



Artículo de posición

Síndrome de ovario poliquístico en la adolescencia

Posición de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología

Rita A. Gómez Díaz,* Margarita Torres Tamayo,** Consuelo Barrón Uribe,*** Elisa Nishimura Meguro,****
Enrique Pérez Pasten Lucio,***** Héctor Manuel Cárdenas Tirado,***** Raúl Calzada León,*****
Nayely Garibay Nieto,***** Luis Miguel Dorantes Álvarez*****

- * Médico adscrito. Servicio de Endocrinología Pediátrica UMAE Hospital de Pediatría. CMN-SXXI, IMSS.
- ** Investigador Asociado. Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica. UMAE Hospital "Gaudencio González Garza". CMN-"La Raza", IMSS.
- *** Ex-Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica UMAE Hospital de Pediatría. CMN-SXXI, IMSS.
- **** Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica. UMAE Hospital de Pediatría. CMN-SXXI, IMSS.
- ***** Ex-Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica UMAE Hospital de Pediatría. CMN-SXXI, IMSS.
- ***** Jefe del Servicio de Endocrinología Pediátrica UMAE Hospital "Gaudencio González Garza". CMN-"La Raza", IMSS.
- ***** Jefe de Servicio del Dpto. de Endocrinología. Instituto Nacional de Pediatría.
- ***** Médico adscrito al Dpto. de Endocrinología Hospital Infantil de México "Federico Gómez".
- ***** Jefe de Servicio del Dpto. de Endocrinología Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Correspondencia:

Rita A. Gómez Díaz
Servicio de Endocrinología Pediátrica,
UMAE Hospital de Pediatría, CMN-SXXI,
IMSS. Av. Cuauhtémoc Núm. 330, Col.
Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, 06725
México, D.F., México.
E-mail: ritagomezdiaz@netscape.net

Fecha de recepción: 03-Enero-2006

Fecha de aceptación: 25-Febrero-2006

Resumen

Este documento, avalado por la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, tiene por objeto presentar las recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico (SOP) en las adolescentes. Las recomendaciones más relevantes son: 1) La detección del SOP en adolescentes, 2) Búsqueda intencionada de componentes del síndrome metabólico (obesidad, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.), 3) Identificación de condiciones que requieren tratamiento farmacológico en la adolescente con SOP, 4) Modificaciones del estilo de vida en todas las adolescentes con SOP, 5) Tratamiento farmacológico con metformina y antiandrogénos y, 6) Vigilancia a largo plazo, con el objeto de dar seguimiento al tratamiento al SOP y disminuir los componentes del síndrome metabólico. En conclusión, el tratamiento en la adolescente con SOP es una de las metas a lograr como programa de prevención de síndrome metabólico en la vida adulta; para alcanzar una prevención eficaz, todas las adolescentes con SOP deben ser motivadas a cambios en el estilo de vida.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, adolescente, síndrome metabólico, resistencia a la insulina.

Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(1): 13-19.

Abstract

The Mexican Society of Nutrition and Endocrinology has developed this document to present current recommendations on the diagnosis and treatment of the Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in the adolescents. The most important recommendations are: 1) Early recognition of PCOS in adolescents, 2) Intentional search for metabolic syndrome components (obesity, glucose intolerance, hypertension and lipid abnormalities), 3) Detection of co-morbidities and pharmacological therapy as necessary, 4) Lifestyle modifications in all the adolescents with PCOS, 5) Pharmacological therapy with metformin and antiandrogen agents, and, 6) Long term follow up to assure PCOS and metabolic syndrome treatments. In conclusion, the early recognition and prompt treatment of adolescents with PCOS is one of the main goals for the prevention program of the metabolic syndrome in the adult life: encouragement and motivation to obtain healthy lifestyle must be offered to all the adolescents with PCOS.

Key words: Polycystic ovary syndrome, adolescents, metabolic syndrome, insulin resistance.
Revista de Endocrinología y Nutrición 2006; 14(1): 13-19.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO EN LA ADOLESCENCIA

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se considera la anomalía metabólica más común en mujeres jóvenes. Afecta del 6 al 10% de mujeres en edad reproductiva y es la causa más común de infertilidad femenina (representa aproximadamente del 50 al 60% de los casos) y su presencia incrementa el riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes. Se caracteriza por la asociación de hiperandrogenismo e hiperinsulinismo. Se considera que la secreción excesiva de andrógenos ováricos es estimulada por insulina y factores relacionados como IGF-1.¹⁻⁶ Recientemente se ha demostrado que en el SOP se encuentran elevados algunos marcadores de inflamación crónica, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina-6 (IL-6) y el recuento leucocitario. Estas alteraciones se han relacionado con el grado de insulinoresistencia y con el desarrollo temprano de aterosclerosis.⁷⁻¹⁰ Los datos clínicos y bioquímicos que suelen presentarse son ciclos menstruales irregulares (oligo o amenorrea) con anovulación; datos clínicos de hiperandrogenismo como acné persistente, hirsutismo y alopecia; datos clínicos de hiperinsulinemia como la acantosis nigricans en cuello o en otras partes del cuerpo como axilas, región inguinal, cara, abdomen, codos y pliegues,¹¹ (acné, hirsutismo) e hiperandrogenemia (elevación de testosterona total o testosterona libre, androstenediona y dehidro-epiandrosterona sulfato (DHEA-SO₄)).¹²

El síndrome de ovario poliquístico inicia en las etapas tempranas de la vida y se hace aparente en la adolescencia. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y bioquímicos con al menos dos de los siguientes tres criterios:^{13,14}

Hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, alopecia), o hiperandrogenemia (concentraciones aumentadas de algún andrógeno).

Oligomenorrea o amenorrea, especialmente si es de inicio perimenárrico.^{15,16}

Ovarios poliquísticos por ultrasonido (más de 10 folículos de 2-8 mm de diámetro localizados en la periferia y se presenta en el 55% de las adolescentes).²⁴

En toda adolescente que presente irregularidades en la menstruación y que curse con datos clínicos de exceso de andrógenos y/o poliquistosis ovárica, deberá realizarse la búsqueda intencionada de resistencia a la insulina (obesidad, intolerancia a la glucosa, dislipidemia y diabetes tipo 2).¹⁷⁻²⁰

Por otro lado se deberá descartar hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de Cushing y aunque poco frecuentes en adolescentes tumores productores de andrógenos.

FISIOPATOLOGÍA

En el desarrollo del síndrome de ovarios poliquísticos el hiperandrogenismo generalmente es secundario a hiperandrogenismo funcional ovárico (HAFO), sin embargo, el HAFO puede ocurrir sin la presencia de un exceso en LH o de quistes ováricos. El hiperandrogenismo adrenal funcional (HAAF) puede encontrarse en este síndrome aunque se asocia con menos frecuencia anovulación. El HAFO es ocasionado por una disregulación en la producción ovárica de andrógenos debido a un escape por la desensibilización a la hormona luteinizante (LH). Lo anterior ocurre por una disrupción en la regulación de la secreción de andrógenos y estrógenos ováricos con la consecuente prevención de hiperestrogenismo. Una disregulación similar en la secreción adrenal de andrógenos en respuesta a ACTH podría afectar la secreción ovárica de andrógenos y estrógenos con la consecuente pérdida de la prevención de hiperestrogenismo (HAAF). Es importante considerar que esta disregulación podría afectar aisladamente al ovario, a las adrenales o bien a ambos órganos. El SOP asociado a HAOF se acompaña de resistencia a la insulina por lo que la hiperinsulinemia resultante es la principal candidata para esta disregulación. La hiperinsulinemia podría exacerbar anomalías latentes en la esteroidogénesis predeterminadas por factores genéticos.²¹

EVALUACIÓN CLÍNICA DE UNA ADOLESCENTE CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO²²⁻²⁶

Investigar antecedentes familiares de primer grado con SOP y de diabetes mellitus tipo 2, anovulación, hirsutismo e infertilidad, el peso al nacer (en especial peso bajo al nacer), pubarca prematura y tendencia al sobrepeso en edades peripuberales.

Preguntar sobre la presencia de amenorrea, o alteraciones en el ciclo menstrual, especialmente oligomenorrea.

Evaluar la presencia de hiperandrogenismo clínico como acné e hirsutismo de acuerdo con la escala de Ferriman-Gallwey.

Búsqueda intencionada de los componentes del síndrome metabólico: acantosis nigricans, sobrepeso u obesidad y en caso de que existan evaluar si la distribución adiposa es de predominio abdominal o periférica.

Realizar un ultrasonido pélvico para determinar la presencia de ovarios poliquísticos y descartar tumor.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El diagnóstico de SOP se confirma por exclusión de otras enfermedades por lo que se deberá descartar hiperprolactinemia (↑ prolactina), hiperplasia suprarrenal congénita

(↑ 17 alfa-hidroxi-progesterona), síndrome de Cushing (↑ cortisol) hipotiroidismo (↑ TSH) y aunque poco frecuentes en adolescentes, presencia de tumores productores de andrógenos (↑ andrógenos y tumoración abdominal o pélvica). Con la intención de demostrar de manera objetiva el diagnóstico diferencial del SOP se sugiere revisar el caso clínico descrito en otro apartado de la revista.

DIAGNÓSTICO DE LOS COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome de resistencia a la insulina definido como el conglomerado de alteraciones metabólicas y síndromes clínicos, se presenta con mayor frecuencia en individuos con resistencia a la insulina y por lo tanto se puede llegar a presentar hasta en el 75% de mujeres con SOP. Mientras que la resistencia a la insulina se presenta en tres cuartas partes de mujeres con SOP, la obesidad está presente en el 50% de los casos. La presencia de resistencia a la insulina incrementa de manera significativa el riesgo de progresión a diabetes tipo 2 y a enfermedades cardiovasculares, si no se inician las medidas preventivas como las modificaciones del estilo de vida.^{17,20,27-29}

El abordaje diagnóstico del síndrome de resistencia a la insulina en la adolescente con SOP deberá hacerse con la búsqueda intencionada de sus componentes, de acuerdo con los criterios de la National Cholesterol Education Program (ATP-III) modificados por Cook y cols.²⁰

La evaluación de la obesidad se puede realizar a través de la historia clínica y las percentilas para el índice de masa corporal, tomando como punto de corte mayor a la percentila 95 y la obesidad de predominio abdominal mayor o igual a la percentila 90.³⁰

Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus: Se ha documentado intolerancia a la glucosa en aproximadamente el 30% de las adolescentes con SOP y diabetes en el 4% cuando se realiza una curva de tolerancia a la glucosa. Para establecer el diagnóstico de intolerancia a la glucosa y/o diabetes mellitus como componentes del síndrome metabólico se recomienda iniciar con una determinación de glucemia de ayuno en toda adolescente cuyo índice de masa corporal se encuentre por arriba de la percentila 95 y/o perímetro de cintura \geq percentila 90.

Si la adolescente presenta glucosa de ayuno anormal (≥ 100 mg/dL y < 126 mg/dL) y además tiene antecedente familiar de diabetes mellitus y/o de cardiopatía isquémica y presenta dos o más componentes del síndrome de resistencia a la insulina (obesidad de predominio abdominal, *acantosis nigricans*, hipertensión arterial, dislipidemia, etc.) es obligado realizar una curva de tolerancia a la glucosa oral con 75 g de glucosa. De acuerdo con los criterios actuales, el diagnóstico de alteración en la tolerancia a la glucosa se establece con una cifra de glucosa 2 horas des-

pués de la carga oral ≥ 140 mg/dL pero < 200 mg/dL y de diabetes cuando el valor de glucosa es ≥ 200 mg/dL.³²

Dislipidemia: identificar hipertrigliceridemia (cifras de triglicéridos por arriba de la percentila 95 para la edad) e hipoalfalipoproteinemia (HDL- colesterol menor a la percentila 5).³³

Hipertensión arterial: identificar cifras elevadas de presión arterial con valor por arriba de la percentila 95 de acuerdo a la edad y sexo.³⁴

DETERMINACIONES DE LABORATORIO Y GABINETE ÚTILES EN EL DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Las concentraciones aumentadas de andrógenos como testosterona total o libre, androstenediona y sulfato de dehidroepiandrosterona pueden confirmar la presencia de hiperandrogenemia, pero sólo en una tercera parte de las pacientes se puede demostrar hiperandrogenemia.

La disociación de las gonadotropinas puede identificarse con una relación LH/FSH $>$ de 2 en el 60 a 70% de las mujeres con SOP.

La disminución de la globulina que une a los esteroides sexuales apoya el diagnóstico de SOP.

Aunque el ultrasonido pélvico ofrece datos específicos en sólo el 23% de los casos de SOP (presencia de múltiples quistes), es útil para valorar el efecto del tratamiento sobre el tamaño de los ovarios, número de folículos, grosor endometrial. Es necesario para descartar tumoraciones en ovarios, los cuales podrían estar presentes en el 5 al 10% de las mujeres estudiadas.

El perfil de lípidos con frecuencia revela un patrón de resistencia a la insulina con elevación de los triglicéridos y de las lipoproteínas de muy baja densidad y disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

Aunque los niveles elevados de insulina con frecuencia están presentes, no es un estudio indispensable en estas pacientes; sin embargo, la determinación de al menos una medición basal del índice glucosa-insulina ofrece información para revalorar el diagnóstico temprano de intolerancia a la glucosa y/o diabetes tipo 2. Una relación glucosa insulina < 4.5 es anormal.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

El SOP es una condición heterogénea en la cual el tratamiento debe de individualizarse de acuerdo a los problemas de la paciente. Modificaciones en el estilo de vida con pérdida de peso y ejercicio, evitar el tabaquismo, corrección de las anomalías lipoproteicas y el uso de metformina son elementos fundamentales del tratamiento. La metformina no sólo disminuye la hiperinsulinemia y mejora

la disfunción en la esteroidogénesis sino que también ha demostrado corregir los trastornos menstruales y la fertilidad. Las tiazolidinedionas también han demostrado disminuir la producción de andrógenos, mejorar la ovulación y retrasar la aparición de la diabetes en pacientes con intolerancia a la glucosa y SOP, sin embargo, no se ha demostrado este beneficio en mujeres adolescentes.³⁵⁻³⁸

¿Quién debe recibir tratamiento con metformina?

Toda adolescente que curse con el cuadro clínico de SOP y se acompañe de datos de resistencia a la insulina.

¿Cómo identificar a las adolescentes con la mayor probabilidad de beneficiarse del tratamiento con metformina?

Aquellas adolescentes con SOP que tengan antecedente familiar de diabetes mellitus y obesidad, y que cursen con datos clínicos de resistencia a la insulina o bien alguno de los componentes del síndrome metabólico (obesidad de predominio abdominal, intolerancia a la glucosa, hipertrigliceridemia, etc.).

¿Cuál es la duración del tratamiento con metformina?

Dado que no hay estudios que evalúen el tratamiento a largo plazo, se recomienda el uso de metformina (con pruebas de función hepática periódicas) hasta lograr una reducción del peso de 5 al 10% y/o la regularidad de los ciclos menstruales, revalorando su necesidad de acuerdo a la respuesta de los diferentes componentes del síndrome metabólico presentes. Los efectos colaterales son a nivel gastrointestinal (distensión abdominal, flatulencia, dolor abdominal y diarrea) y se presentan con una frecuencia de al menos el 40% lo que puede disminuir la adherencia a largo plazo, sin embargo, no se conocen efectos colaterales graves.

SUPRESIÓN HORMONAL

En pacientes adolescentes la supresión hormonal que disminuye los andrógenos ováricos puede restaurar los ciclos menstruales, prevenir la hiperplasia endometrial y mejorar el acné y el hirsutismo.

La combinación de acetato de ciproterona (2 mg) y etinilestradiol (35 µg) ha sido usada ampliamente en los últimos años. Esta progestina tiene un efecto antiandrogénico y antigonadotrófico y disminuye el hirsutismo y el acné. Asociada a metformina logra recuperación de los ciclos menstruales y mejora el hiperinsulinismo y el patrón lipídico.³⁹

Efectos colaterales: aumento de peso en algunas pacientes y riesgo de tromboembolismo.

En los últimos años con el desarrollo de combinaciones anticonceptivas de cuarta generación, la asociación de etinilestradiol (30 µg) con una nueva progestina, la drospirenona (3 mg) ha mostrado no sólo un buen efecto antiandrogénico sino también propiedades antiminerlocorticoides y antigonadotróficas. Esto se traduce en una disminución rápida de los niveles de testosterona, DHEA, aumento en

la producción de SHBG y disminución significativa de LH.⁴⁰⁻⁴² La asociación con metformina es de gran beneficio dado que normaliza los marcadores de inflamación crónica, que no se logra con los anticonceptivos orales, aunque contengan acetato de ciproterona o drospirenona como progestágenos.

Recientemente se ha sugerido que la asociación de metformina con dosis bajas de bloqueadores del receptor de andrógenos, como la flutamida, pudiera ser una estrategia eficaz para atenuar la disadipocitocinemia y reducir el exceso de grasa total y abdominal que acompaña al SOP. Su utilidad y seguridad aún es controversial.^{43,44}

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Modificaciones en el estilo de vida:

El objetivo principal es modificar los hábitos de alimentación, iniciar tratamiento a base de dieta de reducción para perder peso. Se deben hacer los ajustes necesarios de los porcentajes de grasa, proteínas y carbohidratos dependiendo si existen o no las alteraciones en las cifras de lípidos.

Es necesaria la evaluación del sistema musculoesquelético para orientar e instruir a la adolescente sobre el mejor programa de ejercicio aeróbico que podría realizar (caminar, bicicleta, spinning, natación, etc.) con inicio gradual hasta lograr 30-40 minutos, al menos 3 a 5 veces por semana.⁴⁵ Con frecuencia, la presencia de escoliosis o genu valgus, pueden dificultar la realización de cualquier ejercicio, por lo que identificar y corregir problemas ortopédicos mejora la realización y la adherencia al mismo. Por otro lado, igual de importante es disminuir las actividades sedentarias como son; ver la televisión, uso de la computadora y los videojuegos. La participación familiar para que los cambios en el estilo de vida se lleven a cabo a este nivel y no sólo en la paciente, son importantes y favorecerá el éxito de estas medidas no farmacológicas.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Por su efecto sobre la sensibilidad a insulina y el peso corporal, la metformina ha cobrado gran popularidad en el tratamiento del SOP en la adolescencia. Aunque no está aprobado su uso por la Food and Drug Administration para su uso en SOP, existe amplia evidencia en la literatura acerca de su eficacia. Se recomienda iniciar la dosis de manera gradual para minimizar los efectos colaterales y lograr la adherencia al manejo. Las dosis que se han utilizado en adolescentes y han demostrado ser eficaces van desde 500 mg cada 12 horas hasta llegar a 1,500 a 2,000 mg diarios.⁴⁶⁻⁵⁰

TRATAMIENTO DE CONDICIONES ESPECIALES

Tratamiento de la resistencia a la insulina:

Obesidad: muchos de los beneficios adjudicados a la

metformina pueden lograrse con las modificaciones del estilo de vida, las cuales son de primera elección en toda adolescente con SOP.

Amenorrea u oligomenorrea: los antiandrógenos en combinación con estrógenos pueden ser de utilidad para el inicio de los sangrados menstruales en el caso de la amenorrea, o para la regularización de los ciclos en el caso de oligomenorrea. De requerirse anticoncepción, están indicados los ciclos orales combinados, debe elegirse aquel que incluya un progestágeno como el norgestimato, que no deteriora la sensibilidad a la insulina, como el que demuestra propiedades antiandrogénicas como la drospirenona, un derivado de la espironolactona. También la metformina puede ayudar a mejorar la regularidad de los ciclos.

Hirsutismo: la utilidad del uso de metformina y antiandrógenos tipo acetato de ciproterona para el hirsutismo ha sido demostrada en estudios controlados, ya sea en presentación aislada (50-100 mg durante los primeros diez días del ciclo) o combinada con un estrógeno tipo etinilestradiol, en caso de alteraciones menstruales. La espironolactona, por sus propiedades antiandrogénicas, puede indicarse a dosis de 50-200 mg diarios, aunque puede causar irregularidades menstruales, por lo que muchas veces requiere el uso de ciclos combinados. Para lograr el adelgazamiento del vello se requieren las dosis máximas de espironolactona en combinación con anticonceptivos orales. El ciclo de vida propio del vello, obliga a esperar resultados después de 6 meses de iniciado el tratamiento. El empleo de electrólisis y de láser han demostrado su utilidad en el manejo del hirsutismo.

Diabetes mellitus: el efecto benéfico de la metformina en pacientes con diabetes tipo 2 apoya su utilidad en aquellas adolescentes con SOP que cursen con diagnóstico de diabetes tipo 2 y se recomienda que debe mantenerse a largo plazo *ya que su efecto parece mantenerse únicamente durante la administración del fármaco.*

Intolerancia a la glucosa: ya que no existen estudios a largo plazo que demuestren el beneficio del inicio de la metformina en adolescentes con SOP que cursen con intolerancia a la glucosa, sin embargo se ha demostrado en adultos con intolerancia a la glucosa, una reducción en el 34% en la conversión anual a diabetes. El manejo deberá ser con base en la dieta y el ejercicio. Aunque deberá individualizarse cada caso y de acuerdo a la suma de otros componentes de síndrome metabólico que presenten se debe valorar si son candidatas para iniciar manejo con metformina.

Dislipidemia: La dislipidemia asociada con resistencia a la insulina, mejora con el tratamiento no farmacológico: dieta (disminución de la ingesta de carbohidratos simples) y ejercicio, en caso de cursar con niveles de triglicéridos

elevados (> 300 mg/dL). Deberá establecerse el diagnóstico etiológico de la dislipidemia e indicar el manejo con dieta fase I avalada por la Asociación Americana de Pediatría (AAP) y administrar un fibrato o estatina, previa evaluación de las pruebas de función hepática y con seguimiento periódico de transaminasas. En casos extremadamente raros se requerirá del uso combinado de estos dos fármacos, por lo que deberán de monitorizarse estrechamente los niveles de transaminasas y CPK, así como la aparición de dolores musculares.

Hipertensión arterial: una vez que se establece el diagnóstico de hipertensión arterial de acuerdo a la percentila para la edad, deben iniciarse los cambios en el estilo de vida y en caso de obtenerse la pérdida de peso de al menos el 10% continuar con las cifras elevadas de la presión arterial, se valorará la administración de un antihipertensivo inhibidor de la ECA.

CONCLUSIONES

La transición demográfica y epidemiológica que caracteriza a nuestra sociedad ha llevado a una modificación en estilos de vida que favorecen la presencia de sobrepeso y obesidad, con el desarrollo de resistencia a insulina. El SOP puede ser una de las manifestaciones de este síndrome y su diagnóstico y tratamiento desde la adolescencia es un desafío pero debe ser una de las metas a lograr como parte del programa de prevención y tratamiento oportuno del síndrome de resistencia a la insulina en la vida adulta. Para alcanzar una prevención eficaz, todas las adolescentes con SOP deben ser tratadas con modificaciones en los estilos de vida y tener seguimiento a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vicino M, Loizzi V, Scardigno D, Selvaggi L. Polycystic ovary syndrome: from physiopathology to therapy. *Minerva Ginecol* 2006; 58: 55-67.
2. Ehrman DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 1995; 16: 322-353.
3. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18: 774-800.
4. Ibañez L, Potau N, Carrascosa A. Possible genesis of polycystic ovary syndrome in the periadolescent girl. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1998; 5: 19-26.
5. Szilagyi A, Szabo I. Endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Indian J Exp Biol* 2003; 41: 694-700.
6. Ibañez 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 prepu-

- bertal and pubertal girls with a history of premature pubarche. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2283-2288.
7. Sharpless JL. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clinical Diabetes* 2003; 21: 154-161.
 8. Williams CL, Hayman LL, Daniels SR et al. Cardiovascular health in childhood: a statement for health professionals from the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation* 2002; 106: 143-160.
 9. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and β -cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 66-71.
 10. Ibañez L, Jaramillo AM, Ferrer A, 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(9): 2457-2462.
 11. Burke J, Hale D, Hazuda H, Ster M. A quantitative scale of *Acanthosis nigricans*. *Diabetes Care* 1999; 22: 1655-1659.
 12. Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18(5): 813-823.
 13. Revised 2003 consensus on diagnosis criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human Reprod* 2004; 19(1): 45-47.
 14. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
 15. Ibañez L, de Zegher F, Potau N. Anovulation after precocious pubarche: early markers and time course in adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2691-2695.
 16. Avvad CK, Holeuwerger R, Silva VC. Menstrual irregularity in the first postmenarchal years: an early clinical sign of polycystic ovary syndrome in adolescence. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 170-177.
 17. Oppenheimer E, Linder B, DiMartino-Nardi J. Decreased insulin sensitivity in prepubertal girls with premature adrenarche and *Acanthosis nigricans*. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 614-618.
 18. Bauman EE, Rosenfield RI. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *The Endocrinologist* 2000; 12: 333-348.
 19. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 38-44.
 20. Cook S, Meitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 821-827.
 21. Rosenfield RL. Current concepts of polycystic ovary syndrome. *Bailliers Clin Obstet Gynaecol* 1997; 11: 307-333.
 22. Legro SR, Rhonda BL, Driscoll D, Wang SG, Dunaif A. Insulin resistance in the sisters of women with polycystic ovary syndrome: association with hyperandrogenemia rather than menstrual irregularity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87: 2128-2133.
 23. Benítez MR, Peterman ST, Palomino AA y cols. Prevalencia familiar de patologías metabólicas en pacientes con síndrome de ovarios poliúísticos. *Rev Med Chile* 2001; 129: 707-712.
 24. Silfen ME, Denburg MR, Manibo AM et al. Early endocrine, metabolic and sonographic characteristics of polycystic ovary syndrome: comparison between nonobese and obese adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4682-4688.
 25. Sharpless JL. Polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome. *Clinical Diabetes* 2004; 21: 154-161.
 26. Hooff V, Voorhorst F, Kaptein M, Hirasings R, Koppenaal C, Schoemaker J. Predictive value menstrual cycle pattern, body mass index, hormone levels and polycystic ovaries at age 15 years for oligo-amenorrhoea at age 18 years. *Human Reproduction* 2004; 19: 383-392.
 27. Ibañez L, Potau N, Chacon P, Pascual C, Carrascosa A. Hyperinsulinaemia, dyslipaemia and cardiovascular risk in girls with a history of premature pubarche. *Diabetologia* 1998; 41: 1057-1063.
 28. Legro RS, Blanche P, Kraus RM, Lobo RA. Alterations in low-density lipoprotein and high-density lipoprotein subclasses among Hispanic women with polycystic ovary syndrome: influence of insulin and genetic factors. *Fertil Steril* 1999; 72: 990-995.
 29. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: A prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169.
 30. National Center for Health Statistics National Health and Nutrition examination survey. CDC Growth Charts: Body Mass index for Age. United States 2000.
 31. Gómez DR. *Síndrome metabólico en niños y adolescentes. Síndrome de resistencia a la insulina (Síndrome Metabólico)*. En: Cuauhtémoc Vázquez Chávez Ed. 2004: 141-181.
 32. Diabetes in Children Adolescents Work Group of the National Diabetes Education Program. An update on type 2 diabetes in youth from the National Diabetes Education program. *Pediatrics* 2004; 114: 259-263.
 33. Expert Panel on Blood Cholesterol levels in children and adolescents. National Cholesterol Education Program report. *Pediatrics* 1992; 89(suppl): 525-584.
 34. National High Blood Pressure Education Program Working Group on Hypertension Control in Children and Adolescents. 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 Pt 1): 649-658.
 35. Moghetti P, Castello R, Negri C. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 139-146.
 36. Flemmer M, Scott J. Mechanism of action of thiazolidinediones. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 11: 1564-1567.

37. Weiss A, Dziura J, Burgert T, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel C, Allen K, Lopes M, Savoye M, Morrison J, Sherwin R, Caprio S. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med* 2004; 350: 2362-2374.
38. Palmert M, Gordon C, Kartashov A, Legro R, Emans S, Dunaf A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1017-1023.
39. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl or estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical, ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 36-42.
40. Guido M, Romualdi D, Giuliani M. Drospirenone for the treatment of polycystic ovary syndrome: A clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2817-2823.
41. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestagen. *Contraception* 2000; 62: 29.
42. Ibañez L, Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: The key role of metformin at the start and after more than one year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 39-43.
43. Ibañez 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: 1592-1597.
44. Ibañez L, Valls C, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol drospirenone for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4716-4720.
45. Cavill N, Biddle S, Sallis JF. Health enhancing physical activity for young people: statement of the United Kingdom expert consensus conference. *Pediatr Exerc Sci* 2001; 13: 12-25.
46. Attia GR, Rainey WE, Carr BB. Metformin directly inhibit androgen production in human theca cells. *Fertil Steril* 2001; 76: 517-524.
47. Arslanian SA, Lewy V, Danadian K, Saad R. Metformin therapy in obese adolescents with polycystic ovary syndrome and impaired glucose tolerance: amelioration of exaggerated adrenal response to adrenocorticotropin with reduction of insulinemia/insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1555.
48. Costello MF, Eden JA. A systematic review of the reproductive system effects of metformin in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 79: 1-13.
49. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2003; 24: 633-667.
50. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R. Metformin to restore normal menses in oligo-amenorrheic teenage girls with polycystic ovary syndrome. *J Adolesc Health* 2001; 29: 160-161.