

# Adrenarquia precoz y marcadores del síndrome metabólico

Mónica Barros Costa <sup>1</sup>, Ester Dantas Gouvêa <sup>2</sup>, Lize Ferreira Vargas <sup>3</sup>, Carla M. Moreira Lanna <sup>1</sup>

## Resumen

**Introducción:** la adrenarquia precoz (AP) puede asociarse con dislipidemia, hiperinsulinemia y hipertensión arterial en la vida adulta.

**Objetivo:** evaluar características clínicas y de laboratorio, con énfasis en las alteraciones asociadas a síndrome metabólico, en niñas que presentaron AP.

**Pacientes y método:** fueron evaluadas 51 niñas brasileñas: 30 con AP y 21 niñas normales.

**Resultados:** Circunferencia cintura ( $65,2 \pm 11,2$  cm versus  $46,2 \pm 17,6$  cm), presión arterial sistólica ( $111,3 \pm 12,3$  mmHg versus  $98,8 \pm 11,4$  mmHg) y presión arterial diastólica ( $71,8 \pm 9,2$  mmHg versus  $65,0 \pm 8,1$  mmHg) fueron más elevadas en las niñas con AP ( $p < 0,05$ ). Los valores de HDL fueron más bajos en el grupo con AP:  $40,9 \pm 8,3$  versus  $43,7 \pm 5,7$  ( $p = 0,020$ ). Las tasas de insulina ( $9,0 \pm 5,0$  UI/ml versus  $5,2 \pm 3,0$  UI/ml), el índice HOMA-IR ( $3,2 \pm 1,4$  versus  $2,1 \pm 1,0$ ), DHEA-S ( $594,2 \pm 288,2$  ng/ml versus  $285,8 \pm 213,9$  ng/ml) y 17 OH progesterona ( $54,9 \pm 38,9$  ng/dl versus  $34,3 \pm 9,7$  ng/dl), fueron más elevados en las niñas con AP ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones:** niñas con AP presentan datos sugiriendo la presencia de resistencia insulínica y deberían ser estudiadas para prevenir aparición de síndrome metabólico.

## Summary

**Introduction:** precocious adrenarche (PA) can be associated with dislipidemia, hyperinsulinemia and hypertension, in adult age.

**Objectives:** to evaluate clinical and laboratory characteristics in the metabolic syndrome in the PA patients.

**Patients and method:** we evaluated 51 brazilian girls: 30 with PA and 21 normal girls.

**Results:** abdominal circumference ( $65,2 \pm 11,2$  cm versus  $46,2 \pm 17,6$  cm), systolic blood pressure ( $111,3 \pm 12,3$  mmHg versus  $98,8 \pm 11,4$  mmHg) and diastolic blood pressure ( $71,8 \pm 9,2$  versus  $65,0 \pm 8,1$  mmHg), were higher in the PA group ( $p < 0,05$ ). HDL levels were lower in the PA group ( $40,9 \pm 8,3$  versus  $43,7 \pm 5,7$  ( $p = 0,020$ )). Insulin ( $9,0 \pm 5,0$  UI/ml versus  $5,2 \pm 3,0$  UI/mL), HOMA-IR index ( $3,2 \pm 1,4$  versus  $2,1 \pm 1,0$ ), DHEA-S ( $594,2 \pm 288,2$  ng/mL versus  $285,8 \pm 213,9$  ng/mL) and 17OH progesterone levels ( $54,9 \pm 38,9$  ng/dl versus  $34,3 \pm 9,7$  ng/dL) were higher in girls with PA ( $p < 0,05$ ).

**Conclusions:** girls with PA usually show the presence of insulin resistance and its study is important in order to prevent metabolic syndrome in this group.

**Palabras-clave:** ADRENARQUIA  
SÍNDROME X METABOLICO  
HIPERINSULINISMO

**Key words:** ADRENARCHE  
METABOLIC SYNDROME X  
HYPERINSULINISM

1. Endocrinóloga y profesora de la Universidad Federal de Juiz de Fora, Brasil.

2. Pediatra, Universidad Federal de Juiz de Fora, Brasil.

3. endocrinóloga y profesora de la Facultad de Medicina Suprema, Brasil.

Universidad Federal de Juiz de Fora, Departamento de Clínica Médica. Facultad de Medicina, Campus Universitário Martelos S/N. Juiz de Fora, MG, Brasil

Fecha de recibido: 16 de abril de 2008.

Fecha de aprobado: 17 de octubre de 2008.

## Introducción

Entre las formas aisladas de desarrollo puberal, es común la adrenarquia precoz, que se caracteriza por la presencia de vello pubiano, que puede o no acompañarse de vello axilar, ocurre antes de los 8 años en las niñas y antes de los 9 años, en niños, sin otros elementos de desarrollo puberal o virilización<sup>(1,2)</sup>. Ha sido descrito en este grupo el aumento de la prevalencia de obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial, elementos del síndrome metabólico (SM)<sup>(1,3-5)</sup>. Ibáñez y colaboradores han demostrado que niños portadores de AP y sus familiares de primer grado tienen más prevalencia de formas de intolerancia a la glucosa. Además, niñas con AP presentan hiperinsulinemia, cuando son comparadas con respecto a niños de edad y IMC similares<sup>(3,6)</sup>. En ese grupo de niños se describe también una prevalencia aumentada de dislipidemia caracterizada por bajos niveles de HDL colesterol relacionada más con la hiperinsulinemia que con el IMC<sup>(3,7)</sup>. En el hiperinsulinismo también es frecuente la asociación con *acantose nigricans*, lesión cutánea relacionada al riesgo de desarrollar DM2, siendo frecuente la asociación de AP con evidencias clínicas de *acantose nigricans*<sup>(1,7)</sup>. Además, niñas con historia de AP muestran una gran prevalencia de hiperandrogenismo funcional, que se caracteriza por señales clínicas de exceso de andrógenos<sup>(1,4,7,8)</sup>. En suma, la resistencia insulínica parece ser el elemento común responsable por trastornos como la hipertensión arterial, la intolerancia a la glucosa y la dislipidemia, que confieren alto riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Estos datos refuerzan el concepto de que, en niños con AP, el perfil aterogénico puede empezar en la infancia, llevando a la enfermedad cardiovascular aterosclerótica<sup>(3,9)</sup>.

El objetivo del presente estudio es evaluar el perfil clínico y de laboratorio de niñas portadoras de AP, con énfasis en la pesquisa de elementos de síndrome metabólico.

## Pacientes y método

En un servicio público de endocrinología pediátrica fueron evaluadas niñas referidas por adrenarquia precoz y niñas saludables, sin cualquier síntoma que fueron atendidas en consulta de rutina en servicio público de pediatría e invitadas a participaren del estudio, pareadas por edad. El estudio fue realizado en el Hospital Universitario de la Universidad Federal, de la ciudad de Juiz de Fora, ubicado en la región sudeste de Brasil, que atiende pacientes referidos y pacientes con demanda espontánea. Durante el año 2005 fueron evaluadas 51 niñas, de 5 a 12 años, de las cuales 30 presentaban AP (grupo AP) y 21 voluntarias normales (grupo control o grupo C).

No había señales de pubertad precoz central y ninguna de las niñas presentaba telarca o señales de virilización. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Pesquisa del Hospital Universitario de la Universidad Federal de Juiz de Fora, Brasil. Cada individuo fue sometido a consulta médica y los propios autores recolectaron la información. El interrogatorio incluyó edad gestacional, peso y longitud al nacimiento, edad de la adrenarquia y su primer síntoma, presencia de vello axilar o vello pubiano y enfermedades asociadas; historia familiar de AP, irregularidad menstrual, diabetes mellitus, hirsutismo o dislipidemia. El peso al nacimiento se calculó en Z-score para corregir por edad gestacional y sexo.

Fueron tomados el peso y la estatura y calculado el índice de masa corporal (IMC), transformado en Z-score, utilizándose el programa Epinut en EpiInfo. Fue también tomada la medida de la circunferencia de la cintura, al final de la espiración, nivel de la cicatriz umbilical<sup>(10)</sup>. Las medidas de la presión arterial sistólica (PAS) y de la presión arterial diastólica (PAD) fueron tomadas con esfigmomanómetro, estando el individuo en decúbito dorsal. La edad ósea fue determinada a través de la radiografía de las manos y puños, utilizándose el método de Greulich-Pyle.

Los exámenes realizados forman parte de la rutina de evaluación de las niñas con AP. Previo un ayuno nocturno de 12 horas, se determinaron glucosa (método enzimático N- sulfopropil, linealidad / límite de detección 900 mg/dl), colesterol total (método enzimático N- sulfopropil, linealidad 900 mg/dl), HDL colesterol (método por precipitación PEG, linealidad 120 mg/dl, Diasys, Diagnostic Systems GmbH, Holzheim, Germany) y triglicéridos (método enzimático N- sulfopropil, linealidad 900 mg/dl, con el equipo Advia® 1650 (Bayer Health Care, diagnostic Division, Tarrytown, EE.UU.), linealidad: kappa 374-56,2 mg/l, lambda 7,0-93,4 mg/l; sensibilidad: kappa: 0,75 mg/l, lambda: 0,88 mg/l. La insulina fue determinada por método inmunofluorimétrico, sensibilidad: 0,5 µU/ml, Auto DELFIA®, insulina kit PerkinElmer, Wellesley, EE.UU.; testosterona, por método inmunofluorimétrico, sensibilidad: 0,5 µU/ml, Auto DELFIA® Kit PerkinElmer, Wellesley, EE.UU.; androstenediona y 17 α hidroxiprogesterona (17OP), por método radioinmunológico (Wizard, Promegge, Madison, EE.UU.; kit DPC, Flanders, EE.UU.) y DHEA-S, por los métodos IFMA y immunoquimioluminométrico (DHEA-S: Wizard, Promegge, Madison, EE.UU.; Kit DPC, Flanders).

La presión arterial fue considerada elevada cuando los valores estuvieron sobre el percentil 95 para la edad y sexo<sup>(11)</sup>. La edad ósea se consideró alterada cuando la diferencia estaba más de dos desvíos estándar de la edad ósea esperada. Con base en los valores de insulina e glu-

**Tabla 1.** Niveles de glucosa y lípidos en niñas con adrenarquia precoz y grupo control

Parámetro (mg/dl)	AP	Controles	"p"
Glucosa	93,8 ± 11,8	91,8 ± 10,4	0,500
Colesterol total	154,2 ± 33,5	164,3 ± 35,3	0,400
Colesterol HDL	40,9 ± 8,3	43,7 ± 5,7	0,020
Triglicéridos	77,6 ± 32,8	75,3 ± 36,2	0,690
Triglicéridos/HDL	1,9 ± 0,5	1,6 ± 0,2	0,546

**Tabla 2.** Niveles de andrógenos en niñas con adrenarquia precoz y grupo control

Parámetro (ng/dl)	AP	Controles	"p"
DHEA-S	594,2 ± 288,2	285,8 ± 213,9	0,0002
17 $\alpha$ hidroxiprogesterona	54,9 ± 38,9	34,3 ± 9,7	0,0140
Testosterona	162,1 ± 65,3	141,3 ± 75,7	0,3000
Androstenediona	0,53 ± 0,27	0,39 ± 0,18	0,1600

cosa se logró calcular el índice HOMA-IR, según las recomendaciones de Matthews y colaboradores<sup>(12)</sup>. Se hizo diagnóstico de SM cuando tres o más de los siguientes criterios, corregidos para sexo y edad, estaban presentes: IMC sobre el percentil 97 (Z escore: 2,0 o más); niveles de triglicéridos sobre el percentil 95; niveles de HDL colesterol bajo el percentil 5; PAS y PAD sobre el percentil 95 y glucosa en ayuno sobre 110 mg/dl<sup>(13,14)</sup>.

Para las comparaciones entre los parámetros se utilizó el test de Mann-Whitney, porque las variancias no eran homogéneas. Como los datos analizados sabidamente tienen distribución normal, los resultados son enseñados como media y desviación estándar. Se utilizó el programa estadístico computadorizado EpiInfo versión 6.0.4b y EpiNut en EpiInfo. La significancia estadística fue considerada como  $p < 0,05$ .

## Resultados

La edad varió de 5 a 12 años (media: 8,2±1,7 años), en grupo AP y de 3 a 12 años (media: 8,3±2,8 años), en el grupo C ( $p = 0,62$ ). La media de la edad de aparición del primer síntoma de AP fue 5,2±1,6 años. Los vellos pubianos fueron el primer síntoma en 26 (86,7%) de los casos. La historia familiar para adrenarquia precoz, irregularidad menstrual, diabetes mellitus, hirsutismo y dislipidemia fue similar; la edad gestacional: 36,9±1,9 semanas versus 36,9±3,4 semanas y el peso al nacimiento: 3,1±0,5 kg versus 3,1±0,6 kg, con Z escore para

corregir por la edad gestacional de  $-0,27 \pm 0,57$  versus  $-0,49 \pm 0,73$  (NS), en los grupos AP y C, respectivamente.

La diferencia entre los grupos no fue significativa para el IMC transformado en Z escore, la circunferencia de la cintura fue más grande en las niñas con adrenarquia precoz: 65,2±11,2 cm versus 46,2±17,6 cm ( $p < 0,05$ ). *Acanthosis nigricans* estuvo presente en 4 (13,3%) niñas con AP y no fue encontrada en el grupo C (NS).

El grupo AP presentó presión arterial sistólica de 111,3±12,3 mmHg y el grupo C, 98,8±11,4 mmHg. ( $p = 0,0007$ ), con una presión arterial diastólica más elevada en el grupo con AP: 71,8±9,2 mmHg versus 65,0 ± 8,1 mmHg. ( $p = 0,008$ ). Las niñas con adrenarquia precoz, presentaban niveles tensionales sobre el percentil 95, para sexo y edad en un 43,3%, lo que ocurrió en 38,1% del grupo control (NS).

La edad ósea se encontraba adelantada en siete casos de adrenarquia precoz (23,3%) y en un (4,8%) caso del grupo C ( $p = 0,05$ ). Los niveles de glucosa, colesterol total, triglicéridos y la relación triglicéridos/HDL se muestran en la tabla 1. El grupo AP presentó tasas de insulina más elevadas que el grupo C: 9,0±5,0  $\mu$ UI/ml y 5,2±3,0  $\mu$ UI/ml, respectivamente ( $p = 0,004$ ) y el índice HOMA-IR fue 3,2±1,4, en las niñas con AP y 2,1±1,0 en las voluntarias normales ( $p < 0,05$ ). Las tasas de DHEA-S, 17OP, testosterona y androstenediona están en la tabla 2. Las niñas que presentaban tasas elevadas de 17 OP fueron sometidas al test de estímulo con ACTH y en todos los valores de 17 OP fueron normales.

## Discusión

La AP se asocia a niños nacidos pequeños para la edad gestacional (PEG), particularmente aquellos que lograron la recuperación espontánea del crecimiento. En niños de este grupo, se observa aumento de obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial, integrantes del síndrome metabólico<sup>(1,3)</sup>.

La edad de presentación del primer síntoma de adrenarquia estuvo alrededor de los 5 años, siendo la aparición de vello pubiano el primer síntoma detectado igual a lo publicado por otros autores<sup>(2,5,7,15)</sup>.

Varios autores han demostrado la relación entre bajo peso al nacimiento y AP<sup>(2,7,8)</sup>. También en la historia familiar de niños con AP es común encontrar alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dislipidemia e hirsutismo<sup>(6)</sup>. En el presente estudio no se logró encontrar diferencia significativa entre estos datos, lo que puede haber ocurrido porque las informaciones fueron retrospectivas y obtenidas a través del interrogatorio, existiendo la probabilidad de error en la información. Además, es posible que la expresión clínica en este grupo de pacientes sea bastante variable y relacionada a factores étnicos y ambientales<sup>(1,6)</sup>. No se logró encontrar diferencias en el IMC en la población estudiada, así como ocurrió en otros estudios<sup>(10,15)</sup>. Todavía, con base en la circunferencia de la cintura, se encontró aumento en la adiposidad central, como descrito por otros autores, sugiriendo la presencia de resistencia insulínica<sup>(9,10,14)</sup>. Además, las niñas con AP presentaron niveles de presión arterial más altos que el grupo C, lo que sugiere que, en muchos casos, el cuadro de síndrome metabólico pueda manifestarse en la niñez bajo la forma de AP<sup>(1,14)</sup>.

Varios autores han relatado niveles elevados de triglicéridos y niveles disminuidos de colesterol HDL, en niños con AP<sup>(3,7)</sup>. En el grupo estudiado, encontramos tasas de colesterol HDL más bajas en las niñas con AP todavía los niveles de triglicéridos no hayan sido diferentes entre los grupos. Un espectro más amplio de síndrome metabólico puede manifestarse apenas después de la pubertad, o sea, ni todas las consecuencias metabólicas de la resistencia insulínica están presentes antes de la pubertad, lo que puede estar ocurriendo en el grupo estudiado<sup>(8)</sup>. Además, los niveles de insulina y el índice HOMA-IR fueron más elevados en las niñas del grupo AP, como también han relatado otros autores<sup>(3,7,15)</sup>.

En muchos estudios se describieron niveles aumentados de andrógenos en niños con AP, aunque algunos autores no han logrado detectar esta diferencia<sup>(2,8,15)</sup>. Estos hallazgos refuerzan la presencia de heterogeneidad en las manifestaciones clínicas, en este grupo de niños. En el presente estudio, los portadores de AP presentaban niveles más elevados de DHEA-S, lo que no ha

ocurrido con las tasas de testosterona y androstenediona. Como la androstenediona en plasma tiene origen tanto en la conversión periférica de DHEA-S y en la producción por las gónadas, sus niveles no necesariamente reflejan la producción de la glándula adrenal<sup>(1)</sup>. No se logró encontrar casos de hiperplasia adrenal congénita en los individuos estudiados, como han observado Borges y colaboradores en una población de niños brasileños<sup>(15)</sup>.

Podemos concluir que en el presente estudio niñas con AP presentaron datos que sugieren la presencia de resistencia insulínica, un precursor del síndrome metabólico. Teniendo en cuenta los elevados costos para la Salud Pública, relacionados a ese síndrome, debe intentarse la búsqueda de estrategias distintas para acompañamiento de este grupo de niños.

## Referencias bibliográficas

1. **Ibáñez L, Dimartino-Nardi J, Potau N, Saenger P.** Premature adrenarche – normal variant or forerunner of adult disease? *Endocrinol Rev* 2000; 21(6): 671-96.
2. **Charkaluk M, Trivin C, Brauner R.** Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche. *Eur J Pediatr* 2004; 163(2): 89-93.
3. **Ibáñez L, Potau N, De Zegher F.** Endocrinology and metabolism after premature pubarche in girls. *Acta Pædiatr (Suppl)* 1999; 88(433): 73-7.
4. **Saenger P, Dimartino-Nardi J.** Premature adrenarche. *J Endocrinol Invest* 2001; 24(9): 724-33.
5. **Neville K, Walker J.** Precocious pubarche is associated with SGA, prematurity, weight gain, and obesity. *Arch Dis Child* 2005; 90(3): 258-61.
6. **Ibáñez L, Castell C, Tresserras R, Potau N.** Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in first-degree relatives of girls with a history of precocious pubarche. *Clin Endocrinol* 1999; 51(4): 395-401.
7. **Dimartino-Nardi J.** Premature adrenarche: findings in prepubertal African-American and Caribbean-Hispanic girls. *Acta Paediatr (Suppl)* 1999; 88(433): 67-72.
8. **Ibáñez L, Valls C, Potau N, Marcos MV, De Zegher F.** Polycystic ovary syndrome after precocious pubarche: ontogeny of the low-birthweight effect. *Clin Endocrinol* 2001; 55(5): 667-72.
9. **Ibáñez L, Ong K, Dunger D, Zegher F.** Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metabol* 2006; 91(6): 2153-8.
10. **Ibáñez L, Ong K, De Zegher F, Marcos MV, Del Rio L, Dunger DB.** Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulinemia and androgenemia from prepuberty to postmenarche. *Clin Endocrinol* 2003; 58(3): 372-9.
11. Update on the 1987 Task Force Report on High Blood Pressure in Children and Adolescents: a working group report from the National High Blood Pressure Education Program. *Pediatrics* 1996; 98(4 part 1): 649-58.

12. **Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC.** Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$  cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-9.
13. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
14. **Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al.** Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *NEJM* 2004; 350(23): 2362-74.
15. **Borges MF, Paula F, Nomeline MB, Tavares FS, Fonseca RE, Ferreira BP, et al.** Pubarca precoce: estudo retrospectivo clínico e laboratorial. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2000; 44(5): 405-12.
16. **Ibáñez L, Potau N, Francois I, Zegher F.** Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 83(10): 3558-62.

**Correspondencia:** Mônica Barros Costa  
Avenida Rio Branco, 2288 sala 707 CEP: 36.010-532,  
Juiz de Fora, Minas Gerais, Brasil.  
Correo electrónico: mbcosta@acessa.com

---

CON EL INTENTO DE AGILITAR Y MEJORAR LOS TIEMPOS DE PUBLICACIÓN  
DE LOS ARTÍCULOS ORIGINALES Y CASOS CLÍNICOS  
**LOS ÁRBITROS REALIZARÁN HASTA DOS CORRECCIONES Y EL PLAZO DE ENTREGA A  
LOS AUTORES Y SU DEVOLUCIÓN SERÁ DE CUATRO MESES COMO MÁXIMO**

---