

Rosimere J. Teixeira
Roberta A. Coelho
Tatiana Perecmanis
Isabel R. Madeira
Maria Alice N. Bordallo

Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Rio de Janeiro, RJ.

RESUMO

A prevalência de obesidade e a presença de baixo peso ao nascer (BPN) foram avaliadas retrospectivamente em 96 crianças com pubarca precoce (PP), das quais foram selecionados 90 casos com adrenarca precoce. Em 46 prontuários havia informações quanto ao peso ao nascer, sendo 5 excluídos por prematuridade. Foram avaliados os estádios de Tanner, índice de massa corporal (IMC), presença de *acanthosis nigricans* e idade óssea (IO). Consideramos como obesidade o IMC \geq percentil 95 e como sobrepeso o IMC ≥ 85 e $<$ percentil 95. O IMC foi reavaliado em 62 casos após *follow-up* mínimo de seis meses. A IO foi maior do que a cronológica ($7,9 \pm 1,97$ x $7,0 \pm 1,7$ anos; $p < 0,001$). O estágio de Tanner II para pêlos pubianos foi notado em 72% e *acanthosis nigricans* em 31% dos casos. O peso ao nascer foi de 3.168 ± 528 g. Em 12% dos casos havia história de BPN, mas sem diferença com a população geral (10%). Não foi encontrada correlação entre o IMC e o PN. Obesidade foi notada em 31% e sobrepeso em 19%. O IMC aumentou após o *follow-up* ($18 \pm 3,0$ x $19,4 \pm 3,5$ kg/m², $p = 0,008$). A prevalência de obesidade na PP foi maior do que na população brasileira (31% x 15%, $p < 0,02$). O excesso de peso é um achado comum na PP, entretanto o peso ao nascer é normal. É importante ressaltar que essas crianças devem ser estimuladas a perder peso, pois tanto a PP quanto a obesidade estão associados a um maior risco de desenvolver a síndrome dos ovários policísticos e a síndrome plurimetabólica na vida adulta. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:166-170)

Descritores: Obesidade; Baixo peso ao nascer; Pubarca precoce

ABSTRACT

Prevalence of Obesity and Low Birth Weight in Premature Pubarche. The prevalence of obesity and presence of low birth weight (LBW) were evaluated retrospectively in 96 children with premature pubarche (PP), from which 90 cases of premature adrenarche were selected. Information on BW was found in 46 charts, and 5 prematures were excluded. Tanner stages, body mass index (BMI), presence of *acanthosis nigricans* and bone age (BA) were evaluated. Obesity was considered when BMI \geq the 95th percentile and overweight when BMI \geq the 85 and $<$ 95 percentiles. After a six-month follow-up, the BMI of 62 patients was reevaluated. The results showed that BA was higher than chronological age (7.9 ± 1.97 x 7.0 ± 1.7 years, $p < 0.001$). 70% of the sample showed pubic hair in Tanner II stage in and 31% had *acanthosis nigricans*. The BW was $3,168.2 \pm 528.2$ g. In 12% of the cases a history of LBW was present, a result not different from the general population (10%). No correlation was found between BMI and BW. Obesity was observed in 31% and overweight in 19% of the cases. BMI increased after follow-up (18 ± 3.0 x 19.4 ± 3.5 kg/m², $p = 0.008$). The prevalence of obesity was higher in children with PP than in the Brazilian population (31% x 15%, $p < 0.02$). In conclusion, although excess weight is a common finding in PP, birth weight is normal. It is remarkable that these children must be stimulated to lose weight, since PP and obesity are associated with a higher risk for polycystic ovary and plurimetabolic syndromes in adulthood. (Arq Bras Endocrinol Metab 2003;47/2:166-170)

Keywords: Obesity; Low birth weight; Premature pubarche

Recebido em 02/08/02
Revisado em 10/12/02 e 06/03/03
Aceito em 28/03/03

APUBARCA PRECOCE (PP) é uma forma comum de precocidade sexual, ocorrendo geralmente entre 6 e 7 anos de idade e mais comumente no sexo feminino (1-3). A adrenarca precoce (AP) é a etiologia mais comum da PP e tem sido atribuída à maturação precoce da zona reticular do córtex adrenal, visto que os androgênios adrenais alcançam níveis normalmente encontrados no início da puberdade. Outra causa seria uma maior sensibilidade dos folículos pilosos sexuais aos níveis normais dos androgênios (4).

As demais causas de PP, como puberdade precoce central, hiperplasia adrenal congênita não clássica (HACNC) e tumores produtores de androgênios, podem causar conseqüências sérias, tais como baixa estatura final e virilização, sendo geralmente necessária terapia específica (3,5,6). Em contraste, a AP tem sido considerada uma variante normal do desenvolvimento puberal porque não repercute negativamente no início da puberdade, na progressão da puberdade e na altura adulta final. Assim, não requer uma forma especial de tratamento, mas apenas observação clínica e orientação aos familiares (3,6,7).

Entretanto, nos últimos anos, vários estudos têm demonstrado que a PP por AP também pode resultar em conseqüências futuras importantes, como a síndrome plurimetabólica e a síndrome dos ovários policísticos (SOP), que freqüentemente estão associadas à obesidade e à resistência à insulina (RI) (8,9). Além disso, têm sido descritos tanto hiperinsulinemia quanto baixo peso (BP) ao nascer em meninas com PP (10). Nosso estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de obesidade em crianças com PP, mesmo antes do início do desenvolvimento puberal completo, e avaliar a presença de BP ao nascer e sua correlação com o IMC nessas crianças.

CASUÍSTICA E MÉTODO

Foi realizado levantamento retrospectivo de 96 prontuários. A PP foi definida como aparecimento de pêlos pubianos antes da idade limite normal, ou seja, 8 anos nas meninas e 9 anos nos meninos. Foram selecionados apenas os casos com diagnóstico de adrenarca precoce (83 do sexo feminino (F) e 7 do masculino (M)). O diagnóstico de HACNC foi excluído pelo teste de estímulo rápido com ACTH, sendo realizado sempre que a 17OHP basal era $\geq 100\text{ng/dL}$ (11). Também excluímos os pacientes com tumor adrenal, puberdade precoce central e história de administração e/ou ingestão acidental de esteróides sexuais.

Todos os pacientes foram avaliados quanto ao estágio puberal de Tanner, estatura, peso e idade óssea

(IO). A presença de *acanthosis nigricans* foi avaliada clinicamente. O índice de massa corporal (IMC = peso em kg dividido pela altura em m^2) e o escore Z do IMC (ZIMC) foram calculados. Também analisamos o percentil do IMC através do gráfico para a idade e sexo desenvolvido pelo *National Center for Health Statistics* (2000). Foi considerado como obesidade o IMC maior ou igual ao 95^o. percentil e como sobrepeso o IMC maior que o 85^o., mas inferior ao 95^o. percentil (12). O IMC foi avaliado na primeira consulta (IMC inicial) em todos os pacientes e na última consulta (IMC atual) apenas naqueles que apresentavam um acompanhamento clínico por um período mínimo de 6 meses (n=62). A prevalência de obesidade na PP foi calculada e comparada aos dados estimados em crianças e adolescentes brasileiros (13).

Na história clínica, também foram obtidos os dados referentes ao peso ao nascimento e à história do parto. As informações avaliadas estavam disponíveis e/ou confiáveis em 46 dos prontuários revisados, dos quais cinco pacientes foram excluídos por história de prematuridade. O peso ao nascer foi correlacionado com o IMC e o ZIMC. O peso $\leq 2.500\text{g}$ foi considerado como BP ao nascer. A prevalência de BP na PP foi calculada e comparada aos dados estimados na população pediátrica brasileira (14).

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, analítico e de corte longitudinal. Para a análise estatística das variáveis numéricas foram realizados os testes t de Student ou ANOVA. Na análise das variáveis categóricas foi utilizado o teste não paramétrico χ^2 . Todos os valores foram expressos pelos valores da média e SD. Na avaliação da correlação entre duas variáveis foi empregado o teste de correlação de Spearman. Foi adotado um nível de significância de 95% - valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A idade cronológica foi de $7,0 \pm 1,7$ ano, sendo significativamente menor do que a IO ($7,9 \pm 1,97$ ano) e a idade estatural ($7,8 \pm 1,98$ ano) (IC x IO x IE, $p=0,02$; IO x IC e IE x IC, $p < 0,001$). A maioria dos pacientes encontrava-se no estágio de Tanner II (72%, 60F e 5M) para pêlos pubianos e os demais nos estágios de Tanner III (19%, 17F) e IV (9%, 6F e 2M).

Em 72 prontuários havia citação quanto à etnia, sendo a maioria das crianças de cor não-branca (58%, 37F e 5M). A avaliação de *acanthosis nigricans* foi descrita em 49 prontuários, sendo sua presença observada em apenas 15 casos (31%, 13F e 2M). Em geral, os casos com *acanthosis nigricans* eram obesos (n=9) e não-brancos (n=9).

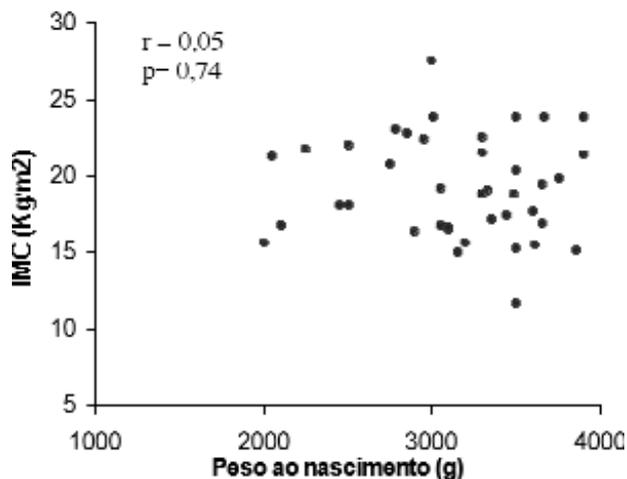


Figura 1. Ausência de correlação entre o peso ao nascer e o índice de massa corporal (IMC) atual em crianças com pubarca precoce.

O peso ao nascimento foi de $3.168,2 \pm 528,2g$. Apenas cinco (12%) dos 41 prontuários avaliados, todos do sexo feminino, tinham história de BP ao nascer, não havendo diferença estatisticamente significativa com a frequência descrita na população pediátrica brasileira (10%). Não houve correlação entre o peso ao nascer com o IMC e nem com o ZIMC nessas crianças (figura 1).

Foi notado excesso de peso na metade dos pacientes, sendo observado sobrepeso em 17 (19%) e obesidade em 27 casos (31%). Os demais estavam distribuídos entre os percentis 5 e 25^o. ($n=23$) e 50 e 75^o. ($n=23$). O percentual de obesidade na PP foi significativamente maior do que o da população pediátrica brasileira (31% x 15%, $p < 0,02$). A mediana do ZIMC foi de 1,0 (-1,5 a 2,5). Foi observado escore Z próximo de 2,0 ou maior em 30%, de 1,0-1,5 em 22,0% e de 0-0,5 em 26,5%. O IMC atual foi significativamente maior do que o inicial ($19,4 \pm 3,5$ x $18,0 \pm 3,0 kg/m^2$, $p = 0,008$).

DISCUSSÃO

A obesidade vem sendo considerada um grande problema da saúde pública do mundo contemporâneo. Nos Estados Unidos da América (EUA) mais de 40% da população adulta encontra-se acima do peso. A prevalência de obesidade tem aumentado progressivamente desde 1960 nos EUA, sendo que 15 a 25% das crianças e adolescentes são obesos (15). Há dados referindo obesidade em 1/3 da população brasileira, entretanto as taxas não param de crescer em proporções epidêmicas nas últimas décadas e desafiar as recomendações das organizações de saúde. No inquérito

Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde – PNDS realizado no Brasil em 1996, a prevalência de sobrepeso na infância foi de 4,9% (16). Em 2000, Neutzling e cols. referem que a prevalência de sobrepeso e obesidade em adolescentes brasileiros está em torno de 7,7%, sendo que atinge 10,6% no sexo feminino e 4,8% no masculino (17). Um estudo realizado em 2002 com crianças e adolescentes, entre 6 a 18 anos, de uma escola elementar de Belo Horizonte, mostrou uma prevalência de sobrepeso e obesidade de 8,4% e 3,1%, respectivamente (18). No Brasil, como a maioria dos estudos são regionais, estima-se que atualmente cerca de 15% das crianças e adolescentes são obesos (13). É importante ressaltar que crianças e adolescentes obesos serão adultos obesos em potencial (19).

Em nosso estudo, metade dos casos de PP apresentavam excesso de peso, sendo que 31% eram obesos. Então, a prevalência de obesidade na PP é duas vezes maior do que tem sido estimado na população pediátrica brasileira, como descrito acima. Segundo Rosner e cols., o grau de obesidade pode ser avaliado pelo percentil do IMC como moderada à severa (IMC > 95^o. percentil) e leve à moderada (IMC entre os percentis 85-95) (20), sendo assim 1/3 de nossas crianças com PP apresentam excesso de peso de moderado a severo. Quando a intensidade da obesidade foi avaliada através do escore Z, notamos que 30% dos casos encontravam-se com ZIMC próximo ou maior que 2,0. Tem sido descrito que os riscos associados com níveis de IMC muitos elevados serão provavelmente maiores do que aqueles associados com níveis menos severos de excesso de peso (21).

Em 31% dos casos analisados, a maioria de obesos, foi observado *acanthosis nigricans* - lesão dermatológica considerada indicadora da severidade da RI (22). Em estudo prévio notamos RI em 40% das meninas com PP, mas sem diferença do IMC entre aquelas com e as sem RI (23). Dados semelhantes aos nossos têm sido descritos por outros autores. DiMartino-Nardi refere que muitas meninas de origem africano-americana e caribenho-hispânica com PP são frequentemente obesas e com marcante hiperandrogenismo, sinais que se correlacionam com o grau de RI (9). Em contraste, Ibañez e cols. descrevem que meninas e adolescentes com história de PP apresentam hiperinsulinemia, mas com IMC similar aos controles do mesmo estágio puberal e dentro da variação normal (8). Embora a alteração dos níveis de insulina e da sensibilidade à insulina pareça ocorrer independentemente da obesidade, os dois fatores parecem ser sinérgicos (24).

Nos países em desenvolvimento, 2/3 dos recém-natos com BP ao nascer apresentam retardo de crescimento intra-uterino (RCIU) (25). Barker e cols. têm mostrado associação entre RCIU e RI em adultos com *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) (26). Ibañez e cols. têm descrito tanto hiperinsulinemia quanto maior frequência de BP ao nascer em meninas com história de PP (8,10). DiMartino-Nardi acredita que tanto o BP ao nascer quanto a obesidade contribuem para a redução da sensibilidade à insulina e o hiperandrogenismo em meninas africano-americanas e caribenho-hispânicas com adrenaquia precoce (9).

Em nossa casuística, não encontramos maior prevalência de BP ao nascer na PP e nem correlação entre o peso ao nascer com o IMC. Acreditamos que parte dessas discrepâncias nos diferentes estudos possa ser atribuída às diferenças étnicas das populações estudadas.

Estudos demográficos preliminares mostram que as mulheres caribenho-hispânicas têm duas vezes mais SOP, uma forma de hiperandrogenismo ovariano funcional, do que as afro-americanas (27). Entretanto, a adrenaquia prematura é comum em meninas afro-americanas (28) e o *follow-up* pós-puberal de meninas com PP tem revelado uma prevalência maior que dez vezes de SOP (29). Além disso, a presença de fatores ambientais como a obesidade na infância também pode estar relacionada ao desenvolvimento da SOP (30). Esta associação entre PP e SOP tem sido descrita mesmo em pacientes não-obesas e parece estar relacionada ao grau de hiperandrogenismo. Em estudos prévios, descrevemos que meninas com PP e ovários microcísticos eram menos obesas do que as com ovários homogêneos, embora com um maior grau de hiperandrogenismo e níveis mais elevados de IGFBP-3, que tem sido considerado como fator preditivo negativo da sensibilidade à insulina durante a puberdade (31,32). Geralmente a evolução para a SOP ocorre durante o desenvolvimento puberal, principalmente naquelas meninas com predisposição genética.

Todos esses dados reforçam a hipótese de que meninas com adrenaquia precoce e mulheres com SOP apresentam similaridades, em especial o hiperandrogenismo, a obesidade e a RI. Em meninas, a presença de pubarca precoce, hiperinsulinemia, baixos níveis de IGFBP-1, dislipidemia, disfunção ovulatória e hiperandrogenismo – e algumas combinações desses – têm sido relatados para redução do crescimento fetal, indicando que esses achados podem ter, pelo menos em parte, uma origem pré-natal. Embora, o mecanismo fisiopatológico responsável por essas associações ainda precise ser estabelecido (10). Dunaif demonstrou que

a obesidade andróide e o hiperandrogenismo são associados independentemente à resistência periférica à insulina. O mecanismo molecular pelo qual ocorre a RI em mulheres com SOP está relacionado à fosforilação excessiva da serina no receptor de insulina. Segundo o autor, um fator extrínseco ao receptor de insulina irá dar origem a esta anormalidade, que teria como efeito a modulação da enzima P450c17, que é uma importante enzima regulatória da biossíntese dos andrógenos adrenais e ovarianos (33).

O excesso de peso na infância também está associado ao aumento do risco de outras morbidades na vida adulta como doença cardiovascular, dislipidemia, DM2, apnéia do sono e distúrbios ortopédicos (21,34). Além disso, tem sido descrito que a persistência da obesidade através da vida é possivelmente um dos principais fatores relacionados com a morbidade prematura e a mortalidade no adulto (21). Sendo assim, outro achado relevante foi o aumento significativo do IMC durante o *follow-up* da PP. O que está de acordo com os dados de Miller e cols. que relatam uma correlação significativa entre o aumento do IMC do início do quadro de PP com o IMC pós-puberal (35). Entretanto, devemos ressaltar que o risco está aumentado mesmo que o indivíduo não permaneça obeso na vida adulta. Também é importante lembrar que as repercussões psicológicas e sociais causadas pelo estigma da obesidade podem ser especialmente graves nessa idade, pois a personalidade ainda está se estruturando (19).

Neste contexto, percebemos que é preciso valorizar o impacto da obesidade na infância, pois é possível, através de uma abordagem precoce, prevenir comorbidades e melhorar a qualidade de vida. Em especial, se a PP tem sido considerada como provável precursora da SOP que também está associada à obesidade e à síndrome plurimetabólica, então, devemos estimular a perda de peso até que outras medidas preventivas sejam identificadas.

REFERÊNCIAS

1. Ginzburg D, Teixeira RJ, Bordallo MAN, et al. Pubarca precoce: variante normal do desenvolvimento puberal. *Arq Bras Pediatr* 1995;2:95-8.
2. Borges MF, Paula F, Nomeline MB, Tavares FS, Fonseca ER, Ferreira BP, et al. Pubarca precoce: Estudo retrospectivo clínico e laboratorial. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44:405-12.
3. Saenger P, Reiter EO. (Editorial) Premature adrenarche: a normal variant of puberty? *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:236-8.

4. Rosenfield RL. Hyperandrogenism in peripubertal girls. **Pediatric Clin North Am** 1990;37:1333-59.
5. Rosenfield RL. Puberty and its disorders in girls. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1991;20:115-42.
6. Ibañez L, Virdis R, Potau N, et al. Natural history of premature pubarche: an auxological study. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:254-7.
7. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature telarche revisited. **Horm Res** 1994;41:7-13.
8. Ibañez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. **Diabetologia** 1998;41:1057-63.
9. DiMartino-Nardi J. Premature adrenarche: findings in prepubertal African-American and Caribbean-Hispanic girls. **Acta Paediatr** 1999;Suppl 433:67-72.
10. Ibañez L, Potau N, François I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:3558-62.
11. Teixeira RJ, Ginzburg D, Bordallo MAN. Tipos de resposta ao teste de estimulação com ACTH em meninas com pubarca precoce. In: **VIII Reunión Anual Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica**, Pucón /Chile, 1994. p.57.
12. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Obesidade Pediátrica: uma visão global da etiologia e tratamento. In: Styne DM, redator convidado. **Clínicas pediátricas da América do Norte**. Rio de Janeiro: Interlivros Edições Ltda; 1997.p.343-66.
13. Parizzi MR. Obesidade na infância. In: Fonseca JGM, editor convidado. **Obesidade e outros distúrbios alimentares**. Clínica médica. Rio de Janeiro: MEDSI; 2001. p. 279-89.
14. Segre CAM. Perinatologia = Terminologia. In: Miranda LEV, org. **Manual de Perinatologia**. Sociedade Brasileira de Pediatria. Comitê de Perinatologia. Rio de Janeiro: Diretoria de Publicações da Sociedade Brasileira de Pediatria; 1990. p. 1-5.
15. Sanchez MB, Sarria-Chueca A. Obesidad. In: **Tratado de endocrinología pediátrica**. M Pombo Arias, ed. 2ª. edição. Madrid: Diaz de Santos S.A., 1997.p.1157-70.
16. Monteiro CA. Epidemiologia da Obesidade. In: **Obesidade**. São Paulo: Lemos Editorial. 1998.p.15-30.
17. Neutzling MB, Taddei JAAC, Rodrigues EM, Sigulem DM. Overweight and obesity in Brazilian adolescents. **Intern J Obesity** 2000;24:869-74.
18. Ribeiro RQC, Lotufo PA, Lamounier JA, Oliveira RG. Overweight and obesity associations with cardiovascular risk factors. **Intern J Obesity** 2002;26:122.
19. Charney E, Goodman HC, McBride M, Lyon B, Pratt R. Childhood antecedents of adult obesity. Do chubby infants become obese adults? **N Engl J Med** 1976;295:6-9.
20. Rosner B, Prineas R, Loggie J, Daniels SR. Percentiles for body mass index in the U.S. children 5 to 17 years of age. **J Pediatr** 1998;132:211-22.
21. Freedman DS. Clustering of Coronary Heart Disease Risk Factors among Obese Children. **JPEM** 2002;15:1099-108.
22. Ilyés I, Pósán E, Sári S. Insulin resistance in obese boys with *acanthosis nigricans*. **Acta Paed Hung** 1992;32:325-32.
23. Teixeira RJ, Gazolla HM, Cunha SB, Bordallo MAN, Guimarães MM. Resistência à Insulina na pubarca precoce – Relação com os androgênios. **Arq Bras Endocrinol Metab** 2001;45:278-84.
24. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and *acanthosis nigricans*. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:614-8.
25. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Secretaria de Assistência à Saúde - Coordenação Materno-infantil. Recém-Nascido de Baixo Peso. In: Joaquim MCM, org. **Manual de assistência ao recém-nascido**. Brasília: Projeto Nordeste; 1994. p. 41-7.
26. Barker DJP, Hales CHD, Osmond C, Clark PMS. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. **Diabetologia** 1993;36:62-7.
27. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Gren G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreased insulin action in Caribbean Hispanic women. **Diabetes** 1993;42:1462-8.
28. Banerjee S, Raaghavan S, Wasserman EJ, Linder BL, Saenger P, DiMartino-Nardi J. Hormonal findings in African-American and Caribbean Hispanic girls with premature adrenarche: implications for polycystic ovarian syndrome. **Pediatrics** 1998;102:1-4.
29. Ibañez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Gussinyé M, et al. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature pubarche during childhood: Increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:1599-603.
30. Rittmaster RS, Deshwal N, Lehman L. The role of adrenal hyperandrogenism, insulin resistance, and obesity in the pathogenesis of polycystic ovarian syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:46-50.
31. Teixeira RJ, Silva VCG, Freitas JR, Dimetz T, Cunha SB, Guimarães MM. The relationship between ovarian structure and hyperandrogenism in premature pubarche. **JPEM** 2001;14:257-65.
32. Teixeira RJ, Silva VCG, Gazolla HM, Cunha SB, Guimarães MM. The relationship between ovarian structure and serum insulin, Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding protein (IGFBP-1 and IGFBP-3) levels in premature pubarche. **JPEM** 2002;15:69-75.
33. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. **Endocr Rev** 1997;18:774-800.
34. Kiess W, Reich A, Muller G, Meyer K, Galler A, Bennek J, et al. Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. **Intern J Obesity** 2001;25:75-9.
35. Miller D, Emans SJ, Kohane I. Follow-up study of adolescent girls with a history of premature pubarche. **J Adolesc Health** 1996;18:301-5.

Endereço para correspondência:

Rosimere de Jesus Teixeira
Rua Silva Rabelo 10, sala 307
20735-080 Rio de Janeiro, RJ
Fax: (021) 2587-6447
e.mail: rosijt@fst.com.br