

**Título: CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y GENEALÓGICA DEL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS.**

**Autores:** Dra. Alicia Martínez de Santelices Cuervo.

Centro Nacional de Genética Médica. Telefono 2089991(1080)

[aliciams@infomed.sld.cu](mailto:aliciams@infomed.sld.cu). Cuba.

DrC. Roberto Lardoezt Ferrer

Centro Nacional de Genética Médica. Telefono 2089991(1086)

[lardgen@infomed.sld.cu](mailto:lardgen@infomed.sld.cu). Cuba.

Dra. Janette García Jiménez.

Residente 4º año de la especialidad Genética Clínica.

[janettegarcia@infomed.sld.cu](mailto:janettegarcia@infomed.sld.cu). Cuba.

Dra. Gisel Ovies Carballo

Instituto Nacional de Endocrinología. Teléfono 8326367.

[govies@inend.sld.cu](mailto:govies@inend.sld.cu). Cuba

Dra. Gilda Monteagudo

Instituto Nacional de Endocrinología. Teléfono 8326367.

**Introducción:**

Stein y Leventhal en 1935 denominaron Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) a un cuadro clínico que estaba dado por la presencia de ovarios con pequeños quistes, amenorrea, hirsutismo y obesidad; en honor a estos autores se le llamó Síndrome de Stein Leventhal <sup>1</sup>, 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<sup>2</sup>, y no es hasta 1990 que el Instituto Nacional de la Salud del niño y Desarrollo Humano de los Estados Unidos, propuso una forma de enunciar el SOP<sup>3</sup>, que fue ratificado en 1995 en el *Serono Symposium* donde 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)<sup>1</sup>

El SOP constituye el trastorno endocrino que más afecta la esfera reproductiva durante el periodo fértil de la mujer<sup>4</sup>. Sus causas se desconocen con exactitud pero la mayoría de los expertos coinciden en plantear que es una entidad de origen multifactorial donde intervienen factores genéticos y ambientales, los cuales se conocen sólo parcialmente y por ello se requiere de trazar estrategias investigativas encaminados a identificar qué elementos causales están contribuyendo a la aparición de este cuadro clínico<sup>5</sup>

La existencia de manifestaciones 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<sup>6</sup>

El primer estudio genético en mujeres con SOP se realizó en 1968 por Cooper y col<sup>7</sup> Posterior al mismo varios investigadores<sup>6,8</sup> se dedicaron a estudiar la frecuencia de manifestaciones de SOP en familiares de mujeres afectadas por el síndrome, encontrando cierta relación de parentesco, por lo que 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 de 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.

Existen evidencias de una agregación familiar relacionadas con la hiperandrogenemia que según Mira<sup>9</sup> parece seguir un patrón de herencia autosómica dominante.

Determinar la delineación del fenotipo en familias y el modo de agregación, permitirá un diagnóstico y tratamiento más temprano y aún más, la estimación del riesgo de padecer SOP. Con el asesoramiento oportuno a las personas en riesgo se podrá prevenir las complicaciones metabólicas derivadas del síndrome como la diabetes y la enfermedad cardiovascular, según reportan varios autores<sup>10, 11</sup>.

Teniendo en cuenta lo frecuente de esta entidad y la no existencia en Cuba de investigaciones genéticas en pacientes con SOP, se decide tener una primera aproximación al tema, para lo cual se realizó un estudio de corte epidemiológico, que nos permita identificar si existe agregación familiar, para futuras investigaciones identificar genes candidatos en la población cubana vinculados a la etiopatogenia de esta entidad y por tanto profundizar más en el origen de la misma.

#### Objetivo General:

Caracterizar clínica y genealógicamente el Síndrome de Ovarios Poliquísticos

#### Específicos:

1. Identificar características clínicas y ultrasonográficas del SOP en pacientes y sus familiares.
2. Identificar si existe agregación familiar para el SOP

#### Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional, analítico, de casos y controles donde se valoró la expresión genealógica de familiares de mujeres con SOP.

#### Universo de estudio:

Pacientes con diagnóstico de SOP atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología, sus familiares de primer grado y mujeres sanas constituyeron el grupo control.

#### Población:

Pacientes con diagnóstico de SOP, sus familiares de primer grado, femeninas y mujeres sanas residentes en La Habana

#### Muestra:

Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión la muestra quedó constituida por 28 casos de los cuales a 20 se les pudo contactar y estudiar dos familiares de primer grado y en 8 un solo familiar, los cuales no se desearon por brindar información valiosa y 28 controles, de los cuales 4 se desearon por no cumplir estrictamente con los criterios de inclusión, quedando finalmente 24 controles.

#### Criterios de inclusión de casos:

- Que tuvieran diagnóstico de SOP según los criterios de Rotterdam<sup>12</sup>

- Que tuvieran preferentemente dos familiares de 1er grado de sexo femenino, entre 20 y 49 años, con posibilidades de ser localizados.
- Que expresen su conformidad con participar en la investigación.

Criterios de inclusión de familiares de 1er grado:

- Que fueran del sexo femenino y edades comprendidas entre 20 y 49 años.
- Que no hayan tenido la menopausia.
- Que expresen su conformidad con participar en la investigación.

Criterios de inclusión del grupo .control:

- Que no presentaran diagnóstico de SOP según los criterios de Rotterdam <sup>12</sup>
- Que no tuvieran ningún familiar de primer grado con diagnóstico de SOP conocido.
- Que expresen su conformidad con participar en la investigación.

Criterios de exclusión:

Presentar algunas de las siguientes causas de hiperandrogenismo:

- Enfermedad de Cushing
- Tumores adrenales u ováricos productores de andrógenos
- Hiperplasia adrenal congénita
- Administración exógena de andrógenos, anticonceptivos hormonales, glucocorticoides
- Leprechaunismo
- Lipodistrofia congénita generalizada
- Enfermedades por almacenamiento de glucógeno
- Hiperprolactinemia
- Acromegalia
- Feocromocitoma
- Ingesta de medicamentos que interfieran en la ovulación en el caso de los controles y familiares de primer grado

Recolección de la información:

Los casos fueron seleccionados a partir de los registros del Archivo del Instituto Nacional de Endocrinología, donde se encuentran codificadas las historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de SOP y de las consultas de reproducción del INEN. El grupo control fue seleccionado en las consultas de anticoncepción del INEN donde acuden mujeres en edad reproductiva y supuestamente sanas que se evaluaron previamente por un endocrinólogo para asegurar que cumplan con los criterios de inclusión del grupo control y se les realizó las evaluaciones antes de comenzar a utilizar el anticonceptivo; fueron seleccionados un control por cada caso con edad en un rango de + 2 años e igual color de la piel. Los familiares de 1er grado que se estudiaron directamente, se seleccionaron como resultado de la entrevista a los casos en la confección del árbol genealógico.

Se realizó la historia clínica y se confeccionó el árbol genealógico. Dicho árbol contó tanto con la línea ascendente como descendente, partió del padre y la madre, del mismo se seleccionaron los familiares de 1er grado del sexo femenino y se citaron a consulta. Al grupo seleccionado (casos, familiares de primer grado y controles) se solicitó su consentimiento para participar en la

investigación, a aquellas que aceptaron se les realizó interrogatorio y examen físico en busca de síntomas y signos sugestivos del síndrome, así como otros elementos relacionados con el mismo, además se les indicó un ultrasonido ginecológico transvaginal, en busca de signos ultrasonográficos de SOP.

Mediante la historia clínica y la entrevista a los casos, familiares de primer grado y controles, se recogió la siguiente información:

Edad, color de la piel, antecedentes familiares tanto por vía materna y paterna de: Hirsutismo, Trastornos menstruales, Infertilidad, Alopecia masculina prematura, HTA, DM, Historia Menstrual, Edad de la menarquía, Longitud del ciclo menstrual, Días de sangrado, Cantidad de sangrado, Clasificación del sangrado, Momento de aparición de las alteraciones del sangrado Desde la menarquía, Después de un periodo de ciclos regulares, Historia Obstétrica: Embarazos, Partos, Abortos (Espontáneos o pos tratamiento), Antecedentes personales de Infertilidad.

El Examen general incluyó: Peso, talla, tensión arterial, piel y faneras, acné, acantosis nigricans, índice de Hirsutismo, además se plasmó el resultado del ultrasonido ginecológico y se elaboró el árbol genealógico con, al menos 3 generaciones. Se citó a consulta a los familiares de primer grado de las pacientes, así como a los controles seleccionados.

El análisis estadístico se efectuó mediante el cálculo de las estadísticas descriptivas de todas las variables, en cada uno de los grupos: media, desviación estándar, frecuencias y proporciones (expresadas en %). Para la comparación de las medias se usó la prueba test de students (o su análogo no paramétrico) y para la comparación de proporciones prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher.

Se realizó un estudio de agregación familiar general y luego un estudio particular de casos y controles, se confeccionaron tablas de contingencia con los familiares de primer grado afectados o no de SOP, como primer paso para identificar la contribución de la participación genética en la entidad. Se calculó el OR con un 95% de intervalo de confianza como estadígrafo que mide la magnitud de asociación y se estimó el riesgo de padecer la enfermedad si existe el antecedente familiar.

Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS y en todos los casos se consideró un nivel de significación de  $p < 0.05$ .

#### Aspectos éticos:

A cada mujer del estudio, perteneciente a cualquier grupo: se le explicó detenidamente y con lenguaje comprensible, no médico, los objetivos de la investigación para lo cual se necesitaba indicarle un ultrasonido (US) transvaginal, prueba que puede ser molesta y para algunas personas, desagradable, pero constituye un examen sencillo, rápido y da mucha información de la salud ginecológica, además, se les explicó que necesitábamos hacerle algunas preguntas sobre cuestiones íntimas, en total confidencialidad, se les aclaró que podían decidir participar en el estudio, pero negarse a responder algunas preguntas según su decisión, lo cual no traería ninguna repercusión en su atención de salud en el INEN. Se explicó que si como resultado del US transvaginal, o de sus respuestas al cuestionario, detectamos la necesidad de otro tipo de atención de salud, nos comprometemos a garantizar su atención con los especialistas requeridos y que podían retirarse de la investigación en cualquier momento si así lo desearan sin perjuicio ninguno para ella o su familia ni para su atención médica.

#### Resultados

En la Tabla 1 se exponen las características generales de los casos, sus familiares de primer grado y los controles. Se observó que la edad media de los casos fue de 24,25 años, la de los familiares de primer grado de 37,77 años y de 27,58 años en los controles. Cuando se realizó el análisis de acuerdo a los grupos etáreos el mayor porcentaje correspondió al grupo de 20-29 años tanto en los casos como en los controles, con un 75 % en ambos, mientras que en los familiares de primer grado el 56,25% correspondió al grupo de 40 a 49 años, seguido del grupo de 20 a 29 años con un 31,25%. En relación al color de la piel más de la mitad de las mujeres eran blancas tanto en los casos (67,86%), como en los familiares de primer grado (75 %) y en los controles (79,17%).

El SOP es la afección endocrina más frecuente en la mujer durante la edad reproductiva<sup>13-14</sup>, por lo cual es perfectamente comprensible y esperado que la edad media de los casos estuviera en la década de los 20, resultado que coincide con el estudio de Monteagudo y col.<sup>13</sup> realizado en población cubana y con otros de diferentes latitudes<sup>15, 16-18</sup> por razones obvias de diseño la edad media de los controles se encontró también en esta década, sin embargo, es lógico que en el caso de los familiares de primer grado fuera superior, teniendo en cuenta que en este grupo se encontraban algunas madres y/o hermanas con edades superiores a la de las pacientes .

En lo que se refiere al color de la piel, si se considera que la población cubana es mayoritariamente blanca,<sup>19</sup> es de esperar que la mayor frecuencia tanto de los casos, familiares de primer grado y controles, estuviera dentro de ese grupo, coincidiendo con el estudio de Monteagudo y col.<sup>14</sup>.

TABLA 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRAFICAS DE LAS MUJERES INCLUIDAS EN EL ESTUDIO:

Edad (años cumplidos)	Casos	Familiares de Primer Grado	Controles	p
Rango	18-38	16-49	20-45	*0,05
Media	24,25	37,77	27,58	
Desv. estándar	5,07	10,89	7,08	
Distribución por grupos etáreos [N (%)]				
18-19	2 (7,14)	0	0	**0,30
20-29	21 (75,00)	15 (31,25)	16 (66,77)	
30-39	5 (17,86)	6 (12,50)	6 (25,00)	
40-49	0	27 (56,25)	2 (8,33)	
Color de la piel*				
Blanca	19(67,86)	36(75)	19(79,17)	**0,90
Negra	5(17,86)	6(12,50)	3(12,50)	
Mestiza	4(14,29)	6(12,50)	2(8,33)	
Total	28(100)	48(100)	24(100)	

\*Prueba t de Student (se comparó solo la edad media de casos y controles)

\*\* Prueba exacta de Fisher

Teniendo en cuenta las posibles categorías clínicas y ultrasonografías a obtener, en los familiares de primer grado estudiados de las pacientes con SOP (Tabla 2) observamos que el 14,58% sólo tenían evidencia de hiperandrogenismo, igual porcentaje tenían oligomenorrea y solo el 4,17% tuvo exclusivamente morfología ultrasonografía sugestiva de poliquistosis, a su vez el 20,83%

tenían hiperandrogenismo más oligomenorrea, el 8,33% presentó tanto hiperandrogenismo, oligomenorrea como morfología ovárica del SOP y el 4,17% hiperandrogenismo y morfología de ovarios poliquístico, así como igual proporción tuvo oligomenorrea y alteraciones ultrasonográficas del síndrome en cuestión. De los 48 familiares de primer grado estudiados 18 (37,50%) tenían un SOP. Acorde a lo reportado en el Primer Consenso Latinoamericano de SOP<sup>20</sup> celebrado en Buenos Aires, Argentina en 2009 que plantea que el fenotipo del SOP más frecuente es el clásico (hiperandrogenismo clínico y/o humoral, oligomenorrea y morfología ovárica), es decir, el que incluye los 3 criterios diagnósticos, resulta coherente que en nuestra investigación, cuando los endocrinos caracterizaron clínicamente los casos tuvieran mayormente este fenotipo.

Es conocido la asociación que existe entre el SOP y la presencia de resistencia a la insulina y sus consecuentes complicaciones metabólicas<sup>21-25</sup>, la acantosis nigricans es expresión clínica de ésta, la cual estuvo presente en una proporción nada despreciable de las pacientes y cabe destacar que este signo aunque no tuvo una alta frecuencia en familiares de primer grado si se manifestó en algunos de ellos, de lo cual se puede inferir que en estos pacientes exista algún grado de resistencia a la insulina en correspondencia con lo planteado en otras investigaciones<sup>26</sup>

TABLA 2: CATEGORÍAS CLÍNICAS Y ULTRASONOGRÁFICAS EN LOS FAMILIARES DE PRIMER GRADO ESTUDIADOS DE LAS PACIENTES CON SOP.

	Categorías clínicas y ultrasonográficas	No.	%
Alteraciones aisladas	Hiperandrogenismo	7	14,58
	Oligomenorrea	7	14,58
	Morfología ovárica	2	4,17
SOP	Hiperandrogenismo y oligomenorrea	10	20,83
	Hiperandrogenismo y Morfología ovárica	2	4,17
	Oligomenorrea y Morfología ovárica	2	4,17
	Hiperandrogenismo, oligomenorrea y Morfología ovárica	4	8,33
No alteraciones	Ningún síntoma ni signo	14	29,17
Total		48	100

La Tabla 3 describe la cantidad de casos y controles con familiares de primer grado que presentan diagnóstico del SOP y se aprecia que el 42,86% de los casos tenían un familiar de primer grado con el síndrome mientras que sólo un control (4,17) tuvo un familiar con diagnóstico de esta entidad lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0,03$ ). Además se observó que existe una posibilidad 17,25 veces mayor de tener un familiar de primer grado afectado si se tiene un SOP que si no se tiene dicho antecedente.

Cuando realizamos el análisis de agregación familiar nuestros resultados demuestran y apoyan que en el SOP, el porcentaje de familiares afectados independientemente de su grado de parentesco es mayor en mujeres con el síndrome, lo que permite inferir la participación del componente genético en la aparición de la enfermedad y que es muy probable que en las familias de los individuos enfermos se estén segregando genes que predispongan al desarrollo de la misma. El hecho que la mayor aparición de afectados se encuentre entre los familiares de primer

grado, permite inferir, que mientras mayor sea la proporción de genes a compartir mayor será la probabilidad a desarrollar la enfermedad.

TABLA 3: DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS Y LOS CONTROLES SEGÚN LA PRESENCIA DE FAMILIARES DE PRIMER GRADO AFECTADOS CON EL SOP

	Casos		Controles		Total	
	No	%	No	%	No	%
Antecedentes de familiares de primer grado afectados.	12	42,86	1	4,17	13	25,00
No antecedentes de familiares de primer grado.	16	57,14	23	95,83	39	75,00
Total.	28	100,00	24	100,00	52	100,00

Prueba exacta de Fisher  $p = 0,03$  OR=17,2

En cuanto al estudio de agregación familiar de todos los familiares de primer grado, identificados mediante el árbol genealógico se observó (Tabla 4) que 18 familiares de primer grado de los casos tenían la enfermedad y sólo un familiar de primer grado de los controles, lo cual es estadísticamente significativo ( $p=0,00$ ) con una posibilidad de 14,27 veces mayor de padecer la enfermedad si se es familiar de un paciente afectado.

TABLA 4: ESTUDIO DE AGREGACIÓN FAMILIAR DEL SOP EN FAMILIARES DE PRIMER GRADO EN CASOS Y CONTROLES SEGÚN GENEALOGÍA.

	Familiares de primer grado afectados de los casos		Familiares de primer grado afectados de los controles		Total	
	No	%	No	%	No	%
Enfermos	18	32,72	1	2,94	19	21,35
No enfermos	37	67,28	33	97,06	70	78,65
Total	55	100,00	34	100,00	89	100,00

Prueba exacta de Fisher  $p = 0,00$  OR=14,27

En el Gráfico 1 observamos el riesgo de padecer SOP cuando existen antecedentes de familiares de primer grado afectados, siendo de 32,25% el riesgo si es una hermana y 17,85 % si es la madre. Kahsar y col<sup>8</sup> estudiaron 93 pacientes con SOP y el 24% de sus madres y el 32% de sus hermanas presentaron también la enfermedad. Legro y col.<sup>27</sup> encontraron que el 22% de las hermanas de pacientes con SOP padecen la entidad referida, sin embargo otros autores como Lunde y col.<sup>28</sup>, han encontrado frecuencias superiores.

Por su parte Hague y col<sup>29</sup> encontraron que de 52 hermanas de mujeres con SOP 45(87%) tenían el síndrome y el 67% en las madres.

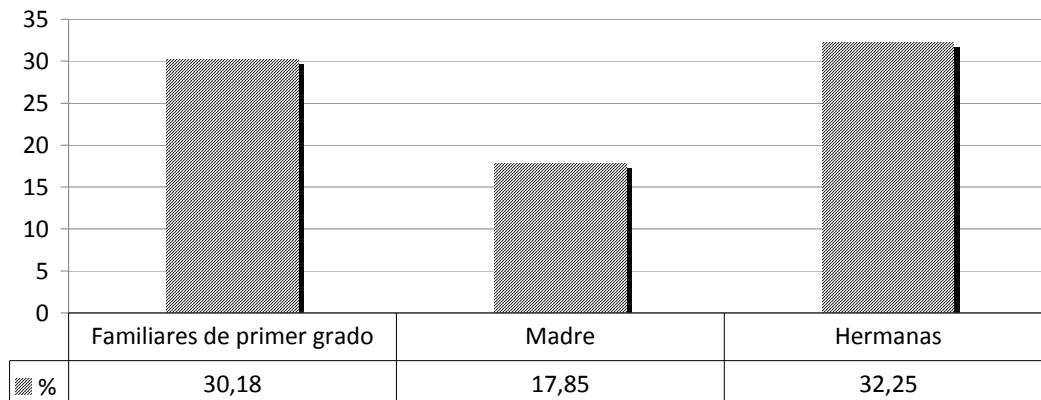
Govind y col<sup>30</sup>, informan un 61% de familiares de primer grado en mujeres con SOP afectada con el síndrome, superior a lo encontrado por nosotros. Otros autores<sup>31</sup>, han publicado porcentajes inferiores (6 al 15%) de familiares de primer grado afectado.

Los estudios realizados en hijas de mujeres afectadas con la entidad que nos ocupa, son extremadamente escasos, lo cual guarda relación con la frecuencia de infertilidad de estas

pacientes sin embargo Wilroy<sup>31</sup> publicó una investigación en la que plantea que el 47% de las hijas de las mujeres estudiadas por él tenían clínica de SOP.

#### GRÁFICO 1

Comportamiento del riesgo de padecer SOP cuando existen antecedentes de familiares de primer grado afectados.



La Tabla 5 especifica la agregación familiar solamente en las hermanas tanto de casos como de controles y se observó que hubo 9 casos (32,14%) con hermanas que presentaban el síndrome, mientras que en los controles sólo uno tuvo una hermana enferma (4,17%) resultando altamente significativo ( $p=0,00$ ), con un  $OR=10,89$ . Por tanto, se demuestra que existe agregación familiar de la misma, lo cual constituye la primera evidencia de los diseños de la Epidemiología Genética, para la identificación de genes de susceptibilidad de la enfermedad, al existir un exceso de frecuencia en los casos con respecto a los controles, se descarta la participación exclusiva de factores ambientales en la etiopatogenia del síndrome.

TABLA 5

ESTUDIO DE AGREGACIÓN FAMILIAR DEL SOP EN CASOS Y CONTROLES CON HERMANAS AFECTADAS SEGÚN GENEALOGÍA.

	Casos con hermanas afectadas		Controles con hermanas afectadas		Total	
	No	%	No	%	No	%
Enfermas	9	32,14	1	4,17	10	19,23
No enfermas	19	67,86	23	95,83	42	80,77
Total	28	100,00	24	100,00	52	100,00

Prueba exacta de Fisher  $p=0,00$   $OR=10,89$

Los estudios en este sentido son nulos en nuestro medio y escasos a nivel internacional y muchos de los que existen han sido realizados hace varios años y muestran diferencias metodológicas, pero no por esto dejan de tener valor y haber abierto el camino para profundizar en los aspectos genéticos y de herencia de esta entidad tan frecuente y controversial.



Varios autores <sup>29,30,32,34-37</sup> han investigado las bases moleculares del SOP y han propuesto diferentes modos de herencia, entre ellos Ferriman y col <sup>32</sup> proponen un patrón de herencia ligada al cromosoma X y Govind y col <sup>30</sup> proponen una herencia autosómica dominante.

Nosotros pensamos que el SOP se deba a una herencia multifactorial donde existe la participación de múltiples genes con efecto aditivo, con influencia de factores ambientales, por lo tanto nos queda proponernos realizar la caracterización genética de las familias cubanas con SOP y la prevención de los factores ambientales que interactuando con el genoma condicionan a la expresión del fenotipo característico.

#### Conclusiones

- El fenotipo clínico es el más frecuente entre las familiares de primer grado de las mujeres con SOP que presenten el síndrome
- El antecedente de un familiar de primer grado afectado específicamente hermanas afectadas incrementa el riesgo de padecer la enfermedad.
- Existe agregación familiar en el SOP como primera evidencia epidemiológica de la participación del componente genético en la aparición de la enfermedad

#### Referencias bibliográficas:

1. Stein I, Leventhal, ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. . Am J ObstetGynecol. 1935; 29:181-91.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. Feb 2009; 91(2):456-88.
3. Azziz R, Bradley EL Jr, Potter HD, Boots LR The genetics basis of Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR- $\gamma$ . *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Feb; 80(2):400-5
4. 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. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2008; 19: 20-24.
5. Goodarzi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: rational and best strategy. *Semin Reprod Med*. 2008; 26:5-13.
6. Jerome F S, 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):42-48.
7. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD (1968). Hereditary factors in the Stein–Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol*.1968; 100: 371–387.
8. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril*; 2001; 75:53–58.
9. Mira RA. Síndrome de Ovarios Poliquísticos. Teoría de su fisiopatología. *Bioquímica y Patología Clínica*. 2005; 69 (2): 12-33.
10. Pazas F, Rodriguez A. Síndrome de Ovarios Poliquísticos, nuevas perspectivas. *EndocrinalNotr* 2004; 5:506-511.
11. Espinos-Gámez JJ, Corcoy R, Calaf J. Prevalence and predictors of abnormal glucose metabolism in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome.*Gynecol Endocrinol*. 2009 Mar; 25(3):199-204.

12. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 81:19-25.
13. 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; 88:5976–5980.
14. Monteagudo G, González R, Bell Y. Insulinorresistencia en mujeres con diagnóstico clínico y ecográfico de poliquistosis ovárica. Trabajo presentado en la jornada de temas terminados. INEN, 2009.
15. De La Parra I, Lescratto I, Flaminik, Slort F, Testa R. En el Síndrome de Ovarios Poliquísticos ¿Cuál es la asociación entre insulino resistencia menarquia, ciclo menstrual, índice de masa corporal, hiperandrogenismo y bulimia nerviosa? *Revista Endocrino Ginecol y Reprod* 2006; 13.
16. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: long term sequel and management. *Minerva Ginecol* 2002; 54:97-114.
17. Pazos F, Rodríguez A. Síndrome de ovarios poliquísticos: nuevas perspectivas. *Endocrinol Nutr* 2004;5:506-511
18. Anuario Estadístico de salud, MINSAP 2010.
19. Ovies Carballo G, Domínguez Alonso E, Verdeja Varela OL, Zamora Recinos H. Frecuencia y características clínicas, hormonales y ultrasonográficas sugestivas de síndrome de ovarios poliquísticos en un grupo de mujeres con síndrome metabólico. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2008 ene.-abr. 2008; 19(1).
20. Barber TM, Wass J, McCarthy M, Franks S. Metabolic characteristic of women with polycystic ovaries and oligo-amenorrhoea but normal androgen levels: implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2006; 66: 513-17
21. Nur MM, Newman IM, Siqueira LM. Glucose metabolism in overweight Hispanic adolescents with and without polycystic ovary syndrome. *Pediatrics*. 2009 Sep; 124(3):e496-502.
22. Rivero R, Garin CA, Ormazabal P, Silva A, Carvajal R, Gabler F, Romero C, Vega M. Protein expression of PKCZ (Protein Kinase C Zeta), Munc18c, and Syntaxin-4 in the insulin pathway in endometria of patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Reprod Biol Endocrinol*. 2012 Mar 5; 10:17.
23. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jun; 162(6):1093-9.
24. 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).
25. Wild RA, Carmina E, Amanti-Kandarakis E, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 2038-2049.
26. Lankarani M, Valizadeh N, Heshmat R, Peimani M, Sohrabvand F. Evaluation of insulin resistance and metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2009 Aug; 25(8):504-7.

27. Legro R, Kusanman AR, Demers L, Wnag S, Bentley R, Dunaf A. Elevated Dehydroepiandrosterone Sulfate Levels as the Reproductive Phenotype in the Brothers of Women with Polycystic Ovary Syndrome J Clin Endocrinol Metab 2002; 87 (5):2134-2138.
28. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. GynecolObstet Invest .1989; 28:23–30.
29. Hague WM, Adams J, Reenders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? ClinEndocrinol (Oxf).1988; 29:593–605.
30. 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 ClinEndocrinolMetab. 1999; 84:38-43.
31. 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; 11:81–85.
32. Ferriman D, Purdie AW. The inheritance of polycystic ovarian disease and a possible relationship to premature balding. Clin Endocrinol.1979; 11:291–300.
33. 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: 14956–14960.
34. Eriksen MB, Brusgaard K, Andersen M, et al. Association of polycystic ovary syndrome susceptibility single nucleotide polymorphism rs2479106 and PCOS in Caucasian patients with PCOS or hirsutism as referral diagnosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012 Apr 13.
35. Xu, S. et al. Genomic dissection of population substructure of Han Chinese and its implication in association studies. Am. J. Hum. Genet. 2009;85, 762- 774.
36. Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. Nat Genet. 2011;43:55-59.