

## Etiología del síndrome de ovario poliquístico

*Dr. Freddy Febres Balestrini*

*Médico Internista – Endocrinólogo. Biólogo de la Reproducción. Profesor de la Maestría de Reproducción del IVIC*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es causado por un exceso de andrógenos ováricos. La etiología no está clara, sin embargo, el defecto fundamental se debe a un desorden intrínseco en la regulación intraovárica de la esteroidogénesis en respuesta a la hormona LH. Con frecuencia se asocia además un defecto en la regulación esteroidogénica de las glándulas suprarrenales en respuesta a la ACTH. Adicionalmente está asociada la resistencia a la insulina, principalmente a nivel muscular, mientras los ovarios, la glándula suprarrenal y el tejido adiposo, permanecen relativamente sensibles a la acción de la insulina, promoviendo la producción de andrógenos y obesidad.

El SOP es un trastorno multifactorial que surge de la interacción entre factores genéticos, epigenéticos, intrauterinos y ambientales después del nacimiento (1-5). Niños con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y hermanos e hijos de madres con SOP, son blancos posnatales para desarrollar una esteroidogénesis exagerada, caracterizada por una producción excesiva de andrógenos intraováricos y suprarrenales. La exposición a un exceso de glucocorticoides y andrógenos en el embarazo durante la organogénesis fetal puede inducir cambios de tipo epigenéticos con modificación de la expresión de genes, que estarían relacionados con alteraciones reproductivas y metabólicas tipo SOP en la vida posnatal.

La ganancia de peso rápida en los primeros años de la niñez y la vida sedentaria de estas niñas de alto riesgo, se acompaña de disfunción adipocitaria, resistencia a la insulina, obesidad abdominal, y con cierta frecuencia adrenarquia y pubarquia precoz.

Después de la cuarta década de la vida, las mujeres con SOP tienen riesgo aumentado para diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial, enfermedad

cardiovascular y cáncer de endometrio. Sin embargo, el SOP también aparece en mujeres que nacieron con peso normal o de madres sin SOP, lo cual sugiere que las variaciones genéticas y los factores ambientales tienen un papel preponderante en la expresión y mantenimiento del cuadro clínico.

Los estudios de asociación genómica amplia (6-9) han mostrado una alta frecuencia de polimorfismos genéticos (LHCGR, THADA, DENND1A) en mujeres con SOP. Los estudios genéticos han encontrado cambios estructurales en los cromosomas, basados en la longitud del telómero, con resultados controversiales.

Posiblemente el SOP tiene su origen en la vida intrauterina donde se programarían el exceso de producción de esteroides ováricos y suprarrenales, y factores de interacción genético-ambientales determinantes, para luego bajo condiciones posnatales de agresividad ambiental, expresarse con intensidad variable dependiendo de la magnitud de la interacción genético ambiental. El aumento de LH encontrado en el SOP parece que también es programado en la vida prenatal (10).

El SOP se caracteriza por un exceso de andrógenos intra ováricos que estimulan el crecimiento de pequeños folículos (11,12); al arresto de este exceso de folículos en los ovarios se le dió el nombre de síndrome de ovario poliquístico (13-15).

Estudios realizados en gemelos sugieren que la influencia genética explica el 70 % de la patogénesis (16-19), rasgos heredados han sido identificados en el SOP. Estudios sugieren que los ovarios poliquísticos son heredados en forma autosómica dominante (20). La mayoría tiene madres con ovarios poliquísticos asintomáticas o padres con síndrome metabólico (21). Madres y hermanas de mujeres con SOP, han mostrado hiperandrogenismo, anovulación y oligomenorrea.

Cerca de la mitad de mujeres asintomáticas con ovarios poliquísticos (OP) no tiene evidencia bioquímica del cuadro y representan variables normales (22). Por otra parte, una minoría de mujeres asintomáticas con ovarios poliquísticos tiene evidencia de disfunción androgénica (23,24).

En mujeres jóvenes con amenorrea hipotalámica funcional la presencia de OP con niveles elevados de hormona antimülleriana (HAM) indica hiperandrogenismo y SOP asintomático, que emergerá al asociarse la ganancia de peso (25,26).

Se ha observado que cerca de la mitad de las hermanas de los casos de OP, tienen testosterona elevada (27), sin embargo, solo la mitad tiene irregularidades menstruales, sugiriendo la necesidad de factores precipitantes para que se exprese el cuadro clínico completo del SOP.

Las hijas de mujeres chilenas con SOP, tienen niveles de HAM elevados en la niñez e infancia y respuesta elevada de insulina (28,29). En todos los estadios puberales en niñas americanas hay niveles altos de DHEA-S, 17 Hidroxiprogesterona (17OHP) y testosterona basal (30).

Se ha encontrado un aumento de síndrome metabólico en los padres de niñas con SOP (88), el 84 % de padres y el 66 % de madres tenían sobrepeso u obesidad y la mitad diabetes (31).

Se han hecho múltiples intentos para identificar los genes responsables del SOP. Los estudios reportan una amplia variedad de polimorfismos en genes que codifican enzimas esteroidogénicas, globulinas ligadoras de hormonas, receptores de andrógenos y gonadotropinas. También se han encontrado

polimorfismos en locus genéticos asociados con sensibilidad a la insulina y susceptibilidad a la obesidad y mutaciones heterocigotas en genes que causan hiperplasia adrenal congénita (32-43). Se ha reportado desregulación de genes envueltos en crecimiento celular como proto-oncogenes del endometrio (44) y acortadores de telómeros en estudios de leucocitos (45). La gran variedad de vías involucradas responden a la naturaleza multifactorial y a la heterogeneidad del SOP. Se ha encontrado en el citoplasma y núcleo de las células de la teca, sobreexpresión que aumenta la producción de andrógenos vía citocromo P450c17. Parece que diferentes vías relacionadas con los factores de transcripción y otros procesos celulares intrínsecos son responsables de las diferentes manifestaciones del SOP.

Es evidente que las agresiones durante el desarrollo intrauterino producen cambios persistentes en el genoma vía epigenética, que conducen a alteraciones de la expresión de genes en la vida adulta (46).

Varios cambios intrauterinos se han estudiado como factores de riesgo para la expresión del SOP, como la virilización congénita. El SOP es común en mujeres con virilización congénita donde la hiperplasia adrenal congénita (HAC) es frecuente, pero no la única (47). La androgenización congénita que lleva al SOP, ha sido establecida en animales de experimentación. Estudios en monos Rhesus expuestos a andrógenos en la gestación temprana desarrollan trastornos hormonales y metabólicos, tales como: hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal, oligomenorrea, ovarios multifoliculares, LH elevada, resistencia a la insulina, inhibición de

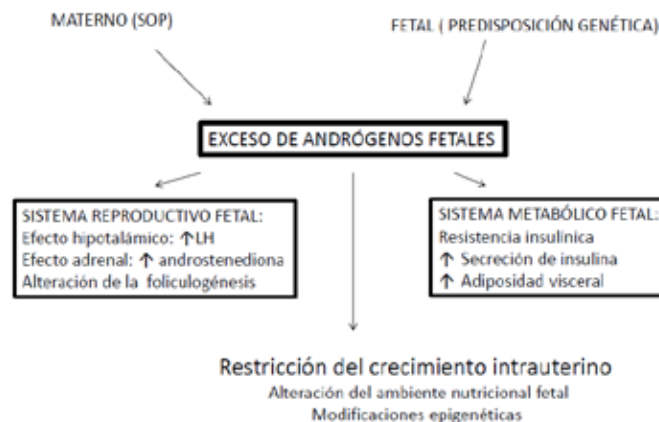


Figura 1. Efectos del exceso de andrógenos fetales.

la retroalimentación a la liberación de LH por la progesterona, obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa y dislipidemia. Estos cambios evidencian la potencial programación epigenética *in utero* del desarrollo posnatal (48).

Las alteraciones nutricionales in útero tienen una importante influencia. Hay evidencias que la resistencia a la insulina del adulto es programada en la vida intrauterina, el bajo peso al nacer es un marcador para esta programación metabólica. Se ha demostrado que niñas con pubarquia prematura están asociadas a disminución del crecimiento intrauterino y resistencia a la insulina (49). Además, el SOP se ha relacionado con bajo peso al nacer (50-52) y macrosomía fetal (53,54). Estudios realizados en Europa del Norte no han encontrado relación entre peso al nacer y SOP (55). En la Figura 1, podemos apreciar en resumen, las alteraciones producidas por el exceso de andrógenos fetales (56).

La resistencia a la insulina está íntimamente relacionada al SOP. La hiperinsulinemia compensadora se asocia a anovulación, se ha encontrado que las pacientes ovulatorias con SOP son menos resistentes a la insulina que las anovulatorias (57). No hay ninguna duda de que cualquier tratamiento que reduzca la resistencia a la insulina mejorará la disfunción ovárica en el SOP (57-61). Generalmente la obesidad es la causa más común de resistencia a la insulina (62), lo que puede explicar el aumento constante del SOP en adolescentes con sobrepeso u obesidad. También es bien conocido el efecto beneficioso de la reducción de peso en la restauración de la ciclicidad menstrual y ovulación en mujeres con SOP (63-68).

Otro dato importante es que niñas con adrenarquia prematura presentarán SOP, entre el 15 % a 20 % (1,5). El uso de ácido valproico como antiepiléptico en niñas aumenta la transcripción del citocromo P450c17 y otras enzimas esteroidogénicas facilitando Hiperandrogenismo y SOP (69,70).

#### REFERENCIAS

- Rosenfield RL. Ovarian and adrenal function in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1999;28:265-293.
- Carmina E, Rosato F, Janni A, Rizzo M, Longo A. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2-6.
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7:219-231.
- Lawson MA, Jain S, Sun S, Patel K, Malcom PJ, Chang RJ. Evidence for insulin suppression of baseline luteinizing hormone in women with polycystic ovarian syndrome and normal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2089-2096.
- Rosenfield RL. Clinical review: Identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:787-796.
- 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.
- Carey AH, Chan KL, Short F, White D, Williamson R, Frank S. Evidence for a single gene effect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38:653-658.
- 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.
- Welt CK, Styrkarsdottir U, Ehrmann DA, Thorleifsson G, Arason G, Gudmundsson JA, et al. Variants in DENND1A are associated with polycystic ovary syndrome in women of European ancestry. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:E1342-7
- Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, Hall JE. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2248-2256.
- Barnes RB, Namnoum AB, Rosenfield RL, Layman LC. The role of LH and FSH in ovarian androgen secretion and ovarian follicular development: Clinical studies in a patient with isolated FSH deficiency and multicystic ovaries. *Hum Reprod.* 2002;17:88-91.
- Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated thecal cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79:1158-1165.
- Willis DS, Watson H, Mason HD, Galea R, Brincat M, Franks S. Premature response to luteinizing hormone of granulosa cells from anovulatory women with polycystic ovary syndrome: Relevance to mechanism of anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3984-3991.
- Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:2951-2956.
- Webber LJ, Stubbs SA, Stark J, Margara RA, Trew GH, Lavery SA, et al. Prolonged survival in culture of preantral follicles from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1975-1978.
- Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: Etiology, pathogenesis

- and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7:219-231.
17. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-1236.
  18. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:21004.
  19. Carey AH, Chan KL, Shoort 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.
  20. 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.
  21. Leibel NI, Baumann EE, Kocherginsky M, Rosenfield RL. Relationship of adolescent polycystic ovary syndrome to parental metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1275-1283.
  22. Franks S, Webber LJ, Goh M, Valentine A, White DM, Conway GS, et al Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3396-3302.
  23. Mortensen M, Rosenfield RL, Littlejohn E. Functional significance of polycystic-size ovaries in healthy adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3786-3790.
  24. Wang JG, Lobo RA. The complex relationship between hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1394-1397.
  25. Carlsson IB, Scott JE, Visser JA, Ritvos O, Themmen AP, Hovatta O. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of growth of human primordial ovarian follicles in vitro. *Hum Reprod*. 2006;21:2223-2227.
  26. Eldar-Geva T, Margalioth EJ, Gal M, Ben-Chetrit A. Serum anti-Müllerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. *Hum Reprod*. 2005;20:1814-1819.
  27. Franks S, Webber LJ, Goh M, Valentine A, White DM, Conway GS, et al. Ovarian morphology is a marker of heritable biochemical traits in sisters with polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3396-3402.
  28. Sir-Petermann T, Codner E, Maliqueo M, Echiburú B, Hitschfeld C, Crisosto N, et al. Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:3105-3109.
  29. Vanky E, Carlsen SM. Androgens and antimüllerian hormone in mothers with polycystic ovary syndrome and their newborns. *Fertil Steril*. 2012;97:509-515.
  30. Kent SC, Gnatuk CL, Kunselman AR, Demer LM, Lee PA, Legro RS. Hyperandrogenism and hyperinsulinism in children of women with polycystic ovary syndrome: A controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:1662-1669.
  31. Coviello AD, Sam S, Legro RS, Dunaif A. High prevalence of metabolic syndrome in first-degree male relatives of women with polycystic ovary syndrome is related to high rates of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:4361-4366.
  32. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2005;352:1223-1236.
  33. Kosova G, Urbanek M. Genetics of the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;373:29-38.
  34. 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;92:4191-4198.
  35. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2005;26:25182.
  36. Witchel SF, Lee PA, Suda-Hartman M, Hoffman EP. Hyperandrogenism and manifesting heterozygotes for 21-hydroxylase deficiency. *Biochem Mol Med*. 1997;62:151-158.
  37. Li M, Youngren JF, Dunaif A, Goldfine ID, Maddux BA, Zhang BB, et al. Decreased insulin receptor (IR) autophosphorylation in fibroblasts from patients with PCOS: Effects of serine kinase inhibitors and IR activators. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:4088-4093.
  38. Serafini PC, Catalino J, Lobo RA. The effect of spironolactone on genital skin 5 alpha-reductase activity. *J Steroid Biochem*. 1985;23:191-194.
  39. Jones MR, Chazenbalk G, Xu N, Chua AK, Eigler T, Mengesha E, et al. Steroidogenic regulatory factor FOS is underexpressed in polycystic ovary syndrome (PCOS) adipose tissue and genetically associated with PCOS susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):E1750-7.
  40. Boqun X, Xiaonan D, Yugui C, Lingling G, Xue D, Gao C, et al. Expression of SET Protein in the Ovaries of Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:367956.
  41. Zhang T, Liang W, Fang M, Lingling G, Xue D, Gao C, et al. Association of the CAG repeat polymorphisms in androgen receptor gene with polycystic ovary syndrome: A systemic review and meta-analysis. *Gene*. 2013;524:161-167.
  42. Ewens KG, Stewart DR, Ankener W, Urbanek M, McAllister JM, Chen C, et al. Family-based analysis of candidate genes for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:2306-2315.
  43. Louwers YV, Stolk L, Uitterlinden AG, Laven JS. Cross-ethnic meta-analysis of genetic variants for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:E2006-12.
  44. Piltonen TT, Chen J, Erikson DW, Spitzer TL, Barragan F, Rabban JT, et al. Mesenchymal stem/

- progenitors and other endometrial cell types from women with polycystic ovary syndrome (PCOS) display inflammatory and oncogenic potential. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3765-3775.
45. Li Q, Du J, Feng R, Xu Y, Wang H, Sang Q, et al. A possible new mechanism in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome (PCOS): The discovery that leukocyte telomere length is strongly associated with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:E234-40.
  46. Amanabhan V, Veiga-Lopez A. Developmental origin of reproductive and metabolic dysfunctions: Androgenic versus estrogenic reprogramming. *Semin Reprod Med.* 2011;29:173-186.
  47. Maliqueo M, Sir-Petermann T, Pérez V, Echiburú B, de Guevara AL, Galvez C, et al. Adrenal function during childhood and puberty in daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:3282-3288.
  48. Nicol LE, O'Brien TD, Dumesic DA, Grogan T, Tarantal AF, Abbott DH. Abnormal infant islet morphology precedes insulin resistance in PCOS-like monkeys. *PLoS One* 2014;9:e106527.
  49. Abbott DH, Bacha F. Ontogeny of polycystic ovary syndrome and insulin resistance in utero and early childhood. *Fertil Steril.* 2013;100:2-11.
  50. Ibáñez L, Potau N, Francois I, de Zegher F. Precocious pubarche, hyperinsulinism, and ovarian hyperandrogenism in girls: relation to reduced fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3558-62.
  51. Pandolfi C, Zugaro A, Lattanzio F, Necozone S, Barbonetti A, Colangeli MS, et al Low birth weight and later development of insulin resistance and biochemical/clinical features of polycystic ovary syndrome. *Metabolism.* 2008;57:999-1004.
  52. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C, Egger P, Phillips DI, Fraser RB. Fetal growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet.* 1997;350:1131-1135.
  53. Michelmore K, Ong K, Mason S, Bennett S, Perry L, Vessey M, et al. Clinical features in women with polycystic ovaries: Relationships to insulin sensitivity, insulin gene VNTR and birth weight. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001;55:439-446.
  54. Sadzadeh S, Klip WA, Broekmans FJ, Schats R, Willemsen WN, Burger CW, et al. Birth weight and age at menarche in patients with polycystic ovary syndrome or diminished ovarian reserve, in a retrospective cohort. *Hum Reprod.* 2003;18:2225-2230.
  55. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, et al. Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27(6):710-715.
  56. Gur EB, Karadeniz M, Turan GA. Fetal programming of polycystic ovary syndrome. *World J Diabetes.* 2015;6:936-942.
  57. Legro RS, Roller RL, Dodson WC, Stetter CM, Kunselman AR, Dunaif A et al. Associations of birthweight and gestational age with reproductive and metabolic phenotypes in women with polycystic ovarian syndrome and their first-degree relatives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:789-799.
  58. Franks S. Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: In defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:786-789.
  59. Buggs C, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome in adolescence. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:677-705.
  60. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 1998;338:1876-1880.
  61. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; :CD003053.
  62. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone improves defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:2108-2116.
  63. James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(Suppl 7):S120.
  64. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1992;36:105-111.
  65. Huber-Buchholz MM, Carey DG, Norman RJ. Restoration of reproductive potential by lifestyle modification in obese polycystic ovary syndrome: Role of insulin sensitivity and luteinizing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1470-1474.
  66. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Alvarez-Blasco F, Sancho J, San Millán JL. The polycystic ovary syndrome associated with morbid obesity may resolve after weight loss induced by bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6364-6369.
  67. Rosenfield RL. Clinical review: Adolescent anovulation: maturational mechanisms and implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:3572-3583.
  68. Bloch CA, Clemons P, Sperling MA. Puberty decreases insulin sensitivity. *J Pediatr.* 1987;110:481-487.
  69. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* 2004;145:799-808.
  70. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology.* 2006;66:S23-26.