

Λειτουργικές διαταραχές κύκλου

στην εφηβεία

Β.Ε. ΓΚΡΕΚΑ-ΣΠΗΛΙΩΤΗ

09

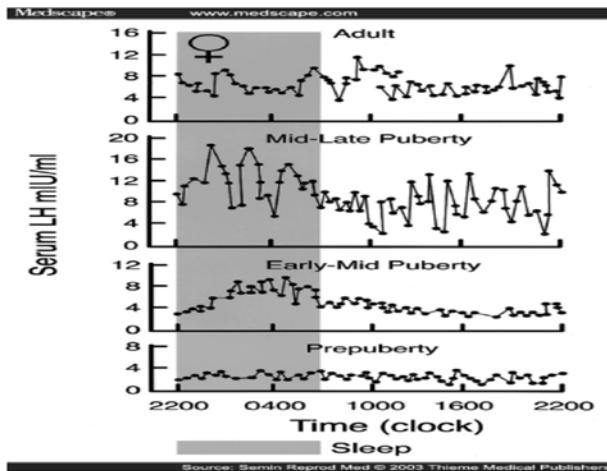
*Αναπλ. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Ενδοκρινολογίας,
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών*

Οι λειτουργικές διαταραχές του κύκλου στην εφηβεία οφείλονται σε πολλά αίτια. Η ομαλή ήβη και η φυσιολογική ωρίμανση του άξονα υποθάλαμο-υπόφυσης-ωοθηκών είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την έμμηνο ρύση και η απόκλιση από την φυσιολογική πορεία τους μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στον κύκλο όπως την αριαομηνόρροια, την αμηνόρροια και την δυσλειτουργική αιμορραγία. Άλλοι παράγοντες που παίζουν ρόλο στις διαταραχές της εμμήνου ρύσεως είναι οι εξής: (1) το ψυχολογικό «στρές» (άγχος, Anorexia Nervosa) (2) η υπερβολική άσκηση (3) το σύνδρομο Turners (45XO/45XX), (4) ο υπογοναδοτροπικός και ο υπεργοναδοτροπικός υπογοναδισμός, (5) η παχυσαρκία και η αντίσταση στην ινσουλίνη, (6) η υπερανδρογοναιμία [πρώιμη αδρεναρχή, σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS)], (7) οι διάφορες μορφές της συγγενή υπερπλασίας των επινεφριδίων (όψιμες μορφές ανεπαρκείας 21 υδροξυλάσης και 3β-υδροξυστεροειδή αφυδρογονάσης, ανεπάρκεια 11β-υδροξυλάσης και 17α-υδροξυλάσης) (8) διαταραχές της αυξητικής ορμόνης (GH), (9) διαταραχές της θυρεοειδικής λειτουργίας και σπάνια (10) η υπερπρολακτιναιμία από προλακτίνωμα ή (11) διαταραχή πήξεως του αίματος (von Willebrand, έλλειψη Παράγοντα XI κλπ).

I. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΜΜΗΝΑΡΧΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

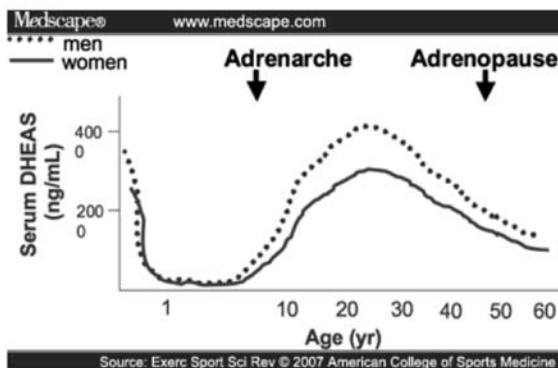
Στον άνθρωπο ο εκλυτικός παράγοντας των γοναδοτροπινών (GnRH) εκκρίνεται κατά την εμβρυική ζωή και προκαλεί την έκκριση των γοναδοτροπινών, LH και FSH, που επιδρούν στις ωοθήκες. Ο GnRH εκκρίνεται σε ώσεις κάθε 60-90 λεπτά, με μεγάλες αυξομειώσεις κατά την εμβρυική και νεογνική ηλικία σε παρόμοια επίπεδα με τον ενήλικα (Knobil, E. Proc Natl Acad Sci, Dec. 84(23): 8745-9, 1987). Κατά την βρεφική ηλικία όμως, (μετά από την ηλικία των 6-9 μηνών), καταστέλλονται οι μεγάλες αυξομειώσεις του GnRH (και των γοναδοτροπινών) αλλά εξακολουθεί να εκκρίνεται σε ώσεις κάθε 60-90 λεπτά (όπως και οι γοναδοτροπίνες) σε χαμηλά επίπεδα μέχρι την εφηβεία (Grumbach, MM, Control of the onset of Puberty, 1990). Στην καταστολή του GnRH και της ρύθμισης του χρόνου έναρξης της ήβης παίζουν ρόλο τα εξής: (1)

το νευροπεπτίδιο Υ (NPY), (2) το GABA και (3) το γλουταμινικό οξύ (Plant, TM, Phys. Behav., 77: 717-722, 2002). Κατά την αρχή της ήβης αίρεται η επίδραση του NPY στους νευρώνες του GnRH και αρχίζει η έκκριση της LH κατά τον ύπνο. Όσο προχωρεί η ήβη, η έκκριση της LH αυξάνεται και συνεχίζει κατά την διάρκεια ολόκληρου του 24ωρου. Στο τέλος της ήβης και κατά την ενήλικη ζωή τα επίπεδα της LH έχουν αυξομειώσεις αλλά σε χαμηλότερα επίπεδα από ότι στην αρχή της ήβης (Εικόνα 1).



Εικόνα 1. Η έκκριση της LH πριν την ήβη και κατά την διάρκεια της εφηβείας

Φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην άρση της καταστολής της έκκρισης του GnRH και τα ανδρογόνα (προπαντός η DHEAS) από τα επινεφρίδια κατά την αδρεναρχή (Εικόνα 2).

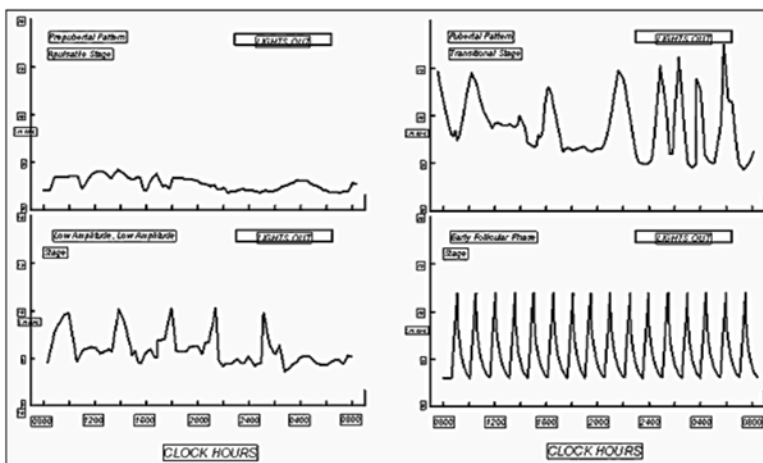


Εικόνα 2. Αύξηση της DHEAS κατά την αδρεναρχή.

Σημαντικό ρόλο παίζει και η λεπτή στην έναρξη της ήβης. Η λεπτή, μία ανορεξιογόνο ουσία από τα λιποκύτταρα, αυξάνεται αμέσως πριν την έναρξη της ήβης στα κορίτσια και «επιτρέπει» την έναρξη της ήβης. Όταν το βάρος και η «λιπώδης μάζα» του κοριτσιού είναι «επαρκής» τότε φαίνεται η λεπτή καταστέλλει το NPY «επιτρέποντας» τον GnRH να αρχίσει να εκκρίνεται σε μεγαλύτερες ποσότητες.

Άλλη μία ορμόνη που συνομιλεί («crosstalk») με τον GnRH είναι η αυξητική ορμόνη. Κατά την διάρκεια της εφηβείας η GH αυξάνεται ανάλογα με το Tanner στάδιο της ήβης. Η μεγαλύτερη έκκριση της GH είναι στο Tanner στάδιο IV, όταν αρχίζει η έμμηνος ρύση. Υποδοχείς των οιστρογόνων και των ανδρογόνων που εντοπίζονται στον υποθάλαμο επιδρούν στον ρυθμιστικό άξονα του εκλυτικού παράγοντα της GH (GHRH), προπαντός στην οδό της ντοπαμίνης, επηρεάζοντας την έκκριση της και συνεπώς και την έκκριση της GH.

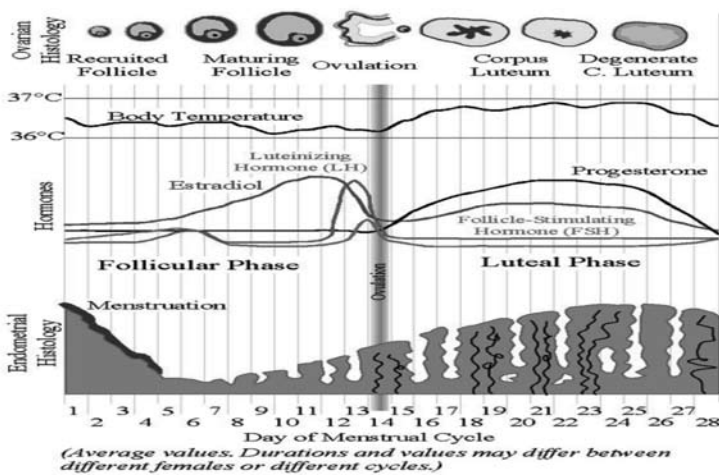
Στην αρχή της έμμηνος ρύση, κατά το Tanner στάδιο IV όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, σε πολλά φυσιολογικά κορίτσια δεν εκκρίνεται η LH κατά όλη την διάρκεια του 24ώρου για 1-2 χρόνια και πιο σπάνια μέχρι και 3 χρόνια μετά την εμμηναρχή (1) (Εικόνα 4).



Εικόνα 3. Έκκριση της LH κατά την διάρκεια της ήβης στο κορίτσι, κατά την εμμηναρχή και κατά την αρχή των κύκλων με ωορρηξία

Είναι σημαντικό αυτό γιατί όταν αρχίζει η σταθερή έκκριση της LH σε καθημερινή βάση τότε μόνο σταθεροποιείται ο κύκλος και ξεκινάει ο μηχανισμός υπεύθυνος για την ωορρηξία. Η εγκατάσταση του σταθερού κύκλου αντικατοπτρίζει την πλήρη ωρίμανση ολόκληρου του άξονα υποθάλαμο-υπόφυσης-ωοθηκών και το τελικό στάδιο της ανάπτυξης των ωοθηκών. Η έμμηνος ρύση είναι μια διαδικασία ωρίμανσης του ωοθυλακίου, της ωορρηξίας του επικρατούντος ωοθυλακίου και

της δημιουργίας του ωχρού σωματίου. Η επιστράτευση του επικρατούντος ωοθυλακίου πραγματοποιείται κατά τις πρώτες 4 ημέρες του κύκλου όπως ανεβαίνουν οι συγκεντρώσεις της FSH σε επακόλουθο της ελάττωσης των συγκεντρώσεων της οιστραδιόλης και της προγεστερόνης. Όταν ανεβαίνουν οι συγκεντρώσεις της οιστραδιόλης ελαττώνεται η FSH και η περαιτέρω ωρίμανση των άλλων ωοθυλακίων. Στην μέση του κύκλου (συνήθως στην 13η-15η ημέρα) γίνεται η ωορρηξία του επικρατούντος ωοθυλακίου. Η ωορρηξία προηγείται από μία δραματική αύξηση της οιστραδιόλης που προκαλεί την απότομη αύξηση της LH (« LH surge») (Εικόνα 3). Μετά την ωορρηξία, δημιουργείται το ωχρο σωματίο και εκκρίνεται η προγεστερόνη. Σε ορισμένες περιπτώσεις κοριτσιών με το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, (όπως θα εξηγηθεί στο κεφάλαιο του PCOS), λείπει η απότομη αύξηση της LH επειδή η συγκεντρώσεις της LH είναι συνεχώς ανεβασμένες, γεγονός το οποίο αποδιοργανώνει την διαδικασία της ωορρηξίας προκαλώντας σοβαρές διαταραχές του κύκλου



Εικόνα 4. Η μέγιστη έκκριση («surge») της οιστραδιόλης και της LH κατά την ωορρηξία μαζί με τις αλλαγές στο ενδομήτριο (1).

II. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Στα φυσιολογικά εφηβικά κορίτσια η ωρίμανση του άξονα υποθάλαμο-υπόφυσης-ωοθηκών και η επαρκής ωρίμανση των ωοθυλακίων μαζί με την ωορρηξία πολλές φορές αργεί για 1-3 χρόνια προκαλώντας αραιομηνόρροια και δυσλειτουργικές αιμορραγίες. Όταν αργεί η εμμηναρχή τότε αργεί και η εγκατάσταση της ωορρηξίας και είναι πιο συχνές οι διαταραχές του κύκλου.

Η εφηβική αραιομηνόρροια και η ήπια δυσλειτουργική αιμορραγία στα πρώτα

1-2 χρόνια μετά την εμμηναρχή συνήθως δεν απαιτούν θεραπεία επειδή είναι παραλλαγές της φυσιολογικής εφηβικής ωρίμανσης του άξονα. Πριν γίνει διάγνωση όμως απαιτούνται πρώτα να γίνουν τα εξής: (1) να μην παραλειφθεί ένα λεπτομερές ιστορικό διατροφικής διαταραχής (νευρική ανορεξία), έντονου άγχος, υπερβολικής άσκησης ή χρόνιου ενδοκρινολογικού νοσήματος (διαταραχές θυρεοειδικής λειτουργίας, σύνδρομο Cushing κλπ), (2) να αποκλειστεί η εγκυμοσύνη, (3) να αποκλειστούν διαταραχές πήξης του αίματος και (4) να γίνει γυναικολογική εξέταση σε έφηβο που έχει σεξουαλική δραστηριότητα.

Η αιτία της δυσλειτουργικής αιμορραγίας στην εφηβεία είναι κατά 90% η ανωορρηξία. Επίσης, ορισμένες φορές κατά την εφηβεία μπορεί να υπάρχει ωορρηξία, αλλά να υπάρχει ελαττωματικό ωχρό σωματίο που δεν παράγει τις απαιτούμενες ποσότητες προγεστερόνης. Και στις 2 περιπτώσεις, λόγω της έλλειψης της προγεστερόνης τα οιστρογόνα δημιουργούν ανεξέλεγκτα ένα υπερπλαστικό, ασταθές στρώμα του ενδομητρίου. Χωρίς την προγεστερόνη να διεγείρει την τοπική έκκριση της προταγλανδίνης, δεν προκαλείται η απαιτούμενη αγγειοσύσπαση των αγγείων και η συστολή του μυομητρίου.

Η εφηβική δυσλειτουργική αιμορραγία στα πρώτα 1-2 χρόνια μετά την εμμηναρχή μπορεί να απαιτεί θεραπεία. Στην ήπια εφηβική δυσλειτουργική αιμορραγία όπου η έμμηνος ρύση διαρκεί πέραν από 7 ημέρες ή ο κύκλος είναι λιγότερος από 21 ημέρες για παραπάνω από ένα μήνα αλλά ο αιμοτοκρίτης είναι φυσιολογικός τότε δεν χρειάζεται θεραπεία πέραν από το να καθησυχάσουμε την έφηβο ότι θα διορθωθεί όπως ωριμάζει ο άξονας και την παρακολουθήση. Εάν στην ήπια δυσλειτουργική αιμορραγία υπάρχει μεγάλη ροή κατά την έμμηνος ρύση, πολλές φορές μπορούμε να χορηγήσουμε ένα ήπιο αντι-προσταγλαδινικό φάρμακο όπως το μενφεναιμικό οξύ (Ponstan): 500 mg. τρεις φορές την ημέρα ή άλλο μη-στεροειδές αντιφλεγμονώδες φάρμακο με αντι-προσταγλαδινική δράση [όπως την ibuprofen (Brufen) 400 mg. x 3] κατά την έμμηνος ρύση και θα ελαττωθεί η ροή του αίματος (1,2).

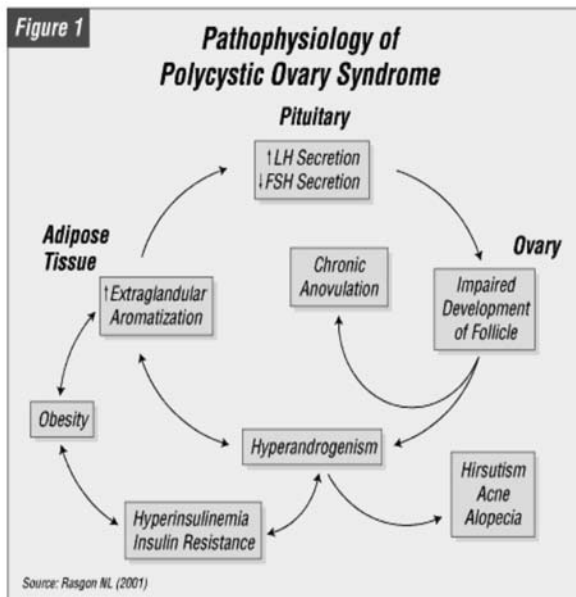
Στην μέτρια εφηβική δυσλειτουργική αιμορραγία όπου η έμμηνος ρύση έρχεται κάθε 1-3 εβδομάδες και υπάρχει ήπια με μέτρια αναιμία (αιματοκρίτης 33-34%), εάν έχουμε επιβεβαιωθεί ότι η έφηβος δεν είναι έγκυος, τότε θα χορηγήσουμε αντισυλληπτικό σκεύασμα με 30-35 μg. οιστρογόνο για 3-6 μήνες μαζί με per os σίδηρο για τουλάχιστον 2 μήνες. Πρέπει να παρακολουθηθεί η έφηβος στον 1 μήνα και στους 6 και 6 μήνες (1,2).

Στην σοβαρή εφηβική δυσλειτουργική αιμορραγία όπου υπάρχει συνεχόμενη αιμορραγία χρειάζεται πιο επιθετική αντιμετώπιση. Στην περίπτωση αυτή εάν δεν είναι αιμοδυναμικά σταθερή, χρειάζεται εισαγωγή στο νοσοκομείο. Εάν όμως είναι σταθερή αιμοδυναμικά, τότε μπορεί να παρακολουθηθεί σαν εξωτερική ασθενή. Πρέπει να χορηγήσουμε αντισυλληπτικό σκεύασμα που περιέχει 35 μg ή 50 μg. οιστρογόνο κάθε 6 ώρες για 48 ώρες (2 ημέρες), ανάλογα με την αιμορραγία.

Εάν νοιώθει ναυτία, (που συχνά ακολουθεί την θεραπεία αυτή), να χορηγηθεί και αντιεμετικό. Μετά, μέσα σε 3 ημέρες να ελαττωθεί η δόση του αντισυλληπτικού σκευάσματος μέχρι να φθάσει στο 1 χάπι καθημερινά. Συγχρόνως θα αρχίσει ένα καινούργιο πακέτο του αντισυλληπτικού σκευάσματος των 35 µg ή 50 µg. οιστρογόνο ανάλογα, και θα το συνεχίσει την θεραπεία για 6 μήνες. Μετά από 1-2 κύκλους όπου υπάρχει ελεγχόμενη ροή τότε μπορεί η έφηβος να αλλάξει από το 50 µg. στο 35 µg σκεύασμα (1,2).

III. ΥΠΕΡΑΝΔΡΟΓΟΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΚΥΚΛΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Οι ερευνητές Stein και Leventhal, περιγράψανε το 1935 το σύνδρομο με δασυτριχισμό, διαταραχές στην έμμηνος ρύση και μειωμένη γονιμότητα που ήμερα ονομάζεται Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών. Στο Σύνδρομο των Πολυκυστικών Ωοθηκών υπάρχουν οι εξής διαταραχές: (1) Αυξημένα ανδρογόνα, (2) Διαταραχή εμμήνου ρύσεως και (3) Υπερινσουλιναίμια και Αντίσταση στην Ινσουλίνη (Εικόνα 5).

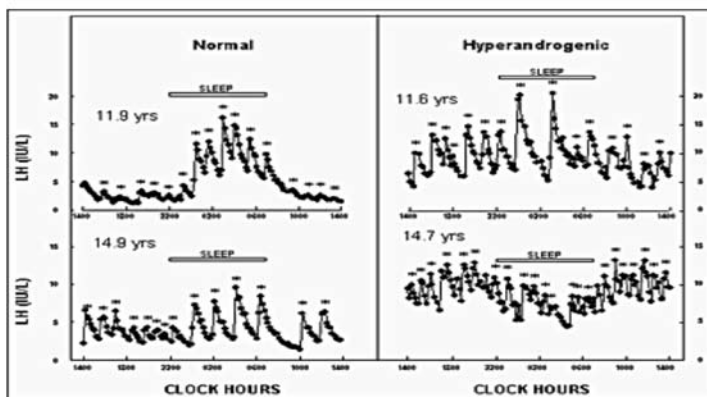


Εικόνα 5. Η Παθοφυσιολογία του Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών (1)

Συγκεκριμένα, τα πιθανά κλινικά συμπτώματα, κλινικά σημεία και οι εργαστηριακές διαταραχές στην έφηβο με υπερανδρογοναιμία και PCOS, όπως και στην ενήλικη γυναίκα, είναι: Αυξημένα Ανδρογόνα, Ηλαττωμένο SHBG, ο Δασυτριχισμός, η Ακμή,

οι Ραβδώσεις στο δέρμα (Striae), η Αλωπεκία αρσενικού τύπου, η Τριχόπτωση, τα Αυξημένα Ελεύθερα Οιστρογόνα, η Παχυσαρκία, Διαταραχή της Εμμήνου Ρύσεως, Υπερηχογραφική εικόνα πολυκυστικών ωοθηκών και πολυκυστικές ωοθήκες, η Υπερινσουλιναιμία, η Αντίσταση στην Ινσουλίνη, το Αυξημένο κλάσμα LH/FSH, και η Αύξηση της προλακτίνης.

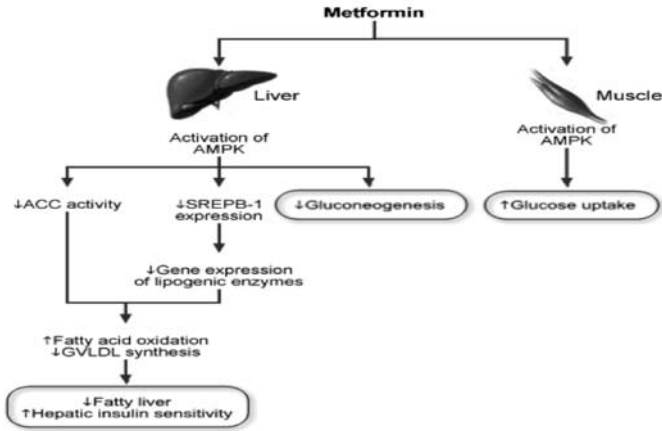
Παρατηρείται ότι ήδη από την αρχή της εφηβείας υπάρχει διαταραχή στην έκκριση των γοναδοτροπινών στα κορίτσια με υπερανδρογοναιμία που έχουν παχυσαρκία ή/και ιστορικό χαμηλού βάρους σώματος ή/και πρώιμης αδρεναρχής με υψηλότερη έκκριση της LH (3-8) (Εικόνα 6).



Εικόνα 6. Υπερέκκριση της LH σε εφηβικά κορίτσια με αυξημένα ανδρογόνα σχέση με την έκκριση της LH σε φυσιολογικά εφηβικά κορίτσια (4).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα εφηβικά κορίτσια και οι γυναίκες με PCOS έχουν αυξημένες πιθανότητες να πάσχουν από αυτοάνοση θυρεοειδική δυσλειτουργία (Hashimoto και Graves) (4).

Ακόμα υπάρχουν διλήμματα στο εάν πρέπει να θεραπευθούν τα εφηβικά κορίτσια με PCOS άλλα οι περισσότερες μελέτες είναι υπέρ της θεραπείας πρώτα της παχυσαρκίας και της αλλαγής του τρόπου ζωής. Αλλά λόγω της υπερινσουλιναιμίας στα εφηβικά κορίτσια με PCOS, η θεραπεία με μετφορμίνη έχει επίσης προταθεί επειδή βελτιώνει την διαταραχή στον μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπαρών οξέων και ελαττώνει τα επίπεδα της ινσουλίνης με αποτέλεσμα την ελάττωση των επιπέδων των ανδρογόνων(3-5) (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Ο μηχανισμός της δράσης της μετφορμίνης

Όπως και στις ενήλικες γυναίκες, όμως, η χρήση των αντισυλληπτικών με αντιανδρογόνα έχει επίσης προταθεί για τα εφηβικά κορίτσια με PCOS (Εικόνα 8).

HORMONES	PRODUCT NAMES	GONADOTROPIC AXIS INHIBITION	INFLUENCE ON SHBG LEVEL	INTRINSIC ANDROGENIC EFFECT	BLOCK OF ANDROGEN RECEPTOR	ANTIANDROGENIC EFFECT INHIBITION OF 5- α -REDUCTASE ON SKIN
Estrogen						
Ethinyl estradiol	In all combined oral contraceptive	✓	Elevate	None	No	No
Progestins						
Estranes						
Norethindrone	Brevicon, Modicon, Necon, Nelova, Norinyl, Ortho-novum, Ovcon, Jenesyl, Tri-Nitrolyl	✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)	Low	No	In vitro +++
Norethindrone acetate	Microgestin Fe, Loestrin, Microgestin, Estrostep	✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)	Low	No	No data
Ethinodiol diacetate	Demulen, Zovia	✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)	Low	No	No data
Norethynodrel		✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)		No	In vitro ++
Gonanes						
Norgestrel	Lo/Ovral, Low-Ogestrel	✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)	High	No	No data
Levonorgestrel	Alesse, Aviane, Levite, Levlen, Levora, Logynon ED, Nordette, Tri-Levlen, Triphasil, Trivora, Loette, Microgynon, Monofeme, Nordiol, Segular ED, Trifeme, Triphasil, Triquilar	✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)	High	No	In vitro ++
New gonanes						
Desogestrel	Desogen, Ortho-Cept, Micette, Cyclessa, Marvelon 28	✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)	Medium-low	No	No data
Norgestimate	Ortho-Cyclen, Ortho Tri-Cyclin	✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)	Very low	No	In vitro +++
Gestodene	Minulet, Tri-Minulet, Trioden, Femoden, Harmonet, Gymera, Minisse	✓	Reduce (counter estrogen SHBG elevation effect)	High	No	In vitro +
Antiandrogenic progestins						
Cyproterone acetate	Brenda-35, Diane-35	✓	No influence	None	+++	+(In vitro +)
Chlormadinone acetate	Belara, Luteran	✓	No influence	None	+	+
Dienogest	Climodien, Valette	Action is mainly peripheral	No influence	None	++	+
o-Spirolactone						
Drospirenone*	Yasmin	✓	No influence	None	++	No effect

✓=present; SHBG=sex hormone binding globulin; +=low effect; ++=medium effect; +++=high effect; *antimineralocorticoid intrinsic effect; inhibits aldosterone receptor

Source: SKINmed © 2005 Le Jaq Communications, Inc.

Εικόνα 8. Οι δράσεις των αντισυλληπτικών σκευασμάτων στην θεραπεία του PCOS.

IV. ΚΥΣΤΕΙΣ ΤΩΝ ΩΘΗΚΩΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΦΗΒΕΙΑ

Στην βιβλιογραφία ακόμα υπάρχουν διάφορες γνώμες για την θεραπεία των κυστικών διαταραχών κατά την εφηβική ηλικία αλλά εκ των πλείστων οι ερευνητές συμφωνούν στα εξής (9,10):

- (1) Η θεραπεία εξαρτάται από την ηλικία της ασθενούς, την κλινική εικόνα και την κλινική εκδήλωση και το μέγεθος της κύστης της ωοθήκης
- (2) Τα θεραπευτικά μέσα συμπεριλαμβάνουν την παροχέτευση του περιεχομένου της κύστης ή της χειρουργικής αφαίρεσης
- (3) Οι ωοθηλακικές (follicular) κύστεις εξαρτώνται από την ορμονική ρύθμιση και συνήθως εξαφανίζονται χωρίς θεραπεία εάν παρακολουθηθούν
- (4) Ασυμπτωματικές κύστεις <5 cm σε διάμετρο με φυσιολογικό υπερηχογράφημα ωοθηκών και φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις μπορούν να παρακολουθηθούν, όμως
- (5) Εάν η κύστη είναι >5 cm, ή επιμένει και δεν ελαττώνεται σε μέγεθος μετά από την έμμηνος ρύση, ή είναι συμπαγές ή η ασθενής έχει συνεχόμενο κοιλιακό άλγος και υπάρχουν επιπλοκές όπως αιμορραγία κλπ., τότε συνιστάται χειρουργική αφαίρεση της κύστης.

Συμπερασματικά, για την σωστή θεραπεία των διαταραχών του κύκλου κατά την εφηβεία απαιτούνται γνώσεις της φυσιολογίας της ήβης και της εμμήνου ρύσεως, ένα λεπτομερές ιστορικό, μία σωστή φυσική εξέταση και γνώσεις των τελευταίων δεδομένων της βιβλιογραφίας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Golden, NH, Carlson, JL. The Pathophysiology of Amenorrhea in the Adolescent. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1135: 163–178, 2008.
2. Slap, GB. Menstrual disorders in adolescence. Best Pract. Res. Clin. Obst. Gynec. 17(1): 75-92, 2003.
3. Diamanti-Kandarakis E. PCOS in adolescents. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 1-11, 2009.
4. Yii MF, Lim CE, Luo X, Wong WS, Cheng NC, Zhan X. Polycystic ovarian syndrome in adolescence. Gynecol Endocrinol Oct;25(10):634-639. 2009.
5. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, Helm KD, Eagleson CA, Chang RJ, Marshall JC. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls-implications for regulation of pubertal maturation...J Clin Endocrinol Metab. Jul;94(7):2360-2306. 2009
6. Maliqueo M, Sir-Petermann T, Pérez V, Echiburú B, de Guevara AL, Gálvez C, Crisosto N, Azziz R. Adrenal function during childhood and puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. Sep;94(9):3282-8, 2009.
7. Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the «perfect storm». Ann N Y Acad Sci.;1135:265-79, 2008.
8. 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.

Mar;10(1):63-76, 2009.

9. Spinelli C, Di Giacomo M, Mucci N, Massart F. Hemorrhagic corpus luteum cysts: an unusual problem for pediatric surgeons., J Pediatr Adolesc Gynecol. Jun;22(3):163-167, 2009.
10. Spinelli C, Di Giacomo M, Cei M, Mucci N. Functional ovarian lesions in children and adolescents: when to remove them. Gynecol Endocrinol. May;25(5):294- 8, 2009.