

Aspectos Genéticos del Síndrome de Ovario Poliquístico

Genetic Aspects of Polycystic Ovary Syndrome

González A^{1,3}, Abril E¹, Favez Abu-Omar¹, Herreros JA^{1,2}

¹Centro Avanzado de Fertilidad (CAF). Instituto Médico Serman. Jerez de la Frontera (Cádiz). ²Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de Jerez de la Frontera. Servicio Andaluz de Salud. Jerez de la Frontera (Cádiz). ³Unidad Materno-Infantil. Hospital General Virgen de las Montañas. Villamartín (Cádiz).

Resumen

Aunque no existe un completo acuerdo en cuanto a sus criterios diagnósticos, el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) está considerado una alteración endocrina caracterizada por anovulación en presencia de hiperfuncionalismo androgénico.

Su condición de trastorno hereditario ha sido apoyado por la marcada agregación familiar del propio SOP, así como del hiperandrogenismo, la resistencia a insulina y la diabetes mellitus tipo II. Rasgos como la hiperandrogenemia y el hiperandrogenismo han sido objeto de numerosos estudios familiares, mientras que otros abordajes metodológicos se han utilizado para evaluar la participación de diversos genes implicados en las rutas metabólicas de la síntesis esteroidea y de la insulina. Más recientemente, la aproximación del gen candidato ha permitido ampliar el número de posibles elementos génicos a ser tenidos en consideración en la patogenia del SOP.

En este artículo revisamos los estudios y resultados más relevantes hasta la fecha sobre los aspectos genéticos del SOP.

Palabras clave: Síndrome de Ovario Poliquístico. Hiperandrogenismo. Anovulación. Resistencia a insulina. Genética.

Summary

Although there is not a full agreement about diagnostic criteria, Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is considered to be an endocrine disorder characterized by anovulation under androgenic hyperfunction.

PCOS hereditary nature has been supported by a marked familial clustering of PCOS itself as well as hyperandrogenism, insulin resistance and diabetes mellitus type II. Traits like hyperandrogenism and hyperandrogenemia have been object of familial studies whereas other methodological approaches

Correspondencia: Centro Avanzado de Fertilidad (CAF).
Instituto Médico Serman.
Paseo de la Rosaleda 40.
11405 Jerez de la Frontera (Cádiz).
serman@bsab.com

have been used to evaluate the participation of several genes which are involved in steroid synthesis and insulin metabolic pathways. Recently, the candidate gene approach has permitted to enlarge the number of possible genetic elements to take into account within PCOS pathogenia.

We review in this article the most relevant up to date studies and results about genetic aspects of PCOS.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome. Hyperandrogenism. Anovulation. Insulin resistance. Genetics.

El Síndrome de Ovario Poliquístico: una entidad clínica en proceso de remodelación

No es infrecuente en Medicina asistir a la reestructuración de conceptos y clasificaciones clínicas ocasionada por las aportaciones provenientes de un mejor conocimiento de la fisiopatología. Un ejemplo de ello lo constituye el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) cuya definición original basada en la coexistencia de anovulación con el hallazgo de una morfología ovárica peculiar (1) es inoperante hoy día para establecer el diagnóstico, que numerosos clínicos prefieren basar en función a otras características clínicas como el exceso de actividad androgénica. Lejos aún de asentarse un criterio unánime, la considerable controversia suscitada condujo a la búsqueda de una definición de consenso en el seno de la conferencia sobre SOP celebrada en 1990 por la NIH (National Institute of Health), donde se propusieron como claves diagnósticas la oligo o anovulación junto con la evidencia de hiperandrogenismo. De esta manera, el rasgo considerado inicialmente como definitorio -la presencia de ovarios poliquísticos- es ahora valorado tan sólo como un "hallazgo consistente", que puede incluso estar presente en un cierto porcentaje de mujeres normovuladoras (2). El hiperandrogenismo es el término que más dificultades ofrece a su definición, pues no es siempre sinónimo de hiperandrogenemia. A menudo se ha señalado que manifestaciones definitorias de hiperandrogenismo como es el hirsutismo pueden ser resultado de una mayor sensibilidad tisular individual más que de una excesiva presencia androgénica, y viceversa, la hiperandrogenemia puede coexistir con ausencia de signos de virilización por una resistencia periférica a la acción de estas hormonas (3). Además, el hiperandrogenismo no es el único factor relevante, sino que el panorama fisiopatológico se complica por la posible intervención en la etiopatogenia de otros elementos como la acción de las gonadotropinas, sin olvidar uno de los factores más importantes: la resistencia a la insulina, fenómeno en donde podrían estar implicados la propia hormona, su receptor celular, o incluso los factores de crecimiento mediadores de su acción. Tomando

en consideración todos estos elementos presumiblemente participantes en la patogenia, durante los últimos años los investigadores han dirigido su esfuerzo a analizar los mediadores de las rutas endocrino-metabólicas implicadas, bajo la hipótesis de que alguna alteración genética oculta en todo este entramado molecular estuviese detrás de su fisiopatología.

Hiperandrogenismo: Un Rasgo Probablemente Hereditario

Pese a las dificultades anteriormente comentadas que se presentan al tratar de definir qué se entiende por hiperandrogenismo, en numerosas ocasiones se ha sugerido su condición de rasgo hereditario clave en la patogenia del SOP (4). Si ampliamos el concepto hasta definir el hiperandrogenismo como un cuadro clínico caracterizado por signos de hiperfunción hormonal más que por la presencia de estas hormonas en concentraciones elevadas, el principal inconveniente que se presenta desde la perspectiva de la Genética Clínica para la confección de árboles genealógicos viene representado por la definición del cuadro clínico de SOP en mujeres de edad no fértil, y sobre todo en el varón. Dos son las opciones metodológicas para solventar el problema que se plantea a la hora de definir el estatus de afecto en individuos de sexo masculino: diseñar el ensayo de forma que se ignoren los familiares varones, o bien tratar de definir un fenotipo para el varón hiperandrogénico.

Siguiendo el primer modelo, Legro y colaboradores (4) describen una agregación familiar estadísticamente significativa para el rasgo de hiperandrogenemia en un grupo de 115 hermanas de pacientes SOP, de las cuales un 50% presentan niveles elevados de testosterona, siendo aproximadamente la mitad de ellas anovuladoras. Las concentraciones de testosterona medidas en el suero de los pacientes del estudio presentan una distribución bimodal que sugiere la intervención de dos alelos en un locus autosómico. No obstante estas consistentes conclusiones, la definición de SOP empleada en los criterios de inclusión se basa en la anovulación en presencia de hiperandrogenemia.

mia, lo cual hace suponer una menor fuerza de agregación de este rasgo fenotípico en el conjunto de la población SOP definido éste de manera no excluyente para pacientes con niveles normales de testosterona.

Un modelo alternativo a menudo utilizado que permite incluir varones en los estudios familiares y ganar así poder de asociación, consiste en designar como estatus afecto en el varón la alopecia androgénica precoz (5). Diferentes estudios basados en este planteamiento, con ligeras variantes, han tratado de establecer un patrón de herencia mendeliano. Aunque ocasionalmente se ha sugerido una forma de transmisión ligada al X (6), la mayoría de los trabajos proponen un modelo autosómico dominante, de penetrancia completa o incompleta según los diferentes estudios (7-9), y en los que los factores ambientales como el exceso de peso actuarían como moduladores que influirían en la expresión del fenotipo.

Los análisis de ligamiento llevados a cabo en tríos constituidos por padres y descendencia afecta en quienes se investiga la transmisión de marcadores genéticos, son una aproximación metodológica que no se ve constreñida por los inconvenientes mencionados en los estudios familiares convencionales. Los genes codificantes para enzimas involucradas en la síntesis esteroidea constituyen elementos obviamente candidatos a ser responsables o partícipes de la disregulación de la androgénesis, motivo por el cual han sido objeto de este tipo de estudios que se muestran resumidos en la tabla 1.

El gen CYP17, que codifica para la enzima responsable de las actividades 17-hidroxilasa y 17/20 liasa, catalizadora del paso limitante en la androgenosíntesis, había sido foco de atención en diversas oca-

siones (10, 11). El hallazgo de una mutación puntual en su promotor hizo suponer que las diferencias en su expresión podrían justificar el exceso de andrógenos como trastorno primario de SOP. Efectivamente, el alelo mutado -denominado A2- mostraba asociación al SOP en un grupo de estudio en el que sin embargo no fue posible observar cosegregación una vez realizado el análisis de ligamiento (12), por lo que es más probable que si bien esta mutación parece actuar condicionando el fenotipo, no puede afirmarse que en ella resida el defecto primario del SOP. Ensayos realizados posteriormente con un mayor número de pacientes no pudieron confirmar esta asociación (13).

Mucho más sólida es la relación encontrada entre marcadores del gen CYP11A en el análisis de ligamiento de unas 20 familias, en el que se confirmó su cosegregación a la vez que se excluía, en el mismo ensayo, la participación de CYP19, gen codificante de la enzima aromatasa (14). Seguidamente, se demostró que existía una asociación alélica significativa entre polimorfismos de pentanucleótidos repetidos en posición 5' al gen CYP11A y el SOP en un grupo de 97 pacientes, y se establecía asimismo una fuerte asociación entre alelos de este polimorfismo y niveles de testosterona, que a su vez se asocia a hirsutismo y al SOP. Se observó, si embargo, una falta de asociación con el estado ovulatorio, lo que indica que su rol estaría más bien orientado hacia el desarrollo del hirsutismo en el contexto del SOP (14, 15).

Entendido el hiperandrogenismo en su más amplia acepción, también serían investigables los posibles mecanismos causantes de la sensibilidad tisular a la acción de los andrógenos, sin restringirlo a aquellas situaciones que tienen su origen en una sobreexposi-

Tabla 1

Genes relacionados con las hormonas esteroideas que han sido estudiados por su posible implicación en el SOP.

Gen	Comentario	Referencias
CYP17	Se observó asociación para el alelo A2. No se pudo demostrar ligamiento. Estudios posteriores desmintieron dicha asociación	Carey et al (12) Gharani et al (13)
CYP11A	Demostrada asociación alélica. Relacionado con androgenemia, no con función ovulatoria	Gharani et al (14)
CYP19	No se encontró asociación	Gharani et al (14)
AR (receptor androgénico)	No hay asociación alélica	Mifsud et al (19)

ción a la influencia hormonal. Desde tal planteamiento ha sido recientemente propuesto un papel para la variabilidad individual en el gen del receptor de andrógenos AR (Androgen Receptor) -concretamente en el número de repeticiones CAG de su porción N-terminal- en el hiperandrogenismo y el SOP. Partiendo de la previamente descrita relación inversa entre la longitud de dicho tramo y la actividad biológica del receptor, han sido repetidamente publicadas las repercusiones de este hecho con manifestaciones clínicas dependientes de andrógenos como el cáncer de próstata (16, 17) o la infertilidad masculina (18). Si bien no hay evidencias de una diferente distribución de estos alelos de AR en pacientes de SOP comparada con la población general, sí es significativa la prevalencia de alelos cortos en el subgrupo de pacientes SOP normoandrogénicos (19).

Resistencia a la Insulina, Diabetes Mellitus y SOP

La asociación de fenómenos de virilización, obesidad, diabetes y amenorrea ha sido ampliamente constatada y documentada desde hace décadas (20). De forma mucho más reciente, ha sido puesta de manifiesto la relación en términos estadísticos entre el SOP, resistencia a la insulina y riesgo de padecer diabetes mellitus tipo II (DM-II) (21). Otros investigadores han indagado en la etiopatogenia de estas endocrinopatías profundizando en el estudio de la resistencia a insulina en el contexto del SOP, y revelando la estrecha relación de la resistencia a insulina y la hiperinsulinemia compensadora con la fisiopatología del hiperandrogenismo y la anovulación. De entre los resultados publicados es destacable el hallazgo de que un 40% de mujeres con SOP tienen disminuida la sensibilidad a insulina, hecho que se presenta de forma independiente de la obesidad (22-24). Se discute cuál puede ser la naturaleza del trastorno primario, ya que numerosas evidencias clínicas y experi-

mentales sugieren una relación de doble causalidad entre la hiperandrogenismo e hiperinsulinemia (25, 26). Como mecanismo explicativo de los estados de hiperinsulinemia desencadenados por andrógenos se ha propuesto la alteración que éstos ejercen sobre el metabolismo hidrocarbonado, así como a través de la inhibición periférica y hepática de la acción de la insulina (27), mientras que por otra parte, se admite que el estímulo ejercido por la insulina en la síntesis de andrógenos opera fundamentalmente en las células tecaales del ovario (28). El análisis de los factores mediadores de estos procesos desemboca en la implicación de la vía metabólica de los factores dependientes de la acción de la insulina y de los denominados IGF (Insulin-like Grow Factor) en el proceso de regulación de la esteroidogénesis ovárica (29).

Todos estos datos, junto con la marcada agregación familiar descrita para DM-II condujeron a suponer que el defecto primario causante del SOP podría muy bien residir en alguno de los elementos pertenecientes o mediadores de la ruta metabólica de la respuesta a la insulina (tabla 2). Inicialmente se pensó que la clave podría estar en una mutación en el gen de su receptor INSR (INSulin Receptor), como ya había sido descrito en algunos casos de resistencia a insulina de carácter hereditario, ocasionados por diversas mutaciones sin sentido o de cambio de sentido (30). Sin embargo, diferentes trabajos fracasaron en encontrar mutaciones de este tipo suficientemente representadas en grupos de pacientes de SOP (31, 32), hasta que finalmente, un estudio a gran escala confirmó estos resultados negativos concluyendo que la resistencia a insulina en mujeres con SOP no era consecuencia de mutaciones sin sentido en el gen INSR (33).

Poco más tarde, un importante artículo aparecía en la publicación Lancet comunicando la existencia de ligamiento del SOP a un marcador perteneciente a un tramo variable situado en la región reguladora del gen

Tabla 2
Genes relacionados con la ruta metabólica de la insulina

Gen	Comentario	Referencias
INSR (Receptor de insulina)	No se han encontrado mutaciones en pacientes SOP.	Kadowaki et al (30) Sorbara et al (31) Conway et al (32)
Insulina	Asociación con el alelo III del polimorfismo VNTR de la región reguladora.	Waterworth et al (34)

de insulina que modula su expresión (34). Este fragmento variable constituye lo que se conoce por las siglas VNTR (Variable Number of Tandem Repeats), del cual existen en el caso que nos ocupa, dos principales alelos según sus diferentes tamaños: el alelo I y el alelo III. El de mayor longitud -alelo III- está asociado a resistencia a insulina, obesidad troncular y SOP (35), proponiéndose que el genotipo homocigoto III/III predispondría a padecer SOP.

Gonadotropinas, Leptinas y Otros Genes Sospechosos

La amplia heterogeneidad clínica del SOP, entendible como reflejo de las distintas consecuencias resultantes de una fisiopatología compleja, condujo a indagar la hipotética participación de defectos genéticos localizados en otros factores hormonales, si no como elementos causales, al menos en calidad de moduladores que intervendrían como condicionantes del fenotipo (Tabla 3).

Los niveles circulantes de LH están elevados de forma característica en pacientes de SOP, en quienes se piensa que esta anormal concentración contribuye a la hipersecreción androgénica en células tecales, pudiendo a su vez causar anovulación, irregularidades menstruales e infertilidad. La existencia de una variabilidad individual en esta gonadotropina, primariamente detectada en inmunoensayos con anticuerpos monoclonales (36), la situó en el punto de mira como presunto gen responsable del SOP. Estas sospechas se acrecentaron cuando se comprobó que tal diferencia radicaba en una doble sustitución de nucleótidos en zona codificante de la cadena β (gen *LH β*),

concretamente los codones 8 y 15, cuyo efecto se traducía en el reemplazamiento de los aminoácidos Trp por Arg y Ile por Thr respectivamente (37), mediante lo cual no sólo se ven afectadas sus propiedades inmunoquímicas, sino que se introducen importantes alteraciones en su función biológica consistentes en un aumento de bioactividad in vitro, junto con una acortamiento de la vida media. Sin embargo, la frecuencia relativa de esta variante de *LH β* , evaluada en pacientes de SOP, ha resultado ser similar a la de la población general, e incluso, dentro del grupo de mujeres con SOP, la presencia de esta mutación no parece tener más repercusión que asociarse negativamente a la obesidad (38).

Las leptinas, productos del gen *OB*, son moléculas segregadas por los adipocitos que informan al sistema nervioso sobre el estado de las reservas energéticas, modulando la conducta oroalimentaria. Dada la participación de la obesidad como rasgo clínico relacionado con el SOP, y habiendo sido relacionadas las lectinas con el funcionamiento del eje reproductivo en roedores, parecía razonable considerar su posible implicación en el SOP. Las concentraciones basales de estos factores han sido medidos en pacientes de SOP, sin que se encontrase diferencias cuando se comparaban con las de controles equiparados en peso y edad. La hiperinsulinemia debido a resistencia a insulina en pacientes con SOP no parece tampoco tener efecto sobre los niveles de leptinas (39).

Entre otros genes investigados con resultado negativo cabe destacar: los receptores para las hormonas FSH (40) y GnRH (41), la citoquina TNF α (*Tumour Necrosis Factor*) (42), y el receptor D3 de dopamina (43). Del estudio del receptor para FSH, llevado a ca-

Tabla 3
Otros factores endocrinos y metabólicos

Gen	Comentario	Referencias
LH	No hay diferencias entre pacientes SOP y población general para la distribución de la variante mutada.	Tapanainen et al (38)
Leptinas	No encontrada relación de niveles con SOP ni con insulinemia. Sin asociación al ser incluido como gen candidato.	Mantzoros et al (39) Urbanek et al (44)
FSH	Alelos polimórficos no relacionados con SOP.	Conway et al (40)
GnRH	No se hallaron mutaciones	Cohen et al (41)
TNF α	No asociación con variantes polimórficas.	Milner et al (42)
Receptor de dopamina D3	No asociación con variantes polimórficas	Kahsar-Miller et al (43)

bo en mujeres SOP comparadas con fallo ovárico precoz y normovuladoras, se concluyó que sus diferentes alelos polimórficos no parecían influir en el funcionamiento ovárico. No se pudieron encontrar mutaciones en el receptor de GnRh, al menos en región codificante, en un grupo de 80 mujeres con SOP, lo que excluye a este gen como causa determinante. Por último, no ha sido posible demostrar relación para los alelos de TNF α , pese a que uno de ellos -TNF2- parece estar ligado a la resistencia a insulina, ni tampoco para los del receptor D3 para dopamina.

La Era Postgenómica y el Abordaje del Gen Candidato.

Los métodos de ligamiento y clonaje posicional, que tan útiles han resultado durante la últimas décadas para identificar muchos genes implicados en enfermedades de herencia simple o mendeliana, comienzan a perder eficacia cuando son aplicados a las alteraciones hereditarias complejas. Esto puede estar ocasionado, además de por las comentadas dificultades para definir el fenotipo y seleccionar la población de estudio, a que las enfermedades complejas pueden variar en sus mecanismos etiológicos, implicando a distintas rutas metabólicas. Además, su causa puede radicar en varios o incluso numerosos genes, cada uno ejerciendo una influencia parcial y con una pequeña contribución en el riesgo relativo.

Una vez asumida la naturaleza poligénica de una

enfermedad, resulta poco fructífero obstinarse en hallar mutaciones en genes conocidos por su implicación fisiológica, que resulten en una repercusión funcional directamente relacionada con la hipótesis de trabajo. La aproximación del gen candidato, por el contrario, se fundamenta en la asociación estadística de determinadas variantes génicas con la población afecta. Estas variantes suelen ser polimorfismos del tipo de único nucleótido SNP (Single Nucleotide Polymorphism), o bien de repeticiones en tándem STRP (Short Tandem Repeats Polymorphism) o mini-satélites, y en muchas ocasiones se localizan en regiones no codificantes. El significado funcional de estas variantes es desconocido la mayoría de las veces, aunque se suele postular que incidiría sobre el nivel de expresión del gen, o bien representarían marcadores en desequilibrio de unión con otras mutaciones en las cuales radicaría tales modificaciones de la funcionalidad génica. A continuación comentaremos algunos de los estudios genéticos que más recientemente han sido abordados (tabla 4).

Partiendo de un diseño basado en esta metodología se evaluaron 37 genes candidatos seleccionados por su condición de pertenecer a las rutas metabólicas de la insulina o su implicación en reproducción (44), encontrándose asociación estadística con marcadores cercanos al gen FS que codifica para la folistatina. La plausibilidad biológica del hallazgo, uno de los puntos más criticados en este tipo de abordaje metodológico, no estaba desprovista de coherencia y alentó un

Tabla 4

Genes candidatos más recientemente estudiados

Gen	Comentario	Referencia
FS (Folistatina)	Hallada asociación con marcadores polimórficos vecinos No se confirmó en el análisis mutacional.	Urbanek et al (44, 45)
INSR (Receptor de insulina)	Aparente asociación con marcadores cercanos en el cromosoma 19	Urbanek et al (44) Tucci et al (46)
CAPN10 (Calpaina 10)	Poligén para diabetes mellitus tipo II. Se discute su intervención en SOP como gen de susceptibilidad o determinante fenotípico.	Horikawa et al (47) Escobar-Morreale et al (49) Ehrman et al (50) Haddad et al (51) Gonzalez et al (52)

cierto optimismo inicial. La folistatina es una proteína fijadora y neutralizadora de la activina, la cual a su vez estimula el desarrollo folicular e inhibe la androgénesis tecal. Era especialmente atrayente la hipótesis de que un incremento en los niveles o actividad de folistatina condujese a un arresto folicular y detención madurativa, como efectivamente tiene lugar en el SOP. Sin embargo, y para decepción de los investigadores, una vez secuenciado el gen FS, se comprobó que carecía de variantes polimórficas que se mostraran asociación con el SOP (45).

El gen del receptor de insulina ha vuelto a cobrar protagonismo desde que se encontró evidencia de asociación de un marcador cercano a su ubicación en el cromosoma 19 (44). Al no haberse podido hallar mutaciones en INSR, se piensa que dicha asociación podría indicar la implicación de algún otro elemento génico situado en las inmediaciones (46). Esta posibilidad es actualmente objeto de investigación.

Recientemente, la identificación de Calpaina 10 (CAPN10) como el primer poligén asociado a DM-II por parte de Horikawa y colaboradores mediante estrategias de clonaje posicional (47) ha suscitado un interés por averiguar su posible relación con el SOP. La calpaina 10 es una proteína perteneciente a la subfamilia de las proteasas con una marcada especificidad de sustrato. Si bien el papel fisiológico de las calpainas en el hombre permanece incierta, la función del parálogo de CAPN10 en la diferenciación y maduración de la línea germinal ha sido descrita en el modelo de biología del desarrollo del proyecto genoma humano (*Caenorhabditis elegans*) donde parece demostrado que juega un papel crucial en el desarrollo de la línea germinal de dicho gusano de tierra. En el modelo humano, estas proteasas han sido implicadas en numerosos procesos celulares, incluyendo cascadas de señalización intracelulares, procesos de diferenciación tisular, proliferación celular y diferenciación de adipocitos, así como regulación negativa de sustrato 1 del receptor de la insulina (IRS1). La asociación de haplotipos específicos de CAPN10 y DM-II, refuerzan su papel en la vía de señalización de la insulina convirtiendo a este gen en candidato para SOP. Indirectamente, un dato que sugiere la participación de las calpainas con el SOP y la diabetes deriva de la observación de los efectos adversos de los tratamientos antirretrovirales inhibidores de la proteasa en pacientes infectados con el VIH, en los que se han observado dos fenotipos específicos: lipodistrofia y diabetes (48), efectos adversos que, se ha postulado, podrían ser consecuencia de una interferencia de estos tratamientos con las rutas regu-

ladas por proteasas importantes en el desarrollo de SOP y la diabetes (47).

En lo relativo a la relación que las calpainas pudiesen tener con el SOP, se ha apuntado que determinados alelos y haplotipos de CAPN10 pueden estar asociados a características fenotípicas pertenecientes al cortejo sintomático del SOP como hirsutismo y hiperandrogenismo (49), o bien con un mayor grado de insulinemia como respuesta a la sobrecarga oral de glucosa y riesgo de diabetes en pacientes de SOP (50). No obstante, el papel que las calpainas puedan desempeñar como indicadores de la susceptibilidad a padecer SOP está actualmente en proceso de evaluación (49-53). Nuestro grupo ha encontrado asociación de una de las variantes alélicas con SOP en un ensayo preliminar con 55 pacientes, así como relación entre algunas combinaciones haplotípicas y enfermedades asociadas (52-54). No obstante, para su confirmación se plantea la realización de meta-análisis que están actualmente siendo llevados a cabo.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Stein IF, Leventhal ML.:** Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29: 181-191.
2. **Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S.:** Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet* 1988; 2: 870-872.
3. **Lobo RA, Goebelsmann U, Horton R.:** Evidence for the importance of the peripheral tissue events in the development of hirsutism in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 393-397.
4. **Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A.:** Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 14956-14960.
5. **Ferriman D, Purdie A.:** The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 291-300.
6. **Givens JR.:** Familial polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17: 771-783.
7. **Wilroy Jr RS, Given JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Summit RL.:** Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. *Birth Defects* 1975; 11: 81-85.
8. **Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Frank S.:** Evidence of a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol* 1993; 38: 653-658.
9. **Govind A, Obhral MS, Clayton RN.:** Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analy-

- sis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 38-43.
10. **Rosenfield RL, Barnes RB, Cara JF, Lucky AW.:** Dysregulation of cytochrome P450c 17 alpha as the cause of polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1990; 53: 785-791.
 11. **Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann DA.:** Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1989; 320: 559-565.
 12. **Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D; Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R.:** Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Genetics* 1994; 3: 1873-1876.
 13. **Gharani N, Waterworth DM, Williamson R, Franks S.:** 5' polymorphism of the CYP17 gene is not associated with serum testosterone levels in women with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81: 4174.
 14. **Gharani N, Waterworth DM, Batty S, White D, Gilling-Smith C, Cornway GS, McCarthy M, Franks S, Williamson R.:** Association of the steroid synthesis gene CYP11a with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Genetics* 1997; 6: 397-402.
 15. **Diamanti-Kandarakis E, Bartzis MI, Bergiele AT, Tsianateli TC, Kouli CR.:** Microsatellite polymorphism (tttta)(n) at -528 base pairs of gene CYP11alpha influences hyperandrogenemia in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2000; 73: 735-41.
 16. **Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, Brown M, Dahl D, Brufsky A, Talcott J, Hennekens CH, Kantoff PW.:** The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3320-3323.
 17. **Hardy DO, Scher HI, Bogenreider T, Sabbatini P, Zhang ZF, Nanus DM, Catterall JF.:** Androgen receptor CAG repeat lengths in prostate cancer: correlation with age of onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 166-170.
 18. **Downing AT, Yong EL, Clark M, McLachlan RI, M de Kretser D, Trounson AO.:** Linkage between male infertility and trinucleotide repeat expansion in the androgen-receptor gene. *Lancet* 1999; 354: 640-643.
 19. **Mifsud A, Ramirez S, Yong EL.:** Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metabol* 2000; 85: 3484-3488.
 20. **Achard C, Thiers J.:** Le virilisme pilaire et son association a l'insuffisance glycotique. *Bull Acad Natl Med (Paris)* 1921; 86: 51.
 21. **Burghen CA, Givens JR, Kitabchi AE.:** Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinemia in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrin Metab* 1980; 50: 113-116.
 22. **Dunaif A.:** Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18: 774-800.
 23. **Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A.:** Profound peripheral insulin resistance independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38: 1165-1174.
 24. **Dunaif A, Segal KR, Shelley D, Green G, Dobrjansky A, Licholai T.:** Evidence for distinctive and intrinsic defects in insulin action in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1992; 41: 1257-1265.
 25. **Cohen JC, Hickman R.:** Insulin resistance and diminished glucose tolerance in power lifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 960-963.
 26. **Elkind-Hirchs KE, Valdes CT, McConnel TG, Malinak LR.:** Androgen responses to acutely increased endogenous insulin levels in hyperandrogenic and normal cycling women. *Fertil Steril* 1991; 55: 486-491.
 27. **Ciaraldi TP, El-Roeiy A, Madar Z, Reichart D, Olefsky JM, Yen SS.:** Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 577-583.
 28. **Bergh C, Carlsson B, Olsson J-H, Selleskog U, Hillensjo T.:** Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin. *Fertil Steril* 1993; 59: 323-331.
 29. **Hernandez ER, Hurwitz A, Vera A, Pellicer A, Adashi EY, LeRoith D, Roberts CT Jr.:** Expression of the genes encoding the insulin-like growth factors and their receptors in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 419-425.
 30. **Kadowaki T, Kadowaki H, Rechler MM Serrano-Rios M, Roth J, Gorden P, Taylor SI.:** Five mutant alleles of the insulin receptor gene in patients with genetic forms of insulin resistance. *J Clin Invest* 1990; 86: 254-264.
 31. **Sorbara LR, Tang Z, Cama A, Xia J, Schenker E, Kohanski RA, Poretsky L, Koller E, Taylor SI, Dunaif A.:** Absence of insulin receptor gene mutations in three insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1994; 43: 1568-1574.
 32. **Conway GS, Avey C, Rumsby G.:** The tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is normal in women with hyperinsulinaemia and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1994; 9: 1681-1683.
 33. **Talbot JA, Bicknell EJ, Rajkhowa M, et al.:**

- Molecular scanning of the insulin receptor gene in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1979-1983.
34. **Waterworth DM, Bennett ST, Gharani N, McCarthy MI, Hague S, Batty S, Conway GS, White D, Todd JA, Franks S, Williamson R.:** Linkage and association of insulin gene VNTR regulatory polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Lancet* 1997; 5; 349: 986-990.
 35. **Weaver JU, Kopelman PG, Hitman GA.:** Central obesity and hyperinsulinemia in women are associated with polymorphism in the 5' flanking region of the human insulin gene. *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 265-270.
 36. **Pettersson K, Soderholm JR.:** Individual differences in lutropin immunoreactivity revealed by monoclonal antibodies. *Clin Chem* 1991; 37: 333-340.
 37. **Furui K, Suganuma N, Tsukahara S, Asada Y, Kikkawa F, Tanaka M, Ozawa T, Tomoda Y.:** Identification of two point mutations in the gene coding luteinizing hormone (LH) β - subunit, associated with immunologically anomalous LH variants. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78: 107-113.
 38. **Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BC, Taylor AE, Clayton RN, Rajkova M, White D, Franks S, Anttila L, Pettersson KS, Huhtaniemi IT.:** A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1711-1715.
 39. **Mantzoros CS, Dunaif A, Flier JS.:** Leptin concentrations in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1687-1691.
 40. **Conway GS, Conway E, Walker C, Hoppner W, Gromoll J, Simoni M.:** Mutation screening and isoform prevalence of the follicle stimulating hormone receptor gene in women with premature ovarian failure, resistant ovary syndrome and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1999; 51: 97-9.
 41. **Cohen DP, Stein EM, Li Z, Matulis CK, Ehrmann DA, Layman LC.:** Molecular analysis of the gonadotropin-releasing hormone receptor in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 72:360-363.
 42. **Milner CR, Craig JE, Hussey ND, Norman RJ.:** No association between the -308 polymorphism in the tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) promoter region and polycystic ovaries. *Mol Hum Reprod* 1999; 5: 5-9.
 43. **Kahsar-Miller M, Boots LR, Azziz R.:** Dopamine D3 receptor polymorphism is not associated with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1999; 71: 436-438.
 44. **Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, Strauss JF 3rd, Spielman RS, Dunaif A.:** Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 8573-8578.
 45. **Urbanek M, Wu X, Vickery KR, Kao LC, Christenson LK, Schneyer A, Legro RS, Driscoll DA, Strauss JF 3rd, Dunaif A, Spielman RS.:** Allelic variants of the follistatin gene in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4455-4461.
 46. **Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, Davies TF, Tomer Y.:** Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:446-449.
 47. **Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, Hinokio Y, Lindner TH, Mashima H, Schwarz PE, del Bosque-Plata L, Horikawa Y, Oda Y, Yoshiuchi I, Colilla S, Polonsky KS, Wei S, Concannon P, Iwasaki N, Schulze J, Baier LJ, Bogardus C, Groop L, Boerwinkle E, Hanis CL, Bell GI.:** Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet* 2000; 26: 163-175.
 48. **Wilson JD, Dunham RJ, Balen AH.:** HIV protease inhibitors, the lipodystrophy syndrome and polycystic ovary syndrome—is there a link? *Sex Transm Infect* 1999; 75: 268-269.
 49. **Escobar-Morreale HF, Peral B, Villuendas G, Calvo RM, Sancho J, San Millan JL.:** Common single nucleotide polymorphisms in intron 3 of the calpain-10 gene influence hirsutism. *Fertil Steril.* 2002; 77: 581-587.
 50. **Ehrmann DA, Schwarz PE, Hara M, Tang X, Horikawa Y, Imperial J, Bell GI, Cox NJ.:** Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1669-1673.
 51. **Haddad L, Evans JC, Gharani N, et al.:** Variation within the Type 2 Diabetes Susceptibility Gene Calpain-10 and Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2606-2610.
 52. **Gonzalez A, Abril E, Roca A, Aragón MJ, Figueroa MJ, Velarde P, Royo JL, Real LM, Ruiz A.:** CAPN10 alleles are associated with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 3971-3976.
 53. **Abril E, González A, Omar F, Aragón MJ, Roca A, Velarde P, Figueroa MJ, Pizarro MT, Real LM, Ruiz A, Herreros JA.:** La asociación de marcadores polimórficos del gen CAPN10 con el síndrome de ovario poliquístico revela su posible participación en la patogenia. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad

Española de Fertilidad. Revista Iberoamericana de Fertilidad 2002. Núm especial: 317.

54. **González A, Abril E, Omar F, Aragón MJ, Roca A, Velarde P, Figueroa MJ, Pizarro MT, Real LM, Ruiz A, Herreros JA.:** Susceptibilidad genética a padecer

diabetes mellitus tipo II en pacientes con síndrome de ovario poliquístico: identificación de haplotipos de riesgo en el gen CAPN10. XXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fertilidad. Revista Iberoamericana de Fertilidad 2002. Núm especial: 316.