

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

СИНТЕЗ И СЕКРЕЦИЯ АНДРОГЕНОВ В НАДПОЧЕЧНИКАХ В ПЕРИОД АДРЕНАРХЕ

Н.П.Гончаров, Г.В.Кация, А.Н.Нижник

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. – акад. РАН И.И.Дедов) РАМН Москва

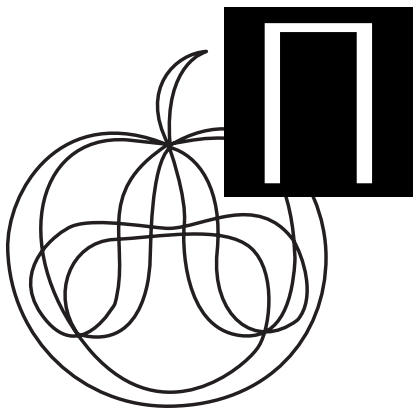
SYNTHESIS AND SECRETION OF ADRENAL ANDROGENS IN ADRENARHE

Goncharov N.P. et al.

Adrenarhe is the period of the "pubertation" of adrenal glands and characterized by activation of adrenal androgens secretion. The main and basic markers of adrenarhe is dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEA-S). ACTH and cortisol levels in adrenarhe remain constant. Zona reticularis (ZR) as the place of DHEA and DHEA-S synthesis, is a "precursor" of the germinal zone of adrenal glands cortex.

In postnatal period by 6 years the ZR morphologic structure maturing is finished, that provides the beginning of consecutive increase of DHEA synthesis. Premature adrenarhe (PA) is defined as a condition with early amplification of adrenal androgens production and the development of pubic and/or axillary hair before the age of 8 years in girls and 9 years in boys. More often PA develops in an interval between 3-8 years, and sometimes occurs in children aged < 1 year.

The analysis of probable mechanisms of PA negative effects confirm necessity of constant monitoring for such children, because PA can cause disorders of reproductive system later.



Первое сообщение об усилении продукции 17-кетостероидов в организме здоровых детей до начала пубертата было опубликовано Тальбот с сотрудниками в 1943 году [53]. Олбрайт с сотрудниками [1] ввели понятие "адренархе", которым все пользуются последние 50 лет. Позднее, с появлением более совершенных методов было показано, что усиление экскреции 17-кетостероидов в этот период развития, обусловлено повышенной секрецией корой надпочечников ДГЭА (дигидроэпиандростерона) и ДГЭАС (дигидроэпиандростерона сульфата) [4]. Необходимо подчеркнуть, что содержание других надпочечниковых андрогенов – андростендиона и 11 β -гидроксиандростендиона – в период адренархе не увеличивается. Усиление их секреции регистрируется в возрасте от 6 до 8 лет, то есть несколько отстает от активации секреции ДГЭА.

Необходимо помнить о том, что андростендион является и продуктом метаболизма ДГЭА в периферических тканях. В отличие от него, 11 β -гидроксиандростендион может образовыв-

ваться только в корковом слое надпочечников, что обусловлено наличием соответствующей ферментативной системы, которая локализована в ткани надпочечников [4].

В специальном исследовании с участием большого количества детей доказана тесная корреляция между нарастанием продукции ДГЭА в возрасте от 6 до 8 лет и увеличением костного возраста детей. Уровень ДГЭА прогрессивно увеличивался, достигая максимума к 20 годам. Одновременно увеличивалась и экскреция с мочой 17-кетостероидов. Маркером секреции андростендиона является уровень 11 β -гидроксиандростендиона, так как пул андростендиона, как мы уже говорили, зависит от периферического превращения ДГЭА в данный стероид [12,28,40]

Главным и основным маркером адренархе является ДГЭАС, циркулирующий в периферической крови, и усиление его секреции в этот период предшествует началу гонадархе (пубертату) [48]. Концентрация ДГЭАС более информативна по сравнению

со свободной формой стероида, так как сульфатная форма имеет продолжительность периода полураспада до 8–10 часов, тогда как свободный ДГЭА элиминируется из крови очень быстро (8–30 минут).

Реакция сетчатой зоны на экзогенный АКГГ в различные периоды развития ребенка различна по степени выброса ДГЭА в кровь. В то же время супрессивный эффект дексаметазона не зависит от возраста [29].

До пубертата отсутствуют половые различия в количестве циркулирующего ДГЭА и его сульфата [13,15,16,17,61,62]. Эта закономерность распространяется и на ранний пубертат, вплоть до стадии III по Таннеру. Слабо выраженная андрогенная активность ДГЭА способствует тому, что период адренархе (около 2-х лет) протекает незаметно, и эндокринологи часто забывают о независимости адренархе от процесса пубертата, хотя у человека и высших обезьян оно всегда предшествует наступлению пубертата.

Принципиальное отличие этих процессов заключается в механизмах регуляции. Пубертат всегда начинается с активации комплекса гипоталамус-гипофиз-гонады с повышением секреции гипоталамического гонадолиберина и/или чувствительности к нему гонадотропинов. В то же время период адренархе не сопровождается активацией секреции ни гонадолиберина, ни гонадотропинов. Это наиболее четко проявляется на модели преждевременного полового развития. Для данной патологии центрального генеза у детей младше 6 лет характерно повышение, как гонадотропинов, так и половых стероидов, тогда как продукция надпочечниковых андрогенов остается неизменной и сопоставима со здоровыми детьми паритетными по возрасту. Аналогичная ситуация и у больных с дисгенезией гонад (синдром Тернера), у которых введение гонадолиберина сопровождается усилением секреции ЛГ и ФСГ, при этом продукция ДГЭА не изменяется [48].

Как уже отмечалось ранее, уровень АКГГ и, соответственно, кортизола в период адренархе остаются неизменными, что свидетельствует о наличии дополнительного механизма, обеспечивающего активацию синтеза ДГЭА и андростендиона. Давно возникший вопрос о характере управления повышенной продукцией надпочечниковых андрогенов до настоящего времени не получил однозначного ответа.

По аналогии участия ангиотензина в регуляции секреции альдостерона клубочковой зоной, а АКГГ в регуляции синтеза кортизола пучковой зоной коры надпочечников, была выдвинута гипотеза о наличии фактора, специфически ответственного за синтез андрогенов в сетчатой зоне. Из гипофиза был выделен ряд пептидов, производных ПОМК, возможных кандидатов на роль регуляторов синтеза ДГЭА и ДГЭАС [32,44]. Однако их специфическое действие на стероидогенез не было доказано.

Согласно другой гипотезе, адренархе наступает в результате действия внутринадпочечниковых факторов, которые вызывают постепенное созревание клеток сетчатой зоны и специфические изменения их ферментных систем стероидогенеза.

В частности, таким ключевым ферментом может быть 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа, активность которой в детском возрасте динамично изменяется. Это, в свою очередь, может менять структуру образующихся стероидов. В частности, повышенное образование андростендиона может приводить к увеличению образования эстрогенов, которые, как известно, могут в свою очередь ингибировать активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы. В процессе регуляции направленности стероидогенеза могут также принимать участие такие ферментные системы, как 17,20-лиаза, P450c 17 α -гидроксилаза и/или P450 редуктаза. Периферическая трансформация надпочечниковых андрогенов в половые биологически активные стероиды играет важную роль в формировании и развитии половых признаков в процессе полового развития.

Сетчатая зона, как место синтеза ДГЭА и его сульфатной формы, является "преемницей" зародышевой зоны коры надпочечников, продуцирующей в огромных количествах ДГЭА, как предшественника синтеза эстрогенов, который происходит в плаценте. Как известно, в постнатальный период к 6 годам заканчивается созревание морфоструктуры сетчатой зоны, что и обеспечивает начало последовательного нарастания синтеза ДГЭА, который обеспечивается наличием к этому времени комплекса ферментных систем стероидогенеза.

Какое же биологическое значение для развития организма имеет период адренархе с нарастающей продукцией ДГЭА? Одно из них связано с началом ускорения роста ребенка. Возможно, ДГЭА активирует гормон роста в этот период. Один из доказанных эффектов введения экзогенного ДГЭА – это активация образования ИФР 1. Последний, как известно, является медиатором биологического действия гормона роста. Важная роль повышения продукции ДГЭА в период адренархе, связана с его влиянием на уровень ГСПГ. Его содержание в крови в этом случае падает, а это в свою очередь увеличивает уровень биологически доступного тестостерона. Необходимо особо подчеркнуть, что адренархе характерно только для человека и человекообразных обезьян. У низших обезьян адренархе отсутствует. У детенышей этих обезьян сразу после рождения регистрируется высокий уровень ДГЭА, который неуклонно падает, без последующего повышения. Очевидно, у них источником образования ДГЭА является зародышевая кора. И динамика уровня ДГЭА в крови отражает процесс ее инволюции. А у шимпанзе уровень ДГЭА начинает повышаться с 5 лет, то есть за 2 года до усиления синтеза тестостерона гонадами. Очевидно, надпочечниковые андрогены играют ключевую роль в запуске полового созревания. У низших обезьян этот процесс начинается раньше, чем у человека и человекообразных обезьян. У нелеченных детей с ВДКН и повышенной продукцией ДГЭА процесс полового созревания ускорен. Возможно, это характерно, только для отряда приматов и не является универсальным биологическим явлением. Например, у грызунов, над-

почечники которых практически не синтезируют ДГЭА, тем не менее процесс пубертата наступает рано, и контролируется, по-видимому, другими факторами.

Предполагается, что среди факторов, возможных регуляторов секреции ДГЭА, определенная роль принадлежит гормону роста. Два основных аргумента в его пользу. Возрастная динамика гормона роста полностью совпадает с возрастными изменениями в концентрации ДГЭА в крови. И, что не менее важно, найдены рецепторы в ткани коры надпочечников к гормону роста. Введение экзогенного СТГ сопровождается усилением продукции ДГЭА [52].

Больные с семейными формами дефицита глюкокортикоидных рецепторов к АКТГ имеют низкий уровень кортизола и низкий уровень ДГЭА в крови. У них отсутствует адrenaрхе. Заместительная терапия не приводит к подавлению повышенной продукции АКТГ [58].

Важно отметить, что дети с изолированным дефицитом гонадотропинов имеют нормальное развитие адrenaрхе. В то же время у детей с надпочечниковой недостаточностью адrenaрхе отсутствует. Эти данные с большой долей вероятности свидетельствуют о доминирующей роли изменения активности ферментов стероидогенеза: снижении активности 3Δ -ол-стероиддегидрогеназы и повышении активности 17,20-лиазы и 17-гидроксилазы [30] в развитии процесса адrenaрхе. Еще раз необходимо подчеркнуть, что адrenaрхе и гонадархе контролируется разными, независимыми механизмами (таблица).

Преждевременное адrenaрхе и его значение в последующем становлении репродуктивной функции и формировании ее патологии.

Преждевременное адrenaрхе определяется как состояние с ранним усилением продукции надпочечниковых гормонов и, как следствие, наступлением пубархе у девочек раньше 8 лет и у мальчиков раньше 9 лет [12]. Оно может сопровождаться появлением волос в подмышечной впадине, а может быть и без этого признака. Никаких других симптомов нарушения полового развития нет. Чаще всего ускоренное адrenaрхе развивается в промежутке между 3–8 годами, а иногда оно может наступить и в 6 месяцев. Необходимо подчеркнуть, что появление раннего адrenaрхе, как и состоя-

ние преждевременного полового развития, намного чаще регистрируется у девочек, примерно в 10 раз чаще, чем у мальчиков [50, 51].

У детей с церебральными нарушениями частота развития преждевременного адrenaрхе увеличивается, и исчезают половые различия [31, 55]. Необходимо заметить, что эти дети не имеют проблем с их развитием и поведением. Избыток веса, обусловленный ожирением, также способствует наступлению преждевременного адrenaрхе [25, 39].

Всегда нужно помнить о необходимости постоянного мониторинга за такими детьми, так как в последующий период жизни это состояние может быть причиной нарушения функции репродуктивной системы. Они будут вторичны, как следствие повышенной продукции ДГЭА и ДГЭАС в раннем детстве. Нельзя также забывать о возможности повышения чувствительности тканей мишеней к андрогенам типа тестостерона и андростендиона, которые легко образуются с участием соответствующих ферментных систем из ДГЭА. В этом случае увеличивается также образование важного метаболита ДГЭА – 3 -андростендиола и его глюкуронида, который, как известно, обладает выраженным андрогенным, а в некоторых ситуациях и эстрогенным действием.

До настоящего времени нам не известны механизмы, преждевременно включающие повышенную продукцию надпочечниковых андрогенов. Степень гормонального ответа на АКТГ у детей с преждевременным адrenaрхе сопоставима с реакцией детей в период начала пубертата и взрослых людей. В этом исследовании в качестве маркеров использовались предшественники: 17-гидроксипрегненолон, 17-гидроксипрогестерон и 11-дезоксикортизол [45]. Клинически преждевременное адrenaрхе, главным симптомом которого является усиленное лобковое оволосение, сравнительно легко можно отдифференцировать от преждевременного ускоренного пубертата или от опухолей надпочечников и гонад. Эти патологии, наряду с усиленным ростом волос на лобке, характеризуются также увеличением клитора, молочных желез, а у мальчиков – увеличением размеров семенников. Все эти симптомы могут появиться и при экзогенном введении биологически активных андрогенов. Подтвердить диагноз помогает определение ЛГ, ФСГ и половых стероидов.

Очень важным моментом для понимания патогенеза возникновения преждевременного адrenaрхе явилась работа Нью с сотрудниками [27]. Они впервые высказали предположение о возможной взаимосвязи данного процесса с неклассической или отсроченной формой врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН). Позже наличие ассоциации с частичным дефектом ферментных систем, таких как 21-гидрокси-стероиддегидрогеназа (P450C21), 3Δ -ол-стероиддегидрогеназа (3Δ -ол-СД) и 11-гидроксилаза (P450C11) были подтверждены и другими авторами [18, 36, 47, 49, 54, 59]. Однако далеко не во всех случаях преждевре-

Клинические доказательства раздельного контроля процессов адrenaрхе и гонадархе

	Адrenaрхе	Гонадархе
Преждевременное адrenaрхе	+	-
Первичная надпочечниковая недостаточность	-	+
Идиопатическое ускорение пубертата (<6 лет)	-	+
Идиопатическое ускорение пубертата (>6 лет)	+	+
Синдром Тернера	+	-
Синдром Кальмана	+	-
Конституциональная задержка развития	-	-

сулина может быть обусловлено снижением связывающей способности белка I ИФР 1, с одновременным повышением уровня в крови последнего, который, как уже отмечалось, активизирует стероидогенез в яичниках. Дисбаланс связывающей способности вышеназванных транспортных белков рассматривается рядом авторов как предиктор развития в дальнейшем диабета 2 типа [19]. Истоки таких нарушений восходят к периоду преждевременного адrenaрхе.

В большинстве работ зафиксирована гиперинсулинемия и инсулиновая резистентность у лиц с ожирением и без него, страдающих поликистозом яичников с гиперандрогемией. В то же время описаны случаи, когда такая линейная зависимость отсутствует при наличии гирсутизма [56]. Хотя комбинация поликистоза и ожирения оказывает синергическое неблагоприятное действие на углеводный обмен, инсулиновая резистентность может формироваться у больных без ожирения [11] и, очевидно, зависит от степени гиперандрогемии. До настоящего времени неясен механизм развития инсулиновой резистентности при поликистозе яичников. Одно из предположений основано на способности андрогенов снижать чувствительность тканей к инсулину. Ингибирование действия андрогенов с помощью антиандрогенов у женщин с гиперандрогемией повышало чувствительность тканей к инсулину, но при этом не было зафиксировано повышенного уровня инсулина в крови [8,14,34]. В специальных исследованиях при моделировании гиперинсулинемии было зафиксировано повышение уровня андрогенов в крови [5,9]. Снижение уровня инсулина препаратами диазоксид, аналогом соматостатина, троглитазон, сопровождается падением содержания циркулирующих андрогенов [7,10]. Патогенетическая основа такой взаимосвязи, возможно, обусловлена повышением в яичниках ферментной системы P450C17 под влиянием гиперинсулинемии, что имеет место у женщин с поликистозом [35].

У девушек с преждевременным адrenaрхе завершение пубертата с функциональной овариальной гиперандрогемией, частота гиперинсулинемии выше по сравнению с контрольной группой аналогичного возраста [23]. Однако у 27% обследованных девушек с преждевременным адrenaрхе без гиперандрогемии также зафиксирован повышенный уровень инсулина в крови по сравнению с контрольной группой. Степень яичниковой гиперандрогемии в данном исследовании оценивалась с помощью теста с агонистом гонадолиберина и биологически доступного тестостерона. Наиболее высокий уровень андрогенов был характерен для девушек с высоким ИМТ.

Важно отметить, что активирующий эффект инсулина на секрецию яичниковых андрогенов реализуется через рецептор к инсулину в тека ткани гонад [38,60]. Интересно подчеркнуть наличие аналогичных рецепторов в клетках Лейдига, продуцирующих тестостерон. Огромное количество работ посвящено генетическому фактору. В одной работе [57] авторы ис-

следовали 37 генов кандидатов на поликистоз яичников и гиперинсулинемию. Ассоциация была обнаружена только с геном фоллистатина. Последний является связывающим белком к активину, который относится к семейству трансформирующего β фактора роста. Фоллистатин присутствует в поджелудочной железе, яичниках, гипофизе и коре надпочечников. Можно предположить, что увеличение активности фоллистатина способно активировать продукцию овариальных андрогенов, одновременно снижая секрецию ФСГ и изменяя продукцию инсулина.

В отличие от девочек, преждевременное адrenaрхе у мальчиков не сопровождается никакими нарушениями в любом звене эндокринной системы, включая репродуктивную. Метаболическое звено также остается интактным, организм мальчиков развивается нормально.

Литература

1. *Albright F, Smith PH, Fraser R.* A syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Report of 11 cases with digression on hormonal control of axillary and pubic hair. *Am J Med Sci.* 1942; 204:625–648.
2. *Aniel SA, Caprio S, Sberwin RS, Plewe G, Haymond MW, Tamborlane WV.* Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(2):277–82.
3. *Argente J, Barrios V, Pozo J, Munoz MT, Hervas F, Stene M, Hernandez M.* Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(6): 1522–8.
4. *Baulieu EE, Corpechot C, Dray F, et al.* An adrenal secreted androgen: dehydroepiandrosterone sulfate: its metabolism and a tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in man. *Recent Prog Horm Res.* 1965; 21:411–500.
5. *Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE.* Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980,
6. *Deneuve C, Tardy V, Dib A, Mornet E, Billaud L, Charron D, Morel Y, Kuttenm F.* Phenotype-genotype correlation in 56 women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(1):207–13.
7. *Dunaif A, Graf M.* Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1989; 83(1):23-9.
8. *Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A.* Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70(3):699-704.
9. *Dunaif A.* Adrenal disorders and polycystic ovary syndrome. *Horm Res.* 1992; 37 Suppl 3:39–44. Review.
10. *Dunaif A, Scott D, Finegood D, Quintana B, Whitcomb R.* The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(9):3299-306.
11. *Ebrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS.* Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1995; 96(1):520–7.

12. *Forest M.G.* Age-related response of plasma testosterone, delta 4-androstenedione, and cortisol to adrenocorticotropin in infants, children, and adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;47(5):931-7.
13. *Freemark M., Driscoll P., Maaskant R., Petryk A., Kelly P.A.* Ontogenesis of prolactin receptors in the human fetus in early gestation: implications for tissue differentiation and development. *J Clin Invest.* 1997; 99:1107-1117.
14. *Geffner M.E., Kaplan S.A., Bersch N., Golde D.W., Landaw E.M., Chang R.J.* Persistence of insulin resistance in polycystic ovarian disease after inhibition of ovarian steroid secretion. *Fertil Steril.* 1986; 45(3):327-33.
15. *Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F., et al.* Adrenal and gonadal steroids in girls during sexual maturation. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1978; 8: 15-25.
16. *Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F., et al.* POMK-related peptide plasma levels throughout prepuberty and puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1979; 57, 56-61.
17. *Genazzani A., Pintor C., Facchinetti F., et al.* Changes throughout puberty in adrenal secretion after ACTH. *J Steroid Biochem.* 1979; 11:571-577.
18. *Granoff A.B., Chasalow F.I., Blethen S.L.* 17-Hydroxyprogesterone responses to adrenocorticotropin in children with premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985;60(3):409-15.
19. *Haffner S.M., Valdez R.A., Morales P.A., Hazuda H.P., Stern M.P.* Decreased sex hormone-binding globulin predicts noninsulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(1):56-60.
20. *Holownia P., Owen E.J., Conway G.S., Round J., Honour J.W.* Studies to confirm the source of 17beta-hydroxyandrostenedione. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1992; 41(3-8):875-80.
21. *Ibanez L., Viridis R., Potau N., Zampolli M., Gbizzoni L., Albisu M.A., Carrascosa A., Bernasconi S., Vicens-Calvet E.* Natural history of premature pubarche: an auxological study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(2):254-7.
22. *Ibanez L., Potau N., Zampolli M., Prat N., Gussinye M., Saenger P., Vicens-Calvet E., Carrascosa A.* Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(6): 1778-84.
23. *Ibanez L., Potau N., Zampolli M., Prat N., Viridis R., Vicens-Calvet E., Carrascosa A.* Hyperinsulinemia in postpubertal girls with a history of premature pubarche and functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3): 1237-43.
24. *Ibanez L., Potau N., Zampolli M., Rique 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(7):2283-8.
25. *Jabbar M., Pugliese M., Fort P., Recker B., Lifshitz F.* Excess weight and precocious pubarche in children: alterations of the adrenocortical hormones. *J Am Coll Nutr.* 1991; 10(4):289-96.
26. *Jiang X., Srinivasan S.R., Radhakrishnamurthy B., Dalferes E.R., Berenson G.S.* Racial (black-white) differences in insulin secretion and clearance in adolescents: the Bogalusa heart study. *Pediatrics.* 1996; 97(3):357-60.
27. *Kohn B., Levine L.S., Pollack M.S., Pang S., Lorenzen F., Levy D., Lerner A.J., Rondanini G.F., Dupont B., New M.I.* Late-onset steroid 21-hydroxylase deficiency: a variant of classical congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982; 55(5):817-27.
28. *Korth-Schutz S., Levine L.S., New M.I.* Dehydroepiandrosterone sulfate (DS) levels, a rapid test for abnormal adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 42(6):1005-13.
29. *Korth-Schutz S., Levine L.S., New M.I.* Evidence for the adrenal source of androgens in precocious adrenarche. *Acta Endocrinol (Copenh.).* 1976;82(2):342-52.
30. *Lin C.J., Mendonca B.B., Lucon A.M., Guazzelli I.C., Nicolau W., Villares S.M.* Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid in normal and pathologic human adrenocortical tissues - an analysis by quantitative polymerase chain reaction technique. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(8):2671-6.
31. *Liu N., Grumbach M.M., De Napoli R.A., Morishima A.* Prevalence of electroencephalographic abnormalities in idiopathic precocious puberty and premature pubarche: bearing on pathogenesis and neuroendocrine regulation of puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 1965; 25(10):1296-308.
32. *Mellon S.H., Shively J.E., Miller W.L.* Human proopiomelanocortin - (79-96), a proposed androgen stimulatory hormone, does not affect steroidogenesis in cultured human fetal adrenal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 72(1):19-22.
33. *Miller W.L.* Molecular biology of steroid hormone synthesis. *Endocr Rev.* 1988; 9(3):295-318. Review.
34. *Moggetti P., Tosi F., Castello R., Magnani C.M., Negri C., Brun E., Furlani L., Caputo M., Muggeo M.* The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3):952-60.
35. *Nestler J.E., Jakubowicz D.J.* Decreases in ovarian cytochrome P450c 17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1996; 335(9):617-23.
36. *New M.I., Lorenzen F., Lerner A.J., Kohn B., Oberfield S.E., Pollack M.S., Dupont B., Stoner E., Levy D.J., Pang S., Levine L.S.* Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57(2):320-6.
37. *Nobels F., Dewailly D.* Puberty and polycystic ovarian syndrome: the insulin/insulin-like growth factor I hypothesis. *Fertil Steril.* 1992; 58(4):655-66. Review.
38. *O'Connell Y., McKenna T.J., Cunningham S.K.* The effect of prolactin, human chorionic gonadotropin, insulin and insulin-like growth factor 1 on adrenal steroidogenesis in isolated guinea-pig adrenal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994; 48(2-3):235-40.
39. *Pang S.* Premature adrenarche. *Pediatr Adolesc Endocrinol.* 1984; 13:173-184.
40. *de Peretti E., Forest M.G.* Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 47(3):572-7.
41. *Pere A., Perbeentupa J., Peter M., Voutilainen R.* Follow up of growth and steroids in premature adrenarche. *Eur J Pediatr.* 1995; 154(5):346-52.
42. *Potau N., Ibanez L., Rique S., Carrascosa A.* Pubertal changes in insulin secretion and peripheral insulin sensitivity. *Horm Res.* 1997; 48(5):219-26.
43. *Rao J.K., Chibhal H.J., Johnson C.M.* Primary polycystic ovary syndrome in a premenarchal girl. A case report. *J Reprod Med.* 1985; 30(4):361-5.
44. *Robinson P., Bateman A., Mulay S., Spencer S.J., Jaffe R.B., Solomon S.J., Bennett H.P.* Isolation and characterization of three forms of joining peptide from adult human pituitaries: lack of adrenal androgen-stimulating activity. *Endocrinology.* 1991; 129(2):859-867.
45. *Rosenfield R.L., Rich B.H., Lucky A.W.* Adrenarche as a cause of benign pseudopuberty in boys. *J Pediatr.* 1982; 101(6):1005-9.
46. *Rosenfield R.L.* Evidence that idiopathic functional adrenal hyperandrogenism is caused by dysregulation of adrenal steroidogenesis and that hyperinsulinemia may be involved. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(3):878-80. Review.
47. *Sakkal-Alkaddour H., Zhang L., Yang X., Chang Y.T., Kappy M., Slover R.S., Jorgensen V., Pang S.* Studies of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase genes in infants and children manifesting premature pubarche and increased adrenocorticotropin-stimulated delta 5-steroid levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(11):3961-5.
48. *Sklar C.A., Kaplan S.L., Grumbach M.M.* Evidence for dissociation between adrenarche and gonadarche: studies in patients with

- idiopathic precocious puberty, gonadal dysgenesis, isolated gonadotropin deficiency, and constitutionally delayed growth and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980; 51(3):548-556.
49. Siegel SF, Finegold DN, Urban MD, Me Vie R, Lee PA. Premature pubarche: etiological heterogeneity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992; 74(2):239-47.
 50. Sigurjonsdottir TJ, Hayles AB. Premature pubarche. *Clin Pediatr (Phila.)* 1968; 7(1):29-33.
 51. Silverman SH, Migeon CJ, Rosenberg E, Wilkins L. Precocious growth of sexual hair without other secondary sexual development "premature pubarche", a constitutional variation of adolescence. *Pediatrics.* 1952; 10:426-432.
 52. Smith RG, Pong SS, Hickey G, Jacks T, Cheng K, Leonard R, Coben CJ, Arena JP, Chang CH, Drisko J, Wyvratt M, Fisher M, Nargund R, Patchett A. Modulation of pulsatile GH release through a novel receptor in hypothalamus and pituitary gland. *Recent Prog Horm Res.* 1996; 51:261-85. Review.
 53. Talbot NB, Butler AM, Rodriguez PM, MacLachan EA. Excretion of 17-ketosteroids by normal and by abnormal children. *Am J Dis Child.* 1943; 65:364-375.
 54. Temeck JW, Pang SY, Nelson C, New MI. Genetic defects of steroidogenesis in premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987; 64(3):609-17.
 55. Thamdrup E. Somatic development in puberty. A survey. *Nord Med.* 1965; 14,74(41): 1013-8. Review.
 56. Toscano V, Bianchi P, Balducci R, Guglielmi R, Mangiantini A, Lubrano C, Sciarra F. Lack of linear relationship between hyperinsulinaemia and hyperandrogenism. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1992; 36(2): 197-202.
 57. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF. 3rd, Spielman RS, Dunaif A. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with foUistatin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(15):8573-8.
 58. Weber A, Clark AJ, Perry LA, Honour JW, Savage MO. Diminished adrenal androgen secretion in familial glucocorticoid deficiency implicates a significant role for ACTH in the induction of adrenarche. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 1997; 46(4):431-7.
 59. White PC, Curnow KM, Pascoe L. Disorders of steroid 17 β -hydroxylase isozymes. *Endocr Rev.* 1994; 15(4):421-38. Review.
 60. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(12):3788-90.
 61. Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F, et al. Role of prolactin in age-related change in serum dehydroepiandrosterone sulphate concentrations. *Acta Endocrinol. (Copenh.)* 1989; 120:655-660.
 62. Zogopoulos G, Albrecht S, Pietsch T, et al. Fetal- and tumor-specific regulation of growth hormone receptor messenger RNA expression in human liver. *Cancer Res.* 1996; 56:2949-2953.