

Rosimere J. Teixeira
Helena M. Gazolla
Sônia B. da Cunha
Maria Alice N. Bordallo
Marília M. Guimarães

*Disciplinas de Endocrinologia do
Hospital Universitário Pedro
Ernesto (HUPE), Universidade do
Estado do Rio de Janeiro e da
Universidade Federal do Rio de
Janeiro, Rio de Janeiro, RJ.*

*Recebido em 26/05/00
Revisado em 25/07/00 e 31/08/00
Aceito em 01/09/00*

RESUMO

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil da insulina e determinar sua relação com o hiperandrogenismo na pubarca precoce (PP). Avaliamos 23 meninas com PP devido à adrenarca precoce e 5 controles (C) pré-puberais normais ($7,3 \pm 1,1 \times 7,1 \pm 1,8$ anos). Os níveis de sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), testosterona (T) e globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) foram medidos. O índice de massa corporal (IMC) e o índice do androgênio livre (IAL) foram calculados. O teste oral de tolerância à glicose (G) foi realizado; sendo calculadas a relação de jejum da insulina (I) pela G ($FIGR = I/G$) e as áreas abaixo das curvas da G e I (AACG e AACI). A $FIGR > 22$ foi considerada como sugestiva de resistência a I (RI). O IMC foi maior na PP do que nos C: $18,8 \pm 3,0 \times 15,5 \pm 1,6$, $p = 0,03$. Os níveis de SDHEA ($71,7 \pm 40,6 \times 34,2 \pm 6,9 \mu\text{g/dl}$, $p = 0,02$), T ($0,41 \pm 0,4 \times 0,17 \pm 0,1 \text{ nmol/L}$, $p = 0,02$) e IAL ($0,73 \pm 0,7 \times 0,17 \pm 0,04$, $p = 0,001$) foram maiores na PP, enquanto a SHBG ($63,7 \pm 23,1 \times 110,2 \pm 23,9 \text{ nmol/L}$, $p = 0,0006$) foi menor. A $FIGR$ foi sugestiva de RI em 44% dos casos de PP, mas os níveis de G, I, a AACG, a AACI e a $FIGR$ foram semelhantes aos C. Na PP foi observada correlação inversa entre SDHEA e I ($r = -0,43$, $p = 0,04$) e entre SHBG e IMC ($r = -0,74$, $p = 0,0001$) e AACI ($r = -0,36$, $p = 0,09$). A AACI mostrou uma correlação positiva com o IMC ($r = 0,56$, $p = 0,006$) e a $FIGR$ ($r = 0,86$, $p = 0,0001$). Embora o hiperandrogenismo adrenal possa não ter um efeito adverso sobre a sensibilidade à I na infância, como demonstrado pela correlação inversa entre o SDHEA e a I em meninas com PP, a presença da $FIGR$ sugestiva de RI foi relativamente comum, permanecendo incerta a relação entre os níveis dos androgênios adrenais e a sensibilidade à insulina. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/3:278-284)

Unitermos: Resistência à insulina; Hiperandrogenismo adrenal; Pubarca precoce

ABSTRACT

The aim of this study was to describe the insulin profile and to determine the relationship with hyperandrogenism in the premature pubarche (PP). Twenty-three girls with PP due to premature adrenarche and 5 normal prepubertal control (C) girls were studied ($7.3 \pm 1.1 \times 7.1 \pm 1.8$ years). The fasting levels of dehydroepiandrosterone sulfate (SDHEA), testosterone (T) and sex hormone binding globulin (SHBG) were measured. The body mass index (BMI) and the free androgen index (FAI) were calculated. The oral glucose tolerance test was performed; the fasting insulin (I) to glucose (G) ratio ($FIGR = I/G$) and the areas under the curve for G (AUCG) and I (AUCI) were calculated. A $FIGR > 22$ was suggestive of I resistance (IR). The BMI was higher in PP than in C ($18.8 \pm 3.0 \times 15.5 \pm 1.6$, $p = 0.03$). Plasma levels of SDHEA ($71.7 \pm 40.6 \times 34.2 \pm 6.9 \mu\text{g/dl}$, $p = 0.02$), T ($0.41 \pm 0.4 \times 0.17 \pm 0.1 \text{ nmol/L}$, $p = 0.02$) and FAI ($0.73 \pm 0.7 \times 0.17 \pm 0.04$, $p = 0.001$) were higher in PP than in C, but SHBG levels ($63.7 \pm 23.1 \times 110.2 \pm 23.9 \text{ nmol/L}$, $p = 0.0006$) were lower. The $FIGR$ showed IR in 44% of patients, but the G, I, AUCG, AUCI and $FIGR$ were similar in both groups. A negative correlation between SDHEA and I ($r = -0.43$, $p = 0.04$) and between

SHBG and BMI ($r = -0.74$, $p = 0.0001$) and AUC ($r = -0.36$, $p = 0.09$) were observed in PP. The AUC showed a positive correlation with BMI ($r = 0.56$, $p = 0.006$) and FIGR ($r = 0.86$, $p = 0.0001$). Adrenal hyperandrogenism may not have adverse effects on I sensitivity at childhood, expressed here by the negative correlation between SDHEA and I, in girls with PP. But presence of the FIGR suggestive of IR was so common, that the exact relationship between the levels of adrenal androgens and I sensitivity remains unclear. (Arq Bras Endocrinol Metab 2001;45/3:278-284)

Keywords: Insulin resistance; Adrenal hyperandrogenism; Premature pubarche

APUBARCA PRECOCE (PP) É DEFINIDA como o aparecimento dos pêlos pubianos antes da idade limite normal, isto é, antes dos 8 anos no sexo feminino. A adrenarca precoce (AP) é a causa mais comum de PP nas meninas, podendo representar um início prematuro, mas normal, da secreção dos androgênios adrenais (1,2). A causa da hipersecreção dos androgênios, nesses casos, ainda não está definida. Provavelmente, seria o resultado da maturação da zona reticular da córtex adrenal, independente ou parcialmente dependente do ACTH (3). Tem sido postulada uma mudança no padrão intra-adrenal da biossíntese dos esteróides, incluindo o aumento aparente na atividade de algumas enzimas adrenais (P450c 17 α -hidroxilase, 17,20-liase e sulfoquinase) e a diminuição na atividade da 3 β -hidroxiesteróide desidrogenase (3 β -HSD) (2,4,5). Por outro lado, os níveis elevados dos androgênios estão algumas vezes associados com o aparecimento prematuro de pêlos pubianos, mas em geral isto não ocorre. Nas crianças com níveis normais de androgênios, a PP pode ocorrer por uma maior sensibilidade dos folículos pilosos sexuais (2).

Nos últimos anos vem aumentando muito o interesse no seguimento dessas meninas, pois tem sido sugerido que possam experimentar os mais importantes efeitos da AP no início ou durante a adolescência (6,7). Tem se tornado aparente que a AP nem sempre é um fenômeno fisiológico começando mais cedo (2,5). Temos observado uma proporção aumentada de ovários microcísticos na PP comparando-se com controles pré-puberis (5,8). Outros autores têm notado uma alta incidência de acne, hirsutismo e/ou oligomenorréia em adolescentes com história prévia de PP em comparação com a população normal (6,9). Além disso, tem-se demonstrado uma associação entre a hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo em mulheres adultas com a síndrome dos ovários policísticos (SOP) (10-13). Em contraste com a suposta natureza "benigna" da AP, as mulheres com hiperandrogenis-

mo podem apresentar infertilidade e importante morbidade, principalmente por estar associado com um maior risco de desenvolver doença cardiovascular e diabetes mellitus (7,12,14). Contudo, a relação entre hiperandrogenismo, hiperinsulinemia e resistência à insulina (RI) ainda é conflitante e o possível impacto do hiperandrogenismo, desenvolvido durante a infância nas meninas com PP sobre o padrão da secreção da insulina permanece indefinido (14-16). Este estudo tem como objetivo descrever a sensibilidade à ação da insulina (SI), através da relação de jejum da insulina pela glicose (FIGR), e avaliar a correlação entre o hiperandrogenismo e os níveis da insulina em meninas com PP devido à adrenarca precoce.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

De 1995 a 1999, foram atendidas no ambulatório de Endocrinologia Pediátrica do HUPE 50 crianças (44 meninas e 6 meninos) com desenvolvimento precoce de pêlos pubianos; sem a presença de outro caracter sexual secundário e/ou menarca durante um período $1,6 \pm 1,0$ ano de seguimento e sem história de administração e/ou ingestão acidental de medicamentos contendo esteróides sexuais. Nosso protocolo diagnóstico incluiu a avaliação da idade óssea, ultra-sonografia pélvica e os testes de estímulo com LHRH e com ACTH com a finalidade de excluir as pacientes com puberdade precoce central ($n = 4$), evolução para puberdade em idade normal ($n = 2$), hiperplasia adrenal congênita não-clássica ($n = 2$) e carcinoma adrenal ($n = 1$). Das 44 meninas inicialmente avaliadas foram selecionadas 35 com PP devido à adrenarca precoce, sendo que 12 meninas abandonaram o seguimento. Como grupo controle (C), foram selecionadas 5 meninas normais pré-puberis da mesma faixa etária.

O exame físico foi realizado sempre pelo mesmo observador, dando ênfase aos estádios puberais de Tanner e a presença de *acanthosis nigricans*. O índice de massa corporal - IMC = peso (kg)/estatura (m)² foi calculado e analisado através do gráfico de Rolland-Cachera e cols., sendo considerado obesidade o IMC > percentil 95 (17).

Os níveis séricos de SDHEA, T, SHBG foram medidos nas amostras basais e o IAI foi calculado através da fórmula: $T \text{ (nmol/L)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/L)}$. O teste padrão de tolerância oral à glicose (TOTG) foi realizado conforme as especificações do WHO (18). Foram colhidas amostras de sangue para as dosagens de G e I antes e 30, 60, 90 e 120 minutos após a sobrecarga glicídica. A tolerância à glicose foi considerada normal segundo os novos critérios do

Expert Committee (19). As AACG e AACI foram calculadas pela fórmula trapezoidal. Também foi avaliada a relação de jejum da insulina pela glicose (FIGR - *Fasting Insulin to Glucose Ratio* = I jejum (pmol/L) / G jejum (mmol/L), sendo considerada sugestiva de RI quando maior que 22 (20). Foram utilizados os métodos PAP - enzimático colorimétrico para a dosagem da G; Immulite para as dosagens do SDHEA e SHBG; e de radioimunoensaio para as dosagens da T e I. Os valores dos coeficientes intra e inter-ensaio foram de 7,6 e 15% para o SDHEA; 7,4 e 7,7% para a T; 3,0 e 8,0% para a SHBG; 8,4 e 10% para a I, respectivamente.

Trata-se de um estudo descritivo e analítico de corte transversal. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE. Foi solicitado aos pais e/ou responsáveis o consentimento por escrito, após informação prévia, para a inclusão das meninas no estudo.

A análise estatística foi realizada através dos testes t de Student ou do teste de Wilcoxon. Todos os resultados foram expressos pelos valores da média e desvio padrão. Na PP foi avaliada a interligação entre duas variáveis através do teste de correlação de Pearson ou de Sperman. Para as variáveis categóricas foi utilizado o teste não-paramétrico Qui-quadrado, procedendo-se a correção de Yates nos casos indicados. Foi adotado um nível de significância de 95% - $p < 0,05$.

RESULTADOS

As principais características clínicas dos grupos estão descritas na tabela 1. As idades cronológica e óssea foram semelhantes, mas o IMC foi maior na PP do que nos controles pré-puberis. Nove meninas (39%) com PP eram obesas. A *acanthosis nigricans* foi notada em 9 casos (39%), sendo sete de cor não branca e cinco obesas.

Os níveis de SDHEA, T e o IAI foram maiores na PP, enquanto os níveis da SHBG foram significativamente menores (figura 1). Os níveis de G, I, AACG, AACI e FIGR foram semelhantes entre os grupos (tabela 2). A tolerância à glicose foi normal em todos os casos. Entretanto, a FIGR foi sugestiva de RI em 44% dos casos de PP e em nenhum caso controle (tabela 3), mas sem atingir significância estatística. Das 10 pacientes com PP e RI sete eram obesas e três tinham *acanthosis nigricans*. O IMC foi maior nas meninas com PP e RI do que nas com FIGR normal, mas sem diferença significativa ($20,0 \pm 3,8$ x $17,9 \pm 2,0$, $p=0,12$).

Na PP foi observada correlação inversa significativa entre SDHEA e a I ($r = -0,43$, $p = 0,04$). A SHBG apresentou correlação negativa com o IMC ($r = -0,74$, $p = 0,0001$) e a AACI ($r = -0,36$, $p = 0,09$); enquanto que a AACI mostrou uma correlação positiva com o IMC ($r = 0,56$, $p = 0,006$) e a FIGR ($r=0,86$, $p = 0,0001$).

Tabela 1. Características clínicas gerais dos grupos.

Grupo	Idade cronológica (anos)	Idade Óssea (anos)	Cor		Estádio de Tanner				IMC (Kg/m ² Percentil \geq 95)	Acanthosis Nigricans	
			B	NB	I	II	III	IV		Sim	Não
PP (n = 23)	7,3 \pm 1,1	8,0 \pm 1,6	8	15	0	17	3	3	18,8 \pm 3,0 n = 9	9	14
C (n = 5)	7,1 \pm 1,8	7,0 \pm 1,4	3	2	5	0	0	0	15,5 \pm 1,6 N = 1	0	5
p	NS	NS	-	-	-	-	-	-	0,03	-	-

PP: pubarca precoce; C: controle pré-puberal; n: número de casos; IMC: índice de massa corporal; B: cor branca; NB: cor não branca; NS: não significativo.

Tabela 2. Níveis séricos de glicose e insulina de jejum, áreas abaixo das curvas e relação de jejum da insulina pela glicose.

Grupo	G (nmol/L)	I (pmol/L)	AACG (nmol/L)	AACI (pmol/L)	FIGR (nmol/L / pmol/L)
PP (n = 23)	4,6 \pm 0,6	95,9 \pm 52,6	230,1 \pm 20,6	5998,3 \pm 3055,4	20,2 \pm 10,2
C (n = 5)	5,0 \pm 0,6	78,6 \pm 40,7	247,9 \pm 39,5	7784,4 \pm 6279,1	15,3 \pm 7,2
p	NS	NS	NS	NS	NS

PP: pubarca precoce; C: controle pré-puberal; n: número de casos; G: glicose de jejum; I: insulina de jejum; AACG e AACI: áreas abaixo das curvas da glicose e insulina; FIGR: relação de jejum da insulina pela glicose; NS: não significativo.

Tabela 3. Resistência à insulina (RI).

	Nº de casos		IMC	
	PP	C	PP	C
RI (FIGR > 22)	10 (44%)	-	20,0 ± 3,8	-
FIGR normal	13 (66%)	5 (100%)	17,9 ± 2,0	15,5 ± 1,6
P		NS*	NS**	-

PP: pubarca precoce; C: grupo controle; IMC: índice de massa corporal (kg/m²); FIGR: relação de jejum da insulina pela glicose.

* Proporção de casos com RI (FIGR > 22) na PP x C; ** IMC na PP com RI x FIGR normal.

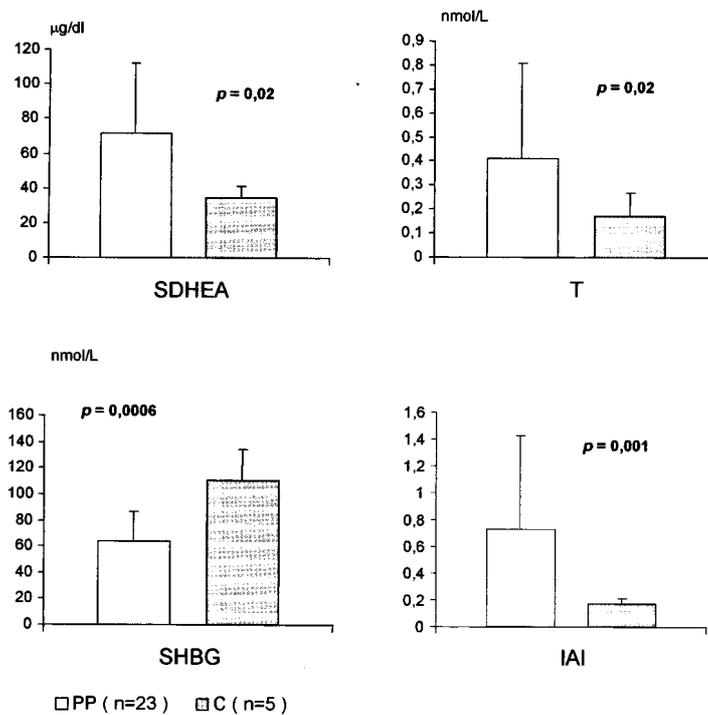


Figura 1. Os níveis séricos de sulfato de deidroepiandrosterona (SDHEA), de testosterona (T) e do índice de androgênio livre (IAI) foram significativamente maiores nas meninas com pubarca precoce (PP) do que nos controles pré-puberais (C), enquanto os níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) foram menores.

DISCUSSÃO

A relação entre o hiperandrogenismo, a hiperinsulinemia e a RI é conflitante. Além disso, a maioria dos estudos referem-se aos achados em adolescentes ou mulheres com a SOP e existem poucos avaliando o papel da hiperinsulinemia na infância (14,15,21,22). Tem sido descrito que os níveis dos androgênios na época da apresentação da PP podem prever o desenvolvimento do hiperandrogenismo na adolescência (6,23). Segundo Ibañez e cols. a hiperinsulinemia está presente em muitas meninas com PP desde a infância (16), é um achado comum em adolescentes com hiperandrogenismo (24) e naquelas com hiperandrogenismo e história prévia de PP (15) e está diretamente relacionada com o grau de excesso dos andro-

gênios. Esses autores demonstraram que a hiperinsulinemia, a diminuição da SHBG e um perfil lipídico desfavorável são achados comuns em meninas com PP suportando a hipótese de que as anormalidades aterogênicas que compõem a síndrome metabólica podem começar na infância (22).

Nesta casuística, os níveis de SDHEA, T e IAI foram maiores na PP, mas os níveis da G e I de jejum, assim como a AACG, a AACI e a FIGR foram semelhantes aos controles. Provavelmente não encontramos alterações nos parâmetros de avaliação da secreção da I pelo pequeno número da amostra, mas também porque há evidências de que os androgênios adrenais não teriam muita interferência na sensibilidade à insulina, apesar de existir uma estreita relação entre a hiperinsulinemia e o hiperandrogenismo ovariano (12). A

correlação inversa entre o SDHEA e a I na PP respalda esta hipótese. Por outro lado, essas meninas também apresentaram níveis maiores da T e do IAL, que são os androgênios que mais se correlacionam positivamente com a I e com a piora da SI (25).

A correlação inversa entre o SDHEA e a I é compatível com o aumento da atividade da 3β -HSD influenciada pela I. Tem sido descrito que a dehidroepiandrosterona (DHEA) e o SDHEA podem influenciar a ligação da I, que por sua vez pode afetar a produção do SDHEA. Portanto, os pacientes com altos níveis de DHEA e SDHEA não teriam RI (25). Outra hipótese seria que a I interferisse com a atividade da 17,20-liase. Estudos experimentais têm demonstrado que a hiperinsulinemia inibe parcialmente a função da 17,20-liase, resultando em relativo aumento dos níveis da 17-hidroxiprogesterona e redução aguda dos níveis da DHEA e SDHEA (26). Entretanto, esses efeitos na supressão do SDHEA parecem ser agudos e transitórios e não devido a elevações sutis ou crônicas. Ibañez e cols. não encontraram correlação entre os androgênios e os diferentes parâmetros medidos durante o TOTG na PP (16) e em adolescentes com hiperandrogenismo (22). Na SOP alguns autores descrevem correlação positiva enquanto outros referem ausência de correlação entre os androgênios e a I, mas também tem sido descrita correlação inversa entre a I e o SDHEA (12,13,26,27).

Adicionalmente, alguns estudos sobre hiperandrogenismo enfatizam uma grande heterogeneidade no padrão da secreção da I com considerável variação individual (24,28). Também devemos considerar que a baixa idade de nossas meninas pode ter interferido na avaliação da secreção da I. Outro fator importante são os métodos utilizados. Alguns autores consideram que as anormalidades na ação da I são pobremente detectadas através das dosagens basais de G e I (24,29) e o diagnóstico mais preciso requer a administração venosa de G, I e de outras substâncias (30). Tais testes são demorados, trabalhosos, de alto custo e não são fáceis de realizar em grande escala, principalmente em crianças por motivos éticos (24,30).

A presença da FIGR sugestiva de RI foi notada em 44% dos casos de PP. Caro e cols. observaram que a FIGR se correlaciona fortemente com a estimativa da RI obtida por *clamp* euglicêmico e pelo teste de tolerância venosa à G, mas deve ser usada somente em pacientes sem defeito da secreção da I (20). Alguns autores descrevem o aumento da FIGR em adolescentes com hiperandrogenismo (29,31), mas nem todos (15,24), embora seus valores tendam a ser maiores nessas pacientes. A falta de correlação entre a

FIGR com o grau de SI sugere que a FIGR não fornece informações sobre o efeito da I nos tecidos periféricos e por isso deve ser usada com cautela como marcador da RI (15). Por outro lado, Legro e cols., avaliando uma relação semelhante (G de jejum / I de jejum) em mulheres obesas com SOP, consideram este tipo de análise de fácil obtenção, altamente sensível e específica para a medida da SI (30).

Nesta casuística, a frequência de obesidade na PP (39%) foi bem alta se compararmos com os dados da população geral, que referem uma prevalência em torno de 8 a 14% em crianças e adolescentes (32). É importante ressaltar que a obesidade infantil pode trazer conseqüências clínicas ainda durante a infância e também na vida adulta. As mais freqüentes na infância incluem *acanthosis nigricans*, dislipidemia, alteração do metabolismo da glicose e menarca precoce, enquanto hipertensão arterial é mais comumente observada na vida adulta (33). Devemos lembrar que as crianças obesas têm maior propensão de ser obesas quando adultas (33), além disso, parece que o peso corporal influencia fortemente a SI no início da puberdade (34) e que o excesso de peso na infância está associado a SOP na vida adulta (35). Miller e cols. encontraram uma correlação significativa entre o aumento do IMC do início do quadro de PP com o aumento do IMC pós-puberal (9). Em nosso estudo, a AACI se correlacionou diretamente com o IMC. Dados semelhantes têm sido descritos por outros autores (16,21) que, em geral, não acreditam que a hiperinsulinemia na PP possa ser explicada apenas pela diferença do IMC (14,16). Em nossa casuística, não houve diferença significativa entre o IMC na PP com e sem RI. Embora a alteração dos níveis da I e da SI sejam provavelmente independentes da obesidade, os dois fatores parecem ser sinérgicos (12-14,31).

A *acanthosis nigricans* também foi um achado relativamente comum na PP (39%). A maioria dos casos com *acanthosis nigricans* era de cor não branca, o que está de acordo com o relato de que a *acanthosis* pode ser mais comum e de menor importância clínica na raça negra, já que ocorre mesmo sem hiperinsulinemia de jejum (36). Três das nove pacientes com *acanthosis* mostraram RI e obesidade, sendo uma de cor branca, enquanto outras duas eram obesas com FIGR normal. Em geral, em mulheres adultas, a *acanthosis* está associada com RI, sendo que muitos casos apresentam hirsutismo, obesidade e ovários policísticos em qualquer combinação (37). Oppenheimer e cols. encontraram diminuição da SI apenas nas meninas com PP e *acanthosis nigricans* com ou sem obesidade (14). Muitos pacientes com o início da *acanthosis* na infân-

cia ou adolescência têm sido descritos como magros (36), o que foi encontrado em mais de um terço dos nossos casos.

Nestler e cols. demonstraram que o hiperandrogenismo não é a causa dos baixos níveis da SHBG (38). Acredita-se que a hiperinsulinemia pode contribuir diretamente para o hiperandrogenismo por reduzir os níveis séricos da SHBG (38,39). Alguns estudos sugerem que a regulação dos níveis da SHBG pela I é um fenômeno fisiológico generalizado, defendendo a idéia de que esta proteína pode ser um valioso marcador dos estados de RI (39). Tem sido descrita uma correlação inversa entre a SHBG com a I em adolescentes com hiperandrogenismo (40) e com a I em meninas pré e pós-puberais com história de PP (16,21,24), mas nem todos encontram correlação entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo (27). Neste estudo, a SHBG não se correlacionou com os androgênios e nem com a I ou a FIGR, mas apresentou uma correlação inversa com o IMC e uma tendência à correlação negativa com a AACI. Balducci e cols. também observaram uma correlação inversa entre a SHBG e o IMC na PP (41). Esses fatos sugerem que a redução dos níveis da SHBG não parece ser devido à influência do aumento dos androgênios, entretanto, o peso corporal pode ter um importante papel na regulação da síntese da SHBG na PP.

Nossos resultados demonstram que o hiperandrogenismo adrenal pode não ter um efeito adverso sobre a SI na infância, como demonstrado pela correlação inversa entre o SDHEA e a insulina na PP. Entretanto, são necessários mais estudos nesta área para se definir a exata relação entre os níveis dos androgênios adrenais e o padrão de secreção da insulina, visto que a presença de obesidade e de *acanthosis nigricans*, assim como da FIGR sugestiva de RI, foram relativamente comuns em meninas com PP devido à adrenaça precoce.

REFERÊNCIAS

1. Ginzburg D, Teixeira RJ, Bordallo MAN, Dimetz T, Gazolla HM, Henriques JLM, et al. Pubarca precoce: variante normal do desenvolvimento puberal. *Arq Bras Pediat* 1995;2:95-8.
2. Rosenfield RL. Normal and almost normal precocious variations in pubertal development premature pubarche and premature thelarche revisited. *Horm Res* 1994;41:7-13.
3. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:239-47.
4. Rosenfield RL. Are adrenal and ovarian functions normal in true precocious puberty? *Eur J Endocrinol* 1995;133:399-400.
5. Teixeira RJ. Relação entre hiperandrogenismo, insulina, IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 e estrutura ovariana na Pubarca Precoce. Tese (Doutorado em Endocrinologia) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1999. 101p.
6. Ibáñez L, Potau N, Virdis R, Zampolli M, Terzi C, Miquel G, 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.
7. Apter D. How possible is the prevention of polycystic ovary syndrome development in adolescent patients with early onset of hyperandrogenism. *J Endocrinol Invest* 1998;21:613-7.
8. Teixeira RJ, Silva VCG, Guimarães MM, Freitas JR, Henriques JLM. Pelvic ultrasonography in premature pubarche. *Horm Res* 1997;48(supp2):119.
9. 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.
10. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-6.
11. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995;16:322-53.
12. Lobo RA. Polycystic ovary syndrome / Hyperandrogenic chronic anovulation. *Adv Endocrinol Metab* 1995;6:167-91.
13. Rajkhowa M, Bicknell J, Jones M, Clayton RN. Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: relationship to hyperandrogenemia. *Fertil Steril* 1994;61:605-12.
14. 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.
15. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Virdis R, Vicens-Calvet E, et al. Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1237-43.
16. Ibáñez L, Potau N, Zampolli M, Riqué S, Saenger P, Carrascosa A. Hyperinsulinemia and decreased insulin-like growth factor-binding protein-1 are common features in prepubertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2283-8.
17. Rolland-Cachera MF. Onset of obesity assessed from the weight/stature² curve in children: The need for a clear definition [letter comment] *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993;17:245.
18. World Health Organization: Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group. Geneva, **World Health Org** 1985(Tech Rep. Ser., 727).
19. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
20. Caro JF. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:691-5.

21. Vuguin P, Wasserman E, Linder B, Oppenheimer E, Rosenfeld R, Saenger P, et al. The role of insulin sensitivity, IGF-1, IGFBP-1 and IGFBP-3 in the hyperandrogenism in black and hispanic girls with premature adrenarche. **Horm Res** 1997;48(suppl 2):104.
22. Ibáñez L, Potau N, Chacon P, Pascaual C, Carrascosa A. Hyperinsulinemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. **Diabetologia** 1998;41:1057-63.
23. Ibáñez L, Potau N, Albisu M, Enriquez G, Gussinye M, Carrascosa A, et al. Postpuberal assessment in girls with premature pubarche: clinical, biochemical and echographic findings. **Horm Res** 1990;33(supl.3):37.
24. Ibáñez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinye M, Carrascosa A. Growth hormone, insulin-like growth factor-I axis and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents. **Fertil Steril** 1995;64:1113-9.
25. Dunaif A. Insulin resistance and ovarian hyperandrogenism. **Endocrinologist** 1992;2:248-60.
26. Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:362-7.
27. Toscano V, Bianchi P, Balducci R, Guglielmi R, Mangiantini A, Lubrano C, et al. Lack of linear relationship between hyperinsulinaemia and hyperandrogenism. **Clin Endocrinol** 1992;36:197-202.
28. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. **Fertil Steril** 1992;58:487-91.
29. American Diabetic Association. Consensus development conference on insulin resistance: 5-7 November 1997. **Diabetes Care** 1998;21:310-4.
30. Legro RS, Finegood, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1998;83:2694-7.
31. Stivel M, Arias GG, Otero P, Oneto A. Insulin, IGF-1 binding proteins in hyperandrogenic adolescents. **Horm Res** 1997;48(suppl 2):119.
32. Popkin BM, Doak C. The obesity epidemic is a worldwide phenomenon. **Nutr Rev** 1998;56:95-103.
33. Schonfeld-Warden N, Warden CH. Obesidade pediátrica: uma visão global da etiologia e do tratamento In: Styne DM, eds. **Clin Pediatr Am N INTERLIVROS**, 1997;2:343-66.
34. Travers SH, Jeffers BW, Bloch CA, Hill JO, Eckel RH. Gender and Tanner stage differences in body composition and insulin sensitivity in early pubertal children. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:172-7.
35. Hohleuwerger R, Teixeira RJ, Bordallo MAN, Gazolla MAN. Perfil androgênico e resistência à insulina: adolescentes com síndrome de ovários policísticos. **Gynaecia** 1997;3:4-8.
36. Richards GE, Cavallo A, Meyer III WJ, Prince MJ, Peters EJ, Stuart CA, et al. Obesity, acanthosis nigricans, insulin resistance and hyperandrogenemia: pediatric perspective and natural history. **J Pediatr** 1985;107:893-7.
37. Dunaif A, Green G, Phelps RG, Lebowitz M, Futterweit, Lewy L. Acanthosis nigricans, insulin action, and hyperandrogenism: clinical, histological and biochemical findings. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;73:590-5.
38. Nestler JE, Powers LP, Matt DW. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:83-9.
39. Nestler JE (Editorial). Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:273-4.
40. Apter D, Butzow T, Laughlin GA, Yen SSC. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism. **J Clin Endocrinol Metab** 1995;80:2966-73.
41. Balducci R, Finocchi G, Mangiantini A, Maggi C, Bianchi P, Guglielmi R, et al. Lack of correlation between sex hormone binding globulin, adrenal and peripheral androgens in precocious adrenarche. **J Endocrinol Invest** 1992;15:501-5.

Endereço para correspondência:

Rosimere de Jesus Teixeira
Rua Silva Rabelo 10, sala 307
20.730-080 Rio de Janeiro, RJ
FAX: (021) 587-6447
e.mail: rosijt@fst.com.br