

Impatto dei geni e delle etnie sulla sindrome dell'ovaio policistico

F. ROSSI, V. LANZILLOTTA, M. PARAGONA, C. VALLONE, R. AGOSTINI

RIASSUNTO: Impatto dei geni e delle etnie sulla sindrome dell'ovaio policistico.

F. ROSSI, V. LANZILLOTTA, M. PARAGONA, C. VALLONE, R. AGOSTINI

La sindrome dell'ovaio policistico è una complessa e eterogenea condizione che colpisce circa il 5-10% delle donne in età riproduttiva. L'effetto dell'etnia sulla prevalenza e sulla severità dell'espressione dei sintomi, è stato preso in considerazione in diversi studi. Tra le donne indiane vi è una alta prevalenza della PCOS rispetto alle donne caucasiche e una maggiore frequenza di insulino-resistenza. Tra le donne Maori e quelle provenienti dalle Isole del Pacifico affette dalla sindrome dell'ovaio policistico vi è un alto rischio di malattia cardiovascolare dovuto all'obesità e alle alterazioni del metabolismo glucidico e lipidico rispetto alle europee. L'irsutismo, l'acantosis nigricans, l'infertilità si presentano con maggiore frequenza tra le donne della regione sud asiatica. La concentrazione plasmatica di omocisteina nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico varia in base all'etnia e correla con l'aumento della concentrazione insulinica a digiuno. Inoltre, la varietà dei sintomi con i quali la PCOS si presenta, non solo contribuisce alla grande eterogeneità fenotipica della malattia, ma può influire anche sulla qualità della vita delle donne affette.

SUMMARY: Impact of the genes and ethnicity on the polycystic ovary syndrome.

F. ROSSI, V. LANZILLOTTA, M. PARAGONA, C. VALLONE, R. AGOSTINI

Polycystic ovary syndrome is a complex and heterogeneous condition affecting 5-10% of women in reproductive age. Several studies investigated the effects of the ethnicity on the prevalence and the clinical manifestations in women with PCOS. The prevalence of PCOS and insulin resistance were higher in Indian women than Caucasian. Maori and Pacific Island women had the highest risk of cardiovascular disease caused by lipid abnormalities, insulin resistance and obesity. Indian women were more likely to present with hirsutism, acanthosis nigricans and infertility than other ethnic groups. Plasma homocysteine levels in women with PCOS varies with ethnicity and correlates with fasting insulin. Moreover, variety of the symptoms influences not only the phenotypic expression but also the quality life of the women affected by polycystic ovary syndrome.

KEY WORDS: Ovaio policistico - Sindrome dell'ovaio policistico - Etnia - Iperinsulinemia - Iperandrogenismo - Obesità - Irsutismo.
Polycystic ovaries - Polycystic ovaries syndrome - Ethnicity - Hyperinsulinemia - Hyperandrogenism - Obesity - Hirsutism.

Introduzione

La sindrome dell'ovaio policistico è un complesso disordine endocrino che colpisce circa il 5-10% delle donne in età riproduttiva (1). Negli ultimi 20 anni l'entità clinica descritta per la prima volta da Stein-Leventhal nel 1935, ha subito una importante evoluzione e comprende attualmente un ampio spettro di disordini endocrini che insieme collaborano a pro-

vocare uno stato di iperandrogenismo e anovulazione cronica che caratterizza la sindrome dell'ovaio policistico. L'assetto ormonale della PCOS è facilmente inquadrabile in 3 condizioni: uno stato di iperandrogenismo, un'alterata secrezione di gonadotropine e un pattern aciclico della produzione di estrogeni. Le concentrazioni medie di LH risultano più elevate se confrontate con i livelli di donne normali, mentre quelle di FSH sono ai limiti inferiori della norma (2, 3). L'aumento dei livelli di LH si riflette nelle concentrazioni più elevate di testosterone, androstenedione, DHEA, DHEAS e 17OHprogesterone (4), mentre l'aumento degli estrogeni circolanti è dovuto sia alla conversione periferica dell'androstenedione in estro-
ne sia all'aumentata produzione di inibina dall'ovaio

Policlinico Umberto I, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Dipartimento di Scienze Ginecologiche Perinatologia e Puericultura
Cattedra di Ginecologia e Ostetricia
(Titolare: R. Agostini)

Pervenuto in Redazione: gennaio 2006
© Copyright 2006, CIC Edizioni Internazionali, Roma

(5). L'eccesso di testosterone causa una diminuzione della quota di SHBG, evento che contribuisce ulteriormente all'aumento della quota di estrogeni liberi. Le principali conseguenze cliniche riferibili all'assetto ormonale statico tipico della PCOS sono: anovularietà cronica, metrorragie e amenorrea, infertilità, irsutismo, acne e aumentato rischio di sviluppare cancro della mammella e dell'endometrio. Frequenti sono inoltre le alterazioni dello stato metabolico, con iperinsulinismo a digiuno ed eccessiva risposta al carico orale di glucosio, sovrappeso, dislipidemia e aumentato rischio cardiovascolare (6). Gli studi ultrasonografici hanno evidenziato che circa il 20% delle donne presenta un aspetto policistico delle ovaie (7, 8) e che mediamente il 50% di queste, manifesta sintomi riferibili alla sindrome dell'ovaio policistico (7-9). I criteri ultrasonografici per la diagnosi di ovaio policistico sono la presenza di almeno 10 follicoli di 2-8 mm di diametro disposti alla periferia dell'ovaio associati ad un incremento della ecogenicità dello stroma e ovaie aumentate di dimensioni ($>9 \text{ cm}^3$) (10, 11). L'interesse del nostro lavoro è concentrato nel capire se l'etnia influisce sulle diverse espressioni fenotipiche della PCOS e come varia la prevalenza della malattia nelle donne di diversi Paesi considerando il diverso assetto genotipico e le interazioni ambientali.

Influenza dell'etnia sull'espressione fenotipica della PCOS

Le manifestazioni cliniche della sindrome dell'ovaio policistico possono variare nelle donne di diversa origine etnica. In uno studio condotto in Nuova Zelanda da Williamson e coll. su 162 pazienti affette da PCOS, sono emersi dati interessanti circa la prevalenza e la variabilità dell'espressione fenotipica della sindrome nelle donne di differenti etnie (12).

TABELLA 1 - GENI IMPLICATI NELLA PATOGENESI DELLA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO.

Geni	Effetto della mutazione
IRS-1	Insulino-resistenza
IRS-2	Insulino-resistenza
LH-B	Aumento della bioattività LH Irregolarità mestruali
FSH-B	Irregolarità mestruali
CYP17	Aumento sintesi androgeni
CYP11a	Aumento sintesi androgeni
AR	Aumento attività intrinseca del recettore
SHBG	Aumento del testosterone libero

Allo studio hanno partecipato donne europee, maori, indiane, cinesi e donne provenienti dalle isole del Pacifico. Nonostante l'alta percentuale di diagnosi di PCOS tra le donne europee (69.2%), è da sottolineare come le indiane siano sovrarappresentate nel gruppo di studio rispetto al controllo (11.7% *vs* 2.1% rispettivamente), dato questo che conferma quanto ritrovato da Rodin e coll. circa l'alta prevalenza della sindrome dell'ovaio policistico nelle pazienti provenienti dal subcontinente indiano (12, 13). L'irsutismo, con Ferriman Gallwey >6 , è stato evidenziato soprattutto tra le europee e le maori rispetto agli altri gruppi (43% *vs* 25%; $p < .05$) mentre l'acne è apparsa solo nel 18% delle occidentali, nel 5% delle donne indiane ed è visibile in una trascurabile percentuale di casi nelle donne provenienti dalle isole del Pacifico (12). I più alti livelli di testosterone totale e libero ($p < .05$), minori concentrazioni di SHBG ($p < 0.02$), maggiori livelli di insulina a digiuno ($p = .05$), l'obesità e un profilo lipidico alterato si segnalano nel gruppo delle pazienti provenienti dalla regione del subcontinente indiano, tra le donne maori e tra quelle provenienti dalle isole del Pacifico (donne maori: BMI 32.3 ± 4.3 ; donne delle isole del Pacifico: BMI 34.0 ± 6.0 ; donne caucasiche: BMI 27.5 ± 6.6) (12). È inoltre interessante notare come l'infertilità sia altamente ricorrente nelle donne non europee: l'80% delle pazienti originarie dalle isole del Pacifico e il 68% delle indiane presentano alterazione della capacità riproduttiva rispetto al 46% delle occidentali (7, 12). Una delle spiegazioni potrebbe essere l'eccesso di peso, poiché la diminuzione del BMI si correla positivamente con l'aumento delle percentuali di concepimento (14). L'obesità, l'insulino-resistenza e il rischio di malattia cardiovascolare sono quindi condizioni ricorrenti tra le donne maori e quelle originarie delle isole del Pacifico (12). Diversi studi mettono a confronto le manifestazioni fenotipiche della sindrome dell'ovaio policistico in donne caucasiche e indiane. La prevalenza della sindrome dell'ovaio policistico in queste ultime è del 52% (13). Tale prevalenza è più che doppia rispetto a quella trovata da Clayton (7) in uno studio condotto su una popolazione caucasica. Nelle indiane la PCOS appare in età più giovane rispetto alle donne caucasiche (età 26 ± 4 *vs* 30.1 ± 5 anni; $p = .005$) (15) e l'obesità è un carattere ricorrente: il 64% di queste sono in sovrappeso (BMI $>25 \text{ Kg/m}^2$) (13) al contrario delle donne caucasiche che presentano obesità nel 30% dei casi (7). L'acantosi nigricans, l'infertilità e l'oligomenorrea ricorrono maggiormente tra le donne della regione sud asiatica (12-15). L'acantosi nigricans è presente nel 55% delle indiane mentre solo il 7% delle donne caucasiche ne risulta affetta ($p < 0.001$) (15). L'irsutismo è una condizione molto comune nel subcontinente indiano e la sindrome dell'ovaio policistico ne è la causa nel 37.3%

dei casi (16). Dallo studio condotto da Wijeyaratne e coll. emerge che l'età di insorgenza dell'irsutismo nelle ragazze con PCO era significativamente minore nel gruppo delle indiane rispetto alle donne caucasiche (*Ferriman Gallwey score* 18 vs 7.5, $P=.0001$) (15) nonostante le concentrazioni di testosterone siano risultate equivalenti tra i due gruppi (2.69 ± 0.11 vs 2.64 ± 0.13 nmol/l; $p=0.37$) (12,15). Ciò può trovare una spiegazione nelle minori concentrazioni della SHBG rispetto alle europee (35 ± 3.3 vs 55 ± 9.4 nmol/l; $p=.02$) (15) dato quest'ultimo, ritrovato anche nelle donne islamiche affette da ovaio policistico (19.0 ± 8.9 mmol/l nelle donne islamiche vs 52.2 ± 21.4 mmol/l nelle donne europee) (17). Sebbene l'iperandrogenismo sia la caratteristica peculiare della PCOS, alcune pazienti hanno livelli di androgeni nel range di normalità. Recenti studi hanno dimostrato che mutazioni del gene che codifica per il recettore degli androgeni, si associano all'aumento dell'attività intrinseca del recettore stesso. Tali mutazioni sono maggiormente espresse nella popolazione indiana rispetto a quella cinese facendo presupporre che uno dei meccanismi patogenetici della PCOS nelle donne indiane possa essere rappresentato dall'aumento dell'attività intrinseca del recettore per gli androgeni (18). La PCOS e T2DM sono condizioni cliniche comuni associate a insulino-resistenza (IR) e iperinsulinemia compensatoria (1). Legro e coll. hanno riportato che il 50-70% delle donne con PCOS hanno una IR, che, contribuendo all'iperandrogenismo, enfatizza ancora di più i segni e i sintomi della sindrome (19) ma non è ancora chiaro se la IR sia una causa o l'epifenomeno della PCOS (20, 21, 22). Le donne di origine indiana si esprimono con un fenotipo più severo rispetto alle caucasiche. La concentrazione di glucosio a digiuno è simile, mentre la concentrazione di insulina a digiuno è generalmente più alta (89.4 ± 8.9 vs 48.6 ± 4.8 pmol/l, $P=.0001$) e la sensibilità all'insulina minore tra le donne di origine indiana (15).

Interessanti sono i risultati riguardanti la correlazione tra PCO/T2DM circa le modificazioni della sensibilità all'insulina: donne affette da PCO e diabete mellito di tipo 2 hanno una più bassa insulino-sensibilità rispetto a quelle con sola PCO o solo NIDDM (80.5 vs 125.0 vs 120.8 $\mu\text{mol}/\text{gluc.}/\text{l}/\text{min}$ rispettivamente), facendo presupporre che il meccanismo alla base della diminuzione della sensibilità all'insulina è probabilmente differente (13). Nelle donne indiane con diabete la prevalenza dell'ovaio policistico è maggiore rispetto alle non diabetiche ($60,9\%$ vs $36,66\%$) così come la prevalenza della sindrome dell'ovaio policistico ($37,1\%$ vs 25% ; $p> 0.1$) (23). In più, tra le donne con PCO la durata del diabete è risultata essere maggiore rispetto alle pazienti che non presentavano l'ovaio policistico (4.19 ± 2.0 vs 2.9 ± 1.6 anni rispettivamente), dato che può spiegare una più lunga durata

dell'insulino-resistenza nelle prime (23).

La sindrome dell'ovaio policistico è associata non solo all'insulino-resistenza ma anche alla patologia prematura delle coronarie (CAD). L'iperomocistemia è un fattore di rischio per l'aterosclerosi, specialmente tra le donne sud asiatiche e sembra essere correlata con il grado di insulino-resistenza e iperinsulinemia. In uno studio caso controllo in cui sono state studiate donne con PCO di tre diverse etnie (donne della regione dello Sri Lanka SL, donne inglesi di origine asiatica BA e donne europee C) è emerso che la concentrazione plasmatica di omocisteina nella sindrome dell'ovaio policistico varia in base all'etnia e correla con l'aumento della concentrazione insulinica a digiuno (24). L'insorgenza dei sintomi della PCOS risulta essere precoce tra le donne di origine asiatica anche se le donne dello Sri Lanka avevano un valore di BMI minore rispetto agli altri due gruppi (SL: 26.3 ± 0.95 ; BA: 30.59 ± 7.54 ; C: 32.1 ± 5.95 ; $P=.006$) (24). Queste avevano inoltre la più alta concentrazione di omocisteina nel sangue rispetto alle donne europee e inglesi di origine asiatica (SL: 10.2 ± 1.9 vs BA: 7.9 ± 1.9 vs C: 8.3 ± 2.3 mmol/L) e la più alta concentrazione di insulina a digiuno (SL: 242.9 ± 38.9 vs BA: 89.4 ± 8.9 vs C: 48.6 ± 4.8 pmol/L; $P=.0003$) (24).

La varietà dei sintomi con i quali la PCOS si presenta, non solo contribuisce alla grande eterogeneità fenotipica della malattia, ma può influire anche sulla qualità della vita delle donne affette, specialmente quando si manifestano l'irsutismo e l'obesità (25). Alterazioni della sfera psichica e delle capacità relazionali si evidenziano spesso in queste donne, probabilmente a causa sia di una cattiva percezione del proprio corpo (25), sia dello stress per lo stato di infertilità che ne può conseguire. La percezione della PCOS è il risultato di un delicato equilibrio tra cultura, valori, religioni e ideali. Tra le donne islamiche la condizione di infertilità è vissuta con estrema preoccupazione e profondo disagio, ed è il fattore che influisce di più sul peggioramento della qualità della vita rispetto alle donne europee (5.19 ± 1.41 vs 3.64 ± 1.71 rispettivamente) (17). L'obesità è invece il secondo fattore annoverato tra le donne occidentali come responsabile del decadimento della qualità della vita a differenza delle donne islamiche per le quali il sovrappeso non costituisce motivo di alterazione del proprio benessere (BMI= 26.5 ± 7.3 nelle donne austriache vs BMI= 26.9 ± 5.8 tra le donne islamiche) (17).

La genetica della PCOS

L'aggregazione familiare della PCOS ha suggerito l'idea che vi fossero delle basi ereditarie per questo

disordine. Al giorno d'oggi la sindrome dell'ovaio policistico appare come il risultato delle interazioni di numerosi geni chiave che contribuiscono, con determinati fattori ambientali, alla variabilità fenotipica della PCOS (26, 27) (Tab. 1). Studi di genetica molecolare non hanno confermato però, l'associazione tra sindrome dell'ovaio policistico e determinate varianti genomiche in popolazioni di diverse etnie (27, 28, 29), facendo presupporre che i fattori ambientali come lo stile di vita, la dieta, l'inquinamento siano elementi determinanti nell'espressione della sindrome (26). L'alta prevalenza della PCOS, suggerisce che vi siano dei geni implicati nella patogenesi della malattia e che questi siano stati selezionati nel corso dell'evoluzione della specie umana. L'instaurarsi di uno stato di iperandrogenismo favoriva un aumento dei depositi di grasso, indispensabili per poter sopravvivere a periodi più o meno lunghi di carestia, oltre che una diminuzione della fertilità, condizione vantaggiosa poiché la gravidanza rappresentava una importante causa di morte (30-31). Le gonadotropine FSH e LH regolano la crescita follicolare e la steroidogenesi ovarica. Quasi la metà delle donne affette da PCOS presenta livelli aumentati di LH, fattore che potrebbe contribuire all'aumento della sintesi degli androgeni nelle cellule della teca (32). L'analisi del gene che codifica per la subunità B-LH ha rivelato l'esistenza di una mutazione consistente nella sostituzione di due nucleotidi nel codone 8, che conduce ad un aumento della bioattività della gonadotropina (33) mentre altre mutazioni dei geni che codificano per LH-B e FSH-B sono state correlate all'insorgenza di irregolarità mestruali specialmente nelle donne cinesi e giapponesi (34-35). L'eccesso di androgeni nelle donne con PCOS potrebbe inoltre essere il risultato di difetti intrinseci delle cellule della teca. I geni CYP, codificano per diversi enzimi coinvolti nella sintesi degli androgeni. Il gene CYP11a codifica per l'enzima di clivaggio della catena laterale del colesterolo e il CYP17 codifica per la 17 α -idrossilasi e l'enzima 17-20-liasi. L'aumento dell'espressione dei geni CYP11a (36-37) e del CYP17 in colture di cellule tecali di donne affette da ovaio policistico (38) è associata ad anomala steroidogenesi e aumentata suscettibilità all'iperandrogenismo. Inoltre, l'aumento della fosforilazione dei residui di serina della 17- α -idrossilasi sembrerebbe associarsi ad un significativo incremento dell'attività dell'enzima stesso (39). La diminuzione delle concentrazioni della SHBG determina un incremento dei livelli di testosterone libero nel siero. In recenti studi è emerso che particolari polimorfismi a carico della regione promoter del gene che codifica per la SHBG si associano all'irsutismo ed a ritardo del menarca (40).

L'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia sono frequenti nelle donne obese con PCOS. Studi di genetica molecolare hanno mostrato che varianti alleliche dei geni IRS-1 (Gly972Arg) e IRS-2 (Gly1057Asp) potrebbero essere implicate nella genesi di uno stato di insulino-resistenza nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico (41). La prevalenza dell'allele IRS-1(Gly972Arg) è infatti maggiore nelle donne con insulino-resistenza e ovaio policistico rispetto a quelle sane (42). Nel 50% dei casi, l'insulino-resistenza è da attribuire a un difetto post recettoriale della traduzione del segnale dell'insulina per un'anomalia del processo di autofosforilazione del recettore dell'insulina che coinvolge la serina piuttosto che la tirosina. Tale difetto spiegherebbe sia l'insulino-resistenza che l'irsutismo.

In ultimo, si è visto che particolari mutazioni del gene che codifica per il recettore per gli androgeni, si associano all'aumento dell'attività intrinseca del recettore stesso. Tale attività varia con la lunghezza di un tratto contenuto nella regione N-terminale, codificato da una zona altamente polimorfica del gene AR: minore è il numero di ripetizioni del trinucleotide CAG, maggiore è l'attività intrinseca del recettore per gli androgeni (18). È inoltre interessante notare come tale difetto sia maggiormente espresso tra la popolazione indiana a riprova del fatto che l'etnia gioca un ruolo importante nell'espressione fenotipica della sindrome dell'ovaio policistico.

Conclusione

La sindrome dell'ovaio policistico è un complesso ed eterogeneo disordine endocrino ad eziologia multifattoriale. Nonostante studi di genetica molecolare suggeriscano l'esistenza di una predisposizione genetica, l'etnia e i fattori ambientali sembrano essere i maggiori responsabili della variabilità fenotipica con la quale la sindrome si presenta. A causa dell'aumento dei flussi migratori, assistiamo ad un continuo incremento di colloqui con donne provenienti da Paesi extraeuropei, soprattutto Paesi mediorientali, balcanici e nord africani.

Ciò crea sempre più la necessità di analizzare e capire l'impatto che, fattori socio-culturali, ambientali e religiosi, hanno sulla percezione della malattia nelle donne di diverse culture ed etnie.

Il medico, e in particolare il ginecologo, dovrebbe quindi essere incoraggiato a considerare la paziente nella sua totalità, e valutare con sensibilità non solo gli aspetti strettamente medici ma anche il background socio-culturale della donna al fine di poter comprendere le diversità, e aiutare nelle difficoltà, qualsiasi

Bibliografia

1. ADAMS J., POLSON D.W., FRANKS S.: *Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism*. British Medical Journal, 293, 355-359, 1986.
2. LOBO R.A., GRANGER L., GOEBELSMANN U., MISHALL D.R. jr: *Elevation in unbound serum estradiol as a possible mechanism for inappropriate gonadotropin secretion in women with PCO*. J Clin Endocrinol Metab, 52, 156, 1981.
3. REBAR R.W.: *Gonadotropin secretion in polycystic ovarian disease*. Seminars Reprod Endocrinol. 2, 223, 1984.
4. LAATIKAINEN T.J., APTER D.L., PAAVONEM J.A., WAHLSTROM T.R.: *Steroids in ovarian and peripheral venous blood in polycystic ovarian disease*. Clin Endocrinol 13: 125, 1980.
5. TANABE K., GAGLIANO P., CHANNING C.P., et al.: *Levels of inhibin F-activity and steroids from human follicular fluid from normal women and women with polycystic ovarian disease*. J Clin Endocrinol Metab 57: 24, 1983.
6. LEGRO R.S.: *Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association?* Endocr Rev 24: 302-312, 2003.
7. CLAYTON R.N., OGDEN V., HODGKINSON J., WORSWICK L., RODIN D.A., et al.: *How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?* Clin Endocrinol (Oxf) 37: 127-34, 1992.
8. POLSON D.W., ADAMS J., WADSWORTH J., FRANKS S.: *Polycystic ovaries – a common finding in normal women*. Lancet. 1:870-2, 1988.
9. DUNAIF A.: *Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: mechanism and implication for pathogenesis*. Endocr Rev. 18: 774-800, 1997.
10. ATIOMO W.U., PEARSON S., SHAW S., ACHIBALD P. et al.: *Ultrasound criteria in the diagnosis of polycystic ovary syndrome*. Ultrasound Med Biol. 26: 977-80, 2000.
11. ADAMS J., FRANKS S., POLSON D.W., MASON H.D., et al.: *Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone*. Lancet. 2: 1375-9, 1985.
12. WILLIAMSON K., GUNN J.A., JOHNSON N., MILSON R.S.: *The impact of ethnicity on the presentation of polycystic ovarian syndrome*. Aust N Z J Obstet Gynaecol 41: 2: 202-206, 2001.
13. RODIN D.A., BANO G., BLAND J.M., TAYLOR K., NUSSEY S.S.: *Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women*. Clin Endocrinol 49: 91-99, 1998.
14. CLARK A.M., THORNLEY B., TOMLINSON L., GALLETLEY C., NORMANN R.J.: *Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment*. Hum Reprod 13: 1502-1505, 1998.
15. WIJAYARATNE C.N., BALEN A.H., BARTH J.H., BELCHETZ P.E.: *Clinical manifestation and insulin resistance in polycystic ovary syndrome (PCOS) among South Asians and Caucasians: is there a difference?* Clin Endocrinol 57: 343-350, 2002.
16. ZANGAR A.H., WANI A.I., MASOODI R.S., LAWAY B.A., BASHIR M.I. et al.: *Epidemiologic and etiologic aspects of hirsutism in Kashmiri women in the Indian subcontinent*. Fertl Steril 77: 4: 674-678, 2002.
17. SCHMID J., KIRCHENGAST S., VYTISKA-BINSTORFER E., HUBER J.: *Infertility caused by PCOS-health-related quality of life among Austrian and Moslem immigrant women in Austria*. Hum Reprod 19: 10: 2251-2257, 2004.
18. MISFUD A., RAMIREZ S., YONG E.L.: *Androgen receptor gene CAG trinucleotide repeats in anovulatory infertility and polycystic ovaries*. J Clin Endocrinol Metab 85: 3484-8, 2000.
19. LEGRO R.S., CASTRACANE V.D., KAUFMANN R.P.: *Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls*. Obstet Gynecol Surv 59: 141-154, 2004.
20. SAM S., DUNAIF A.: *Polycystic ovary syndrome: syndrome XX?* Trends Endocrinol Metab 14: 365-370, 2004.
21. PRELEVIV G.M.: *Insulin resistance in polycystic ovary syndrome*. Curr Opinions Obstet Gynecol 91: 193-201, 1997.
22. CORDAIN L., EADES M.R., EADES M.D.: *Hyperinsulinemic diseases of civilization: more than just Syndrome X*. Comp Biochemistry Physiol A Mol Integr Physiol 136: 95-112, 2003.
23. ZANGAR A.H., GUPTA V.K., WANI A.I., MASOODI R.S., BASHIR M.I., BASHIR A.L., LAWAY B.A. et al.: *Prevalence of ultrasonography proved polycystic ovaries in North Indian women with type 2 diabetes mellitus*. Reprod Biol Endocrinol 3: 35, 2005.
24. WIJAYARATNE C.N., NIRANTHARAKUMAR K., BALEN A.H. et al.: *Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity?* Clin Endocrinol 60: 560-7, 2004.
25. HAHN S., JANSSEN O.E., TAN S., PLEGER K., MANN K., SCHEDLOWSKI M., KIMMING R., BENSON S., et al.: *Clinical and psychological correlates of quality-of-life in polycystic ovary syndrome*. Euro J Endocrinol 153: 853-860, 2005.
26. ESCOBAR-MORREALE H.F., LUQUE-RAMIREZ M., SAN MILAN J.L.: *The molecular genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome*. Endocr Rev 26: 251-82, 2005.
27. COOPER R.S.: *Gene environment interactions and the etiology of common complex disease*. Ann Intern Med 139: 437-40, 2003.
28. CRESSWELL J.L., BARKER D.J., OSMOND C., EGGER P., PHILLIPS D.I., FRASER R.B.: *Fetal growth, length of gestation and polycystic ovaries in adult life*. Lancet 350: 1131-5, 1997.
29. KASIM-KARAKAS S.E., ALMARIO R.U., GREGORY L., WONG R. et al.: *Metabolic and endocrine effects of a polyunsaturated fatty acid-rich diet in polycystic ovary syndrome*. J Clin Endocrinol Metab 89: 615-20, 2004.
30. EATON S.B., KONNER M.: *Paleolithic nutrition. A consideration of its nature and current implication*. N Engl J Med 312: 283-9, 1985.
31. PEARSON P.: *Success in mating: A coordinated approach to fitness through genotypes incorporating genes for stress resistance and heterozygous advantage under stress*. Behav Genet 27: 75-81, 1997.
32. EHRMANN D.A., BARNES R.B., ROSENFELD R.L.: *Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion*. Endocr Rev 16: 322-353, 1995.
33. HAAVISTO A.M., PETTERSON K., BERGENDAHL M. et al.: *Occurrence and biological properties of a common genetic variant of luteinizing hormone*. J Clin Endocrinol Metab 80: 1257-63, 1995.
34. TAKAHASHI K., KARINO K., KANASAKI H. et al.: *Influence of missense mutation and silent mutation of LH beta-subunit gene in Japanese patients with ovulatory disorders*. Eur J Hum Genet 11: 402-8, 2003.

35. TONG Y., LIAO W.X., ROY A.C., NG. S.C.: *Absence of mutations in the coding regions of follicle-stimulating hormone receptor gene in Singapore Chinese women with premature ovarian failure and polycystic ovary syndrome.* Horm Metab Res 33: 221-6, 2001.
 36. NELSON V.L., QUIN K.N., ROSENFELD R.L. et al.: *The biochemical basis for increased testosterone production in theca cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocr Metab 86: 5925-33, 2001.
 37. GHARANI N., WATERWORTH D.M., BATTY S. et al.: *Association of the steroid synthesis gene CYP11a with a polycystic ovary syndrome and hyperandrogenism.* Hum Mol Genet 6: 397-402, 1997.
 38. WICKENHEISSER J.K., NELSON-DEGRAVE V.L., McALISTER J.M.: *Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocr Metab 90: 1720-7, 2005.
 39. ZHANG L.H., RODRIGUEZ H., OHNO S., MILLER W.L.: *Serine phosphorylation of human P450c17 increases 17,20-lyase activity: implications for adrenarche and the polycystic ovary syndrome.* Proc Natl Acad Sci USA 92: 10619-23, 1995.
 40. COUSIN P., CALEMARD-MICHEL P., LEJEUNE L. et al.: *Influenced of SHBG gene pentanucleotide TAAAA repeat and D327N polymorphism on serum sex hormone-binding globulin concentration in hirsute women.* J Clin Endocrinol Metab 89: 917-24, 2004.
 41. EHRMANN D.A., TANG X., YOSHIUCHI I., COX N.J., BELL G.I.: *Relationship of insulin receptor substrate-1 and -2 genotypes to phenotypic features of polycystic ovary syndrome.* J Clin Endocrinol Metab 87: 4297-300, 2002.
 42. EL MKADEM S.A., LAUTIER C., MACARI F. et al.: *Role of allelic variants Gly972Arg of IRS-1 and Gly1057Asp of IRS-2 in moderate-to-severe insulin resistance of women with polycystic ovary syndrome.* Diabetes 50: 2164-8, 2001.
-