

Síndrome de ovario poliquístico y programación fetal

Cecilia Alonso¹, Carolina Aristarán¹, Esthefani Ávila¹, Virginia Bermolen¹, Ana Tihista¹, Gabriel Anesetti^{2*}

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno frecuente en las mujeres en edad reproductiva. En su patogenia influyen factores genéticos y ambientales. El hiperandrogenismo durante la vida fetal es el que se ha visto más vinculado a su desarrollo. En animales de experimentación se induce un síndrome similar, desarrollando un ambiente hiperandrogénico durante la gestación que conduce a una programación fetal. En estos modelos se vio que la exposición a un exceso de andrógenos durante la gestación determina en la descendencia femenina características similares a las encontradas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico; como subfertilidad, alteraciones en el ciclo reproductivo, ovarios poliquísticos, alteraciones en el perfil lipídico y en la homeostasis insulina-glucosa, que difieren según el tiempo de exposición a andrógenos y la etapa de la gestación en la que ésta ocurre.

Los factores genéticos juegan un rol importante en el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico. Los que se han vinculado con más fuerza son aquellos que influyen en el sistema endócrino, como los relacionados con la secreción y acción de la insulina, de gonadotrofinas y andrógenos.

Los factores inmunológicos también juegan un papel importante, entre éstos se pueden destacar los mediadores inflamatorios.

Es necesario realizar más investigaciones para determinar si existen factores sobre los cuales se pueda actuar, además de tratamientos exitosos, para disminuir el hiperandrogenismo durante la gestación y de esta forma disminuir la incidencia del síndrome y sus repercusiones.

Palabras clave

Síndrome de ovario poliquístico, programación fetal, hiperandrogenismo.

Title

Polycystic ovary syndrome and fetal programming.

Abstract

Polycystic ovary syndrome is a common disorder in women of reproductive age. Its pathogenesis is influenced by genetic and environmental factors. Hyperandrogenism during fetal life has been closely linked to its development.

1. Estudiante de Medicina, Ciclo de Metodología Científica II, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

2. Docente supervisor. Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

* Contacto: Gabriel Anesetti. Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Gral. Flores 2125, CP 11800, Montevideo, Uruguay. Tel: (598) 29243414 ext. 3481. E-mail: ganesett@fmed.edu.uy

A similar syndrome has been induced in research animals, developing an hyperandrogenic environment during pregnancy leading to a fetal programming. Results show that exposure to androgen excess during pregnancy determined in female offspring characteristics such as subfertility, alterations in the reproductive cycle, polycystic ovaries, abnormal lipid profile and insulin-glucose homeostasis, similar to those found in women with polycystic ovary syndrome. These differ depending on the time of exposure and the stage of gestation when it occurs.

Genetics plays an important role in the development of polycystic ovary syndrome. Genetic factors which have been linked more strongly are the ones that affect the endocrine system, such as those related to the secretion and action of insulin, gonadotrophins and androgens. Immunological factors also play an important role; among them, inflammatory mediators can be highlighted.

Further research is necessary to determine whether there are factors over which it can be acted to reduce hyperandrogenism during pregnancy in order to decrease the incidence and impact of polycystic ovary syndrome, as well as successful treatments.

Key Words

Polycystic ovarian syndrome, fetal programming, hyperandrogenism.

Introducción

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es la endocrinopatía más frecuente en las mujeres en edad reproductiva [1]. Su prevalencia varía entre 6% y 15% [2]. Fue descrito por Stein y Leventhal en el año 1935 [3]. Actualmente es considerado un trastorno endócrino-metabólico complejo y una causa importante de anovulación y subfertilidad. Se asocia con un trastorno metabólico caracterizado por hiperinsulinemia y resistencia a la insulina [4]. Su mayor alteración es una secreción o acción excesiva de los andrógenos. Afecta a diversos sistemas del organismo, resultando en disfunciones menstruales, infertilidad, hirsutismo, acné, obesidad y síndrome metabólico [1], siendo mucho más frecuente en familiares de pacientes con SOP que en la población general, lo que ha permitido deducir que tiene un fuerte componente genético [5]. Las manifestaciones clínicas del SOP varían de acuerdo a la edad [6-7]. Además, el fenotipo puede cambiar a través del ciclo de vida de la mujer [8]. En 1990 se establecieron los “Criterios diagnósticos del National Institute of Health” (NIH) que definieron al SOP como un trastorno caracterizado por hiperandrogenismo clínico o bioquímico

asociado con un trastorno menstrual, debiendo excluirse otras patologías como el síndrome de Cushing, la hiperplasia suprarrenal congénita y la hiperprolactinemia [9]. En el año 2003, en Rotterdam, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM), establecieron los “Criterios de Rotterdam” para el diagnóstico de SOP, estos son: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, oligo-anovulación y morfología de ovarios poliquísticos en la ecografía, siendo necesarios dos de los tres para hacer diagnóstico [10]. En 2006, la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) sugirió que el exceso de andrógenos es el componente clave del SOP relacionado tanto a su presentación clínica como a su morbilidad a largo plazo, y que los criterios diagnósticos deberían ser modificados, para incluir solamente hiperandrogenismo y disfunción ovárica (ovarios de morfología poliquística y/o oligo-anovulación), con la exclusión de otros desórdenes relacionados, como la hiperplasia adrenal, tumores secretores de andrógenos, uso o abuso de drogas anabólicas o androgénicas, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea e hiperprolactinemia [11]. El diagnóstico de SOP

continúa siendo controversial, y no hay un único criterio que sea suficiente para su diagnóstico en la práctica clínica.

Diversos estudios clínicos y en animales, han demostrado que el ambiente intrauterino influye en el crecimiento y desarrollo del feto y en el posterior desarrollo de enfermedades en la vida adulta, lo que ha sido definido como “Programación Fetal” [12]. El hiperandrogenismo durante la gestación se ha postulado como un factor predisponente para la programación del desarrollo de SOP en las hijas de estas mujeres [13].

Materiales y métodos

Realizamos una revisión bibliográfica sobre el tema Síndrome de Ovario Poliquístico y Programación Fetal, utilizando como bases de datos PUBMED y SciELO. Se incluyeron artículos originales y de revisión. La búsqueda bibliográfica se acotó principalmente a los últimos diez años.

En PUBMED, se utilizaron los términos de búsqueda: “polycystic ovary syndrome”, “polycystic ovary syndrome and fetal programming”, “polycystic ovary syndrome and genetic factors”, “polycystic ovary syndrome and animal models”. En SciELO se utilizaron los términos “ovario poliquístico” y “ovario poliquístico y programación fetal”.

Etiopatogenia

La exposición a un ambiente hiperandrogénico en la vida intrauterina, programa y diferencia los tejidos blanco en la etapa fetal, lo cual implica que hay un período crítico durante el desarrollo fetal que puede modificar la susceptibilidad genética a presentar la enfermedad posteriormente en la etapa reproductiva [14]. Se ha visto que cualquier causa de hiperandrogenismo fetal incrementa el riesgo de adrenarquia precoz, obesidad, hiperinsulinismo y ovarios poliquísticos [15]. Es sabido que las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo en personas susceptibles genéticamente pueden revelarse y empeorar con cambios ambientales, como el sobrepeso u obesidad,

los malos hábitos alimenticios y el sedentarismo [5].

El hiperandrogenismo y la anovulación crónica son características típicas del SOP [16]. Los ovarios de pacientes con SOP contienen de dos a tres veces el número normal de folículos antrales. Éstos aparentemente detienen su crecimiento y desarrollo cuando llegan a 4-7 mm de diámetro y aportan un número mayor de tecas esteroideogénicamente activas para la producción de andrógenos ováricos. Una desregulación intrínseca del metabolismo esteroideo de la teca ha sido demostrada en pacientes con SOP; las células granulosa producen más Inhibina A, la cual potencia la acción de la LH en cultivos de células tecales sobre la producción de andrógenos. La hormona antimulleriana (AMH), producida en mayor cantidad por células granulosa de ovarios poliquísticos, también está relacionada por su acción parácrina sobre el hiperandrogenismo [5].

Las mujeres con SOP tienen un aumento de la frecuencia y amplitud de pulsos de Hormona Luteinizante (LH, por sus siglas en inglés), consecuencia de un incremento anormal de la frecuencia de los pulsos de Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) a nivel hipotalámico. Esto favorece una mayor producción hipofisaria de LH sobre la Hormona Folículo Estimulante (FSH, por sus siglas en inglés). Este desbalance estimula la producción ovárica de andrógenos por la teca y el estroma glandular al estimular las enzimas intraováricas involucradas en la producción de testosterona (T) y sus precursores. A su vez, la anormalidad resultante de la esteroidogénesis ovárica influye a nivel del generador de pulsos, lo que favorece el patrón acelerado de pulsos de GnRH y el consecuente predominio de la secreción de LH sobre FSH. Se crea así un círculo de retroalimentación en el eje y se perpetúa el hiperandrogenismo [5].

Se ha evidenciado una disminución significativa y sustancial de la sensibilidad periférica a la insulina en la mayoría de mujeres con SOP, siendo de magnitud similar a la observada en pacientes con diabetes tipo II. Existe una elevada

prevalencia de diabetes tipo II en pacientes con SOP, presentando un riesgo cinco a diez veces mayor que el de la población general [17]. La hiperinsulinemia asociada al SOP es el resultado de un aumento en la secreción de esta hormona y de una disminución en su aclaramiento. Esto se debe a una extracción hepática disminuida, consecuencia del incremento de la actividad lipolítica de la grasa intraabdominal, con elevación de los ácidos grasos libres, los cuales participan en la resistencia a la insulina en el músculo e hígado e interfieren también con la secreción pancreática de insulina por las células beta [18].

Presentación clínica

Los principales motivos de consulta vinculados al SOP son: trastornos menstruales, principalmente oligomenorrea, amenorrea secundaria y sangrado uterino disfuncional; hirsutismo; acné; ganancia de peso; alteraciones de la fertilidad y otras manifestaciones dermatológicas. La sintomatología generalmente comienza a manifestarse alrededor de la menarca [19].

La anovulación crónica se manifiesta con ciclos menstruales irregulares, oligomenorrea con períodos amenorreicos y metrorragias ocasionalmente intensas. Las pacientes no padecen síndrome premenstrual y, como el crecimiento del endometrio no presenta oposición gestagénica, puede ocasionar hiperplasia y tendencia a la génesis de adenocarcinoma. Por otra parte, es la responsable de la esterilidad presente en estas pacientes. Los andrógenos actúan sobre la unidad pilo-sebácea y cuando están aumentados se manifiestan por acné, alopecia androgénica e hirsutismo. La obesidad es un signo importante incluido en la fisiopatología del síndrome porque provoca disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), contribuye a la estimulación estrogénica crónica por el aumento de la conversión periférica de andrógenos a estrógenos y está en relación con la resistencia a la acción de la insulina. Sin embargo, la insulinorresistencia también se observa en mujeres con SOP sin

obesidad y, al parecer, es más intensa en aquellas pacientes con anovulación que en aquellas que tienen ciclos menstruales normales [20].

El SOP, el exceso de andrógenos y la programación fetal *Modelos animales*

Diversos estudios en modelos animales han demostrado la relación entre la exposición a un exceso de andrógenos y el desarrollo de SOP. No existe en animales un síndrome con tales características que se desarrolle espontáneamente. Los modelos animales que imitan el exceso de andrógenos en el feto permiten modificar el ambiente intrauterino induciendo una programación fetal que favorece el desarrollo de esta patología en la vida adulta. Muchos involucran un tratamiento perinatal con T y son llamados “modelos hiperandrogenizados”. Hembras de mamíferos expuestos a un exceso de andrógenos, in útero o durante la vida postnatal temprana, típicamente muestran un comportamiento masculinizado, disfunción ovárica y genitales virilizados. Sin embargo, las disfunciones ovulatorias y del comportamiento pueden coexistir sin genitales virilizados, de acuerdo al tiempo de exposición al exceso de andrógenos. Ratas, ovejas y monos Rhesus son los modelos más estudiados, y cada uno ofrece diferentes beneficios para la investigación [21].

Los primates son óptimos para su uso como modelo experimental por su gran similitud con los humanos, pero su extenso tiempo de desarrollo y su alto costo limitan su uso en investigación. Completan su diferenciación ovárica dentro del útero, de forma similar a los humanos, y su gran tamaño permite la extracción de muestras de forma secuencial [21]. Los monos Rhesus, tienen estrechas similitudes en la fisiología de los andrógenos suprarrenales con la encontrada en seres humanos, lo que los hace adecuados para la investigación de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes al exceso de andrógenos suprarrenales. En hembras hijas de monos Rhesus expuestas a andrógenos durante la gestación temprana

se ha encontrado exceso de andrógenos suprarrenales, y en la edad adulta exhiben niveles basales elevados de sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS), los cuales son típicos en mujeres con SOP [22]. Las hembras cuyas madres fueron tratadas con andrógenos de forma temprana en la gestación, exhiben hiperandrogenismo, oligomenorrea, ovarios grandes polifoliculares, hipersecreción de LH, alteraciones del desarrollo fetal, insulinoresistencia, obesidad visceral, alteraciones en la respuesta insulínica a la glucosa e hiperlipidemia [13]. Las que han sido expuestas a exceso de andrógenos durante la gestación tardía, exhiben hiperandrogenismo ovárico y anomalías menstruales, desarrollando menos alteraciones metabólicas [23-24].

La utilización de ovejas ofrece varios beneficios: su gran tamaño permite la monitorización secuencial de la dinámica folicular ovárica mediante ecografía, y su trayectoria del desarrollo reproductivo sigue una línea de tiempo similar a la de los humanos [24]. Se han realizado estudios experimentales dirigidos a analizar los efectos del exceso de andrógenos en áreas específicas de la reproducción o del metabolismo. Se ha estudiado el efecto del hiperandrogenismo a nivel de la hipertensión, enfocándose en el SOP como un síndrome que por sus alteraciones metabólicas incrementa los factores de riesgo cardiovasculares. En 2007, King AJ et al. [25] mostraron que la exposición prenatal a T provoca hipertensión leve, probablemente por hiperactivación simpática, y dislipemia tanto en ovejas magras como en obesas.

En 2008, Qureshi et al. [26], utilizan un método para investigar los efectos de la T sobre la foliculogénesis adaptando una técnica en la que fragmentos de corteza ovárica de cordero fueron injertados sobre la membrana corioalantoidea de huevos de pollo fertilizados. La exposición del tejido a la T causó un aumento selectivo en la proporción de folículos primarios, evidenciando que los andrógenos son responsables de las anomalías foliculares tempranas observadas en el SOP.

En un estudio llevado a cabo por Veiga-López et al. [27], ovejas gestantes expuestas a T manifestaron oligo o anovulación, hiperandrogenismo funcional, exceso de LH, morfología de ovarios poliquísticos y resistencia a la insulina. Se evidenció que el exceso prenatal de T altera la dinámica hormonal periovulatoria, llevando a un aumento del estradiol preovulatorio retrasado pero amplificado, una oleada primaria de gonadotropina retrasada y severamente disminuida, cambios en las proteínas reguladoras de la FSH con un aumento de la proporción de Activina A circulante en relación a la Folistatina e Inhibina A, una tendencia al aumento en la magnitud de la segunda oleada de FSH y defectos lúteos. En 2012, el mismo grupo [28], demostró que la exposición prenatal a la T se asocia con cambios en la expresión de la AMH en folículos antrales y preantrales en ovarios adultos, hallazgos que indican que la foliculogénesis anormal en el SOP puede ser, al menos en parte, mediada por los cambios en la expresión de la AMH.

Estudios centrados en las alteraciones producidas en los hijos varones de madres hiperandrogenizadas durante el embarazo, revelan que el exceso de T prenatal reduce el conteo de espermatozoides y su motilidad, ya que este exceso tiene efectos opuestos en los testículos y la hipófisis: un aumento de la sensibilidad a la GnRH a nivel de la hipófisis y una disminución de la sensibilidad de los testículos a la LH [29].

En 2007, Dumesic et al. [30] realizaron una revisión sobre los efectos del tratamiento prenatal con T en mono Rhesus y ovinos en la edad adulta. Concluyeron que el tratamiento prenatal con T en monos y ovejas programa un fenotipo similar al SOP, caracterizado por hipersecreción de LH, disfunción ovulatoria, ovarios poliquísticos, deterioro de la homeostasis de la glucosa-insulina, y subfertilidad. Esta revisión revela que existen momentos críticos durante el desarrollo fetal en el cual el estado esteroideo de la madre puede alterar permanentemente la fisiología del feto y modificar su susceptibilidad a la enfermedad

después del nacimiento, principalmente en exposiciones tempranas y duraderas.

Modelos en ratas también han sido ampliamente utilizados para estudiar las diversas manifestaciones del SOP. En ratas la formación de los folículos se produce en los primeros días luego del nacimiento, por lo cual, la mayoría de los experimentos no sólo incluyen tratamientos en la etapa gestacional, sino también en la etapa postnatal temprana [31]. En 2007, Mannerås et al. [32], describieron un modelo de ratas que exhibía tanto las características metabólicas como las ováricas del SOP. Ratas hembras fueron tratadas con el andrógeno no aromatizable dihidrotestosterona (DHT) o con el inhibidor de la aromataza Letrozol. Las ratas adultas tratadas con DHT tuvieron ciclos irregulares, ovarios poliquísticos con numerosos folículos atrésicos, y una capa granulosa disminuida. Se constató un aumento del peso corporal, de la grasa corporal y adipocitos mesentéricos de mayor tamaño, así como niveles elevados de leptina y resistencia a la insulina. Las ratas tratadas con Letrozol presentaron anovulación y desarrollaron ovarios poliquísticos con cambios estructurales muy similares a los del SOP humano. Siguiendo esta línea de trabajo, Wang et al. (2012) [33], crearon un modelo de experimentación en ratas mediante la inyección de DHEAS durante el embarazo, demostrando que el exceso de andrógenos durante la gestación, especialmente en la etapa temprana, puede causar alta toxicidad para la reproducción y una morfología y función anormal de los ovarios en la descendencia femenina de éstas, comparada a la exposición tardía.

Diversos estudios buscaron reproducir las alteraciones metabólicas del SOP en ratas. Uno de ellos [34], reveló que los modelos hiperandrogenizados presentaban aumento del colesterol-LDL y triglicéridos, disminución del colesterol-HDL, sin alteración en el colesterol total circulante con respecto a los controles. Se observó que el fenotipo de hijas de madres expuestas que cursaron con ciclos anovulatorios presentan mayor relación

colesterol total/HDL y triglicéridos/HDL; lo que sugiere que este fenotipo tendría un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico, comparadas a las que cursan con ciclos ovulatorios. Otro dato interesante aportado por este estudio, es el hecho de que tanto los controles como los modelos hiperandrogenizados presentaron igual peso corporal al mismo plazo, expuestos a las mismas condiciones ambientales; por otro lado, las manifestaciones séricas de dislipemia ya estaban presentes en el modelo hiperandrogenizado. Esto apoya la premisa de que las concentraciones aumentadas de colesterol, HDL, LDL y triglicéridos son mejores marcadores del desarrollo de SOP que el peso corporal durante la vida adulta [34-35].

Factores genéticos e inmunológicos asociados al SOP

La genética juega un importante papel en el origen de esta enfermedad, se sabe que es un antiguo trastorno, probablemente transmitido entre hombres fértiles y mujeres subfértiles [36]. En la última década se ha fortalecido la hipótesis de una predisposición genética al SOP. Se han realizado varias investigaciones acerca de genes y polimorfismos genéticos, que posiblemente tengan un rol en el desarrollo de SOP. Recientemente se ha sugerido que un defecto genético en una señal de transducción del receptor de la insulina, podría estar vinculado a pacientes con esta patología [37-38]. Esta mutación puede aumentar las tasas de diabetes tipo II en los familiares de primer grado y la resistencia a la insulina, tanto en hombres como en mujeres, así como en gemelos [39].

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han convertido en un área de investigación prometedora en el SOP. Desde su introducción en 2005 se han utilizado para escanear todo el genoma e identificar loci susceptibles de muchas enfermedades [40-41]. Sin embargo, la falta de consistencia de los resultados entre distintos estudios genéticos sigue siendo un obstáculo importante. La colaboración entre

investigadores fortalecerá la credibilidad y la fuerza de futuros estudios del genoma completo y su asociación con genes candidatos. Es esencial desarrollar un sistema para recopilar grandes cohortes de mujeres de diferentes etnias, con el fin de examinar posibles variantes. Una de las limitaciones que se presentan a la hora de estudiar las bases genéticas del SOP, es el hecho de que es una patología que tiene una heterogeneidad fenotípica importante, lo que impide conocer con certeza los genes implicados. Al parecer, el gen más importante asociado al SOP es la folistatina (FST), sugiriendo que habría una regulación anormal de ésta en el SOP. En lo que respecta a otros genes como INS (insulina), INSR (receptor de insulina) y AR (receptor de andrógenos) se ven alteraciones polimórfas en el propio gen, o cercanas a éstos, modificando la actividad de la hormona o su receptor [42].

Tanto el factor genético como el inmunológico, actuarían de manera sinérgica, perpetuando el ambiente propicio para el desarrollo y mantenimiento del SOP. La obesidad ha sido recientemente clasificada, como un estado de inflamación de bajo grado, debido a la producción excesiva de citoquinas, adipocinas y otros. Estos marcadores incluyen: TNF- alfa, IL-6, IL-1, IP-10, CRP e IL-18 [43-44] que actúan como mediadores de la inflamación en el tejido adiposo. Se cree que la liberación constante de estos mediadores es lo que inicia la resistencia a la insulina, diabetes tipo II y otras complicaciones metabólicas [43]. La Proteína C Reactiva (PCR), marcador común en la inflamación, es sintetizado por el tejido adiposo en respuesta a citoquinas pro-inflamatorias [45]. Los niveles elevados de PCR están íntimamente correlacionados con el riesgo futuro de complicaciones cardiovasculares [46].

Conclusiones

El SOP es un trastorno muy frecuente en las mujeres en edad reproductiva, el cual determina repercusiones de por vida. El aspecto más desafiante al momento de diagnosticarlo es la gran

variabilidad de criterios diagnósticos existentes.

Existen momentos críticos durante el desarrollo fetal cuando el estado esteroideo de la madre puede alterar permanentemente la fisiología del feto y modificar su susceptibilidad a la enfermedad después del nacimiento, lo que se conoce como "Programación Fetal".

Diversos estudios se han llevado a cabo en animales de experimentación en los cuales se promueven características similares a las encontradas en mujeres con SOP induciendo un ambiente intrauterino hiperandrogénico estimulando una programación fetal que favorece el desarrollo de esta patología en la vida adulta. En la descendencia femenina, esto se ve reflejado a nivel reproductivo con subfertilidad, alteraciones en el ciclo menstrual y alteraciones morfológicas en los ovarios; y a nivel metabólico, con alteraciones en el perfil lipídico y en la homeostasis insulina-glucosa, lo que nos demuestra que estos modelos son aptos para investigar las diferentes características del SOP que se ven en humanos. En la descendencia masculina, se han evidenciado alteraciones a nivel metabólico de igual magnitud, además de cambios en la espermatogénesis, con disminución en el recuento y la motilidad espermática.

Es necesario realizar más investigaciones, en lo referente a los aspectos genéticos y fisiopatológicos del SOP, para determinar si existen factores protectores sobre los cuales se pueda actuar para contribuir a la prevención de este síndrome.

Referencias

1. Norman R, Dewailly D, Legro R, Hickey T. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007 Aug;370(9588):685-97. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61345-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61345-2)
2. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012

- Jan;97(1):28-38. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.024>
3. Merino P, Schulin-Zeuthen C, Codner E. [Current diagnosis of polycystic ovary syndrome: expanding the phenotype but generating new questions]. *Rev Med Chil.* 2009 Aug;137(8):1071-80.
 4. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome - a hypothesis. *J Endocrinol.* 2002 Jul;174(1):1-5. <http://dx.doi.org/10.1677/joe.0.1740001>
 5. Angelino de Blanco MC, Febres Baslestrini F, Molina Vilcher R, Francis Santos ML. Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab.* 2007 Oct;(3):9-15.
 6. Sir-Petermann T, Maliqueo M, Codner E, Echiburú B, Crisosto N, Pérez V, et al. Early metabolic derangements in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Dec;92(12):4637-42. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-1036#sthash.kD1cOCTH.dpuf>
 7. Sir-Petermann T, Codner E, Pérez V, Echiburú B, Maliqueo M, Ladrón de Guevara A, et al. Metabolic and reproductive features before and during puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Jun;94(6):1923-30. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2008-2836>
 8. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod.* 2007 Feb;22(2):317-22. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/del407>
 9. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
 10. Group REA-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004 Jan;81(1):19-25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>
 11. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91:4237-45. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0178>
 12. Simmons RA. Developmental origins of diabetes: the role of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2006 Mar;40(6):917-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2005.12.018>
 13. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome? *Hum Reprod Update.* 2005 Jul-Aug;11(4):357-74. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmi013>
 14. Dumesic DA, Abbott DH, Eisner JR, Goy RW. Prenatal exposure of female rhesus monkeys to testosterone propionate increases serum luteinizing hormone levels in adulthood. *Fertil Steril.* 1997 Jan;67(1):155-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(97\)81873-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(97)81873-0)
 15. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Hall JE. Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Sep;89(9):4343-50. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031600>
 16. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol Endocrinol.* 1999 Jun;13(6):946-57.
 17. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012 Dec;33(6):981-1030. <http://dx.doi.org/10.1210/er.2011-1034>

18. 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 Aug;75(2):577-83. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.75.2.1322430>
19. Velázquez N, Lilue de Sáez M. Diagnóstico clínico del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007 oct;(3):16-20.
20. Kazlawskas S, Lucas V, Herrero S. Anovulación: síndrome ovarios poliquísticos. En: Bajo J, Lailla J, Xercavins J, editores. *Fundamentos de Ginecología.* Madrid: SEGO; 2009. p. 71-9.
21. Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Animal models of the polycystic ovary syndrome phenotype. *Steroids.* 2013 Aug;78(8):734-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2013.05.004>
22. Abbott DH, Zhou R, Bird IM, Dumesic DA, Conley AJ. Fetal programming of adrenal androgen excess: lessons from a nonhuman primate model of polycystic ovary syndrome. *Endocr Dev.* 2008;13:145-58. <http://doi.org/10.1159/000134831>
23. Abbott DH, Nicol LE, Levine JE, Xu N, Goodarzi MO, Dumesic DA. Nonhuman primate models of polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Jul;373(1-2):21-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2013.01.013>
24. Padmanabhan V, Veiga-Lopez A. Sheep models of polycystic ovary syndrome phenotype. *Mol Cell Endocrinol.* 2013 Jul 5;373(1-2):8-20. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2012.10.005>
25. King AJ, Olivier NB, Mohankumar PS, Lee JS, Padmanabhan V, Fink GD. Hypertension caused by prenatal testosterone excess in female sheep. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Jun;292(6):E1837-41. <http://dx.doi.org/10.1152/ajpendo.00668.2006>
26. Qureshi AI, Nussey SS, Bano G, Musonda P, Whitehead SA, Mason HD. Testosterone selectively increases primary follicles in ovarian cortex grafted onto embryonic chick membranes: relevance to polycystic ovaries. *Reproduction.* 2008 Aug;136(2):187-94. <http://dx.doi.org/10.1530/REP-07-0172>
27. Veiga-López A, Ye W, Phillips DJ, Herkimer C, Knight PG, Padmanabhan V. Developmental programming: deficits in reproductive hormone dynamics and ovulatory outcomes in prenatal, testosterone-treated sheep. *Biol Reprod.* 2008 Apr;78(4):636-47. <http://dx.doi.org/10.1095/biolreprod.107.065904>
28. Veiga-Lopez A, Ye W, Padmanabhan V. Developmental programming: prenatal testosterone excess disrupts anti-Mullerian hormone expression in preantral and antral follicles. *Fertil Steril.* 2012 Mar;97(3):748-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.12.028>
29. Recabarren MP, Rojas-García PP, Einspanier R, Padmanabhan V, Sir-Petermann T, Recabarren SE. Pituitary and testis responsiveness of young male sheep exposed to testosterone excess during fetal development. *Reproduction.* 2013 Jun;145(6):567-76. <http://dx.doi.org/10.1530/REP-13-0006>
30. Dumesic DA, Abbott DH, Padmanabhan V. Polycystic ovary syndrome and its developmental origins. *Rev Endocr Metab Disord.* 2007 Jun;8(2):127-41. <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-007-9046-0>
31. Tyndall V, Broyde M, Sharpe R, Welsh M, Drake AJ, McNeilly AS. Effect of androgen treatment during foetal and/or neonatal life on ovarian function in prepubertal and adult rats. *Reproduction.* 2012 Jan 1;143(1):21-33. <http://dx.doi.org/10.1530/REP-11-0239>
32. Manneras L, Cajander S, Holmang A, Seleskovic Z, Lystig T, Lonn M, et al. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology.* 2007 Aug;148(8):3781-91. <http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-0168>
33. Wang F, Yu B, Yang W, Liu J, Lu J, Xia X. Polycystic ovary syndrome resembling histopathological alterations in ovaries from prenatal androgenized female rats. *J Ovarian Res.* 2012;5(1):15.

- <http://dx.doi.org/10.1186/1757-2215-5-15>
34. Heber MF, Ferreira SR, Velez LM, Motta AB. Prenatal hyperandrogenism and lipid profile during different age stages: an experimental study. *Fertil Steril*. 2013 Feb;99(2):551-7. <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.fertnstert.2012.10.017>
 35. Heber MF, Velez LM, Ferreira SR, Amalfi S, Motta AB. [The role of prenatal hyperandrogenism on lipid metabolism during adult life in a rat model]. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(5):389-92.
 36. Azziz R, Dumesic DA, Goodarzi MO. Polycystic ovary syndrome: an ancient disorder? *Fertil Steril*. 2011 Apr;95(5):1544-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.032>
 37. Dunaif A, Finegood D. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:942-7. <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.81.3.8772555#sthash.Qo3NzMQ1.dpuf>
 38. Svendsen PF, Nilas L, Norgaard K, Jensen JE, Madsbad S. Obesity, body composition and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008 Sep;23(9):2113-21. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/den211>
 39. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2100-4. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2005-1494>
 40. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet*. 2011 Jan;43(1):55-9. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.732>
 41. Shi Y, Zhao H, Shi Y, Cao Y, Yang D, Li Z, et al. Genome-wide association study identifies eight new risk loci for polycystic ovary syndrome. *Nat Genet*. 2012 Sep;44(9):1020-5. <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2384>
 42. Oizerovich S, Labovsky M, Guirgiovich A. Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Ginecol Endocr Reprod - SAE-GRE*. 2006;13(2).
 43. Sabatier L, Miosge N, Hubmacher D, Lin G, Davis EC, Reinhardt DP. Fibrillin-3 expression in human development. *Matrix Biol*. 2011 Jan;30(1):43-52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matbio.2010.10.003>
 44. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT, et al. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome during stimulated cycles. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun;101(6):1177-82.
 45. Stewart DR, Dombroski BA, Urbanek M, Ankener W, Ewens KG, Wood JR, et al. Fine mapping of genetic susceptibility to polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2 and tests for regulatory activity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Oct;91(10):4112-7. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2006-0951>
 46. Urbanek M, Sam S, Legro RS, Dunaif A. Identification of a polycystic ovary syndrome susceptibility variant in fibrillin-3 and association with a metabolic phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4191-8. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2007-0761#sthash.DT-wQTgyV.dpuf>