

Bases genéticas del síndrome de ovarios poliquísticos

Genetic bases of polycystic ovary syndrome

Gisel Ovies Carballo,^I Alicia Martínez de Sandelices,^{II} Gilda Monteagudo Peña,^{III} Irelys Sardiñas Díaz^{IV}

^IEspecialista de II Grado en Endocrinología. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{II}Especialista de II Grado en Genética Clínica. Asistente. Centro Nacional de Genética. La Habana, Cuba.

^{III}Especialista de II Grado en Endocrinología. Máster en Salud Reproductiva. Investigadora Agregada. Profesora Auxiliar. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

^{IV}Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de Endocrinología. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

El síndrome de ovarios poliquísticos es el trastorno endocrino que más afecta la esfera reproductiva de la mujer en la edad fértil, sus causas se desconocen con exactitud, pero la mayoría de los expertos coinciden en plantear que es una entidad multifactorial, en la que los factores genéticos cada vez cobran mayor importancia. En los últimos años se han identificado varios genes involucrados en los procesos patogénicos de este síndrome, y dentro de estos, los más importantes son aquellos que codifican para enzimas de la esteroidogénesis, para el receptor de insulina y otras hormonas relacionadas con la acción de la insulina, así como las gonadotropinas y sus receptores, aspectos sobre los cuales trata la siguiente revisión.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos, genética.

ABSTRACT

The syndrome of polycystic ovaries is the endocrine disorder involving more the reproductive sphere of the woman in fertile age, its causes are unknown with accuracy, but most of experts coincide in propose that it is a multifactor entity where the genetic factor more and more have a great significance. In past years, it has been possible to identify some genes involved in the pathogenic processes of this syndrome and among the more important are included those codifying for enzymes of the steroidogenesis, for the insulin receptor and other hormones related to the insulin action, as well as the gonadotropins and its receptors, features that are the aim of present review.

Key words: polycystic ovary syndrome, genetics.

En 1935 *Stein y Leventhal* denominaron síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) a un cuadro clínico caracterizado por la presencia de ovarios con pequeños quistes, amenorrea, hirsutismo y obesidad, al que, en honor a estos autores, se le llamó síndrome de Stein Leventhal,¹ que en la actualidad también se le conoce como hiperandrogenismo ovárico funcional. Desde entonces, mucho se ha investigado sobre el tema, principalmente en lo concerniente a sus mecanismos patogénicos y criterios diagnósticos,² pero no es hasta 1990 que el *National Institute of Health* propuso una forma de enunciar el SOP,³ que fue ratificado en 1995 en el *Serono Symposium* sobre SOP, en el que se acordó definirlo como un síndrome caracterizado por hiperandrogenismo y anovulación crónica en mujeres sin una causa específica de disfunción adrenal o hipofisaria (hiperplasia adrenal congénita no clásica, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing y tumores secretores de andrógenos).⁴

Este síndrome constituye el trastorno endocrino que más afecta la esfera reproductiva durante el período fértil de la mujer.⁵ Sus causas se desconocen con exactitud, pero la mayoría de los expertos coinciden en plantear que es una entidad de origen multifactorial en la que intervienen factores genéticos y ambientales, que se conocen solo parcialmente, y por ello, se requiere de una intensa investigación para determinar qué elementos causales están contribuyendo a la aparición de este cuadro clínico.⁶

La existencia de estigmas del síndrome en parientes de primer grado de pacientes con SOP, ha permitido sospechar un factor hereditario mediante mutación o sobre expresión de uno o más genes.⁷ El primer estudio genético en SOP se realizó en 1968 por *Cooper* y otros,⁸ que incluyó 18 pacientes con síndrome de Stein-Leventhal, y observaron mayor frecuencia de oligomenorrea, hirsutismo y aumento de volumen de los ovarios en las hermanas de los casos afectados, que en las hermanas de los controles. Tres años después *Givens* y otros⁹ publican un primer reporte, en el que se describe en 2 familias mujeres de varias generaciones con hirsutismo y ovarios aumentados de volumen.

Ya en 1975 *Wilroy* y otros¹⁰ realizan un estudio en mujeres con diagnóstico de SOP e informan que el 47 % de las hijas tenían similares características clínicas, y dentro de la descendencia masculina, el 89 % de hijos presentaron un índice LH/FSH mayor de 2. *Ferriman* y otros¹¹ estudiaron 381 pacientes con hirsutismo y/o oligomenorrea, y un grupo control de 179 mujeres, y encontraron una elevada frecuencia de hirsutismo y

aumento de volumen ovárico en las familiares de primer grado de las pacientes, comparadas con familiares de primer grado del grupo control, las cuales tuvieron los ovarios de tamaño normal. En 1999 *Govind* y otros estudiaron 29 mujeres afectadas y 10 controles, utilizando como criterio diagnóstico la presencia de ovarios poliquísticos en el ultrasonido con o sin manifestaciones clínicas o aspectos bioquímicos de SOP, y se encontró que en el 61 % de las familiares de primer grado de las mujeres afectadas y el 22 % de los familiares masculinos de primer grado, tenían aparición de calvicie antes de los 30 años.¹²

Hague y otros¹³ encontraron que de las 52 hermanas de mujeres con SOP estudiadas, 45 (87 %) tenían imagen ultrasonográfica de ovarios poliquísticos y/o niveles elevados de andrógenos, así como el 67 % de las madres. Sin embargo, el estudio de *Lunde* y otros¹⁴ solo reporta de un 6 a 15 % de familiares de primer grado afectados, estudio en el que se utilizó como criterio diagnóstico el hirsutismo y la oligomenorrea. Por otra parte, un estudio realizado más reciente en 29 mujeres con SOP y 10 controles,¹² plantea un posible patrón de herencia autosómico dominante en esta entidad. Todos estos datos deben analizarse con cautela, teniendo en cuenta la diversidad de criterios utilizados en el diagnóstico, el número de casos estudiados, y las poblaciones objeto de estudio.

El estudio de *Norman* y otros¹⁵ informó que, de 15 mujeres con SOP, 11 tenían hermanas con un ultrasonido sugestivo de poliquistosis, en 13 de las hermanas se demostraron niveles elevados de testosterona, y en 10 hiperinsulinismo. En los Estados Unidos *Legro* y otros¹⁶ estudiaron 80 mujeres con SOP, y encontraron que 36 de las 80 hermanas (45 %) presentaban signos de hiperandrogenismo. Un estudio más reciente¹⁷ realizado en hermanas de mujeres con SOP, demostró evidencias de resistencia a la insulina en ellas, lo cual es frecuente en el SOP. Por otra parte, hay autores¹⁸ que informan por cientos más altos (93 %) de pacientes afectadas de SOP que tienen familiares de primer grado con oligomenorrea, hirsutismo o niveles de testosterona elevada.

A la luz de estas evidencias, y a pesar de la falta de uniformidad en los criterios utilizados en las investigaciones y variabilidad en las poblaciones estudiadas, hicieron pensar a la comunidad científica en la existencia de una base genética importante en la patogenia de esta entidad, por lo que, con el desarrollo de la biología molecular, se han podido identificar una serie de genes candidatos involucrados en los diferentes procesos que dan lugar a las manifestaciones que caracterizan al síndrome.

Genes candidatos involucrados en la esteroidogénesis

Entre los genes que se postulan para esclarecer la etiología genética del síndrome, se encuentran aquellos que codifican para enzimas que participan en la síntesis de andrógenos, 2 de estos genes son los que codifican para la enzima 17 α hidroxilasa o citocromo P45017 α y para el citocromo P450 scc, denominados respectivamente CYP17 y CYP11 α .¹⁹ Existen publicaciones²⁰⁻²³ que avalan la aumentada expresión de P45017 α y P450scc en las células de la teca de ovarios de mujeres con SOP.

El paso limitante en la esteroidogénesis, tanto a nivel gonadal como adrenal, después de la introducción del colesterol a la mitocondria, está catalizado por la enzima P450scc. El gen que codifica para dicha enzima se encuentra en el cromosoma 15, y presenta un polimorfismo que consiste en un microsatélite ubicado en el promotor del gen CYP11 α . Este microsatélite consiste en una secuencia en que se repite un pentanucleótido (TTTTA)_n que se ubica a -528 bases del sitio de inicio del gen.²³

Franks y otros²⁴ encontraron que una de las secuencias en la región reguladora del gen CYP11 α se asocia significativamente con la elevación de la testosterona y la

presencia de SOP, y que el genotipo más común incluye 4 repeticiones del pentanucleótido (TTTTA)_n, que corresponde al alelo 216+, en el caso de alelos con 6 o más repeticiones aumenta la frecuencia del SOP. Igualmente, *Pugeat y otros*²⁵ publicaron una relación entre el polimorfismo (TTTTA)_n del promotor y concentraciones elevadas de andrógenos en 88 mujeres hirsutas, por tanto, según estos autores, el genotipo de CYP11 α predice la presencia de SOP, lo que coincide con el reporte de otros autores.²⁶

P45017 α es una enzima clave en la síntesis de andrógenos, tanto en gónadas como en la glándula adrenal. El gen que codifica para ella se encuentra en el brazo largo del cromosoma 10, y se ha descrito un polimorfismo frecuente de este gen que consiste en la sustitución de citosina por timina a -34 bases del sitio de iniciación, lo que genera un nuevo sitio de unión al factor de transcripción Sp1, situación que se postula como causa de un aumento en la expresión de dicho gen, no obstante solo se ha encontrado este alelo polimórfico (A2) homocigótico en el 8 % de mujeres griegas con SOP.²⁷ Más recientemente *Pérez y otros*²⁸ analizaron ambos genes candidatos en 65 mujeres con diagnóstico de SOP, según los criterios de Rotterdam 2003, y 58 controles sanos de una población argentina. En este estudio se amplificó el promotor del gen CYP17 por técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que abarca un polimorfismo T/C en la posición -34 pares de bases del sitio de iniciación. El microsatélite del gen CYP11 α se estudió por PCR, se amplificó la zona del promotor que abarca el microsatélite de 5pb ya mencionado, y concluyeron que ambos polimorfismos cumplen un rol funcional y podrían ser considerados como uno de los potenciales marcadores de riesgo genético para el desarrollo del fenotipo hiperandrogénico en pacientes con SOP.

Genes candidatos relacionados con las gonadotropinas (hormona luteinizante [LH] y hormona foliculo estimulante [FSH]) y su receptor

Un estudio multicéntrico²⁹ investigó la presencia de una variante de LH (v LH) dada por 2 mutaciones puntuales en el gen que codifica para la cadena β de la LH en mujeres finlandesas, holandesas, británicas y estadounidenses (n= 1 466) con diagnóstico de SOP y mujeres sanas, y demostró una alta prevalencia en mujeres sanas y con SOP de esta variante. Cuando se analizó entre las poblaciones de los diferentes países estudiados la frecuencia más alta (28,9 %) fue en mujeres finlandesas con SOP, y la más baja (11,2 %) en las holandesas con igual diagnóstico, por lo que no se pudo demostrar relación causal clara con el SOP.

*Lamminen y otros*³⁰ plantearon que una mutación activando el gen receptor de LH puede ser la causa del hiperandrogenismo en el SOP, particularmente en aquellos sujetos con concentraciones normales de LH en suero y elevados niveles de andrógenos, sin embargo, no se encontraron evidencias. Recientemente se publicó³¹ un estudio realizado en adolescentes con SOP, en el cual se analizó el gen que codifica para el receptor de la FSH, y se encontró que este gen contiene 2 polimorfismos de nucleótido único en el exón 10, que ocasionan un cambio de 2 aminoácidos en las posiciones A307T y N680S, situados en el dominio extracelular del receptor para la FSH, lo que afecta la señal de transducción, aunque cabe señalar que no hubo diferencias significativas entre casos y controles. Los estudios al respecto aún no ofrecen resultados concluyentes, y solo son el inicio de un camino por investigar y profundizar que nos permita concluir si realmente están involucrados en el desarrollo del SOP alteraciones en los genes que codifican para las gonadotropinas y sus respectivos receptores, lo cual aún está en penumbras.

Genes candidatos involucrados con la secreción y la acción de la insulina

Uno de los factores patogénicos que en los últimos años se han invocado en el SOP, es la insulinoresistencia, y en la actualidad se han identificados múltiples genes implicados en esta.³²

Gen del receptor de insulina

Estudios moleculares de la región del gen que codifica para el receptor de insulina en mujeres con SOP, han demostrado tener gran número de polimorfismos silentes. El gen que codifica para el receptor de insulina contiene 22 exones, y se localiza en el cromosoma 19p 13.3-p13.2. Específicamente la región del exón 17-21 codifica para el dominio tirosinquinasa, el cual es necesario para la señal de transducción. El polimorfismo más frecuente se encuentra en el exón 17, y dentro de estos el más frecuente es un polimorfismo de nucleótido único C/T, que ha sido el más frecuentemente encontrado en el SOP sobre todo en mujeres caucásicas, chinas y coreanas.^{33,34} Ese polimorfismo de simple nucleótido puede ser una variante de susceptibilidad para el SOP, o tratarse de un desequilibrio de ligamiento con otros polimorfismos del gen que codifica para el receptor insulínico. Esta asociación también ha sido señalada por otros autores.^{35,36}

Genes de los sustratos 1 y 2 del receptor de insulina (IRS-1 y IRS-2)

Se ha demostrado una asociación entre dos polimorfismos relacionados con los genes que codifican para los sustratos del receptor de insulina, el Gly972Arg en el IRS-1 y el Gly1057Asp en el IRS-2 y la aparición de SOP, así como mayor susceptibilidad al desarrollo de DM 2;^{37,38} sin embargo, esta asociación no ha sido confirmada por otros autores.³⁹

Calpaina-10

Es una enzima relacionada con secreción y acción de la insulina, y se ha demostrado que está relacionada con estados de resistencia a la insulina y mayor susceptibilidad al desarrollo de DM 2.^{40,41} Se han descrito variaciones en el gen que codifica a esta enzima, como varios polimorfismos de nucleótidos únicos (UCSNPs-45, -44, -43, -19 y -63) y la aparición de SOP, aunque los resultados son contradictorios. Estudios realizados en mujeres españolas informan esta asociación con el polimorfismo UCSNP-44⁴² o el UCSNP-45.⁴³ *Yilmaz* y otros⁴⁴ también encontraron asociación con el UCSNP-44. Un estudio reciente realizado en mujeres alemanas⁴⁵ demostró una asociación significativa entre el polimorfismo UCSNP-19 y UCSNP-56 con la aparición de SOP.

Como hemos visto hasta el momento, a pesar de los avances en los estudios moleculares de genes implicados en el desarrollo del síndrome, muchos de los resultados son contradictorios y no concluyentes, no obstante, parecer ser que las alteraciones en el gen del receptor para la insulina son los que hasta el momento tienen mayor peso.

Receptor γ activador del proliferador de peroxisoma (PPAR γ)

Se ha demostrado una relación entre el PPAR γ con la aparición de resistencia a la insulina y SOP.³² Recientes estudios^{46,47} realizados en mujeres coreanas y finlandesas demuestran una asociación entre la aparición del SOP y un polimorfismo en el gen del PPAR γ (Pro 12 Ala), el cual también se ha relacionado con estados de insulinoresistencia y DM 2. Otros polimorfismos 1431C/T en el exón 6 se han asociado al síndrome.⁴⁸

Adiponectina, resistina, leptina y su receptor

Se ha descrito asociación de varios polimorfismos en el gen de la adiponectina con el desarrollo del SOP. Recientemente un estudio realizado en Japón reporta una relación con el polimorfismo -11377 en la región promotora del gen y el SOP.⁴⁹ Otro estudio en mujeres chinas⁵⁰ observó asociación con el polimorfismo T456 y 6276T. El gen de la resistina se encuentra en el cromosoma 19, al igual que el del receptor para la insulina. Tres grupos de investigadores han encontrado una asociación significativa entre un polimorfismo en la región promotora del gen de la resistina (-179C/G o -420C/G) con el SOP, sobre todo, en el fenotipo que incluye obesidad y resistencia a la insulina.⁵¹⁻⁵³ En relación con la leptina y su receptor, los estudios de genética molecular existentes aún ofrecen datos contradictorios.^{54,55}

Gen de la globulina transportadora de hormonas sexuales

Un estudio reciente⁵⁶ reporta evidencias de la contribución genética para la disminución de los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), frecuentemente vista en mujeres con SOP. En este estudio se investigó la posible asociación del polimorfismo funcional (TAAAA)n en el promotor del gen con la presencia del SOP y niveles más bajos de SHBG, y se demostró que las mujeres con SOP tuvieron mayor frecuencia de repeticiones en tándem de longitud variable (VNTR), más de 8 repeticiones, con un rango entre 6 y 11, en tanto las mujeres controles tuvieron una mayor frecuencia de la versión más corta (menos de 8 repeticiones).

Genes involucrados en la inflamación crónica

Diamanti y otros⁵⁷ encontraron en una población griega de mujeres con SOP que existía una asociación del polimorfismo 4G5G en la región del promotor del gen para el factor inhibidor 1 del activador del plasminógeno.

Gen Lipin 1

Un estudio publicado muy recientemente⁵⁸ plantea una posible relación entre variaciones en este gen y las complicaciones cardiometabólicas presentes en mujeres con SOP, lo cual queda por confirmar en estudios posteriores, teniendo en cuenta que este es el único estudio en el que se menciona dicho gen.

La etiopatogenia del SOP continúa siendo un enigma, a pesar de lo mucho que se ha avanzado en los últimos años en su estudio. Hoy se sabe que existe un factor hereditario, y que en este se implican una serie de alteraciones genéticas que pueden explicar muchas de las manifestaciones que lo caracterizan, así como la variabilidad en su expresión fenotípica; no obstante, los estudios aún no son concluyentes, y en ocasiones contradictorios, lo cual está dado por diferencias étnicas en las poblaciones estudiadas, falta de uniformidad en los criterios diagnósticos y aspectos metodológicos, pero nos brindan un amplio horizonte por explorar que constituye una fuente de estudios futuros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stein I, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935;29:181-91.

2. Smith KD, Se PW. Polycystic ovarian disease (PCO). A report of 301 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1965;93:994-1 001.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists A. Practice Bulletin 41 on polycystic ovary syndrome can be found at *Obstet Gynecol.* 1990;100:1 389-91.
4. ESHRE/ASRM-Sponsored Pcwg. Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) 2004 Rotterdam. *Hum Reprod.* 2004:41-7.
5. Ovies CG, Verdeja VOL, Zamora RH. Frecuencia y características clínicas, hormonales y ultrasonográficas sugestivas de síndrome de ovarios poliquísticos en un grupo de mujeres con síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol.* 2008;19:20-4.
6. Acosta C. Patrón hormonal de mujeres con diagnóstico clínico y ecográfico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cubana Endocrinol.* 2004;15:13-7.
7. Jerome FS, III. Some New Thoughts on the Pathophysiology and Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2003;997 (Women's Health and Disease: Gynecologic and Reproductive Issues):42-8.
8. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100:371-87.
9. Givens JR. Ovarian hyperthecosis. *N Engl J Med.* 1971;285:691-4.
10. Wilroy RS Jr, Givens JR, Wiser WL, Coleman SA, Andersen RN, Summitt RL. Hyperthecosis: an inheritable form of polycystic ovarian disease. *Birth Defects Orig Artic.* 1975;11:81-5.
11. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. *Clin Endocrinol.* 1979;11:291-300.
12. Govind A OM, Clayton RN. Polycystic Ovaries are Inherited as an Autosomal Dominant Trait: Analysis of 29 Polycystic Ovary Syndrome and 10 Control Families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:38-43.
13. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1988;29:593-605.
14. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 1989;28:23-30.
15. Norman RJ, Masters S, Hague W. Hyperinsulinemia is common in family members of women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1996;66:942-7.
16. Legro RS, Driscoll D, Strauss JF 3rd, Fox J, Dunaif A. Evidence for a genetic basis for hyperandrogenemia in polycystic ovary syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA.* 1998;95:14 956-60.

17. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Bergiele A, Kandarakis H, Mastorakos G, Aessopos A. Presence of metabolic risk factors in non-obese PCOS sisters: evidence of heritability of insulin resistance. *J Endocrinol Invest.* 2004;27:931-6.
18. Karsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75:53-8.
19. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA. Thirty seven genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage in folistain. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96:8 573-5.
20. Qin KN, Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c 17 in polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 1998;145:111-21.
21. Wood JR, Ho CK, Nelson-Degrave VL, McAllister JM, Strauss JF 3rd. The molecular signature of polycystic ovary syndrome (PCOS) theca cells defined by gene expression profiling. *J Reprod Immunol.* 2004;63:51-60.
22. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF. Augmented androgens production is stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endo.* 1999;13:6 946-57.
23. Gharani N, Waterworth DM, Batty S. association of the steroid synthesis gene CYP 11 α with polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism. *Hum Mol Gen.* 1997;6:397-402.
24. Frank S, Batty S, White D, Williamson R, McCarthy M. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1997;2:2 641-8.
25. Pugeat M. Genetics of the polycystic ovary syndrome and Therapeutic perspectives. *Rev Med Chir Soc Med Nat.* 2000;104:11-9.
26. Jakubowki L. Genetic aspects of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol.* 2005;56:285-93.
27. Carey AH, Waterworth D, Patel K. Polycystic ovaries and premature male pattern baldness are associated with one allele of the steroid metabolism gene CYP17. *Hum Mol Gen.* 1994;3:1 873-6.
28. Pérez MS, Cerrone GE, Benencia H, Marquez N, De Piano E, Frechtel G. Polimorfismos en los genes CYP11 α y CYP17 y etiología del hiperandrogenismo en pacientes con poliquistosis ovárica. *Medicina.* 2008;68:129-34.
29. Tapanainen JS, Koivunen R, Fauser BC, Taylor AE, Clayton RN, Rajkova M, et al. A new contributing factor to polycystic ovary syndrome: the genetic variant of luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1 711-5.
30. Lamminen T, Hubtaniemi I. A common genetic variant of luteinizing hormone; relation to normal and aberrant pituitary-gonadal function. *Eur J Pharmacol.* 2001;23(414):17.

31. Unsal T, Konac E, Yesilkaya E, Yilmaz A, Bideci A, Ilke H, et al. Genetic polymorphisms of FSHR, CYP17, CYP11A1, CAPN10, INSR, SERPINE1 genes in adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2009;26:205-16.
32. Mukherjee S, Maitra A. Molecular & genetic factors contributing to insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Indian J Med Res.* 2010;131:743-60.
33. Jin L, Huang HF, Jin F, Qian YL. Polymorphism in insulin receptor gene exon 17 in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke ZaZhi.* 2005;40:323-6.
34. Siegel S, Futterweit W, Davies TF, Concepcion ES, Greenberg DA, Villanueva R, et al. A C/T single nucleotide polymorphism at the tyrosine kinase domain of the insulin receptor gene is associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;78:1240-3.
35. Chen ZJ, Shi YH, Zhao YR, Li Y, Tang R, Zhao LX. Correlation between single nucleotide polymorphism of insulin receptor gene with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2004;39:582-5.
36. Jin L, Zhu XM, Luo Q, Qian Y, Jin F, Huang HF. A novel SNP at exon 17 of INSR associated with decreased insulin sensitivity in Chinese women with PCOS. *Mol Hum Reprod.* 2006;12:151-5.
37. Mukherjee S, Shaikh N, Khavale S, Shinde G, Meherji P, Shah N. Genetic variation in exon 17 of INSR is associated with insulin resistance and hyperandrogenemia among lean Indian women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2009;160:855-62.
38. Villuendas G, Botella-Carretero JI, Roldan B, Sancho J, Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Polymorphisms in the insulin receptor substrate-1 (IRS-1) gene and the insulin receptor substrate-2 (IRS-2) gene influence glucose homeostasis and body mass index in women with polycystic ovary syndrome and non-hyperandrogenic controls. *Hum Reprod.* 2005;20:3184-91.
39. Dilek S, Ertunc D, Tok EC, Erdal EM, Aktas A. Association of Gly972Arg variant of insulin receptor substrate-1 with metabolic features in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2005;84:407-12.
40. Valdés P, Cerda A, Barrenechea C, Kehr M, Soto C, Salazar 93. LA. No association between common Gly972Arg variant of the insulin receptor substrate-1 and polycystic ovary syndrome in Southern Chilean women. *Clin Chim Acta.* 2008;390:63-6.
41. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2005;26:251-82.
42. Ehrmann DA, Schwarz PE, Hara M, Tang X, Horikawa Y, Imperial J. Relationship of calpain-10 genotype to phenotypic features of polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1669-73.

43. Gonzalez A, Abril E, Roca A, Aragon MJ, Figueroa MJ, Velarde P. Specific CAPN10 gene haplotypes influence the clinical profile of polycystic ovary patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5 529-36.
44. Yilmaz M, Yurtcu E, Demirci H, Ergun MA, Ersoy R, Karakoc A, et al. Calpain 10 gene single-nucleotide 44 polymorphism may have an influence on clinical and metabolic features in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009;32:13-7.
45. 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;77:581-7.
46. Vollmert C, Hahn S, Lamina C, Huth C, Kolz M, Schöpfer. Wendels A. Calpain-10 variants and haplotypes are associated with polycystic ovary syndrome in Caucasians. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007;292:836-44.
47. Orio F Jr, Matarese G, Di Biase S, Palomba S, Labella D, Sanna V. Exon 6 and 2 peroxisome proliferator-activated receptor-gamma polymorphisms in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5 887-92.
48. Gu BH, Baek KH. Pro12Ala and His447His polymorphisms of PPAR-gamma are associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed.* 2009;18:644-50.
49. Baba T, Endo T, Sata F, Nagasawa K, Honnma H, Kitajima Y, et al. The contributions of resistin and adiponectin gene single nucleotide polymorphisms to the genetic risk for polycystic ovary syndrome in a Japanese population. *Gynecol Endocrinol.* 2009;25:498-503.
50. Zhang N, Shi YH, Hao C, Gu HF, Li Y, Zhao Y. Association of C45G15G(T/G) and C276(G/T) polymorphisms in the ADIPOQ gene with polycystic ovary syndrome among Han Chinese women. *Eur J Endocrinol.* 2008;158:255-60.
51. Escobar-Morreale HF, Villuendas G, Botella-Carretero JI, Álvarez-Blasco F, Sanchón R, Luque-Ramírez M. Adiponectin and resistin in PCOS: a clinical, biochemical and molecular genetic study. *Hum Reprod.* 2006;21:2 257-65.
52. Urbanek M, Du Y, Silander K, Collins FS, Steppan CM, Strauss JF. Variation in resistin gene promoter not associated with polycystic ovary syndrome. *Diabetes.* 2003;52:214-7.
53. Xita N, Georgiou I, Tsatsoulis A, Kourtis A, Kukuvtis A, Panidis D. A polymorphism in the resistin gene promoter is associated with body mass index in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82:1 466-7.
54. Oksanen L, Tiitinen A, Kaprio J, Koistinen HA, Karonen SL, Kontula K. No evidence for mutations of the leptin or leptin receptor genes in women with polycystic ovary syndrome. *Mol Hum Reprod.* 2000;6:873-6.
55. Erel CT, Cine N, Elter K, Kaleli S. Leptin receptor variant in 122 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2002;78:1 334-5.

56. Xita N, Tsatsoulis A, Chatzikyriakidou A, Georgiou I. Association of the (TAAAA)n repeat polymorphism in the sex hormone-binding globulin (SHBG) gene with polycystic ovary syndrome and relation to SHBG serum levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5 976-80.

57. Diamanti-Kandarakis E, Palioniko G, Alexandraki K, Bergiele A, Koutsouba T, Bartzis M. The prevalence of 4G5G polymorphism of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:793-8.

58. Millinar B, Ferk P, Pfeifer M, Gersak K, Marc J. Lipin 1 Gene Polymorphisms in Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Metab Res.* 2011;29 (Epub ahead of print).

Recibido: 23 de mayo de 2011.

Aprobado: 13 de junio de 2011.

Gisel Ovies Carballo. Instituto Nacional de Endocrinología. Calzada de Zapata y D, El Vedado, municipio Plaza. La Habana, Cuba. Correo electrónico: govies@inend.sld.cu