seviye-

leri saptanmıştır. Hafif artış saptanan bu adiponektin düzeylerinin azalan leptin düzeylerine karşı gelişen bir mekanizmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Nesfatin-1, leptinden bağımsız iştahı düzenleyerek, enerji homeostazında ve metabolizmasında anahtar roller üstlenmiş yeni bir anoreksijenik hipotalamik nöropeptid hormondur.³⁴ Aynı zamanda periferel dokularda (gastrik endokrin hücreleri, pankreas ve adipozitler) sentezlendiği de gösterilmiştir.^{35,36} Nesfatin-1'in dişi sıçanlarda puberte zamanlamasının ve HPG aksının düzenlenmesinin yanı sıra pubertal hayvanlarda metabolik yan etkilere karşı maksimal gonadotropin salınımını düzenlemek gibi kurtarıcı rolü bulunmaktadır.³⁵⁻³⁸ Sıçanlarda hipotalamik nesfatin-1 ekspresyonlarının puberteye geçiş sırasında arttığı, pubertal olgunlaşma boyunca artışın devam ettiği, bu dönemde hipotalamik nesfatin-1 total protein içeriğinin üç katına çıktığı ifade edilmiştir. Yapılan bir diğer bağımsız çalışmada, nesfatin-1 uygulamasının pubertal dişi sıçanlarda dolaşımdaki gonadotropinleri (LH ve FSH) ılımlı, ancak anlamlı olarak yükselttiği gözlenmiştir.^{36,37,39} Mekanizması tam olarak anlaşılmamış olsa bile, çalışmamızda PT grubunda artmış nesfatin-1 düzeylerinin HPG aksını geçici aktive ederek veya ovaryan dokuyu uyararak erken pubertal gelişime katkı sağlaması, PT hastalarındaki artmış FSH seviyelerinden sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. PT'nin patogeneğinde, FSH aşırı salgılanması ile HPG aksının geçici kısmi aktivasyonu önerilen bir mekanizma olsa da üreme sistemi üzerine nesfatin-1'in etkisinin incelendiği deneysel çalışmalarda, LH üzerindeki uyarıcı etkisinin daha yaygın olduğu ifade edilmektedir.^{36,37} Nesfatin-1'in dolaşımdaki gonadotropinler üzerine olan bu etkilerinin PT'nin patogeneğinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Apelin, yağ hücreleri de dâhil birçok bölgeden salgılanan, insülin ve TNF- α ile up-regüle edilen yeni bir adipokindir. Kardiyovasküler sistem, hipotalamus ve adipoinsüler aksta bir nörotransmitter gibi davranmaktadır.^{40,41} HPG aksı ve dolayısıyla üreme sistemi de apelin için önemli bir etki alanıdır. Taheri ve ark., intraserebroventriküler apelin uygulaması ile plazma LH ve FSH seviyelerinin azaldığını göstermiştir.⁴² Ancak apelin kaynaklı hipotalamus, hipofiz

ve gonadal ekseninde meydana gelebilecek hormonal değişikliklerin üreme sistemi üzerine olan etkilerinin araştırıldığı çalışmaların sayısı azdır. Bu nedenle apelinin üreme sistemindeki rolünün anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Çalışmamızda, serum apelin-36 seviyelerinin adiponektin ($r=0,461$, $p=0,01$) ve FSH ($r=0,36$, $p=0,05$) ile anlamlı pozitif ilişkili, leptin, LH ve rezistin düzeyleri ile istatistiksel anlamlı olmayan negatif ilişkisi saptanmıştır. Daha önce yayımlanan çalışma sonuçlarımızda PT hastalarında artmış SHBG düzeyleri göz önünde bulduğunda, artan apelin-36 düzeylerinin hepatik insülin direncini dengeleyerek SHBG sentezini artırdığı, HPG aksını farklı yollarla kullanarak etkilediği görülmektedir.⁴³ Dolaşımdaki apelin izoformlarının LH salınımını süprese ettiği sıçan çalışmalarında gösterilmiştir.⁴⁴ Adiponektin ve leptinin yanı sıra apelinin de gonadotropinlerin salgılanmasını modüle ettiği görülmektedir.

Rezistin, fare yağ hücresinden, bir miktar da beta hücrelerinden salgılanan 114-amino asitli, disülfid köprüleri ile homo dimerizasyona sahip polipeptittir. Etkisini TNF- α aracılığıyla gerçekleştirmektedir. Rezistinin intraperitoneal enjeksiyonunun farelerde hedef hücrelerin glukoz toleransını azalttığı, insüline hassasiyeti köreltitiği ve serum insülin düzeyini düşürerek insülin direncini azalttığı şeklindedir. Ancak, rezistinin insanlarda glukozun hücre içine alımını bozup, hepatik glukoz üretimini artırıp, glukoz toleransında bozulmaya ve insülin direnci gelişimine yol açtığı şeklinde etki ettiği düşünülse de, dolaşımdaki rezistin seviyelerinin obezite, Tip 2 diyabet veya insülin direnci ile ilişkisi açık değildir. Rezistin obezite ile ilgili inflamasyon süreçlerinin bir göstergesi olduğu kabul edilmektedir.⁴⁵⁻⁴⁷ Polikistik over sendromlu kadınlarda yapılan bir çalışmada, serum ve folikül rezistin düzeylerinin insülin direnci, hormonal yanıt belirteçleri (E2 ya da gonadotropin) ve fertilizasyon/gebelik oranları ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.⁴⁸ Obez fare çalışmalarında plazma rezistin düzeylerinin arttığı, ancak obez insanlarda bu durumun söz konusu olmadığı, obezitede BKİ'den ziyade bel çevresi artışı ve viseral obezite ile rezistin arasında ilişki olduğu gösterilmiştir.^{49,50}

Pubertal olgunlaşma sırasında Tanner evre, östradiol, testosteron, bel ve kalça çevresi, BKİ, kilo gibi

birçok parametrenin rezistin varyasyonlarının güçlü belirleyicileri olduğu, ancak sadece morbid obezite durumunun yüksek rezistin düzeyleri ile ilişkisinin olduğu ifade edilmiştir.⁵¹ Vücut yağ dağılımının plazma rezistin seviyelerinin belirlenmesindeki rolü dolayısıyla obezite tipleri ile rezistin seviyeleri arasındaki ilişkinin yeniden değerlendirilmesi önerilmiştir. McTernan ve ark., abdominal yağlanmaya sahip olanlarda periferik yağlanmaya göre daha yüksek rezistin mRNA ekspresyonları saptamışlardır.⁵² Yine bir başka çalışmada, karışık tip obeziteli bireylerin tek başına periferik veya abdominal obezitesi olanlardan daha tehlikeli adipokin profiline sahip oldukları belirtilmiştir.⁵³ Bu nedenle, obezite ile ilişkili hastalıklar ve pubertal olgunlaşma parametreleri değerlendirilirken obezite tipini belirlemek de önemlidir. Hastaları klasik obezite kriterlerine göre değerlendirdiğimiz bu çalışmada, BKİ ve BKİSDS değerleri ile rezistin seviyeleri arasında bir korelasyon bulunamamıştır. Ancak PT hastalarında rezistin seviyeleri ile inflamatuvar sistemde etkili TNF- α arasında çok güçlü olmayan bir ilişki saptanmıştır ($r:-0,455$, $p=0,067$). PT hastalarında kontrollere göre azalmış rezistin seviyelerinin hastalık mekanizmasında rolü olup olmadığı ile ilgili bir çıkarımın yapılabilmesi için, daha fazla sayıda hasta ile yapılacak ve belirtilen parametrelerin de değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Adipoz doku çevresel strese duyarlı olup, insülin duyarlılığını adipositokin ekspresyonunda değişiklikler yaparak düzenlemektedir. Kimyasal maddelere maruz kalmanın neden olduğu stres, fare adipoz dokusunda hem adiponektin hem de rezistin ekspresyonunu azaltmaktadır.⁵⁴ Veriler az olmasına rağmen yiyeceklerin besin içerikleri pubertal gelişimi etkileyebilmektedir. Meme gelişimini etkileyen fito-östrojen içeren sebzelerin ve soya bazlı bebek formüllerinin yaygın kullanımı endokrin değişikliklere duyarlı fetüs ve bebekleri etkileyerek erken puberteden sorumlu olabilir. Çevresel ve besinsel kimyasallar en sık HPG aksının fonksiyonlarında kesintiye yol açmaktadır. Bu maddelerin pek çoğu, insan ve hayvanların yağ dokusunda depolanmaktadır. PT bu bağlamda epidemik olarak yayılmaktadır ve bu kimyasallar organizmanın maruz kalması ile ilgili olarak literatürde "endokrin bölücüler" olarak

adlandırılmıştır.⁵⁵ Porto Riko dünyada en yüksek PT insidansına sahip bölgedir ve bu bölgede yapılan bir çalışmada 41 PT'li kız 35 kontrolle karşılaştırıldığında plazmalarında çok yüksek fitalat konsantrasyonu (altı-yedi kat artmış) saptanmıştır.⁵⁶ Besin içerikleri ve kimyasallar yönünden bir değerlendirme yapmadığımız çalışmada PT hastalarındaki azalan rezistin seviyeleri, ülkemizde yaygın olarak karşılaştığımız çevresel ve besinsel kimyasal içeriklerin bir sonucu olabileceğini düşündürmektedir.

Yağ dokuda üretilen TNF- α 'nın plazma düzeyleri yağ hücre ekspresyonları, BKİ ve hiperinsülinemi ile koreledir. Çalışmamızda PT hastaları ile kontrol grubunun TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu durum grupların BKİ ve BKİSDS değerleri arasında farklılık olmamasından kaynaklanabilir. Huang ve ark.'nın çalışması da bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. Araştırmacılar bu çalışmada, obez ve normal kilolu ergenlerin serum TNF- α reseptör (sTNFR1 ve sTNFR2) seviyelerinde anlamlı farklılık olmadığını, bu reseptörlerin serum düzeylerinin antropometrik parametreler, lipid profili ve insülin direnci ile ilişkili olmadığını ve yaşam tarzına müdahale sonrasında da bu iki reseptörde önemli bir değişiklik olmadığını ifade etmişlerdir.⁵⁷ Sıçanlarda TNF- α inhibitörlerinin santral sinir sistemi enjeksiyonlarının LH salınımını inhibe ettiği, aynı zamanda ovülasyon, steroid sentezi, hücre proliferasyonu ve farklılaşması, korpus luteum regresyonu da dâhil olmak üzere, ovaryan işlevlerin birçok alanında önemli rol oynadığı ifade edilmiştir.^{58,59} TNF- α 'nın ekstragonadal östrojen üretimini artırdığı göz önünde bulundurulduğunda kontrol grubu ile karşılaştırıldığında PT olgularında saptadığımız istatistiki olmayan TNF- α azalışı, yine bu hastalarda istatistiki olmayan LH ve E2 artışının sonucu olabilir.

SONUÇ

Ergenlik; endokrin sistem tarafından düzenlenmektedir, ancak çevresel etmenler, hormon benzeri maddelere maruziyet ve beslenme alışkanlıkları bu sistemin bozulmasına yol açmakta ve pubertal gelişimi derinden etkileyebilmektedir. Geçen yüzyılda ergenlik zamanlamasında büyük değişimler olmuş, hem ergenlik başlangıcı hem de menarş yaşı düşmüştür. Erken ergenliğin, gelişmiş sosyoekonomik durum, sağlıklı yaşam ve daha iyi beslenme gibi çevresel faktörler nedeni ile oluştuğu düşünülse de, intrinsek endokrin aktivite veya endojen seks hormonu düzeylerini artıran endokrin bozuculara maruz kalma ile de ilişkili olabilir. Gıdalarda mevcut olan fitoöstrojenler, soya bazlı bebek mamaları, kozmetik ürünler ve ilaçlardaki östrojenik bileşiklere maruziyet birçok çalışmada gösterilmiştir. Yine birçok çalışmada, toplam kalori alımı ile ergenlik arasındaki ilişki incelenmiştir. Adipositokinlerin obezitedeki adipoz doku endokrin işlevsizliği ile ilgili olup olmadığı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Gerek obezite gerek endokrin bozucuların ergenlik gelişimini olumsuz etkilediği çok akla yatkın olsa da henüz tam olarak sebep-sonuç ilişkisi ortaya konulamamıştır. Güncel literatür araştırmamızda, PT ile ilişkisi en fazla incelenen adipokinler leptin ve kispeptin olarak görülmüştür. Ancak, çalışmamızın adipoz doku ilişkili diğer peptid hormonlar ile PT ilişkisini inceleyen ilk çalışma olması nedeni ile önemli olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda PT patogenezinde klasik hormonal etkileşim dışında yeni saptanan hormon gibi etki gösteren adipokinlerin de bu mekanizmada yer alabileceği, ancak hasta sayısı ve yaş aralığı artırılarak yapılacak yeni prospektif çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

- Rosenfield RL, Lipton RB, Drum ML. Thelarche, pubarche, and menarche attainment in children with normal and elevated body mass index. *Pediatrics* 2009;123(1):84-8.
- Akslaede L, Sørensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen Puberty Study. *Pediatrics* 2009;123(5):e932-9.
- Rosenfield RL, Bordini B, Yu C. Comparison of detection of normal puberty in girls by a hormonal sleep test and a gonadotropin-releasing hormone agonist test. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(4):1591-601.
- Wang C, Zhong CQ, Leung A, Low LC. Serum bioactive follicle-stimulating hormone levels in girls with precocious sexual development. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70(3):615-9.
- Crofton PM, Evans NE, Wardhaugh B, Groome NP, Kelnar CJ. Evidence for increased ovarian follicular activity in girls with premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62(2):205-9.
- Stanhope R, Abdulwahid NA, Adams J, Brook CG. Studies of gonadotrophin pulsatility and pelvic ultrasound examination distinguish between isolated premature thelarche and central precocious puberty. *Eur J Pediatr* 1986;145(3):190-4.
- Dumic M, Tajic M, Mardesic D, Kalafatic Z. Premature thelarche: a possible adrenal disorder. *Arch Dis Child* 1982;57(3):200-3.

8. Freni-Titulaer LW, Cordero JF, Haddock L, Lebrón G, Martínez R, Mills JL. Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. *Am J Dis Child* 1986;140(12):1263-7.
9. Belgorosky A, Chaler E, Rivarola MA. High serum sex hormone-binding globulin (SHBG) in premature thelarche. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992;37(3):203-6.
10. Kleinberg DL, Barcellos-Hoff MH. The pivotal role of insulin-like growth factor-1 in normal mammary development. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(3):461-71.
11. Klein KO, Mericq V, Brown-Dawson JM, Larmore KA, Cabezas P, Cortinez A. Estrogen levels in girls with premature thelarche compared with normal prepubertal girls as determined by an ultrasensitive recombinant cell bioassay. *J Pediatr* 1999;134(2):190-2.
12. Ikegami S, Moriwake T, Tanaka H, Inoue M, Kubo T, Suzuki S, et al. An ultrasensitive assay revealed age related changes in serum oestradiol at low concentrations in both sexes from infancy to puberty. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001;55(6):789-95.
13. Uçar A, Saka N, Baş F, Bundak R, Günöz H, Darendellier F. Is premature thelarche in the first two years of life transient? *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(3):140-5.
14. Fisher MM, Eugster EA. What is in our environment that affects puberty? *Reprod Toxicol* 2014;44:7-14.
15. Lomenick JP, Calafat AM, Melguizo Castro MS, Mier R, Stenger P, Foster MB, et al. Phthalate exposure and precocious puberty in females. *J Pediatr* 2010;156(2):221-5.
16. Blüher M. Adipokines-removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab* 2014;3(3):230-40.
17. Bundak R, Furman A, Gunoz H, Darendellier F, Bas F, Neyzi O. Body mass index references in Turkish children. *Acta Paediatr* 2006; 95(2):194-8.
18. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291-303.
19. Çatlı G, Anık A, Kúme T, Çalan ÖG, Dündar BN, Böber E, et al. Serum nesfatin-1 and leptin levels in non-obese girls with premature thelarche. *J Endocrinol Invest* 2015;38(8):909-13.
20. Pescovitz OH, Hench KD, Barnes KM, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Premature thelarche and central precocious puberty: the relationship between clinical presentation and the gonadotropin response to luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67(3):474-9.
21. Aritaki S, Takagi A, Someya H, Jun L. A comparison of patients with premature thelarche and idiopathic true precocious puberty in the initial stage of illness. *Acta Paediatr Jpn* 1997;39(1):21-7.
22. Bizzarri C, Spadoni GL, Bottaro G, Montanari G, Giannone G, Cappa M, et al. The response to gonadotropin releasing hormone (GnRH) stimulation test does not predict the progression to true precocious puberty in girls with onset of premature thelarche in the first three years of life. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(2):433-9.
23. Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie* 2012;94(10): 2075-81.
24. Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. *Trends Endocrinol Metab* 2012;23(1): 9-15.
25. Palmert MR, Radovick S, Boepple PA. Leptin levels in children with central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7): 2260-5.
26. Verrotti A, Basciani F, Trotta D, De Simone M, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin levels in girls with precocious puberty. *Diabetes Nutr Metab* 2003;16(2):125-9.
27. Dunder B, Pirgon O, Sangun O, Doguc DK. Elevated leptin levels in nonobese girls with premature thelarche. *J Investig Med* 2013; 61(6):984-8.
28. Machinal-Quélin F, Dieudonné MN, Pecquery R, Leneveu MC, Giudicelli Y. Direct in vitro effects of androgens and estrogens on ob gene expression and leptin secretion in human adipose tissue. *Endocrine* 2002;18(2):179-84.
29. Binai NA, Carra G, Löwer J, Löwer R, Wessler S. Differential gene expression in ER α -positive and ER α -negative breast cancer cells upon leptin stimulation. *Endocrine* 2013; 44(2):496-503.
30. Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(5):841-62.
31. Psilopanagiotti A, Papadaki H, Kranioti EF, Alexandrides TK, Varakis JN. Expression of adiponectin and adiponectin receptors in human pituitary gland and brain. *Neuroendocrinology* 2009;89(1):38-47.
32. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: reievw of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin and resistin. *Clin Chem* 2004;50(9):1511-25.
33. Ocoń-Grove OM, Krzysik-Walker SM, Maddineni SR, Hendricks GL 3rd, Ramachandran R. Adiponectin and its receptors are expressed in the chicken testis: influence of sexual maturation on testicular ADIPOR1 and ADIPOR2 mRNA abundance. *Reproduction* 2008;136(5):627-38.
34. Oh-I S, Shimizu H, Satoh T, Okada S, Adachi S, Inoue K, et al. Identification of nesfatin-1 as a satiety molecule in the hypothalamus. *Nature* 2006;443(7112):709-12.
35. García-Galiano D, Tena-Sempere M. Emerging roles of NUCB2/ nesfatin-1 in the metabolic control of reproduction. *Curr Pharm Des* 2013;19(39):6966-72.
36. Lents CA, Barb CR, Hausman GJ, Nonneman D, Heidorn NL, Cisse RS, et al. Effects of nesfatin-1 on food intake and LH secretion in prepubertal gilts and genomic association of the porcine NUCB2 gene with growth traits. *Domest Anim Endocrinol* 2013;45(2):89-97.
37. García-Galiano D, Navarro VM, Roa J, Ruiz-Pino F, Sánchez-Garrido MA, Pineda R, et al. The anorexigenic neuropeptide, nesfatin-1, is indispensable for normal puberty onset in the female rat. *J Neurosci* 2010;30(23): 7783-92.
38. Nabi G, Amin M, Khan A, Kamil M. Endogeneous signals and mammalian puberty onset: a review. *J Biol Life Sci* 2015;6(1):1-14.
39. Tena-Sempere M. Deciphering puberty: novel partners, novel mechanisms. *Eur J Endocrinol* 2012;167(6):733-47.
40. Ringstrom C, Niterd MD, Bennet H, Fex M, Valet P, Rehfeld JF, et al. Apelin is a novel islet peptide. *Regul Pept* 2010;162(1-3):44-51.
41. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigné C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005;146(4):1764-71.
42. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;291(5):1208-12.
43. Akinci A, Cetin D, İlhan N. Plasma kisspeptin levels in girls with premature thelarche. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(2):61-5.
44. Olszanecka-Glinianowicz M, Madej P, Nylec M, Owczarek A, Szanecki W, Skalpa P, et al. Circulating apelin level in relation to nutritional status in polycystic ovary syndrome and its association with metabolic and hormonal disturbances. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013;79(2): 238-42.
45. Heilbronn LK, Rood J, Janderoova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(4):1844-8.
46. Iqbal N, Seshadri P, Stern L, Loh J, Kundu S, Jafar T, et al. Serum resistin is not associated with obesity or insulin resistance in humans. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9(3):161-5.
47. Rajala MW, Qi Y, Patel HR, Takahashi N, Banerjee R, Pajvani UB, et al. Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting. *Diabetes* 2004;53(7):1671-9.
48. Seow KM, Juan CC, Hsu YP, Ho LT, Wang YY, Hwang JL. Serum and follicular resistin levels in women with polycystic ovarian syndrome during IVF-stimulated cycles. *Hum Reprod* 2005;20(1):117-21.
49. Cantley J. The control of insulin secretion by adipokines: current evidence for adipocyte-beta cell endocrine signalling in metabolic homeostasis. *Mamm Genome* 2014;25(9-10):442-54.
50. Gosman GG, Katcher HI, Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Hum Reprod Update* 2006;12(5):585-601.
51. Savage DB, Sewter CP, Klenk ES, Segal DG, Vidal-Puig A, Considine RV, et al. Resistin/FIZZ 3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor- actions in humans. *Diabetes* 2001;50(10):2199-201.
52. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, Jenner K, Fisher FM, Lauer MN, et al. Increased resistin gene and protein expression in human abdominal adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(5):2407.
53. Zhang M, Zhao X, Li M, Cheng H, Hou D, Wen Y, et al. Abnormal adipokines associated with various types of obesity in Chinese children and adolescents. *Biomed Environ Sci* 2011;24(1):12-21.
54. Kawakami T, Sugimoto H, Furuichi R, Kadota Y, Inoue M, Setsu K, et al. Cadmium reduces adipocyte size and expression levels of adiponectin and Peg1/Mest in adipose tissue. *Toxicology* 2010;267(1-3):20-6.
55. Chiabotto P, Constante L, de Sanctis C. Premature thelarche and environmental pollutants. *Minerva Med* 2006;97(3):277-85.
56. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. *Environ Health Perspect* 2000;108(9):895-900.
57. Huang F, Del-Rio-Navarro BE, Pérez-Ontiveros JA, Ruiz-Bedolla E, Saucedo-Ramírez OJ, Villafañá S, et al. Effect of six-month lifestyle intervention on adiponectin, resistin and soluble tumor necrosis factor- α receptors in obese adolescents. *Endocr J* 2014;61(9):921-31.
58. Watanobe H, Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology* 2003;144(11):4868-75.
59. Wood JR, Strauss JF 3rd. Multiple signal transduction pathways regulate ovarian steroidogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2002;3(1):33-46.