



AEPAp

Viernes 11 de febrero de 2011

Seminario:

“Abordaje de la patología endocrinológica en AP”

Moderadora:

M.^a José Torregrosa Bertet

Pediatra. Miembro del Grupo de Vías Respiratorias. Vocal de Formación de la AEPAp. CS La Mina. Barcelona.

Ponentes/monitores:

■ **Lourdes Ibáñez Toda**

Profesor Asociado de Pediatría. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

■ **M.^a Victoria Marcos Salas**

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Trastornos menstruales en la adolescencia. En: AEPAp ed. Curso de Actualización Pediatría 2011. Madrid: Exlibris Ediciones; 2011. p. 191-198.



Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud

Trastornos menstruales en la adolescencia

Lourdes Ibáñez Toda

*Profesor Asociado de Pediatría. Sección de Endocrinología Pediátrica. Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
libanez@hsjdbcn.org*

M.^a Victoria Marcos Salas

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Terrassa, Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

RESUMEN

Exponemos la evolución clínica y analítica de una adolescente con ciclos menstruales irregulares e hirsutismo debidos a síndrome del ovario poliquístico (SOP). El hiperandrogenismo ovárico o SOP es la causa más frecuente de trastornos menstruales en la adolescencia, y suele asociarse a hirsutismo. Se propone un esquema diagnóstico y se mencionan las opciones actuales de tratamiento. Se destacan los grupos de riesgo de desarrollar esta entidad, así como las posibles medidas preventivas.

INTRODUCCIÓN

El hirsutismo es el exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas androgénicas. Se debe, en la mayor parte de los casos, a un exceso de producción de andrógenos o a un aumento del metabolismo cutáneo de los andrógenos.

La hipertrichosis es el aumento de pelo corporal en zonas donde ya existe normalmente en la mujer. Depende de factores raciales y familiares, o es secundaria al uso continuado de fármacos como glucocorticoides, fenitoína, minoxidil o ciclosporina.

Las irregularidades menstruales son frecuentes en los primeros dos años después de la menarquia. Durante este periodo, aproximadamente la mitad de los ciclos son anovulatorios; este perio-

do de anovulación fisiológica puede ser anormalmente prolongado en algunas adolescentes y evolucionar a hiperandrogenismo ovárico o síndrome del ovario poliquístico (SOP)¹. Las irregularidades menstruales no asociadas a hirsutismo pueden ser también la manifestación inicial de trastornos alimentarios, o asociarse a la práctica de ejercicio físico intenso, como el atletismo de competición.

El SOP —o hiperandrogenismo de origen ovárico— es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescente. Las irregularidades menstruales pueden iniciarse inmediatamente después de la menarquia o aparecer después de un intervalo libre de 2-3 años, durante los cuales los ciclos menstruales son aparentemente normales^{1,2}.

El SOP es una entidad con una gran heterogeneidad clínica y biológica, lo que ha originado que exista controversia en cuanto a sus criterios diagnósticos. La definición más aceptada —y probablemente la más adecuada para adolescentes en ausencia de criterios consensuados— es la de los National Institutes of Health (NIH), que requiere para el diagnóstico la existencia de hiperandrogenismo y de anovulación crónica, pero no la presencia de ovarios poliquísticos, después de excluir otras entidades³. El SOP se acompaña con frecuencia, y aun en ausencia de obesidad, de resistencia a la insulina, de un perfil lipídico aterogénico (con aumento de colesterol-LDL y triglicéridos y disminución de colesterol-HDL), de alteraciones de marcadores de inflamación (incremento del cociente neutrófilos/linfocitos, niveles elevados de interleucina 6 y de proteína C reactiva ultrasensible), de concentraciones bajas de adiponectina total (una hormona antidiabética), y de su forma más activa, la adiponectina de alto peso molecular; y de un aumento de grasa de disposición central^{4,6}.

Estas alteraciones son factores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Por este motivo, se considera que el SOP es un estado proinflamatorio, prediabetes tipo 2 y preenfemedad cardiovascular. Las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular; este riesgo está en relación

directa con el grado de resistencia a la insulina, que es aún más elevado si existe obesidad⁹. Por este motivo, es fundamental que la terapéutica vaya encaminada no solo a corregir las manifestaciones clínicas, sino también a revertir las alteraciones del perfil endocrino-metabólico.

La base genética del SOP permanece desconocida debido en parte a la falta de series homogéneas de pacientes. Se han estudiado más de 100 genes hasta la actualidad; entre ellos se encuentran genes de la esteroidogénesis ovárica y suprarrenal, genes relacionados con la secreción y acción de la insulina, gen del receptor de andrógenos, y genes asociados a la inflamación y a estados de hipercoagulabilidad¹⁰. La mayoría de los autores coinciden en que el SOP es una entidad poligénica, y que la modulación por factores ambientales explicaría la gran heterogeneidad de su expresividad clínica.

Recientemente, se ha postulado la teoría de la expansibilidad del tejido adiposo como causa de SOP. De acuerdo con esta teoría, la falta de acomodación —o expansión— del tejido adiposo subcutáneo después de un aumento rápido de peso determinaría que el exceso de ácidos grasos libres se deposite de manera ectópica, favoreciendo la aparición de resistencia a la insulina, dislipemia, inflamación y depósito de lípidos en vísceras^{11,12}. Esta situación podría ocurrir no solo en pacientes obesas, sino también en aquellas con bajo peso al nacer y recuperación postnatal rápida y exagerada de peso, sobre todo si desarrollan posteriormente pubarquia precoz y/o pubertad adelantada rápidamente evolutiva^{11,14}.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 15 años que consulta por presentar amenorrea secundaria precedida por ciclos irregulares (cada 50-60 días) en los 18 meses previos. Desde la menarquia presenta aumento progresivo del vello facial y corporal y coloración oscura de la piel de las axilas y el cuello. No se constatan cambios significativos de peso corporal desde los 13 años, ni la administración de fármacos.

Antecedentes familiares

Madre de 51 años con historia de trastornos menstruales que se resuelven espontáneamente después del primer y único embarazo, que cursó con diabetes gestacional. A los 45 años se diagnostica de diabetes tipo 2, siguiendo en la actualidad tratamiento con dieta y sensibilizantes de la insulina.

Antecedentes personales

Producto de un primer embarazo, edad gestacional 41 semanas; peso al nacer: 2650 g (-2,15 desviaciones estándar de la media [SDS]). Lactancia artificial con ganancia rápida de peso.

A los 6,5 años consulta en otro centro por aparición de vello pubiano, acompañado de vello axilar y cambios en el olor corporal. Talla y peso en el percentil 90, vello pubiano y axilar (ambos en estadio II de Tanner), y ausencia de desarrollo mamario. Edad ósea: ocho años.

Analítica: sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS): 162 µg/dl (normal: 42 ± 5 µg/dl), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) a los 60 minutos de administrar ACTH

(Synacthén, 250 µg por vía intravenosa [IV]): 326 ng/dl (normal < 1000 ng/dl). Se diagnostica de pubarquia precoz por adrenarquia precoz, y se indica seguimiento urológico periódico.

A los 8,8 años inicia desarrollo mamario, y a los 10,7 años presenta menarquia, con ciclos cada 30-35 días durante los primeros 2,5 años, y alargamiento progresivo de los ciclos posteriormente.

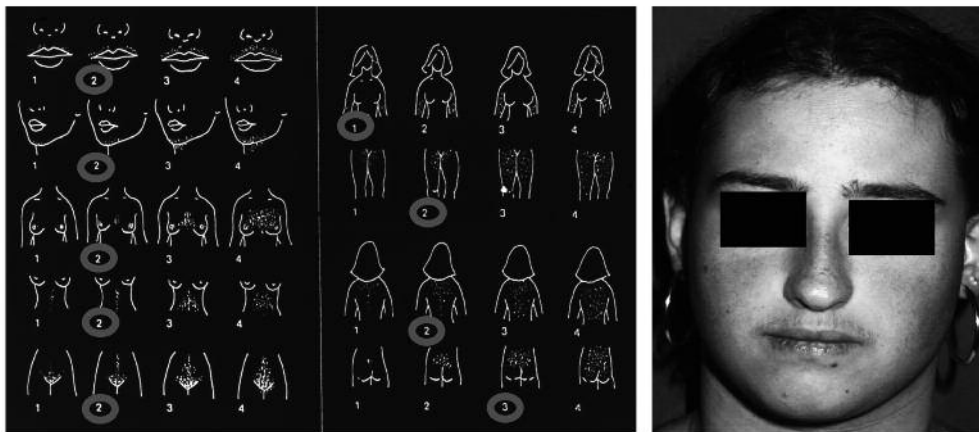
Examen físico actual

Talla: 157,2 cm (percentil 25); peso: 59,8 kg (percentil 75); talla media parental: 163 cm (percentil 50). Índice de masa corporal (IMC): 24,2 kg/m² (percentil 90). Vello corporal, puntuación de Ferriman y Gallwey de 18 (normal < 8) (figura 1). Acantosis nigricans en axilas y cuello. Distribución de grasa de predominio central; índice de cintura/cadera: 0,80.

Pruebas complementarias y evolución

Analítica basal: hemograma, función hepática, renal, tiroidea y prolactina, normales; hiperinsulinismo: cociente glu-

Figura 1. Grado de hirsutismo según la escala de Ferriman y Gallwey; la puntuación en la paciente fue de 18 (normal < 8)



cosa/insulina de 5,5 (normal > 7); dislipemia; testosterona total, índice de andrógenos libre, androstendiona y DHEAS elevados. Test de sobrecarga oral de glucosa: hiperinsulinismo (pico de insulina: 166 μ U/ml; normal < 100).

Se diagnostica de hiperandrogenismo ovárico con hiperinsulinismo, iniciándose tratamiento con un sensibilizante de la insulina (metformina, 850 mg/día) asociado a un antiandrógeno (flutamida, 62,5 mg/día). A los dos meses de iniciado el tratamiento presenta una regla espontánea, instaurándose ciclos regulares (cada 30-35 días) en el plazo de seis meses. El hirsutismo mejora progresivamente, y a los nueve meses de iniciada la terapéutica la puntuación de Ferriman y Gallwey es de 11. También se observa una disminución marcada de la pigmentación axilar y cervical. A los 24 meses de iniciado el tratamiento se añade un anticonceptivo oral (asociación de etinil-estradiol, 20 μ g, + drospirenona, 3 mg) como medida de protección.

PROTOCOLO DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La combinación de hirsutismo moderado de progresión lenta, asociado a irregularidades menstruales al menos dos años después de la menarquia, acné, acantosis *nigricans*, obesidad y/o exceso de adiposidad central son la forma de presentación clínica más común del SOP. El diagnóstico diferencial incluye otras entidades menos frecuentes que pueden determinar un aumento de la síntesis de andrógenos y/o un aumento de la acción androgénica a nivel periférico (tabla 1).

En el examen físico se constatará la existencia y el grado de hirsutismo, de acuerdo con la escala de Ferriman y Gallwey¹⁵. Una puntuación superior a 8 es diagnóstica de hirsutismo; una puntuación superior a 30 es sospechosa de tumor secretor de andrógenos (o de administración de derivados androgénicos), y se acompaña de otros signos de virilización. Un cociente cintura/cadera elevado ($\geq 0,80$) sugiere la existencia de un exceso de adiposidad central; la presencia de acantosis *nigricans* se asocia a resistencia a la insulina.

La analítica inicial debe incluir la determinación del índice de andrógenos libre (IAL), testosterona total [nmol/l x 100/sex hormone-binding globulin (SHBG) (nmol/L)] y de las concentraciones séricas de 17-OHP en la fase folicular del ciclo menstrual (días 5.^o-8.^o del ciclo) o después de al menos dos meses de amenorrea. Un IAL muy elevado (> 30) o niveles muy altos de testosterona total (> 200 ng/dl) asociados al desarrollo de hirsutismo severo de rápida evolución sugieren la existencia de un tumor productor de andrógenos; en estos casos se recomienda determinar otros andrógenos ováricos (androstendiona) o suprarrenales (DHEAS). Un IAL moderadamente elevado es típico de SOP.

Está indicado realizar un test de ACTH cuando las concentraciones basales de 17-OHP en fase folicular son ≥ 200 ng/dl. Si los niveles de 17-OHP post-ACTH son > 1000 ng/dl se debe descartar una hiperplasia suprarrenal.

Está indicado realizar un test de ACTH cuando las concentraciones basales de 17-OHP en fase folicular son ≥ 200 ng/dl. Si los niveles de 17-OHP post-ACTH son > 1000 ng/dl se debe descartar una hiperplasia suprarrenal.

Tabla 1. Etiología del hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperandrogenismo suprarrenal: <ol style="list-style-type: none"> a) Pubarquia precoz secundaria a adrenaquia precoz b) Formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita: <ul style="list-style-type: none"> ■ Déficit de 21-hidroxilasa ■ Déficit de 3β-hidroxisteroide-deshidrogenasa ■ Déficit de 11β-hidroxilasa c) Síndrome de Cushing 2. Hiperandrogenismo ovárico: <ol style="list-style-type: none"> a) Síndrome del ovario poliúístico primario | <ol style="list-style-type: none"> b) Síndrome del ovario poliúístico secundario: <ul style="list-style-type: none"> ■ Enfermedades suprarrenales virilizantes ■ Bloqueos de la esteroidogénesis ovárica ■ Síndromes de insulinoresistencia 3. Hiperproducción periférica de andrógenos: <ol style="list-style-type: none"> a) Obesidad (producción glandular de andrógenos normal o aumentada) b) Idiopático (producción glandular de andrógenos normal) 4. Hiperandrogenismo tumoral 5. Administración exógena de drogas |
|---|--|

nal congénita por déficit de 21-hidroxilasa mediante estudio genético. La prevalencia de este defecto enzimático no es superior al 3%-5%.

El test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) está indicado en pacientes con mayor riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa; por ejemplo, en las pacientes obesas y en aquellas con antecedente de bajo peso al nacer seguido de una recuperación exagerada de peso postnatal.

La presencia de ovarios poliquísticos ecográficos no es necesaria para el diagnóstico de SOP, por lo que no es preciso realizar una ecografía de manera sistemática. La interpretación de la morfología ovárica es compleja; por un lado, no existe consenso sobre los criterios ecográficos de poliquistosis ovárica; además, la morfología ovárica es parcialmente dependiente del crecimiento prenatal¹⁶, y hasta un 10% de las adolescentes asintomáticas tienen ovarios con morfología poliquística¹⁷.

Otros estudios de imagen como la tomografía computarizada o la resonancia magnética pueden ser necesarios en caso de sospecha tumoral.

TRATAMIENTO DEL SOP

En adolescentes con sobrepeso u obesidad, la dieta y el ejercicio físico constituyen los pilares fundamentales del tratamiento, tanto para normalizar los ciclos menstruales como para evitar las complicaciones a largo plazo.

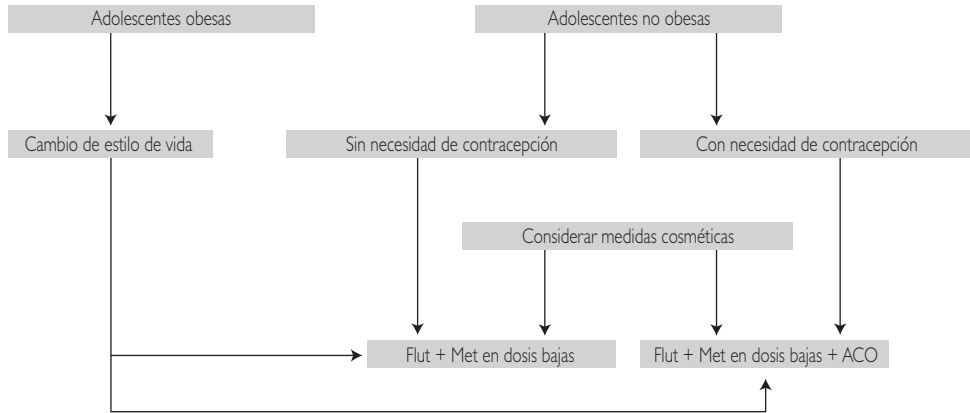
Las medidas cosméticas para eliminar el vello, como la depilación eléctrica o el láser, pueden ser de utilidad al inicio del tratamiento cuando existe hirsutismo marcado, ya que la terapéutica farmacológica no es efectiva sobre el vello corporal hasta transcurridos 6-12 meses.

El tratamiento farmacológico tiene como objetivo no solo mejorar los síntomas derivados del exceso de andrógenos, sino también modificar los marcadores de riesgo cardiovascular que pueden favorecer las complicaciones a medio y largo plazo. Clásicamente, el tratamiento de elección del SOP, independientemente de la necesidad de contracepción y de la edad de la paciente, han sido los anticon-

ceptivos orales (ACO). Los ACO mejoran el hirsutismo, el acné y regularizan los ciclos menstruales, ya que disminuyen el IAL al aumentar los niveles de SHBG. Los ACO que contienen progestágenos no androgénicos, como la drospirenona (Yasminelle®, 20 µg de etinilestradiol + 3 mg de drospirenona), y aquellos que contienen una combinación de etinil-estradiol y un antiandrógeno (Diane®, 35 µg de etinil-estradiol + acetato de ciproterona) son los más utilizados. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que estos preparados en monoterapia pueden agravar la resistencia a la insulina y la adiposidad corporal, e incrementar el riesgo cardiovascular¹⁸.

El tratamiento combinado con un sensibilizante de la insulina (metformina 850 mg/día) y un antiandrógeno puro (flutamida 62,5 mg/día) en dosis bajas normaliza no solo la hipersecreción de andrógenos y los síntomas clínicos, incluida la frecuencia ovulatoria, sino que también mejora el estado metabólico, la distribución de la grasa corporal y los marcadores de riesgo como, por ejemplo, los parámetros de inflamación, aumentando los niveles de adiponectina^{19,20}. La flutamida es un bloqueante del receptor de andrógenos; aunque se han descrito casos aislados de hepatitis fulminante en pacientes que recibieron dosis diez veces superiores a las recomendadas para el tratamiento del SOP, diversos autores han reportado la seguridad del tratamiento prolongado con flutamida en dosis bajas en poblaciones numerosas de pacientes^{21,22}. La adición de un ACO que contenga drospirenona al tratamiento combinado con flutamida y metformina si existe riesgo de embarazo no modifica los efectos beneficiosos de la terapéutica combinada sobre los marcadores de riesgo cardiovascular¹⁹. La adición de dosis bajas de pioglitazona (un agonista PPAR γ) al tratamiento combinado con metformina y flutamida consigue normalizar aún más los parámetros endocrino-metabólicos, y además disminuye la proporción de grasa visceral y el grosor de la íntima carotídea, que se encuentra aumentada en estas pacientes y que constituye un factor adicional de riesgo cardiovascular²³.

Se recomienda una duración mínima del tratamiento de dos años. Sin embargo, el periodo de remisión obtenido al suspender el tratamiento es variable y se precisa mayor número de estudios prospectivos para llegar a un consenso. El esquema terapéutico se resume en la figura 2.

Figura 2. Síndrome del ovario poliquístico en la adolescencia: esquema terapéutico

PREVENCIÓN DEL SOP

En adolescentes con pubarquia precoz y bajo peso al nacer, la administración de metformina inmediatamente después de la menarquia mejora el cuadro endocrino-metabólico, pero los efectos beneficiosos desaparecen al suspender el tratamiento²⁴. Por el contrario, el inicio de la terapéutica con metformina antes del inicio de la pubertad consigue modular el inicio y progresión de la misma, normaliza la edad de la menarquia, reduce la grasa total y visceral, y parece tener efectos sostenidos aun después de suspender la terapéutica, por lo que es posible que esta intervención mejore no solo la talla final, sino que también reduzca el riesgo de desarrollar SOP clínico²⁵. Recientemente, se ha comunicado que determinados polimorfismos genéticos en genes implicados en la acción de la insulina y de los andrógenos pueden modificar la respuesta terapéutica^{26,27}.

COMENTARIOS FINALES

- El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia. Se asocia a un exceso de producción de andrógenos ováricos (hiperandrogenismo ovárico) y con frecuencia a resistencia a la insulina y alteración de marcadores de inflamación.

- En la fisiopatología del SOP son determinantes tanto los factores genéticos como los ambientales.
- Entre los factores de riesgo para el desarrollo de SOP se encuentra la obesidad y el bajo peso al nacer seguido de una recuperación rápida y exagerada de peso, especialmente si se asocia al desarrollo de pubarquia precoz y de pubertad adelantada rápidamente evolutiva.
- Las pacientes con SOP tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, sobre todo si se asocia sobrepeso u obesidad.
- El tratamiento combinado con antiandrógenos (flutamida) y sensibilizantes de la insulina (metformina/pioglitazona) en dosis bajas mejora el perfil endocrino-metabólico y los factores de riesgo cardiovascular, por lo que puede modificar la evolución a largo plazo. El tratamiento con anticonceptivos orales en monoterapia incrementa la resistencia a la insulina.
- El tratamiento preventivo con metformina en poblaciones de riesgo puede constituir una indicación terapéutica de futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:787-96.
2. Franks S. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Int J Obes (Lond).* 2008;32:1035-41.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR (eds.). *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 377-84.
4. Ibáñez L, Jaramillo AM, Ferrer A, de Zegher F. High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception. *Hum Reprod.* 2005;20:2457-62.
5. Ibáñez L, de Zegher F. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1592-7.
6. Ibáñez L, Valls C, de Zegher F. Discontinuous low-dose flutamide-metformin plus an oral or a transdermal contraceptive in patients with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalizing effects on CRP, TNF- α and the neutrophil/lymphocyte ratio. *Hum Reprod.* 2006;21:451-6.
7. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O *et al.* Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2160-5.
8. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Enríquez G, Valls C, de Zegher F. Pioglitazone (7.5 mg/day) added to flutamide-metformin in women with androgen excess: additional increments of visfatin and high molecular weight adiponectin. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;68:317-20.
9. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W *et al.* Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:2038-49.
10. Deligeoroglou E, Kouskouti C, Christopoulos P. The role of genes in the polycystic ovary syndrome: predisposition and mechanisms. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:603-9.
11. de Zegher F, Ibáñez L. Early origins of polycystic ovary syndrome: hypotheses may change without notice. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3682-5.
12. de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:418-23.
13. 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;55:667-72.
14. Ibáñez L, Jiménez R, de Zegher F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. *Pediatrics.* 2006;117:117-21.
15. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
16. Ibáñez L, López-Bermejo A, Callejo J, Torres A, Cabré S, Dunger D *et al.* Polycystic ovaries in non-obese adolescents and young women with ovarian androgen excess: relation to prenatal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:196-9.
17. Van Hoof MHA, Voorhorst FJ, Kaptein MBH, Hirasong RA, Koppelaar C, Schoemaker J. Predictive value of menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15

- years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Hum Reprod.* 2004;19:383-92.
18. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2006;85:420-7.
 19. Ibáñez L, de Zegher F. Low-dose flutamide-metformin therapy for hyperinsulinemic hyperandrogenism in non-obese adolescents and women. *Hum Reprod Update.* 2006;12:243-52.
 20. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C *et al.* Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:3970-80.
 21. de Zegher F, Ibáñez L. Low-dose flutamide for hirsutism: into the limelight, at last. *Nat Rev Endocrinol.* 2010;6:421-2.
 22. Paradisi R, Venturoli S. Retrospective observational study on the effects and tolerability of flutamide in a large population of patients with various kinds of hirsutism over a 15-year period. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:139-47.
 23. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Enríquez G, del Río L, de Zegher F. Low-dose pioglitazone and low-dose flutamide added to metformin and estrogen-progestagens for hyperinsulinemic women with androgen excess: add-on benefits disclosed by a randomized double-placebo study over 24 months. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71:351-7.
 24. Ibáñez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger D, de Zegher F. Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:4331-7.
 25. Ibáñez L, López-Bermejo A, Díaz M, Marcos MV, de Zegher F. Metformin treatment for 4 yr to reduce total and visceral fat in low-birthweight girls with precocious pubarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1841-5.
 26. López-Bermejo A, Díaz M, Morán E, de Zegher F, Ibáñez L. A single nucleotide polymorphism in *STK11* influences insulin sensitivity and metformin efficacy in hyperinsulinemic girls with androgen excess. *Diabetes Care.* 2010;33:1544-8.
 27. Díaz M, López-Bermejo A, Petry CJ, de Zegher F, Ibáñez L. Efficacy of metformin therapy in adolescent girls with androgen excess: relation to sex hormone-binding globulin and androgen receptor polymorphisms. *Fertil Steril.* 2010; August 4 [Epub ahead of print].