

# *Papel dos Androgênios Adrenais e Periféricos na Modulação dos Níveis da Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais na Pubarca Precoce*

artigo original

Rosimere J. Teixeira  
Trude Dimetz  
Maria Alice N. Bordallo  
Marília M. Guimarães

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

## RESUMO

Avaliamos em 26 meninas com pubarca precoce (PP) e 14 controles (7,3±1,0 x 7,0±2,0 anos) os efeitos dos androgênios adrenais e periféricos na modulação dos níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) na infância. Foram avaliados: a idade óssea (IO) e o índice de massa corporal (IMC) e os níveis de androstenediona (A), testosterona (T), dehidroepiandrosterona e seu sulfato (DHEA e SDHEA), dihidrotestosterona (DHT), 3 $\alpha$ -androstanoediol glucuronídeo (3 $\alpha$ -diolG) e SHBG. A IO (8,0±1,4 x 8,3±1,4 anos) foi semelhante, mas o IMC (18,7±3,1 x 16,7±2,0, p=0,03) foi maior na PP. O SDHEA (0,7±0,4 x 0,3±0,2 $\mu$ g/mL, p<0,001) foi maior, o 3 $\alpha$ -diolG (1,1±0,7 x 0,6±0,6ng/mL) e a DHT (180±95 x 132±68pg/mL) tenderam a ser maiores; o SHBG (60±24 x 89±26nmol/L, p=0,001) foi menor; e a DHEA (4,8±2,6 x 3,3±2,0ng/mL), T (133±149 x 90±59pg/mL) e A (603±330 x 420±318pg/mL) foram semelhantes. A SHBG se correlacionou negativamente com o IMC (r= -0,53; p<0,001), DHT (r= -0,43, p=0,005) e 3 $\alpha$ -diolG (r= -0,46, p=0,02), mas no modelo de regressão múltipla, a SHBG se correlacionou somente com o IMC e o 3 $\alpha$ -diolG. Esses dados sugerem que os níveis elevados do SDHEA resultam do aumento da secreção dos androgênios adrenais, enquanto o 3 $\alpha$ -diolG e a DHT podem refletir a maior conversão periférica dos androgênios na PP. Além disso, tanto o peso corporal e o 3 $\alpha$ -diolG, mas não a T e os androgênios adrenais, parecem ser importantes reguladores da SHBG na infância. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/5: 520-525**)

**Descritores:** SHBG; Androgênios; Pubarca Precoce

## ABSTRACT

### **Role of Adrenal and Peripheral Androgens in Modulating SHBG Levels in Premature Pubarche.**

We investigated in 26 girls with premature pubarche (PP) and 14 age-matched controls (7.3±1.0 x 7.0±2.0 years) the role of adrenal and peripheral androgens in the regulation of sex hormone-binding globulin (SHBG) during childhood. Bone age (BA) and body mass index (BMI) were determined, together with androstenedione (A), testosterone (T), dehydroepiandrosterone and its sulfate (DHEA and DHEAS), dihydrotestosterone (DHT), 3 $\alpha$ -androstanoediol glucuronide (3 $\alpha$ -diolG) and SHBG. Although BA was similar (8.0±1.4 x 8.3±1.4 years), BMI was higher in PP (18.7±3.1 x 16.7±2.0, p=0.03). Plasma levels of DHEAS (0.7±0.4 x 0.3±0.2 $\mu$ g/mL, p<0.001), 3 $\alpha$ -diolG (1.1±0.7 x 0.6±0.6ng/mL, p=0.06) and DHT (180±95 x 132±68pg/mL, p=0.09) were greater, whereas SHBG (60±24 x 89±26nmol/L, p=0.001) was lower; and levels of DHEA (4.8±2.6 x 3.3±2.0ng/mL), T (133±149 x 90±59pg/mL) and A (603±330 x 420±318pg/mL) were similar. SHBG was negatively correlated with BMI (r= -0.53, p< 0.001), DHT (r= -0.43, p=0.005) and 3 $\alpha$ -diolG (r= -0.46, p=0.02), but in the multiple regression model, SHBG correlated only with BMI and 3 $\alpha$ -diolG. These findings suggest that increased levels of SDHEA result from a greater secretion of adrenal androgens, whereas 3 $\alpha$ -diolG and DHT may reflect a greater skin utilization of androgens in the PP. Moreover, both body weight and 3 $\alpha$ -diolG, but not T and adrenal androgens, could be important regulators of SHBG during childhood. (**Arq Bras Endocrinol Metab 2002;46/5: 520-525**)

Recebido em 08/03/02  
Revisado em 16/05/02  
Aceito em 10/06/02

**Keywords:** SHBG; Androgens; Premature Pubarche

O APARECIMENTO DOS PÊLOS PUBIANOS é resultado da adrenarca, ou seja, do aumento fisiológico da produção e secreção dos androgênios adrenais, que se caracteriza pelo aumento desproporcional dos  $\Delta^5$  esteróides, em especial, da dehidro-epiandrosterona (DHEA) e do seu sulfato (SDHEA), mas também da conversão periférica para androgênios mais potentes (1). A adrenarca precoce é a causa mais comum de pubarca precoce (PP) nas meninas, podendo representar um início prematuro, mas normal, da secreção dos androgênios adrenais, que alcançam níveis correspondentes ao estágio II de Tanner (2). A causa da hipersecreção dos androgênios, nesses casos, ainda não está definida. Provavelmente é resultado da maturação da zona reticular do córtex adrenal, independente ou parcialmente dependente do ACTH (2,3).

O aumento da atividade da enzima 5 $\alpha$ -redutase, que converte testosterona (T) para dihidrotestosterona (DHT), é uma das características do hiperandrogenismo. O 3 $\alpha$ -androstanoediol glucuronídeo (3 $\alpha$ -diolG) é primariamente produzido em tecidos extra-hepáticos, tais como a unidade pilo-sebácea, sendo sintetizado via conversão intracelular dos androgênios fracos, tais como a DHEA e a androstenediona (A), para ambos T ou 5 $\alpha$ -androstenediona. Posteriormente, a T livre intracelular é convertida em DHT. A DHT e a 5 $\alpha$ -androstenediona podem finalmente ser metabolizadas para 3 $\alpha$ -diolG e, então, liberados na circulação (4). Em idade pré-puberal, o papel dos androgênios periféricos - DHT e 3 $\alpha$ -diolG - como índice metabólico da ação androgênica ainda não é claro.

A globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) é uma glicoproteína plasmática ligadora específica dos esteróides sexuais, e não somente a concentração da SHBG influencia no efeito biológico da testosterona e do estradiol, como esses esteróides parecem ser os principais reguladores fisiológicos dessa proteína (5). Entretanto, vários outros hormônios e o estado nutricional podem ter influência em sua concentração plasmática (6,7). No adulto, a T é o hormônio mais ativo em baixar a SHBG. Entretanto, na infância o papel dos androgênios adrenais e periféricos nessa regulação, particularmente em idade pré-puberal, é pouco compreendido. Este estudo tem como objetivo determinar os níveis séricos da SHBG e avaliar os efeitos dos androgênios adrenais e periféricos na modulação dos níveis séricos da SHBG na infância utilizando como modelo meninas com PP devido à adrenarca precoce e controles pré-puberais da

mesma faixa etária.

## CASUÍSTICA E MÉTODO

Trata-se de um estudo descritivo e analítico de corte transversal. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética do HUPE/UERJ, sendo solicitado aos responsáveis o consentimento por escrito após informação prévia para a inclusão das pacientes e dos controles no estudo.

Foram selecionadas 26 meninas com PP de 7,3 $\pm$ 1,0 anos de idade. Também foram avaliadas 14 meninas normais pré-puberais da mesma faixa etária (7,0 $\pm$ 2,0 anos) como controles (C). O diagnóstico de hiperplasia adrenal congênita não clássica foi excluído pelo teste de estímulo rápido com ACTH. Também excluímos as pacientes com tumor adrenal, puberdade precoce central e história de administração e/ou ingestão acidental de esteróides sexuais.

Todas as participantes foram avaliadas quanto aos estádios puberais de Tanner, estatura, peso, índice de massa corporal (IMC- kg/m<sup>2</sup>) e idade óssea (IO), segundo os critérios de Greulich and Pyle (8).

Foram realizadas as seguintes dosagens hormonais: A, T, DHEA, SDHEA, DHT, 3 $\alpha$ -diolG e SHBG. Todas as coletas de sangue foram realizadas entre 8-10:00 horas e as amostras foram imediatamente centrifugadas e estocadas em alíquotas à -20°C até a análise ser efetuada. Foram utilizados os seguintes métodos: IMMULITE para as dosagens de SDHEA e SHBG; RIE para as dosagens de T, A, DHEA e 3 $\alpha$ -diolG; e ELISA para as dosagens do DHT. Os valores de sensibilidade e do coeficiente de variação intra e inter-ensaio foram os seguintes: DHEA: 0,02ng/mL, 7,3% e 7,0%; A: 40pg/mL, 4,3% e 4,7%; SDHEA: 0,02 $\mu$ g/mL, 7,6% e 15%; T: 50pg/mL, 7,4% e 7,7%; SHBG: 0,04nmol/L, 3,0% e 8,0%; 3 $\alpha$ -diolG: 0,14ng/mL, 7,6% e 8,1%; e DHT: 6,0pg/mL, 7,4% e 7,7%.

Para a análise estatística foram realizados os testes t de Student ou de Wilcoxon. A correlação linear simples de Pearson ou Sperman foi usada para descrever a associação entre androgênios, IMC, idade cronológica, IO e SHBG. Para as variáveis que apresentaram p<0,05, a regressão linear múltipla *forwards* foi realizada para identificar os modelos que melhor descrevem as variações nos níveis da SHBG. Para cada variável foi dado um coeficiente b, seu desvio-padrão (SD) e correspondente significância no final do modelo. Resultados foram expressos em média  $\pm$  SD, e o valor de p<0,05 foi considerado estatisticamente signi-

ficativo.

## RESULTADOS

As principais características clínicas dos grupos são mostradas na tabela 1. As meninas com PP encontravam-se com desenvolvimento de pêlos pubianos nos estádios de Tanner II em 77% dos casos. As idades cronológica, estatural e óssea foram semelhantes entre os grupos, enquanto o IMC foi significativamente maior nas meninas com PP.

Na PP os níveis de SDHEA foram significativamente maiores enquanto os níveis da SHBG foram menores do que no C (tabela 2 e figura 1). Os níveis de 3 $\alpha$ -diolG e DHT tenderam a ser maiores na PP, enquanto os níveis da DHEA, T e A foram seme-

lhantes entre os grupos (tabela 2).

Os resultados da análise de correlação simples e regressão múltipla que descrevem as variações nos níveis da SHBG são mostrados na tabela 3. Na correlação simples, a SHBG se correlacionou inversamente com IMC ( $r = -0,53$ ,  $p < 0,001$ ), DHT ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,005$ ) e 3 $\alpha$ -diolG ( $r = -0,46$ ,  $p = 0,02$ ) (figura 2); o 3 $\alpha$ -diolG mostrou correlação linear com a T ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,01$ ); enquanto a DHT se correlacionou com a T ( $r = 0,52$ ,  $p = 0,001$ ), SDHEA ( $r = 0,49$ ,  $p = 0,001$ ) e A ( $r = 0,47$ ,  $p = 0,004$ ). Após modelo de correlação múltipla, incluindo IMC, DHT e 3 $\alpha$ -diolG como variáveis independentes, observamos que a SHBG se cor-

**Tabela 1.** Características gerais da pubarca precoce e do grupo controle.

Grupos	IC (anos)	IE (anos)	IO (anos)	Estádios de Tanner (número de casos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
PP (n= 26)	7,3 $\pm$ 1,0	8,2 $\pm$ 1,3	8,0 $\pm$ 1,4	II= 20 III= 4 IV= 2	18,7 $\pm$ 3,1
GC (n= 14)	7,0 $\pm$ 2,0	7,8 $\pm$ 2,2	8,3 $\pm$ 1,4	I= 14	16,6 $\pm$ 2,0
Valor de p	NS	NS	NS		0,03

PP: pubarca precoce; GC: grupo controle; IC: idade cronológica; IE: idade estatural; IO: idade óssea; IMC: índice de massa corporal; NS: não significativo.

**Tabela 2.** Níveis de SHBG, androgênios adrenais e periféricos na pubarca precoce e no grupo controle.

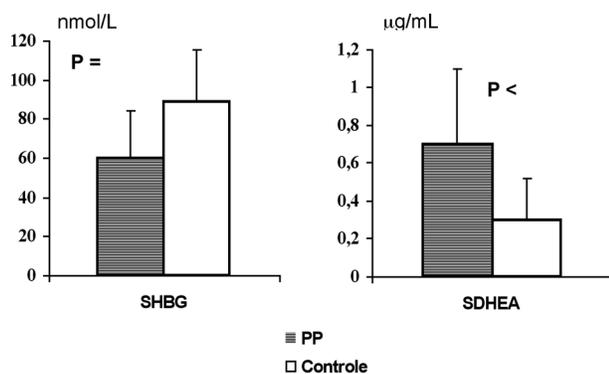
Grupos	SHBG nmol/L	T pg/mL	SDHEA mg/mL	DHEA ng/mL	Andro pg/mL	DHT pg/mL	3 $\alpha$ -diolG ng/mL
PP (n = 26)	60 $\pm$ 24	133 $\pm$ 149	0,7 $\pm$ 0,4	4,8 $\pm$ 2,6	603 $\pm$ 330	180 $\pm$ 95	1,1 $\pm$ 0,7
GC (n = 14)	89 $\pm$ 26	90 $\pm$ 59	0,3 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 2,0	420 $\pm$ 318	132 $\pm$ 68	0,6 $\pm$ 0,6
Valor de p	0,001	0,9	<0,001	0,2	0,2	0,09	0,06

PP: pubarca precoce; GC: grupo controle; SHBG: globulina ligadora dos hormônios sexuais; T: testosterona; DHEA e SDHEA: dehidroepiandrosterona e seu sulfato; Andro: androstenediona; DHT: dihidrotestosterona; 3 $\alpha$ -diolG: 3 $\alpha$ -androstenediol glucuronídeo.

**Tabela 3.** Coeficiente de correlação simples e análise de regressão múltipla da SHBG com IMC, 3 $\alpha$ -diolG e DHT em meninas com Pubarca Precoce e Controles Pré-puberaias.

Variável dependente	Correlação simples (r)	Regressão múltipla			
		$\beta$	SD	R <sup>2</sup>	
SHBG	IMC	-0,53*	-0,53*	0,12	0,54
	3 $\alpha$ -diolG	-0,46**	-0,35**	0,15	
	DHT	-0,43***	-	-	

\*p < 0,001; \*\* p = 0,02; \*\*\* p < 0,005; SHBG - globulina ligadora dos hormônios sexuais, IMC - índice de massa corporal, DHT - dihidrotestosterona, 3 $\alpha$ -diolG - 3 $\alpha$ -androstenediol glucuronídeo.



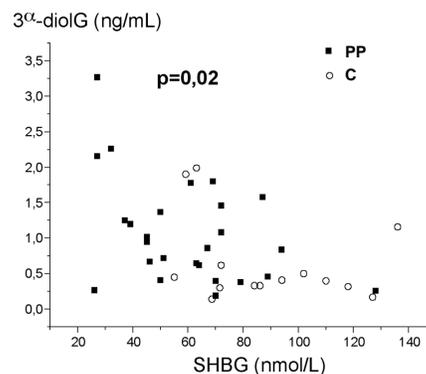
**Figura 1.** Níveis séricos da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) e do sulfato de dehidro-epiandrosterona (SDHEA) em meninas com pubarca precoce (PP) e controles pré-puberis da mesma faixa etária.

relacionou apenas com o IMC e o  $3\alpha$ -diolG.

### DISCUSSÃO

Nossos dados confirmam os da literatura (2,9,10) de que os androgênios, em especial o SDHEA, são geralmente elevados para a idade em torno da metade dos casos de PP, enquanto, os níveis da T, A e dos androgênios periféricos -  $3\alpha$ -diolG e DHT - são normais ou discretamente elevados. Nas crianças com níveis normais, a PP pode ocorrer por uma maior sensibilidade dos folículos pilosos sexuais. O desenvolvimento da unidade pilossebácea é dependente tanto dos níveis plasmáticos dos androgênios quanto de outros fatores biológicos que afetam a resposta desta unidade (10). Em outras palavras, o androgênio é o responsável pelo desenvolvimento do folículo piloso, mas o grau de desenvolvimento em resposta aos androgênios é bastante variável. Logo, a PP parece ser uma manifestação de variável expressão clínica em resposta aos androgênios.

Embora a DHT ser considerada um androgênio ativo na pele, seus níveis não se correlacionam bem com o hirsutismo, presumivelmente porque a DHT é rapidamente convertida para o  $3\alpha$ -diolG (11,12). Este último vem se tornando alvo de grande interesse para a investigação do hiperandrogenismo em adultos, principalmente quando os níveis dos androgênios são normais (13). Os androgênios adrenais têm sido considerados os principais precursores do  $3\alpha$ -diolG em mulheres normais e hirsutas. Alguns estudos demonstram que a T e a DHT são responsáveis por mais de 50% do  $3\alpha$ -diolG plasmático, outros demonstram que a A pode ser sua principal fonte, mas existem poucos estudos que suportam a hipótese de que o SDHEA possa ser um importante precursor na mulher adulta (11,12).



**Figura 2.** Correlação entre os níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) com os níveis de  $3\alpha$ -androstano diol glucuronídeo ( $3\alpha$ -diolG) em meninas com pubarca precoce (PP) e controles normais pré-puberis (C).

Como também não parece ser aplicável a todas as condições de hiperandrogenismo, visto que os níveis de  $3\alpha$ -diolG são normais em crianças com hipertricotose pré-puberal e sem pubarca, à despeito dos elevados níveis da DHT (14). Neste estudo, os níveis da DHT e do  $3\alpha$ -diolG mostraram tendência a serem maiores nas meninas com PP. A DHT apresentou correlação direta e significativa com o SDHEA, a A e a T, enquanto o  $3\alpha$ -diolG se correlacionou somente com a T. Em outro estudo, observamos correlação significativa entre o  $3\alpha$ -diolG e o SDHEA, sugerindo que este androgênio era uma das principais fontes para a sua síntese na adrenarca precoce (15). Riddic e cols. consideram os androgênios fracos, DHEA, SDHEA e A, como os principais contribuintes para a produção do  $3\alpha$ -diolG em crianças com pubarca normal ou precoce (16). Já Balducci e cols. observaram uma melhor correlação do  $3\alpha$ -diolG com a A e a T do que com a DHEA, sugerindo que não só os androgênios fracos mas também a T sejam contribuintes substanciais para a sua síntese na adrenarca precoce (17). Acreditamos que os níveis de SDHEA,  $3\alpha$ -diolG e DHT em meninas com PP refletem a maior secreção dos androgênios adrenais, associada com a adrenarca precoce, resultando no aumento tanto da atividade androgênica como da conversão periférica desses androgênios.

Os níveis séricos da SHBG são influenciados pela idade e durante a puberdade pelos hormônios sexuais (18). Em geral, é aceito que a síntese da SHBG é principalmente regulada pelos níveis dos androgênios e apresenta alta afinidade pela T e DHT e baixa afinidade pelo estradiol (7,19). Nestler e cols. provaram que o hiperandrogenismo não é a causa dos baixos níveis da SHBG, sugerindo que a hiperinsulinemia possa contribuir diretamente para o hiperandro-

genismo por reduzir os níveis séricos da SHBG (19,20). No hiperandrogenismo, a redução dos níveis da SHBG parece se correlacionar mais com o peso corporal do que com os androgênios. Em crianças obesas tem sido descrita uma forte correlação entre insulina e SHBG (6).

Tem sido descrito que meninas com PP apresentam hiperinsulinismo e relação de jejum da insulina/glicose sugestiva de resistência à insulina desde antes da puberdade, quando a PP é diagnosticada, e através de todos os estádios de desenvolvimento puberal (21-23). Ibañez e cols. descreveram correlação inversa entre a SHBG e o IMC na PP (21) e em adolescentes com hiperandrogenismo (24). Balducci e cols., avaliando crianças com PP, observaram correlação negativa entre os níveis da SHBG com o IMC, mas não com os androgênios adrenais e/ou periféricos (25). Esses resultados diferem dos nossos dados apenas em relação aos androgênios periféricos que se correlacionaram negativamente com os níveis séricos da SHBG. Na regressão múltipla foi observada correlação da SHBG somente com o  $3\alpha$ -diolG, provavelmente porque a DHT se converte rapidamente em  $3\alpha$ -diolG. Em estudo recente, avaliando apenas meninas com PP, observamos correlação inversa entre os níveis da SHBG com IGF-I enquanto a IGFBP-1 seguiu o mesmo padrão e foi fortemente correlacionada com a SHBG. Esses dados sugerem que o eixo insulina/IGF-I/IGFBP-1 é um importante regulador da concentração sérica da SHBG em meninas com PP, e provavelmente os fatores de crescimento também possam ser responsáveis pela regulação da SHBG em idade pré-puberal (26).

Em conclusão, a falta de correlação entre a SHBG com a T, a DHT e os androgênios adrenais indicam que outros fatores como o peso corporal e o  $3\alpha$ -diolG podem ser responsáveis pela regulação da síntese da SHBG na infância.

## AGRADECIMENTOS

Este estudo foi patrocinado pela FAPERJ (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro).

## REFERÊNCIAS

1. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, McVie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;74:239-47.
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. Oberfield SE, Amer T, Tyson D, Soranno D, David R, Lee E, et al. Altered sensitivity to low dose dexamethasone in a subset of patients with premature adrenarche. **J Clin Endocrinol Metab** 1994;79:1102-4.
4. Horton R, Lobo R. Peripheral androgens and the role of androstenediol glucuronide in young and elderly men. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;15:239-306.
5. Shifren JL, Schiff I. The aging ovary. **J Women Health Gen Based Med** 2000;9:3-7.
6. Gascon F, Valle M, Martos R, Ruz FJ, Rios R, Montilla P, et al. Sex hormone-binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children. **Eur J Endocrinol** 2000;143:85-9.
7. Hautanen A. Synthesis and regulation of Sex hormone-binding globulin in obesity. **Int J Obes Relat Metab Disord** 2000;24:64-70.
8. Greulich WW, Pyle SI. Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist. Stanford: Stanford University Press, 1959.
9. Ginzburg D, Teixeira RJ, Bordallo MAN, Dimetz T, Gazolla HM, Henriques JLM, et al. Pubarca precoce: variante normal do desenvolvimento puberal. **Arq Bras Pediatr** 1995;2:95-8.
10. Rosenfield RL, Luck AW. Acne, hirsutism, and alopecia in adolescent girls - clinical expressions of androgen excess. **Endocrinol Metab Clin North Am** 1993;22:507-32.
11. Zwicker H, Rittmaster RS. Androsterone sulfate: Physiology and clinical significance in Hirsute women. **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:112-6.
12. Gompel A, Wright F, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Contribution of plasma androstenedione to 5 $\alpha$ -androstenediol glucuronide in women with idiopathic hirsutism. **J Clin Endocrinol Metab** 1986;62:441-9.
13. Pang S, Wang M, Jeffries S. Normal and elevated 3 alpha-androstenediol glucuronid concentrations in women with various causes of hirsutism and its correlation with degree of hirsutism and androgen levels. **J Clin Endocrinol Metab** 1992;75:243-8.
14. Balducci R, Toscano V. Bioactive and peripheral androgens in prepubertal simple hypertrichosis. **Clin Endocrinol** 1990;33:407-9.
15. Teixeira RJ, Ginzburg D, Bordallo MAN, Dimetz T, Gazolla HM, Henriques JLM. 3 $\alpha$ -Androstenediol Glucuronide in girls with precocious pubarche. **Pediatric Research** 1998;43:298.
16. Riddick LM, Garibaldi LR, Wang ME, Senne AR, Klimah OE, Clark AT, et al. 3 $\alpha$ -androstenediol glucuronide in premature and normal pubarche. **J Clin Endocrinol Metab** 1991;72:46-50.
17. Balducci R, Finocchi G, Mangiantini A, Bianchi P, Guglielmi R, Toscano V. Plasma 3 $\alpha$ -androstenediol glucuronide in precocious adrenarche. **J Endocrinol Invest** 1993;16:117-21.
18. Cortes BA, Ferrandez LA, Mayayo DE, Labarta AJI. Reference values of FSH, LH, total testosterone, free testosterone, 17-beta-estradiol and SHBG in healthy children

---

in Zaragoza. **An Esp Pediatr** 1999;51:159-66.

19. Nestler JE. Editorial: Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? **J Clin Endocrinol Metab** 1993;76:273-4.
20. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450c17 activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. **N Engl J Med** 1996;335:617-23.
21. 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.
22. 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.
23. Teixeira RJ, Silva VCG, Freitas JR, Dimetz T, Cunha SB, Guimarães MM. The relationship between ovarian structure and hyperandrogenism in premature pubarche. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2001;14:257-65.
24. Ibáñez L, Potau N, Georgopoulos N, Prat N, Gussinyé M, Carrascosa A. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 axis and insulin secretion in hyperandrogenic adolescents. **Fertil Steril** 1995;64:1113-9.
25. 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.
26. 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. **J Pediatr Endocrinol Metab** 2002;15:69-75.

**Endereço para correspondência:**

Rosimere de Jesus Teixeira  
Rua Silva Rabelo, 10 - sala 307  
20735-080 Rio de Janeiro, RJ  
FAX: (21) 2587-6447  
e.mail: [rosijt@fst.com.br](mailto:rosijt@fst.com.br)