

HIPERANDROGENISMO

L Ibáñez⁽¹⁾, MV Marcos⁽²⁾

⁽¹⁾Sección de Endocrinología, Hospital Sant Joan de Déu. Universidad de Barcelona. CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

⁽²⁾Unidad de Endocrinología, Hospital de Terrassa. CIBERDEM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

Ibáñez L, Marcos MV. Hiperandrogenismo. *Protoc diagn ter pediatr.* 2011;1:76-86

HIPERANDROGENISMO EN LA INFANCIA: PUBARQUIA PRECOZ

Se define como la aparición de vello pubiano antes de los ocho años en la niña y antes de los nueve años en el niño, con cierta frecuencia se acompaña de un aumento del olor corporal de tipo adulto, y/o de vello axilar. No se detectan otros signos de pubertad ni virilización.

Considerada tradicionalmente una entidad benigna, en la actualidad se le presta mayor atención, ya que puede tratarse de un precursor del hiperandrogenismo ovárico funcional en la adolescencia y de un marcador del síndrome metabólico del adulto. La incidencia de la pubarquia precoz (PP) secundaria a una adrenarquia es diez veces mayor en niñas que en niños.

Fisiopatología

El adelanto en la aparición del vello pubiano y/o axilar de forma aislada sin otros signos de pubertad fue descrito por Wilkins en el año 1941 con el término “pubarquia prematura”; posteriormente, otros autores sugieren que la glándula suprarrenal es la responsable y la denominan “adrenarquia prematura”. Desde entonces, usamos los dos términos como sinónimos cuando no lo son, ya que puede existir

una adrenarquia prematura que no se acompaña de vello pubiano y/o axilar.

Atribuida a una maduración precoz y exagerada de la zona *reticularis* de la corteza suprarrenal en la cual se producen los andrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA), androstendiona (A) y testosterona (T). Estos se encuentran moderadamente elevados en relación a la edad cronológica, pero son adecuados al estadio de Tanner en cuanto al grado de vello pubiano. En la mitad de los pacientes, el desarrollo prematuro de vello pubiano se acompaña de niveles circulantes de andrógenos normales y en tales pacientes se considera que existe una exagerada sensibilidad periférica a dichas hormonas.

Las causas que producen tal adelanto en una función fisiológica (adrenarquia) no se conocen, se señala la existencia de un factor liberador específico de los andrógenos suprarrenales no dependiente de la ACTH, que no ha sido confirmado. Otro mecanismo es la reducción de actividad del enzima 3-β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa o bien un aumento de la actividad enzimática de 17-20-lyasa y 17-hidroxi-lyasa, como ocurre en la adrenarquia fisiológica.

El estado de nutrición tanto prenatal como postnatal puede ser un factor regulador de la adrenarquia. Se ha demostrado que los niños

que nacen con bajo peso y tienen una exagerada recuperación postnatal tienen mayores niveles circulantes de andrógenos suprarrenales.

Los mecanismos fisiopatológicos de esta asociación parecen residir en la fosforilación en serinas del citocromo P450c17, que aumenta la síntesis de andrógenos tanto en la gónada como en la suprarrenal y, de forma simultánea, dicha fosforilación en serinas actuando sobre la cadena beta del receptor de la insulina sería responsable de la aparición de resistencia a la insulina y todas sus consecuencias metabólicas.

Por lo tanto, es posible pensar que una sola quinasa, capaz de hiperfosforilar el receptor de la insulina y el P450c17, sea el mecanismo común que justifique el hiperandrogenismo y la existencia de resistencia a la insulina.

La expresión fenotípica de estos mecanismos fisiopatológicos se adapta a la edad del sujeto, siendo la primera manifestación una reducción del crecimiento fetal, seguida de hiperinsulinismo, dislipemia y PP en la primera infancia, para continuar con un cuadro de hiperandrogenismo ovárico en fase puberal. La hiperinsulinemia basal, marcador precoz de resistencia a la insulina, se puede asociar a intolerancia a los hidratos de carbono y posteriormente al desarrollo de una diabetes tipo 2 y de otros componentes del síndrome metabólico del adulto.

En series numerosas de pacientes con PP (tanto en niñas como en niños) se ha detectado que un 5% de los pacientes presentan formas tardías de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) por deficiencia de 21-hidroxilada, un

11% eran heterocigotos compuestos para la 21-hidroxilasa y el resto (76%) se diagnosticaron de PP aislada idiopática.

La frecuencia de formas tardías de HSC en la PP aislada varían ampliamente en función de las poblaciones estudiadas. En la actualidad se considera una patología heterogénea con múltiples posibles causas que se van aclarando a medida que progresan los estudios moleculares.

Clínica

La PP es la causa más frecuente de hiperandrogenismo en el periodo prepuberal. En la niña, el vello pubiano se localiza en los labios mayores y raramente se extiende al pubis, por lo cual en ocasiones es difícil su detección, y es largo, grueso y rugoso. En niños aparece sobre el escroto. Progresan lentamente, pero no hay regresión.

En ocasiones se acompaña de aumento del olor corporal, seborrea cutánea y acné leve. No hay desarrollo mamario y en niños el volumen testicular es prepuberal.

Los niños con PP son más altos y fuertes durante la infancia que sus compañeros. La velocidad de crecimiento y la maduración ósea están moderadamente avanzadas en concordancia con la edad estatural.

En la mayoría de los casos se detectan niveles circulantes de andrógenos en los límites de la adrenarquia normal. La DHEAS supera los 40 µg/dl, lo cual se considera alto para la edad, pero adecuado al estadio de vello pubiano. En algunas niñas con PP se detectan otros andrógenos ligeramente elevados (androstendiona

y testosterona) y en tales ocasiones hablamos de la presencia de una adrenarquia exagerada.

La adrenarquia exagerada es la manifestación precoz de una disregulación de la actividad del citocromo P450c17, que interviene en la esteroidogénesis suprarrenal, y está asociada con el incremento del riesgo de desarrollar un hiperandrogenismo suprarrenal persistente y secundariamente un exceso de andrógenos de origen ovárico.

En niñas, se ha detectado un incremento de los niveles circulantes de IGF1 en la fase prepuberal que persiste durante la pubertad.

Evolución puberal

La niñas con PP inician la pubertad en los límites habituales de la población de referencia. La progresión es adecuada y la talla final se encuentra en la zona diana. Cuando la PP se acompaña de bajo peso al nacimiento, la pubertad se inicia antes, progresa de forma más rápida y la menarquia se adelanta 8-10 meses. La talla final se reduce como media unos 6,5 cm, en comparación con las niñas que tienen una PP y peso al nacimiento dentro de los límites normales. Dicha aceleración se ha atribuido al estado de hiperinsulinemia presente en las niñas con PP y al retraso de crecimiento durante la vida fetal.

Evolución postpuberal

El seguimiento de las niñas con PP ha demostrado una incidencia elevada de hiperandrogenismo ovárico funcional (HOF) después de un periodo silente de unos tres años postmenarquia, que se acompaña de un mayor número de ciclos anovulatorios, mayor cantidad de masa grasa central y dislipemia.

Las múltiples alteraciones endocrino-metabólicas en fase postpuberal se citan a continuación en el tema “Hiperandrogenismo de la adolescente o Hirsutismo”.

La incidencia de HOF en la población general es de un 0,3% y en las chicas con PP asciende a un 45%, especialmente si presentan un bajo peso al nacimiento y una rápida recuperación de peso en la primera infancia. En estas circunstancias, es conveniente establecer un seguimiento clínico y un pronóstico lo más preciso posible.

La PP aislada en varones no se asocia a trastornos endocrinometabólicos ni a bajo peso al nacimiento, por lo cual se debe considerar una variante normal del desarrollo.

Laboratorio

La DHEAS de origen casi exclusivamente suprarrenal es el parámetro más sensible para valorar la activación suprarrenal. Los niveles de DHEAS son superiores a los valores que corresponden a la edad cronológica, pero son adecuados al estadio de desarrollo del vello pubiano. Valores superiores a 40 µg/dl son habituales. En pocas ocasiones se encuentran elevados otros andrógenos (A y T).

Diagnóstico

El diagnóstico de PP se basa en descartar la presencia de una pubertad precoz progresiva o una forma tardía de hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).

En cuanto a la pubertad precoz, es preciso que se acompañe de otros signos de pubertad (desarrollo mamario, aumento del volumen

testicular, etc.). Es importante señalar que la aparición de vello pubiano puede ser la primera manifestación de pubertad.

Con respecto a las formas tardías de HSC (especialmente por deficiencia de 21 hidroxilasa y en menor proporción por deficiencia de 3- β -deshidrogenasa), se recomienda la práctica de un test de ACTH clínicamente si se demuestra una marcada aceleración de la maduración ósea y de la velocidad de crecimiento, y analíticamente (en la situación más habitual por deficiencia de 21-hidroxilasa) si los niveles de 17-OH-progesterona basal, en periodo prepupal superan los 100 ng/dl (3 nmol/l) y en fase postpuberal superan los 200 ng/dl (6 nmol/l).

La determinación de los metabolitos previos al bloqueo enzimático tras la estimulación con ACTH establecerán el diagnóstico, que es preciso confirmar por biología molecular.

Situaciones de hiperandrogenismo clínico de rápida progresión con otros signos de virilización obligan a descartar procesos tumorales productores de andrógenos.

Conclusiones

1. La PP es el cuadro de hiperandrogenismo más frecuente en la infancia.
2. Puede ocultar patología congénita, formas tardías de HSC.
3. La existencia de bajo peso al nacimiento se utiliza como marcador de progresión hacia un cuadro de Hiperandrogenismo ovárico funcional en la adolescencia.

HIPERANDROGENISMO EN LA ADOLESCENCIA: HIRSUTISMO

El **hirsutismo** es el exceso de crecimiento de vello corporal en la mujer en zonas androgénicas. En general, se debe a una hiperproducción de andrógenos o a una mayor sensibilidad cutánea a los andrógenos. La **hipertricosis** es el aumento de pelo corporal en zonas donde ya existe normalmente en la mujer; habitualmente, no se debe a un exceso de andrógenos, sino que depende de factores raciales y familiares.

La causa más frecuente de hirsutismo en adolescentes es el hiperandrogenismo ovárico o **síndrome del ovario poliquístico (SOP)**, y suele asociarse a trastornos menstruales que típicamente se inician entre dos y tres años después de la menarquia.

Síndrome del ovario poliquístico

Definición y fisiopatología

El SOP es una entidad con gran heterogeneidad clínica y biológica, y existe gran controversia en cuanto a sus criterios diagnósticos. Actualmente, hay tres definiciones en uso. La primera de ellas [National Institutes of Health (NIH), 1990] requiere para el diagnóstico la existencia de hiperandrogenismo y de anovulación crónica, con exclusión de otras entidades. En la reunión de consenso de Rotterdam (2003) se consideraron necesarios para el diagnóstico dos de los tres criterios siguientes: 1) hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico; 2) oligoovulación o anovulación crónica, y 3) ovarios poliquísticos en la ecografía. En la última definición, basada en la revisión de todas las anteriores (Androgen Excess & PCOS

Society, 2009) se considera esencial la inclusión del hiperandrogenismo como criterio diagnóstico. En adolescentes, no existe una definición validada de SOP. En nuestra opinión, los criterios del NIH –que no tienen en cuenta la imagen ecográfica de ovarios poliquísticos– son los más adecuados para definir la entidad en este grupo de edad.

El SOP se acompaña con frecuencia, aun en ausencia de obesidad, de hiperinsulinismo y de resistencia a la insulina. Estas alteraciones suelen asociarse a un perfil lipídico aterogénico –con aumento de las concentraciones de colesterol-LDL y triglicéridos y disminución de colesterol-HDL–, a alteraciones de los marcadores de inflamación –incremento del cociente neutrófilos/linfocitos, a niveles elevados de interleucina-6 (IL-6) y de proteína C reactiva ultrasensible, a concentraciones bajas de adiponectina (una adipocina con acción antidiabética)– y a un aumento de los depósitos de grasa abdominal visceral.

El SOP es un estado **proinflamatorio, prediabético tipo 2 y preenfermedad cardiovascular**, y por tanto podría considerarse parte del denominado síndrome metabólico o síndrome X. 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 hiperinsulinismo e insulinoresistencia, y es aún más elevado si existe obesidad.

El SOP parece tener una base genética poligénica; la modulación por factores ambientales y de estilo de vida explica la gran heterogeneidad de su expresividad clínica. Recientemente, se ha propuesto que la resis-

tencia a la insulina, el aumento de depósitos de grasa visceral y la alteración del patrón de adipocinas podrían deberse a una incapacidad del tejido adiposo subcutáneo para expandirse y acomodar un exceso de lípidos en caso de aporte calórico excesivo. Esta “lipotoxicidad” podría ocurrir tanto en pacientes obesas como en pacientes con normopeso y antecedentes de bajo peso al nacer para la edad gestacional que hubieran realizado una recuperación rápida de peso postnatal.

Grupos de Riesgo para el desarrollo de SOP

Entre las entidades de riesgo para el desarrollo de SOP hay que señalar: 1) la obesidad de inicio precoz asociada a resistencia a la insulina; 2) el bajo peso al nacer asociado a una recuperación postnatal rápida y exagerada de peso y al desarrollo de PP (aparición de vello pubiano antes de los ocho años), y/o pubertad adelantada e hiperinsulinismo; 3) la prolongación del periodo de anovulación fisiológica más allá de dos años postmenarquia, y 4) la hiperplasia suprarrenal congénita y otros trastornos virilizantes.

Las pacientes con PP y antecedentes de bajo peso al nacer presentan hiperinsulinismo, dislipemia y alteración de los marcadores de inflamación ya en el momento del diagnóstico de la entidad. Estas adolescentes presentan con frecuencia una pubertad adelantada rápidamente evolutiva con menarquia temprana, talla final por debajo de la talla diana e hiperandrogenismo ovárico subclínico en los primeros meses postmenarquia, que evoluciona a SOP clínico en un porcentaje significativo de casos en el plazo de dos a tres años.

Presentación clínica del SOP

La **combinación** de hirsutismo moderado de progresión lenta, asociado a irregularidades menstruales, acné, acantosis *nigricans* (áreas de pigmentación cutánea en cuello y axilas), obesidad y/o exceso de adiposidad central es la forma de presentación clínica más común del SOP.

En el **examen físico** se constatará la existencia y el grado de hirsutismo, de acuerdo con la escala de Ferriman y Gallwey. Una puntuación superior a 8 es diagnóstica de hirsutismo, pero en el SOP dicha puntuación suele estar alrededor de 12-15; una puntuación superior a 30 es sospechosa de tumor productor de andrógenos (o de administración de derivados androgénicos), y suele acompañarse de otros signos de virilización, como clitoromegalia, alopecia y aumento de la

masa muscular. Un cociente cintura cadera elevado ($\geq 0,8$) sugiere la existencia de un exceso de adiposidad central; la presencia de acantosis *nigricans* se asocia a resistencia a la insulina.

Protocolo diagnóstico y diagnóstico diferencial del SOP (figura 1)

La analítica inicial incluye la determinación de las concentraciones séricas de 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) en la fase folicular del ciclo menstrual o después de al menos dos meses de amenorrea, y del índice de andrógenos libre (IAL), equivalente a la testosterona libre, a partir de las concentraciones de testosterona total y de la proteína transportadora de las hormonas sexuales (*sex hormone-binding globulin* [SHBG]) utilizando la fórmula siguiente:

Figura 1. Evaluación inicial y diagnóstico diferencial del hirsutismo.

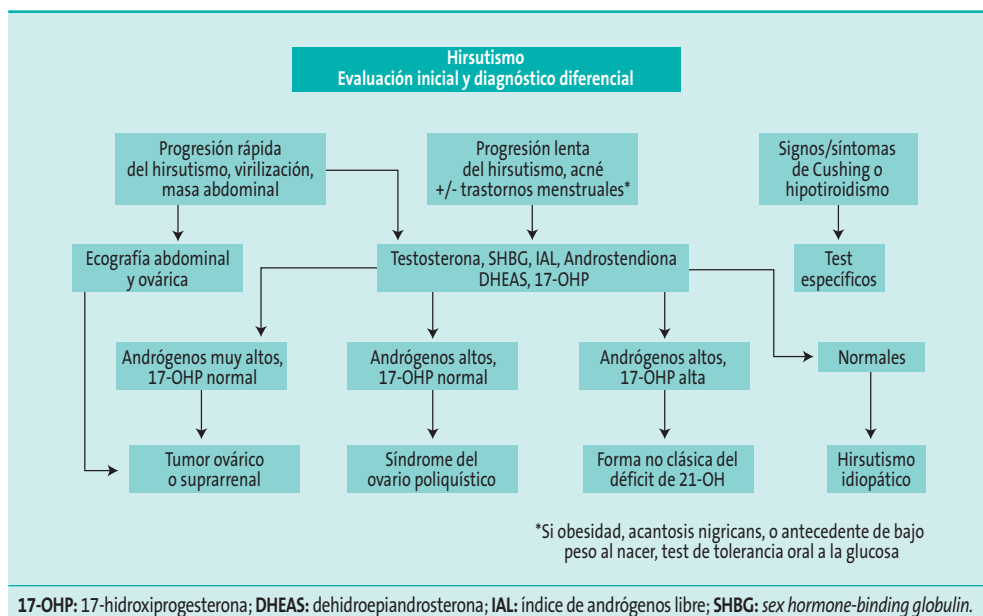


Tabla 1. Test utilizados en el diagnóstico diferencial del hiperandrogenismo.

Nombre	Determinaciones	Parámetros	Valoración
ACTH (Synactén) 0,25 mg EV 1 dosis	Basal y 60 min	17-OHP, cortisol	17-OHP > 1000 ng/dl* 17-OHP > 368 ng/dl**
Acetato de leuprorelina (Procrin) 500 µg SC 1 dosis	Basal, 3 h y 24 h	LH, FSH, 17-OHP, estradiol	Hiperrespuesta***: 17-OHP > 160 ng/dl
Test de tolerancia oral a la glucosa (1,75 g/kg, máx. 75 g)	Basal, 30, 60, 120 min	Glucosa, insulina	Hiperinsulinismo: pico de insulina > 150 mU/l

*Sospecha de forma no clásica de hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa. El diagnóstico definitivo requiere confirmación molecular.

**Valores superiores al promedio + 2 desviaciones estándar (DS) de los valores en controles; hiperrespuesta suprarrenal o hiperandrogenismo suprarrenal funcional.

***Valores superiores al promedio + 2 DS de los valores en controles; sugestivos de hiperandrogenismo ovárico funcional.

17-OHP: 17-hidroxiprogesterona; ACTH: hormona adrenocorticotropa; FSH: hormona folículo-estimulante; LH: hormona luteo-estimulante.

IAL = testosterona total (nmol/l x 100/SHBG (nmol/l))

Un IAL normal (≤ 5) sugiere **hirsutismo idiopático**. 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 un **tumor productor de andrógenos**. Un IAL moderadamente elevado es sugestivo de **SOP**; en estas adolescentes, es aconsejable medir las concentraciones basales de glucosa e insulina, y el perfil lipídico.

Esta indicado realizar un **test de ACTH** cuando las cifras basales de 17-OHP en fase folicular son > 200 ng/dl. Cifras de 17-OHP post-ACTH > 1000 ng/dl obligan a descartar la existencia de una hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa mediante estudio genético. Los valores de 17-OHP post-ACTH entre 1000 y 1500 ng/dl suelen corresponder a heterocigotos, mientras que los homocigotos suelen presentar concentraciones de 17-OHP post-ACTH > 1500 ng/dl. La prevalencia de este defecto enzimático no es superior al 3%.

El **test de estimulación con agonistas de GnRH** (acetato de leuprorelina, 500 mg SC) es de interés para constatar la existencia de SOP. La determinación de la 17-OHP ovárica basal y a las 24 horas de administrar el agonista permite determinar la respuesta gonada (**tabla 1**); en los casos de SOP, las gonadotropinas hipofisarias (LH y FSH) se encuentran significativamente elevadas a las tres horas de administrar el agonista.

El **test de tolerancia oral a la glucosa** (TTOG) está indicado en las pacientes con riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa; por ejemplo, las pacientes obesas y aquellas con bajo peso al nacer seguido de una recuperación exagerada de peso. La presencia de **ovarios poliquísticos ecográficos** no es necesaria para el diagnóstico de SOP, por lo que no se recomienda realizar una ecografía de manera sistemática. Los estudios de imagen como la **tomografía computarizada** o la **resonancia magnética** pueden ser necesarios en caso de sospecha tumoral.

Otras entidades como el síndrome de Cushing y el hipotiroidismo presentan habitualmente

signos y síntomas específicos que orientarán al diagnóstico.

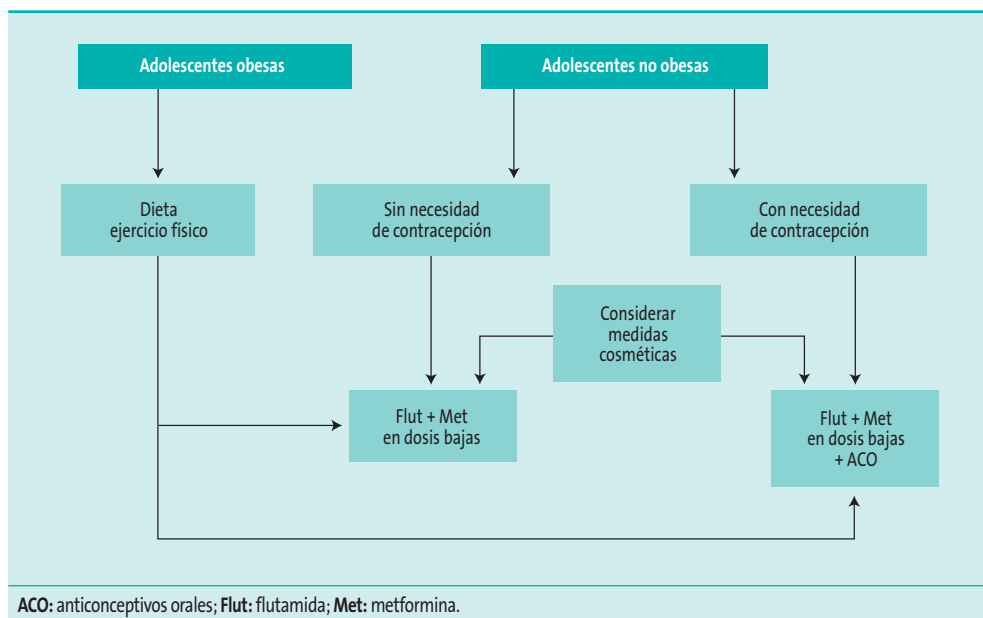
Tratamiento del SOP (figura 2)

En adolescentes con sobrepeso u obesidad, la **dieta** y el **ejercicio físico** constituyen los pilares fundamentales del tratamiento, tanto para normalizar la ciclicidad menstrual como para evitar complicaciones a largo plazo como la diabetes tipo 2.

Las **medidas cosméticas** para eliminar el vello, como la depilación eléctrica o el láser, están indicadas en el hirsutismo idiopático, y pueden ser de utilidad en las fases iniciales del tratamiento en el SOP con hirsutismo moderado o severo, 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. Los anticonceptivos orales (ACO) mejoran la sintomatología y regularizan los ciclos menstruales, pero administrados en monoterapia agravan la resistencia a la insulina y la adiposidad corporal, e incrementan el riesgo cardiovascular. 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 no solo normaliza la hipersecreción de andrógenos y los síntomas clínicos, incluida la frecuencia ovulatoria, sino que también mejora el estado metabólico, la composición corporal y los marcadores de riesgo que acompañan al hiperandrogenismo

Figura 2. Tratamiento del síndrome del ovario poliquístico en la adolescencia.

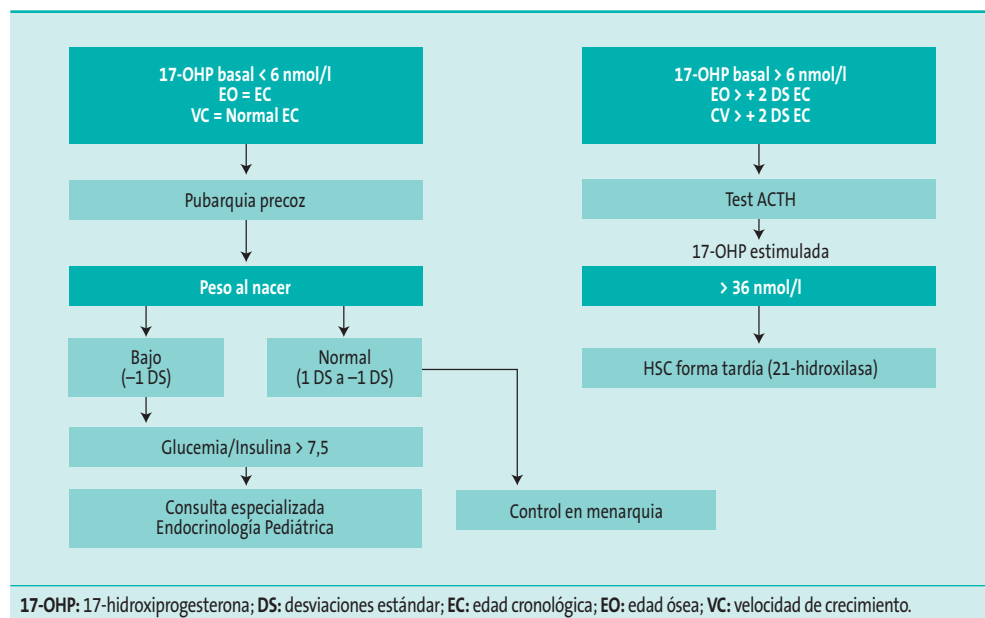


ovárico, por ejemplo los parámetros de inflamación (IL-6, neutrofilia relativa, y proteína C reactiva ultrasensible), aumentando los niveles de adiponectina. La mejoría del hiperinsulinismo podría mediar estas modificaciones y, por tanto, disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes tipo 2. La flutamida es un bloqueante del receptor de andrógenos que carece de actividad progestágena, estrogénica, corticoidea o antigona-dotrópica. Durante mucho tiempo, se ha considerado que la flutamida podía ser hepatotóxica. Existen datos que confirman que esta potencial hepatotoxicidad es dosis-dependiente, y no idiosincrásica. En dosis de 125 mg/día o inferiores, no se ha reportado ni un solo caso de aumento de las transaminasas en series que incluían a más de 900 pacientes en tratamientos de hasta seis años de duración.

Recientemente, se ha reportado que la adición de dosis bajas de pioglitazona (un agonista PPARg) al tratamiento combinado con metformina y flutamida consigue normalizar aún más los parámetros endocrinometabólicos, 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 cardiovascular. La adición de un ACO que contenga drospirenona al tratamiento combinado con flutamida y metformina en el caso de que exista riesgo de embarazo no modifica los efectos beneficiosos de la terapéutica combinada sobre los marcadores de riesgo cardiovascular.

Se recomienda una duración mínima del tratamiento de dos años. Sin embargo, el periodo de remisión obtenido al suspender el tratamiento es muy variable y se precisa mayor nú-

Figura 3. Algoritmo de la pubarquia precoz aislada.



mero de estudios prospectivos para llegar a un consenso. Las recomendaciones terapéuticas se resumen en la **figura 3**.

El tratamiento preventivo con metformina en pacientes de riesgo para el desarrollo de SOP es efectivo si se inicia antes de la pubertad, por lo que el periodo peripuberal podría constituir una ventana adecuada de intervención en estas pacientes.

Consideraciones finales

- El SOP es la causa más frecuente de hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia.
- 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 encuentran la obesidad y el

bajo peso al nacer seguido de una recuperación rápida y exagerada de peso, especialmente si se asocia a PP y a pubertad adelantada rápidamente evolutiva.

- Las pacientes con hiperandrogenismo ovárico tienen mayor riesgo de desarrollar precozmente diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular.
- El tratamiento combinado con flutamida y metformina en dosis bajas mejora el perfil endocrino-metabólico y los factores de riesgo cardiovascular, por lo que puede evitar o retardar las complicaciones a largo plazo. El tratamiento con anticonceptivos orales en monoterapia incrementa la resistencia a la insulina.
- El tratamiento preventivo con metformina parece ser efectivo si se inicia antes de la pubertad, por lo que el periodo peripuberal podría constituir una ventana adecuada de intervención en estas pacientes.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Bréart G, Brauner R et al. Precocious Pubarche: distinguishing late onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;94:2835-40.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91:456-88.
- de Zegher F, Ibáñez L. Low-dose flutamide for hirsutism: into the limelight, at last. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; [Epub ahead of print].
- de Zegher F, López-Bermejo A, Ibáñez L. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20:418-23.
- Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1961;21:1440-7.
- Ghizzoni L, Gasco V. Premature Pubarche. *Horm Res Paediatr.* 2010;73:420-2.

- Goodarzi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. *Semin Reprod Med.* 2008;26:5-13.
- 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.
- Ibáñez L, Díaz R, López-Bermejo A, Marcos MV. Clinical spectrum of premature pubarche: Links to metabolic syndrome and ovarian hyperandrogenism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009; 10:63-76.
- 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.
- 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.
- Ibáñez L, Marcos MV, Díaz R. Hirsutismo y trastornos menstruales en la adolescencia. *An de Pediatr Contin;* 7:144-51.
- 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, Mar 31 [Epub ahead of print].
- 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; April 6 [Epub ahead of print].
- Potau N, Ibáñez L, Sánchez-Ufarte C, Riqué S, de Zheger F. Pronounced adrenarche and precocious pubarche in boys. *Horm Res.* 1999;51:38-41.