

# Genética del síndrome de ovario poliquístico

*Dra. Evelyn Hernández*

*Médico Endocrinóloga. Profesora del posgrado de Endocrinología HUC-UCV. Directora del Curso de Endocrinología Ginecológica HUC- UCV. Profesora de la Cátedra de Anatomía Patológica*

La genética molecular del síndrome de ovario poliquístico (SOP), así como sus aspectos clínicos, ponen en evidencia que es una enfermedad compleja.

Los primeros estudios en búsqueda de las bases genéticas de este síndrome eran consistentes en plantear un patrón de herencia autosómico dominante en familias con SOP, resultado de las observaciones de características fenotípicas en estas familias, donde el hiperandrogenismo clínico y bioquímico se describen como un fenómeno presente en varios miembros de familiares con SOP. Estos primeros estudios también aportaron datos que sugerían factores genéticos involucrados en la síntesis de andrógenos, disfunción metabólica y otros, responsables de la patogénesis (1).

Sin embargo, los estudios prospectivos han evidenciado que la participación de la transmisión parental es menos influyente en la etiología del SOP, y que el patrón de herencia es mucho más complejo (2-4). La búsqueda de las bases genéticas en el pasado y en el presente, son un reto con muchas dificultades, inherentes al descubrimiento de múltiples genes y a otros factores que incluyen: diferentes criterios diagnósticos, heterogeneidad clínica, grupo etario (adolescente, edad reproductiva y menopausia) y la ausencia de un fenotipo masculino lo cual limita el estudio genético basado en familias (5-8).

En la actualidad, los esfuerzos en aclarar las bases genéticas del SOP están centrados en el estudio de genes candidatos elegidos de vías lógicas en la patogénesis de esta enfermedad, tales como la síntesis de hormonas esteroideas gonadales o la señalización de la insulina. Considerando que varios resultados positivos han sido reportados, todavía no hay genes universalmente aceptados como factor clave o fundamental en la patogénesis del SOP, en gran parte debido a la falta de replicación de estos resultados positivos y factores inherentes a diseños

metodológicos y las propias limitaciones con respecto al conocimiento incompleto de la fisiopatología del SOP (9,10).

Con base a todo lo expuesto, en este capítulo presentaremos un resumen de las evidencias extraídas de los estudios genéticos, basados en los lineamientos o instrucciones para Mejorar la Comunicación de Estudios Observacionales en Epidemiología Molecular (STROBE-ME) (11).

## 1. Estudios Citogenéticos

En este tipo de estudios no se han identificado mayores alteraciones cromosómicas (12). Algunas observaciones sugieren que la infertilidad asociada al SOP no es atribuible a aberraciones cromosómicas o inmadurez de ovocitos (13). Las tasas de aneuploidia de ovocitos en mujeres con SOP no difieren de los ovocitos de mujeres con infertilidad por factor tubárico (13).

Los estudios que reportan inestabilidad genética por alteraciones cromosómicas, han sido analizados principalmente en muestras de linfocitos de sangre periférica, demostrando menor índice mitótico, aumento de la frecuencia de micronúcleos como signo de inestabilidad (14). Sin embargo, estos estudios no han sido reproducidos y analizados en tejidos específicos como ovarios y cultivos de células de modelos con SOP.

## 2. Teoría de SOP como enfermedad poligénica

Esta teoría se fundamenta en los Estudios de Asociación del Genoma Ampliado (GWAS) de genes candidatos, que han sido los estudios principales en la búsqueda genética del SOP, los cuales han identificado variantes de riesgo:

**a. Fibrilina-3 (FBN3):**

Gen localizado en el cromosoma 19p13.2, muy cercano (1Mb) al gen del receptor de insulina, está asociado al fenotipo reproductivo y metabólico en SOP (15-17). Se encuentra especialmente asociado a resistencia a la insulina en mujeres con SOP y disfunción betapancreática en sus hermanos.

FBN3 codifica la proteína fibrilina, cuyo dominio de unión al factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ ), controla importantes funciones como la foliculogénesis (18-20) y el desarrollo de islotes pancreáticos (17,21). También este gen ha sido relacionado con la prevalencia de enfermedad tiroidea autoinmune (ETA) en pacientes con SOP, en vista de la participación de TGF $\beta$  en el control de la tolerancia inmunológica (22).

**b. Genes involucrados en el metabolismo y señalización de la insulina:**

El polimorfismo rs1801278G> en el gen del sustrato del receptor de insulina tipo 1 (IRS1), ha sido ampliamente estudiado en el SOP (23). El exón 17 del gen del receptor de insulina (INSR) y el polimorfismo de nucleótido simple (SNP) C1085T se reconocen como posibles mecanismos responsables de defectos en la señalización de insulina (24).

La regulación de la secreción de la insulina por acetilcolina (ACh) es una vía biológica importantemente asociada a SOP (25). La variación en esta vía biológica puede ocasionar los trastornos en el metabolismo de la glucosa observados en fenotipo metabólico (26).

La regulación de la secreción de insulina (INS) por ácidos grasos libres (AGL), también ha sido mencionada en las bases genéticas del SOP (26).

Por otro lado, polimorfismos en el gen citocromo P450 17 $\alpha$  (CYP17A1), tales como -34T/C juega un papel fundamental en el hiperandrogenismo y resistencia a la insulina en SOP por su asociación a la fosforilación de residuos de serina del receptor de insulina (INSR) (27).

**c. Factor de transcripción 7 Tipo 2 (TCF7L2):**

Es un gen localizado en el cromosoma 10q25.3 cuyo producto es un factor de transcripción muy importante en la regulación de varios genes que incluyen la vía de señalización de Wnt y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (28-30). El mecanismo por el cual este factor

de transcripción afecta la susceptibilidad a DM2 no está dilucidado.

Uno de los genes que el factor de transcripción TCF7L2 activa, es el gen pro-glucagon el cual codifica a la hormona insulínica péptido similar al glucagon-1 (GLP-1), fundamental para la regulación del metabolismo de la glucosa. Se plantea que variantes de este factor alteran indirectamente los niveles de GLP-1 aumentando la susceptibilidad para la DM2 (31,32).

**d. Calpaína 10:**

Es un gen localizado en 2q37.3, que se encarga de codificar una proteasa cisteína intracelular que desempeña un papel fisiológico en el metabolismo de la glucosa mediado por la insulina y la secreción de insulina en las células beta pancreáticas (33,34).

Otros investigadores lograron reproducir la contribución del SNP UCSNP-43 de Calpaína-10 en enfermedad cardiovascular (ECV) y metabólica en mujeres jóvenes con SOP asociándolo también a hiperandrogenismo, los resultados sugieren que este SNP puede ser un marcador genético útil para identificar ECV en este grupo (35).

**e. Gen relacionado al tejido adiposo (FTO):**

Este gen está localizado en el cromosoma 16q12.2, SNP rs9939609, especialmente el alelo A y otras variantes se han asociado a obesidad e inclusive DM2 en varios grupos étnicos (36-38).

Diversos estudios y meta análisis han planteado al gen FTO rs9939609 como factor genético importante en presencia de obesidad y síndrome metabólico en mujeres con SOP (39,40).

**f. Gen de globulina transportadora de hormona sexual (SHBG):**

El gen SHBG está localizado en el cromosoma 17p13-1p12, codifica un polipéptido de 373 aminoácidos que regula la biodisponibilidad de los esteroides sexuales en particular andrógenos (testosterona) y estrógeno (41). Los niveles de SHBG en mujeres con SOP se encuentran disminuidos, lo cual se ha atribuido a un efecto inhibitorio de la hiperinsulinemia en la producción hepática (41). Además de factores metabólicos y nutricionales, los niveles circulantes de SHBG se determinan en parte

por la variación genética (46). Los estudios sugieren que las variaciones genéticas de SHBG contribuyen tanto a la biodisponibilidad de andrógenos como a su impacto en el ámbito metabólico, teniendo relación con insulinoresistencia y DM2 (41).

Los genotipos rs727429 se relaciona a niveles bajos de SHBG, mientras que rs1799941 se sugiere como marcador de niveles de SHBG independiente en pacientes con SOP, mientras que su participación como gen candidato para la etiología del SOP muestra resultados no concluyentes (41).

#### **g. Gen del receptor de la hormona folículo estimulante (FSHR):**

La FSH desempeña un papel importante en el crecimiento folicular y la esteroidogénesis ovárica. Las mutaciones o polimorfismos en el gen FSHR pueden afectar a la capacidad reproductiva (42). Hasta la fecha, varios estudios genéticos han examinado la asociación entre polimorfismos FSHR y SOP (42). Los estudios de metanálisis en varias poblaciones otorgan mayor influencia del SNP del codón 680 en comparación a otros polimorfismos para hablar de susceptibilidad o riesgo de SOP (42).

#### **h. Nuevos locus genéticos de interés para SOP:**

Los dos estudios más importantes del GWAS han identificado 15 SNPs de interés para SOP. El estudio llevado a cabo en la población de China identificó 11 (THADA, LHCGR, FSHR, C9orf3, DENND1A, YAP1, RAB5B, INSR, TOX3, SUMO1P1 y HMGA2) (43). Seis de estos locus de riesgo (THADA, LHCGR, FSHR, DENND1A, YAP1, INSR) han sido replicados en población caucásica (43).

La mayoría de estas variantes están en regiones que pueden influir en el desarrollo del SOP (43).

El locus del receptor de la hormona luteinizante/coriogonadotrópica (LH/HCGR), está aumentado en las células de la granulosa de las mujeres con SOP, así como en el tejido adiposo de mujeres delgadas con SOP (44). Este hallazgo confirmado en varios estudios, concuerda con los datos de que las mujeres delgadas con SOP tienen niveles más elevados de LH, así como un aumento en la actividad de esta hormona (44), y mayor producción de andrógenos ováricos en respuesta a LH (44).

Otra de las variantes genéticas estudiadas en relación al SOP es, DENN/MAD con dominio 1A (DENND1A), cuya variante de transcripción

2 (DENND1Av2) se ha visto sobreexpresada *in vitro* en las células de la teca de mujeres con SOP, demostrando su capacidad para aumentar la biosíntesis de andrógenos (44).

Una variante en el gen de adenoma tiroideo (THADA), estando previamente relacionado con la DM2, ha sido replicado en mujeres europeas con SOP y sugiere su asociación a factores que predisponen a la DM2 en pacientes con SOP (45).

La variante de riesgo localizada en el cromosoma 11, corresponde al intron YAP1, el cual se ha reportado participa en el ciclo ovárico, específicamente en el crecimiento folicular (45).

### **3. Fenotipos y variantes de riesgo genético**

Además del mapeo de locus para identificar una variante causal, la asociación al fenotipo puede dar una idea de la fisiopatología conferida por este.

Por ejemplo, la variante DENND1A se asocia a hiperandrogenismo y trastornos menstruales, ya que este se expresa en las células de la teca y testículos (50). Sin embargo, no hay una asociación con niveles altos de testosterona o androstenediona, cuando se utiliza un modelo genético aditivo para los rasgos fenotípicos. Se necesitan estudios más amplios para relacionar esta variante con los niveles de gonadotropinas, partiendo de la hipótesis de que interviene en la exocitosis de estas hormonas (45).

Otros rasgos fenotípicos se han estudiado para identificar su asociación a variantes en SOP. Así, los locus que se relacionan con desequilibrio en FSHR se asocia con niveles altos de triglicéridos (45). Paradójicamente variantes en el gen THADA se asocian a bajos valores de testosterona (45).

Son indispensables los estudios que vinculen los hallazgos genéticos con las manifestaciones fenotípicas de este síndrome, para contribuir al conocimiento de la fisiopatología del mismo y establecer el impacto de estas variantes genéticas en pacientes con SOP.

### **4. MicroRNA en SOP**

Los MicroRNA son pequeñas moléculas de ARN de cadena simple no codificante, compuesto por 20-24 nucleótidos, procesados de los precursores de transcripción más grandes. Estos pueden modular la expresión génica pos-transcripcionalmente mediante la unión a la región no traducida 3 (UTR) de un ARNm objetivo, inhibiendo así la traducción del ARNm (46).

## GENÉTICA DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

Poco se sabe acerca de MicroRNA durante el desarrollo folicular, la esteroidogénesis y pacientes con SOP. Varios estudios sobre la expresión de los genes MicroRNA se han realizado sobre ovarios intactos de modelos de animales, diferentes componentes del ovario como las células de la granulosa, células de la

teca, fluidos foliculares y cúmulos de ovocitos (47).

El posible mecanismo de acción de los MicroRNA en la fisiopatología del SOP ha sido escasamente investigada, y hasta el momento, solo existen algunos estudios de MicroRNA en SOP (Cuadro 1) (47).

Cuadro 1  
Micro RNA y SOP

microRNA	Tejido o célula	Especie	Gen	Función reportada	Observación en SOP
miR-9	Células de la granulosa y fluido folicular	Humano	IL8, SYT1, IRS2	Inhibir la liberación de testosterona (TT). Incrementar la expresión de PCNA Promueve liberación de progesterona e inhibe secreción de TT y estradiol. Promueve expresión de Bax	Expresión significativamente incrementada en SOP
miR-18b miR-135a miR-103	Células de la granulosa, fluido folicular y plasma	Humano,	IL8, SYT1, IRS2		Expresión significativamente incrementada en SOP
miR-21	Células de la granulosa, fluido folicular y plasma	Humano ratas y ratones		Disminuido en obesidad y DM2, efecto anti-apoptótico, expresión aumentada después de exposición a FSH Adipogénesis, correlación positiva con TT	Expresión significativamente incrementada en SOP (especialmente en plasma)
miR-27b	Sérico	Humano			Expresión incrementada en SOP
miR-93	Blastocisto, adipocito	Humano	SIRT1, GLUT4	Inhibe SIRT1 y GLUT4	Expresión significativamente disminuida en blastocistos en SOP y aumentada en adipocitos
miR-132	Línea celular de tumores de células de la granulosa	Humano, ratas y ratones	HMGA2, Ctbp1	Incrementada su expresión durante inducción de ovulación con hCG, aumenta expresión de PCNA, disminuye la expresión de Bax Asociado a DM2, relación positiva con insulina sérica, aumenta la secreción de estradiol	Expresión significativamente disminuida en SOP
miR-222	Línea celular de tumores de células de la granulosa	Humano y ratas	Receptor tipo 1 de estrógeno		Expresión significativamente incrementada en SOP

### Aplicación clínica de MicroRNA en SOP:

- Los MicroRNA pueden ser utilizados como biomarcadores plasmáticos o séricos, en vista de su abundancia en el plasma, representando un biomarcador no invasivo para SOP, con buena estabilidad sérica y características que los hacen de fácil detección (47). Podría ser una herramienta útil en el diagnóstico y tratamiento del SOP, sin embargo, perfiles en el suero, no necesariamente reflejan los cambios locales en el tejido ovárico, así como la función e importancia de estos, está por establecerse.
- Determinaciones en el líquido folicular y ovocitos, han sido poco reproducibles o comparables con los resultados en plasma, solo los MicroRNA (miR-146, miR-222 y miR-24) han coincidido en la sobreexpresión en ambos fluidos (47). Se requieren más estudios para profundizar en este aspecto.
- MicroRNA en el área de fertilidad han contribuido a establecer nuevos factores en especial relacionados al envejecimiento materno, que se asocia a un perfil de MicroRNA alterado.

### 5. Influencia epigenética

Es necesario examinar las modificaciones epigenéticas, para desentrañar algunos factores cuya evidencia en el GWAS genera confusión.

Los estudios de la metilación global del ADN de leucocitos, no muestra diferencias significativas en comparación a controles, de tal manera que la metilación global puede no ser tan sensible, como los enfoques dirigidos a genes específicos (17). Por otro lado, también los perfiles de metilación en ADN de leucocitos, pueden no detectar importantes diferencias que pudieran existir entre diferentes tejidos. Así que los patrones de metilación del ADN tejido específico y en genes objetivos son necesarios y pueden ser utilizados como biomarcadores epigenéticos en la detección temprana del SOP y la comprensión de los mecanismos epigenéticos involucrados en el SOP, lo cual puede proporcionar nuevos horizontes en el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad (17).

### Conclusiones y perspectivas

Los primeros datos que apoyan la influencia de un solo gen en la etiología del SOP han sido refutados a

través de numerosos estudios del GWAS, los cuales son coherentes en plantear al SOP como un trastorno genético muy complejo con múltiples alelos asociados a un pequeño grado de riesgo para este síndrome. Hasta ahora, 17 loci genéticos han sido reproducidos para SOP, uno por estudio de asociación basado en familias, que corresponde al gen fibrilina-3 (FBN3) y 16 loci obtenidos por GWAS. Se observa que el gen LHCGR y FSHR modulan la acción de las gonadotropinas y el FSHB controla la secreción de FSH. Característicamente en el SOP predomina la secreción de LH por un aumento de la pulsatilidad de GnRH y su acción en las células de la teca para la producción de Testosterona (T); esta ejerce su efecto sobre la regulación del eje hipotálamo-hipófisis al disminuir la sensibilidad a la acción de los esteroides gonadales en estos tejidos (ver Figura 1).

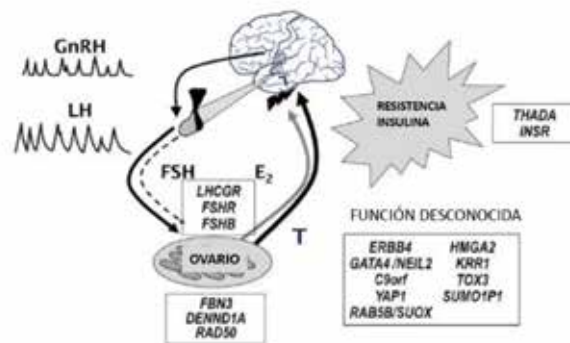


Figura 1. Loci genéticos replicados y su correlación con la fisiopatología del SOP. Modificado de Dunaif A. y col. (48).

El FBN3 y DENND1A regulan la esteroidogénesis ovárica, a través de una insuficiente aromatización de los andrógenos. El RAD50 está involucrado en el envejecimiento ovárico; los genes de susceptibilidad para DM2, THADA e INRS inducen resistencia a la insulina e hiperinsulinismo compensador, hallazgo común asociado al SOP; lo cual amplifica los trastornos reproductivos en este síndrome. La participación de varios genes en la fisiopatología del SOP es aún incierta (48).

La heterogeneidad de los criterios diagnósticos empleados para identificar el SOP, así como la variabilidad en el diseño de los estudios, la elección de los controles y las estrategias de replicación, dificulta la interpretación de estos estudios. Además, muchos estudios sobre el GWAS están aún en desarrollo.

Estudios de genómica funcional son necesarios para explicar la importancia fisiopatológica de las variantes genéticas identificadas y contribuir a la comprensión de la fisiopatología del SOP.

### REFERENCIAS

- Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: Analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:38-43.
- Legro RS, Kunselman AR, Demers L, Wang SC, Bentley-Lewis R, Dunaif A. Elevated dehydroepiandrosterone sulfate levels as the reproductive phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:2134-2138.
- Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol(Oxf).* 1993;38:653-658.
- Sam S, Coviello AD, Sung YA, Legro RS, Dunaif A. Metabolic phenotype in the brothers of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 2008;31:1237-1241.
- Goodarzi MO. Looking for polycystic ovary syndrome genes: Rational and best strategy. *Semin Reprod Med.* 2008;26:5-13.
- Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;373:29-38.
- Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2100-2104.
- Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75:53-58.
- Urbanek M, Woodruffe A, Ewens KG, Diamanti-Kandarakis E, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Candidate gene region for polycystic ovary syndrome on chromosome 19p13.2. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6623-6629.
- Unluturk U, Harmanci A, Kocafee C, Yildiz BO. The genetic basis of the polycystic ovary syndrome: A literature review including discussion of PPAR- $\alpha$ . *PPAR Res.* 2007;2007:49109.
- Gallo V, Egger M, McCormack V, Farmer P, Loannidis J, Kirsch-Volders M, et al. Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology—Molecular Epidemiology (STROBE-ME): An extension of the STROBE Statement. *PLoS Med.* 2011;8:e1001117.
- Parker R, Ming PM, Rajan R, Goodner DM, Remé G. Clinical and cytogenetic studies of patients with polycystic ovary disease. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;137:656-660.
- Sengoku K, Tamate K, Takuma N, Yoshida T, Goishi K, Ishikawa M. The chromosomal normality of unfertilized oocytes from patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod.* 1997;12:474-477.
- Sekar N, Nair M, Francis G, Kongath PR, Babu S, Raja S, Gopalakrishnan AV. Multi-Parameter Approach for Evaluation of Genomic Instability in the Polycystic Ovary Syndrome. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(16):7129-7138.
- Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, et al. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man. N Engl J Med.* 1976;294:739-745.
- Semple RK, Savage DB, Cochran EK, Gorden P, O'Rahilly S. Genetic syndromes of severe insulin resistance. *Endocr Rev.* 2011;32:498-514.
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev.* 2012;33:981-1030.
- Findlay JK, Drummond AE, Dyson ML, Baillie AJ, Robertson DM, Ethier JF. Recruitment and development of the follicle; the roles of the transforming growth factor- superfamily. *Mol Cell Endocrinol.* 2002;191:35-43.
- Guo Q, Kumar TR, Woodruff T, Hadsell LA, DeMayo FJ, Matzuk MM. Overexpression of mouse follistatin causes reproductive defects in transgenic mice. *Mol Endocrinol.* 1998;12:96-106.
- Erickson GF, Chung DG, Sit A, DePaolo LV, Shimasaki S, Ling N. Follistatin concentrations in follicular fluid of normal and polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 1995;10:2120-2124.
- Miralles F, Czernichow P, Scharfmann R. Follistatin regulates the relative proportions of endocrine versus exocrine tissue during pancreatic development. *Development.* 1998;125:1017-1024.
- Gabers S, Zaletel K, Schwetz V, Pieber T, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Mechanism in Endocrinology: Thyroid and Polycystic Ovary Syndrome. *Eur Soc Endocrinol.* 2015;172:9-21.
- Tang W, Wang Y, Jiang H, Liu CH, Dong CH, Chen S, et al. Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) rs1801278G>A polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome susceptibility: A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8:17451-17460.
- Gangopadhyay S, Agrawal N, Batra A, Kabi BC, Gupta A. Single-Nucleotide Polymorphism on Exon 17 of Insulin Receptor Gene Influences Insulin Resistance

- in PCOS: A Pilot Study on North Indian Women. *Biochem Genet.* 2016;54:158-168.
25. Selway JL, Moore CE, Mistry R, John Challiss RA, Herbert TP. Molecular mechanisms of muscarinic acetylcholine receptor-stimulated increase in cytosolic free Ca(2+) concentration and ERK1/2 activation in the MIN6 pancreatic beta-cell line. *Acta Diabetol.* 2012;49:277-289.
  26. Shim U, Kim HN, Lee H, Oh JY, Sung YA, Kim HL. Pathway Analysis Based on a Genome-Wide Association Study of Polycystic Ovary Syndrome. *PLoS ONE.* 2015;10:e0136609.
  27. Li L, Gu ZP, Bo QM, Wnag D, Yang XS, Cai GH. Association of CYP17A1 gene -34T/C polymorphism with polycystic ovary syndrome in Han Chinese population. *Gynecol Endocrinol.* 2015;31:40-43.
  28. Duval A, Busson-Leconiat M, Berger R, Hamelin R. Assignment of the TCF-4 gene (TCF7L2) to human chromosome band 10q25.3. *Cytogenet Cell Genet.* 2000;88:264-265.
  29. Helgason A, Palsson S, Thorleifsson G, Grant SF, Emilsson V, Gunnarsdottir S, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Genet.* 2007;39:218-225.
  30. Yi F, Brubaker PL, Jin T. TCF-4 mediates cell type-specific regulation of proglucagon gene expression by beta-catenin and glycogen synthase kinase-3beta. *J Biol Chem.* 2005;280:1457-1464.
  31. Sale MM, Smith SG, Mychaleckyj JC, Keene KL, Langefeld CD, Leak TS, et al. Variants of the transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene are associated with type 2 diabetes in an African-American population enriched for nephropathy. *Diabetes.* 2007;56:2638-2642.
  32. Saxena R, Gianniny L, Burt NP, Lyssenko V, Giuducci C, Sjogren M, et al. Common single nucleotide polymorphisms in TCF7L2 are reproducibly associated with type 2 diabetes and reduce the insulin response to glucose in nondiabetic individuals. *Diabetes.* 2006;55:2890-2895.
  33. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Zhang Y, Liu H, et al. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to Type 2 diabetes mellitus: A large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genetic.* 2009;10:15.
  34. Ramos RB, Fabris VC, Brondani LA, Spritzer PM. Association between rs7903146 and rs12255372 polymorphisms of transcription factor 7-like 2 gene and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2015;49:635-642.
  35. Horikawa YI, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, Hara M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 2000;26:163-175.
  36. Harris F, Biswas S, Singh J, Dennison S, Phoenix DA. Calpains and their multiple roles in diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1084:452-480.
  37. Plengvidhya N, Chanprasert K, Tangjittipokin N, Thongnoppakhun W, Yenchitsomanus P. Detection of CAPN10 copy number variation in Thai patients with type 2 diabetes by denaturing high performance liquid chromatography and real-time quantitative polymerase chain reaction. *J Diabetes Investig.* 2015;6:632-639.
  38. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RM, Lindgren CM, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science.* 2007;316:889-894.
  39. Li H, Kilpeläinen A, Liu C, Zhu J, Liu Y, Hu C, et al. Association of genetic variation in FTO with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia.* 2012;55:981-995.
  40. Wojciechowski P, Lipowska A, Rys P, Ewens KG, Franks S, Tan S, et al. Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2012;55:2636-2645.
  41. Wickham EP, Ewens KG, Richard S, Legro RS, et al. Polymorphisms in the SHBG Gene Influence Serum SHBG Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E719-E727.
  42. Singhasena W, Pantasri T, Piromlertamorn W, Samchimchom S, Vutyavanich T. Follicle-stimulating hormone receptor gene polymorphism in chronic anovulatory women, with or without polycystic ovary syndrome: A cross-sectional study. *Reproduc Biol Endocrinol.* 2014;12:86.
  43. Geoffrey Hayes M, Urbanek M, Ehrmann D, Armstrong L, Lee JY, Sisk R, et al. Genome-wide association of polycystic ovary syndrome implicates alterations in gonadotropin secretion in European ancestry populations. *Nature communications.* 2015;6:7502.
  44. Jones MR, Brower MA, Xu N, Cui J, Mengesha E, Chen YD, et al. Systems Genetics Reveals the Functional Context of PCOS Loci and Identifies Genetic and Molecular Mechanisms of Disease Heterogeneity. *PLoS Genet.* 2015 25;11:e1005455
  45. Welt CK, Duran JM. The Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Semin Reprod Med.* 2014;32:177-182.
  46. Ambros V. MicroRNAs: Tiny regulators with great potential. *Cell.* 2001;107:823-826.
  47. Sorensen A, Wissing ML, Salö S, Mikkelsen AL, Dalgaard LT. MicroRNAs Related to Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Genes.* 2014;5:684-708.
  48. Dunaif A. Perspectives in Polycystic Ovary Syndrome: From Hair to Eternity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:759-768.