

Particularidades de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico

Particularities of insulin resistance in polycystic ovary syndrome

Gilda Monteagudo Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Gisel Ovies Carballo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Bertha Rodríguez Pendás¹ <https://orcid.org/0000-0002-8666-6297>

Aimee Álvarez Álvarez¹ <https://orcid.org/0000-0003-4751-7835>

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Maité Cabrera Gámez¹ <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

Kenia Rodríguez Martínez² <https://orcid.org/0000-0001-9972-3697>

¹Instituto de Endocrinología (INEN). Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana, Cuba.

²Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina e hiperinsulinemia son frecuentes en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Una condición que resulta relevante como factor patogénico principal de las alteraciones metabólicas que acompañan al síndrome y porque condiciona fenotipos con mayor riesgo metabólico y reproductivo.

Objetivo: Realizar una revisión bibliográfica sobre la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica tipo estado del arte. Se consultaron 229 artículos obtenidos de las bases PubMed, Medline, SciELO y Google Académico.

Conclusiones: La resistencia a la insulina tiene importancia capital en el síndrome de ovario poliquístico, no sólo por su frecuencia, sino también por el amplio espectro de

alteraciones metabólicas y reproductivas que se le asocian. Como en otros trastornos que caracterizan al síndrome, los mecanismos fisiopatogénicos específicos no están del todo claros, pero existe la posibilidad de diagnosticarla y tratarla oportunamente, con lo que pueden prevenirse complicaciones, algunas de importancia vital. Por esto, la educación para la salud desde edades tempranas, que propicie estilos de vida saludable, prevención del sobrepeso corporal y control de otros factores que agravan la resistencia a la insulina, así como la evaluación temprana de la resistencia a la insulina, deben entenderse como cruciales en el manejo de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, con independencia de su peso corporal.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; resistencia a la insulina; hiperinsulinismo; fisiopatología.

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance and hyperinsulinemia are frequent in women with polycystic ovary syndrome. This condition is relevant as the main pathogenic factor of the metabolic alterations that accompany the syndrome and because it conditions phenotypes with higher metabolic and reproductive risk.

Objective: To perform a literature review on insulin resistance in polycystic ovary syndrome.

Methods: A state-of-the-art literature review was performed. The particularities of insulin resistance associated with the syndrome and its clinical expression are described.

Conclusions: Insulin resistance is of paramount importance in polycystic ovary syndrome, not only because of its frequency, but also because of the wide spectrum of metabolic and reproductive alterations associated with it. As in other disorders that characterize the syndrome, the specific pathophysiological mechanisms are not entirely clear. However, it is possible to diagnose and treat it in a timely manner, thus preventing complications, some of which are of vital importance. Therefore, and regardless of their body weight, health education from an early age to promote healthy lifestyles, prevention of body overweight and control of other factors that aggravate insulin resistance, including early evaluation of insulin resistance, should be understood as crucial in the management of women with polycystic ovary syndrome.

Keywords: polycystic ovary syndrome; insulin resistance; hyperinsulinism; pathophysiology.

Recibido: 09/06/2021

Aprobado: 11/01/2022

Introducción

La resistencia a la insulina (RI) e hiperinsulinemia son hallazgos frecuentes en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP). Su presencia resulta relevante porque constituye el factor patogénico principal para las alteraciones metabólicas que acompañan al síndrome y además, porque agrava la patogénesis general del SOP y condiciona fenotipos con mayor riesgo cardiometabólico y reproductivo.^(1,2) Es común que pueda identificarse antes que se exprese el hiperandrogenismo o los trastornos metabólicos, lo cual da la posibilidad de prevención o control oportuno de éstos.⁽³⁾ Sobre todo, porque existe amplia evidencia que demuestra que los fármacos sensibilizadores a la insulina o las intervenciones que disminuyen factores que agravan la RI (como la obesidad) mejoran el hiperandrogenismo, la anovulación, el riesgo de fallo reproductivo y la disfunción metabólica, incluso en mujeres con SOP sin evidencia de RI.^(4,5) Todo ello justifica la importancia de la evaluación y la atención temprana de la RI en el manejo de estas mujeres. Sin embargo, en la relación RI-SOP muchos asuntos permanecen contradictorios. Aunque se acepta que el tipo de RI parece ser exclusivo de éste, es independiente del peso corporal, la tolerancia a la glucosa, niveles de insulina y distribución de la grasa corporal,⁽⁶⁾ las vías específicas que la determinan no están del todo dilucidadas.⁽⁷⁾ Se ha demostrado asociación positiva bidireccional entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo,⁽⁸⁾ pero persisten aspectos no esclarecidos de su relación causa-efecto. En general, se reconoce que las mujeres con SOP y obesidad tienen RI,^(1,9) pero se subestima que también puede estar presente en delgadas. Los estudios sobre este particular,⁽¹⁰⁾ o sobre el método de elección para diagnosticar la RI en estas mujeres⁽¹¹⁾ no aportan resultados uniformes.

A propósito, el objetivo del presente estudio fue realizar una revisión bibliográfica sobre la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las bases PubMed, Medline, SciELO y Google Académico, empleando como palabras clave “resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico”, “hiperinsulinismo y síndrome de ovario poliquístico”, “fisiopatología, resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico”, en español e inglés. Se consultaron 229 artículos y se seleccionaron, con preferencia, los estudios originales, metanálisis o informes de consensos que fueron publicados en los últimos cinco años.

Etiología de la RI en el SOP

El SOP es un síndrome complejo en cuya génesis intervienen factores genéticos y ambientales, la RI asociada a él no escapa a esa generalidad. Se reconoce que una proporción importante de las mujeres que lo padecen tienen una predisposición genética para desarrollar RI y alteraciones metabólicas; así como que diversos factores exógenos y/o endógenos pueden favorecer o agravar la RI intrínseca y hacer más complejos los mecanismos fisiopatogénicos.⁽¹²⁾ Pero, aunque existe amplia información que ayuda a entender la interrelación entre ellos y su posible contribución a la heterogeneidad fenotípica del síndrome, siguen existiendo muchas cuestiones sin esclarecer.

La posibilidad de que exista una susceptibilidad genética para la RI en el SOP se sustenta, según *Diamanti y Dunaif*⁽¹⁾ en: a) la agregación familiar de fenotipos reproductivos y metabólicos en parientes de mujeres con el síndrome; b) la similitud fenotípica del SOP con los síndromes raros de RI extrema e hiperandrogenismo. Esto llevó a pensar que las mutaciones del receptor de insulina podrían presentarse en el SOP; c) la persistencia de los defectos en la acción de la insulina en células cultivadas, que apunta a una determinación genética y d) la RI no puede explicar por completo la disfunción reproductiva del SOP y viceversa, lo que sugiere la contribución de factores patogénicos adicionales.

Se han identificado numerosos genes candidatos y varios loci de susceptibilidad que pudieran explicar el origen genético de la RI en el SOP, pero para muchos no ha podido probarse su reproducibilidad o su relación causal con el síndrome, por lo que se reconoce la necesidad de más estudios que permitan aclarar la posible participación de variantes genéticas raras o alteraciones epigenéticas.^(1,6) Se han descrito alteraciones en el exón 17 del gen del receptor de la insulina (VNTR), que codifica parte del dominio de la tirosina quinasa,⁽¹³⁾ así como polimorfismos de los genes que codifican para los sustratos del receptor de la insulina (IRS) 1 y 2.⁽¹⁴⁾ Asimismo, se han demostrado varios polimorfismos de nucleótido simple (SNP) del gen de la calpaina 10 (CAPN10)⁽¹⁵⁾ y disminución de la expresión de genes involucrados en las vías inflamatorias del tejido adiposo, que condicionan mayor posibilidad de desarrollar RI y diabetes mellitus tipo 2 (DM2).⁽¹⁶⁾

Los estudios del genoma completo han demostrado asociación entre el SOP y los loci 2p16.3, 2p21 y 9q33.3.⁽¹⁷⁾ El primero se vincula con los genes GTF2A1L (relacionado con la espermatogénesis) y LHCGR (que codifica el receptor de la hormona luteizante y la gonadotropina coriónica), un candidato altamente plausible para SOP.⁽¹⁷⁾ El 2p21 se asocia con el gen THADA,⁽¹⁸⁾ el cual se ha replicado en mujeres europeas con SOP y sugiere asociación con la DM2 y predisposición a desarrollar RI,⁽¹⁹⁾ pero un estudio reciente en mujeres iraquíes no encontró asociación significativa del SNP rs12478601 de este gen con el síndrome.⁽²⁰⁾ En la región 9q33.3 se localiza el gen DENND1A, que se expresa principalmente en las células tecaes del ovario, en el que se han identificado múltiples locis vinculados con predisposición a desarrollar RI.⁽²¹⁾ En población china se identificó que los SNP rs2479106 y rs2468819 en el gen DENND1A están asociados al SOP.⁽²²⁾

Asimismo, en mujeres que padecen SOP se han demostrado polimorfismos del gen de la adiponectina, que se asocian al fenotipo de SOP con obesidad y RI.⁽²³⁾ Otro de los genes implicados es el RAB5B, localizado en el cromosoma 12q13.2, que codifica proteínas GTPasas. Este gen está sobreexpresado y afecta múltiples vías en las células foliculares ováricas o el músculo esquelético y se cree que podría incrementar la RI al reducir la función del transportador de glucosa-4 (GLUT4).⁽²⁴⁾ Yu y otros⁽²⁵⁾ realizaron una secuenciación directa de este gen en población china y concluyeron que los SNP rs1045435, rs11550558, rs705700 y rs11171718 están asociados al SOP.

Por otra parte, con base en la estrecha relación entre las anomalías reproductivas y metabólicas en las familias con SOP se ha propuesto que pudiera tratarse de una alteración única, responsable tanto del hiperandrogenismo como de la RI. Ya sea que condicione una patogénesis común o refleje rasgos genéticos estrechamente vinculados.⁽¹⁾ *Franks* y otros⁽²⁶⁾ hallaron asociación de un polimorfismo del gen CYP11a (vinculado a hiperproducción de andrógenos) con la presencia de alelos clase III en el locus del gen VNTR. Estudios posteriores no replicaron este resultado.⁽²⁷⁾ Otros autores⁽²⁸⁾ han demostrado una hiperfosforilación activadora de la citocromo P450c17 que los llevó a pensar que algunos casos podrían ser causados por una mutación en una serina quinasa que afecte la señalización de la insulina y la esteroidogénesis. Sin embargo, los esfuerzos por identificar una quinasa que explique la conexión entre ambos trastornos han fracasado. Más recientemente, se han demostrado alteraciones en la expresión de genes que vinculan disfunción del tejido adiposo abdominal, hiperandrogenismo y RI.^(10,29)

Se señala como otra posible vía común, los genes de la familia de señalización del factor de crecimiento transformante β (TGF β), que intervienen en la reproducción, la inflamación, el metabolismo, el desarrollo del tejido adiposo del músculo y en otros muchos procesos biológicos. Esta superfamilia incluye ligandos como la hormona antimülleriana (AMH), la inhibina, la activina, la miostatina o las proteínas óseas morfogénicas (BMPs) con probada participación en la patogenia del SOP. Son antagonistas extracelulares de TGF β la follistatina y las fibrillinas, también vinculadas con el síndrome.⁽¹⁾

El gen de la follistatina se ha identificado como de susceptibilidad al SOP en estudios de pares de hermanos.⁽³⁰⁾ En ratones se demostró que la delección del gen de la follistatina like3 produce un fenotipo metabólico.⁽³¹⁾ El aumento de la follistatina es plausible que contribuya en la etiopatogenia común del SOP porque antagoniza la activina (importante para el desarrollo folicular y de los islotes pancreáticos)⁽³²⁾ y la miostatina (que reduce la masa del músculo esquelético y favorece la adipogénesis).⁽³³⁾ En cuanto a la fibrilina, en mujeres con SOP se ha involucrado a una variante dentro de un intrón del gen de la fibrilina-3 que condiciona su disminución e induce RI.⁽³⁴⁾

Entre los factores endógenos que pudieran causar RI el hiperandrogenismo y las alteraciones del tejido adiposo han sido las más estudiadas. Se conoce que los andrógenos tienen un efecto dual según el sexo y que su exceso en las mujeres puede producir RI.⁽³⁵⁾ En

mujeres con SOP, tanto delgadas como obesas, se han reportado alteraciones estructurales y funcionales del tejido adiposo, mayor circunferencia de la cintura⁽³⁶⁾ y anomalías en la secreción de adipocinas.^(12,37) Los adipocitos subcutáneos son de mayor tamaño⁽³⁸⁾ y en los viscerales está incrementada la lipólisis estimulada por catecolaminas, lo que condiciona mayor liberación de ácidos grasos libres.⁽¹⁰⁾ Todo ello puede contribuir a la RI.

Concerniente a los factores ambientales identificados como agravantes o causantes de RI en el SOP, sin lugar a dudas, la obesidad es el más importante.⁽³⁹⁾ También se reconoce la influencia de la exposición prenatal a andrógenos y la malnutrición o sobrenutrición fetal, que conducen a restricción del crecimiento intrauterino o bebés grandes para la edad gestacional.⁽⁴⁰⁾ Se mencionan además, la exposición a sustancias que actúan como disruptores endocrinos,⁽⁴¹⁾ la deficiencia de vitamina D,⁽⁴²⁾ variantes genéticas raciales o étnicas relacionadas con la acción de la insulina⁽⁴³⁾ y factores culturales como la dieta.⁽⁴⁴⁾ En los últimos años han cobrado importancia creciente los cambios en la microbiota intestinal, por su relación con la obesidad, endotoxemia, inflamación crónica e incremento de ácidos grasos de cadena corta circulantes, factores que de forma independiente, y en su conjunto, pueden condicionar RI,⁽⁴⁵⁾ lo que pudiera prevenirse con educación y estilos de vida saludable.

Mecanismos fisiopatogénicos de la RI en el SOP

El defecto primario en los mecanismos moleculares que determinan la RI en el SOP no se ha podido dilucidar claramente. El número y afinidad de los sitios de unión a la insulina es normal y no se han demostrado anomalías estructurales en el receptor, por lo que se atribuye a un fallo en la transducción de la señal post-receptor.⁽⁴⁶⁾ De acuerdo con la información disponible, parece tener características particulares, pero por la complejidad de las vías fisiológicas que median las acciones de la insulina y la falta de reproducibilidad en los hallazgos, ha sido difícil demostrar en qué consiste la alteración específica.

La insulina es una hormona proteica que ejerce sus acciones mediante la unión a un receptor de superficie celular, compuesto por una subunidad α (extracelular) y una subunidad β (con una porción transmembrana y otra citoplásmica) unidas por enlaces disulfuro, cuya expresión está codificada por diferentes genes.^(1,47) La insulina también puede unirse al receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) dada la

gran homología estructural entre ambos receptores. Además, pueden ensamblarse para formar receptores híbridos que se unen con igual afinidad a ambos ligandos.⁽⁴⁸⁾

Las acciones de la insulina no se limitan al control de la homeostasis de la glucosa. También tiene efectos anabólicos sobre lípidos y proteínas y acciones mitogénicas que promueven el crecimiento y la diferenciación celular. Regula la glucemia por estímulo de la captación de glucosa en los adipocitos, el músculo esquelético o cardíaco y la supresión de la producción de glucosa hepática; en esta última tiene acciones directas y también indirectas, por la disminución de ácidos grasos libres circulantes que resulta de su efecto inhibitorio sobre la lipólisis. Las vías para las acciones metabólicas y mitogénicas son diferentes y pueden alterarse de forma independiente, lo que puede condicionar RI selectiva.^(1,49)

La acción de la insulina se inicia con su unión a la subunidad α del receptor, lo que condiciona fosforilación de residuos de tirosina específicos en la subunidad β mediante la actividad tirosina quinasa intrínseca de ésta, que se activa aún más por autofosforilación mediada por ligando. Esto aumenta la actividad tirosina quinasa del receptor y desencadena una cascada de eventos señales a través de segundos mensajeros intracelulares. En las acciones metabólicas participan los sustratos del receptor de insulina IRS1-4 y otros que activan la señalización para la translocación mediada por fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) del GLUT4 desde las vesículas citoplasmáticas a la superficie celular y la activación o desactivación de diversas enzimas.^(1,47,49,50) Las acciones mitogénicas tienen lugar a través de la vía de la proteína quinasa activada por mitógenos y quinasas reguladas por señales extracelulares (MAPK-ERK)^(49,50) que regula la expresión génica mediante la activación de factores de transcripción nucleares, e induce la síntesis de proteínas, el crecimiento y la diferenciación celular.⁽⁴⁹⁾

El mecanismo de terminación de la señal no está bien identificado, pero se piensa que sea por desfosforilación de la fosforilación de tirosina inducida por insulina en moléculas de señalización proximales, o por fosforilación de los residuos de serina del receptor y/o de los IRS.^(49,50,51) Se ha comprobado que múltiples tirosina fosfatasas pueden desfosforilar el receptor de insulina y varias serina/treonina quinasas que intervienen en la vía de señalización de la insulina como PI3-K, Akt/proteína quinasa B (Akt/PKB) y la glucógeno sintetasa quinasa-3 (GSK3) pueden fosforilar la serina del receptor y/o del IRS-1, lo que

funcionaría como un mecanismo de retroalimentación.^(49,50,51) En receptores aislados de músculo esquelético se ha demostrado aumento de la fosforilación de serina del receptor, independiente de insulina y disminución de la actividad tirosina quinasa intrínseca que sugiere que esta fosforilación inhibe la señalización normal del receptor.⁽⁴⁶⁾

En las mujeres con SOP, la evidencia disponible apunta a que el trastorno intrínseco en la acción de la insulina probablemente se deba a un aumento de la fosforilación inhibitoria de la serina del receptor y/o del IRS-1, independiente de insulina.⁽¹⁾ La anomalía parece ser única del SOP, pues no se ha reportado en otras condiciones que cursan con RI como la obesidad, la DM2 o los síndromes raros de RI extrema.^(46,47) Esto ocasiona un bloqueo de la señal en los primeros pasos de la transducción que se expresa en los tejidos diana clásicos (músculo esquelético y tejido adiposo), el ovario y los fibroblastos de la piel, pero no afecta la sensibilidad hepática.⁽⁴⁶⁾ En el músculo esquelético están comprometidas tanto las vías metabólicas como las mitogénicas, pero en el tejido adiposo y el ovario es selectiva para las vías metabólicas mientras que las mitogénicas permanecen funcionalmente activas e incluso pueden estar sobreestimuladas por el hiperinsulinismo secundario a la RI metabólica.^(1,53)

El factor responsable del patrón anormal de fosforilación no se conoce pero parece ser extrínseco al receptor. Esta hipótesis se sustenta en que no se han identificado mutaciones genéticas que se relacionen con un defecto intrínseco⁽⁴⁶⁾ y en la observación de que la alteración no persiste en receptores inmunopurificados antes de la autofosforilación estimulada por insulina o en cultivos de miotubos de mujeres con SOP.^(54,55) Esto sugiere la participación de una quinasa externa. Vale señalar que existen estudios en cultivos de miotubos en que persisten algunas de las anomalías. Es posible que *in vivo* la RI dependa de la interacción del entorno con defectos intrínsecos.⁽⁵⁴⁾ En el músculo esquelético se ha demostrado que las serina quinastas que participan en la vía mitógena MAPK-ERK1 y 2 se activan constitutivamente, lo que puede contribuir a la fosforilación del IRS-1 y a la inhibición de la señalización metabólica.⁽⁵⁶⁾

La disminución de los eventos post receptor se reconoce además en estudios que reportan disminución significativa en las concentraciones de GLUT 4,⁽⁵⁷⁾ aunque este es un hallazgo que no ha podido demostrarse de manera inequívoca. También, mediante señalización de insulina *in vivo*, se han detectado anomalías en la activación de Akt/PKB y la translocación de GLUT4 y la disminución en la activación de la PI3-K asociada a IRS-1 con aumento en

las concentraciones de IRS-2. Se interpretó como una vía para compensar la disminución de la señal a través de IRS-1.⁽⁵⁸⁾

Por otra parte, se considera que en las mujeres con SOP, además de los defectos de señalización existen otras anomalías que pueden contribuir a la RI y el incremento del riesgo para alteraciones metabólicas. En el músculo esquelético se han detectado cambios en la expresión del gen oxidativo mitocondrial que no se han comprobado en miotubos cultivados,⁽⁵⁹⁾ lo que indica que no debe obedecer a un defecto primario. También se ha confirmado disfunción secretora de las células β pancreáticas que condiciona incremento del riesgo de DM2 en las mujeres con SOP,⁽⁶⁰⁾ la que es más señalada en aquellas con familiares de primer grado con DM2.⁽⁶¹⁾ Puede estar presente desde edades tempranas⁽⁶²⁾ y es independiente de la obesidad,⁽⁶³⁾ lo que probablemente sea una anomalía genética primaria.⁽¹⁾ De igual forma, se ha reportado aumento de la relación insulina circulante/péptido C, que sugiere disminución del aclaramiento hepático de insulina.⁽⁶⁴⁾

Del mismo modo, algunas de las condiciones asociadas al SOP pueden aportar mecanismos adicionales. Se ha demostrado que el riesgo de padecer RI es mayor en los fenotipos que cursan con hiperandrogenismo y anovulación⁽⁶⁵⁾ y que los más hiperandrogénicos tienen más RI.⁽⁶⁶⁾ Esto se explica por los efectos directos del exceso de andrógenos sobre la acción de la insulina en el músculo esquelético o el tejido adiposo e indirectos ya que estimulan la hipertrofia de los adipocitos, adiposidad visceral y cambios en la secreción de adipocinas.^(1,9,10) En mujeres con SOP se ha demostrado correlación entre los niveles de testosterona circulante y la secreción de insulina, lo que apunta a que el hiperandrogenismo pudiera contribuir a la disfunción de las células β .^(64,67) No obstante, se considera que los efectos son modestos e insuficientes para explicar toda la RI del SOP.⁽⁶⁰⁾

La obesidad es de las condiciones que más se asocia a la RI, en general y también en el SOP.⁽⁶⁸⁾ Aunque por sí sola no puede explicar la RI propia del síndrome (porque no es exclusiva de las mujeres con SOP y obesidad), se reconoce que la concurrencia de sobrepeso y/o distribución central del tejido adiposo empeoran la RI intrínseca o condicionan nuevas vías patogénicas.⁽⁶⁹⁾ Las mujeres con obesidad y SOP tienen niveles más altos de insulina y/o más RI que las de peso normal, lo que es proporcional al índice de masa corporal (IMC).⁽⁷⁰⁾ En las mujeres con SOP, tanto de peso normal como con sobrepeso, es característico el incremento en la secreción de insulina post sobrecarga de

glucosa.^(60,65) Sin embargo, el aumento de la secreción de insulina basal, de la producción de glucosa endógena basal, la hiperinsulinemia en ayunas y la RI hepática son distintivos de las que tienen obesidad.⁽⁷¹⁾

Entre obesidad, RI y SOP existe una relación compleja, multidireccional que puede manifestarse de muy diversas formas y no pocas veces genera un círculo vicioso.^(1,9) El hiperinsulinismo causa obesidad por las acciones mitogénicas de la insulina que inducen incremento del tejido adiposo y por su relación con el incremento del hiperandrogenismo.⁽⁷²⁾ Al mismo tiempo, la obesidad puede contribuir a la RI por diversas vías: en mujeres con SOP y obesidad la supresión de la oxidación de lípidos mediada por insulina es menor y los niveles de ácidos grasos libres en ayunas son mayores, lo que genera RI hepática y menor supresión de la producción de glucosa endógena.⁽³⁹⁾ Además, la obesidad se asocia con incremento de andrógenos e inflamación local de bajo grado. Determina la disminución de las concentraciones séricas de adiponectina y aumento de adipocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) o adipogénicas y/o glucogénicas, como la leptina, visfatina, apelina, irisina o asprosina que pueden determinar RI local y sistémica.^(74,75,76,77,78)

Prevalencia de RI en mujeres con SOP

Existe amplia evidencia que demuestra que la RI no está presente en todas las mujeres que padecen SOP. En general se acepta que alrededor del 50-70 % de estas tienen RI.^(1,9) Los reportes de prevalencia muestran gran variabilidad, lo que se atribuye a la falta de uniformidad en los métodos para diagnosticar tanto el SOP como la RI y a las características de las mujeres estudiadas.^(1,70,79)

Concerniente a los criterios para el diagnóstico de SOP se ha demostrado que la prevalencia de RI es mayor cuando se emplea la clasificación de NIH (*National Institute of Health*).^(1,70) En estudios que emplean los criterios de Rotterdam, se señala mayor frecuencia de RI en las que tienen SOP clásico y menor en los fenotipos normoandrogénico y ovulatorio.^(65,79) En cuanto a los métodos para medir la RI, la detección es menor cuando se usan estimaciones indirectas o indicadores sustitutos, cuya sensibilidad y especificidad son inferiores a las del clamp euglucémico.^(80,81) Lo mismo sucede cuando se emplean

mediciones en ayunas, especialmente en mujeres delgadas, o con valores de insulina limítrofes, disfunción de las células β o DM2.⁽⁸²⁾

Referente a las características de las mujeres estudiadas es muy importante la edad dado que la RI y el deterioro de la función pancreática o de la secreción de insulina tienden a empeorar con el tiempo. En la medida que progresa la edad estos trastornos son más prevalentes y es menor la eficacia diagnóstica de algunos indicadores de RI.^(9,83) Asimismo, se describe que aunque la RI asociada al SOP se presenta tanto en mujeres con peso normal o sobrepeso, la prevalencia es mayor en el fenotipo obeso.^(1,60,84) En mujeres con antecedentes familiares de DM2, como ya se ha dicho, la frecuencia es también mayor.⁽⁸⁵⁾ De igual modo, se observan diferencias raciales y geográficas. Las mujeres blancas tienen mayor riesgo de RI y alteraciones metabólicas que las asiáticas.⁽⁸⁶⁾ En las norteamericanas la prevalencia es mayor que en otras poblaciones, lo que se atribuye a factores culturales o relacionados con la dieta.⁽¹⁾

Medición de la RI en el SOP

La RI se define como la disminución de la capacidad de la insulina para mediar sus acciones metabólicas sobre la captación de glucosa, la producción de glucosa y/o la lipólisis. Resulta en el requerimiento de mayores cantidades de insulina para lograr una determinada acción.⁽⁸⁷⁾ Puede evaluarse mediante determinaciones en ayunas que reflejan la RI fundamentalmente hepática y también la secreción y el aclaramiento de insulina o postprandiales que expresan la RI periférica, principalmente del músculo esquelético.⁽⁸⁸⁾

Para el diagnóstico de la RI se dispone de múltiples métodos directos e indirectos. La pinza normoglucémica o *euglycemic clamp* se considera el estándar de oro.^(2,9,81) La prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa y de sensibilidad a la infusión de insulina tienen buena correlación con ella pero requieren de personal altamente capacitado. Son muy laboriosas y de alto costo, por lo que tienen poco uso clínico.⁽¹⁾ Se emplean como medidas sustitutas los valores de insulinemia en ayunas o en diferentes momentos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGo), así como diversos índices calculados a partir de la glucosa e insulina en la PTGo o en ayunas. Entre los últimos sobresalen la relación glucosa/insulina en ayunas, el modelo homeostático (HOMA) y el índice cuantitativo de control de la sensibilidad a la insulina (QUICKI), entre otros.^(89,90)

También se utilizan mediciones indirectas como el cociente insulina/triglicéridos (índice de McAuley) o el producto de la insulina y los ácidos grasos libres circulantes en ayunas que correlacionan estrechamente con la RI del tejido adiposo y con factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión, intolerancia a la glucosa o dislipidemias).⁽⁹¹⁾ En los últimos años se evalúan varios marcadores sustitutos que, en opinión de algunos autores, pudieran tener mayor valor diagnóstico por su relación con la fisiopatología u otros mecanismos relacionados con la RI en el SOP. Entre estos podemos mencionar la adiponectina, la visfatina, la vaspina, la apelina, la copeptina, la irisina, el factor inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1), la zonulina, la resistina, la leptina, la proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4), la kisspetina, la ghrelina y otros.^(92,93)

En las mujeres con SOP no existe uniformidad en los resultados ni en los criterios sobre la recomendación de uno u otro de estos indicadores sustitutos. Existe amplia evidencia que demuestra la superioridad de las estimaciones realizadas a partir de la PTGo, especialmente el cálculo del área bajo la curva de insulina durante toda la prueba.⁽⁶⁵⁾ Sobre la posible utilidad de los nuevos biomarcadores se acepta que se requieren más estudios para determinar si son superiores a los que se utilizan actualmente.⁽⁹³⁾ Se reconoce que las determinaciones en ayunas son indicadores de la acción hepática de la insulina más que periférica⁽⁸⁸⁾ y por lo tanto, menos precisos en las mujeres con SOP que muchas veces no tienen RI hepática o pueden tener disfunción de las células β pancreáticas, lo que confunde los resultados. Sin embargo, por su sencillez y aplicabilidad clínica son los más empleados e incluso se recomiendan como el método inicial para diagnosticar RI en el SOP.^(94,95) En relación con éstos, algunos estudios señalan que el índice de Matsuda es superior al HOMA o el QUICKI para detectar RI en el SOP, especialmente en mujeres delgadas.⁽⁹⁶⁾

Del mismo modo, se recomienda que niveles de insulina ≥ 21 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en ayunas o ≥ 209 $\mu\text{U}/\text{mL}$ en la segunda hora de la PTGo se consideren con especial atención ya que pueden revelar un estado de RI grave.⁽⁹⁾ También se propone que, puesto que muchos parámetros clínicos reflejan la RI subyacente, la obesidad en sí misma, el incremento de la circunferencia de la cintura, la acantosis nigricans, la disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el aumento de triglicéridos se pueden asumir como criterios para considerar que existe RI, aun cuando no se detecten alteraciones en los niveles circulantes de insulina.⁽⁹⁷⁾

Importancia de la RI en el SOP

Numerosos estudios han demostrado que muchas de las complicaciones metabólicas del SOP están estrechamente relacionadas con la RI.^(3,91,98,99,100) Entre ellas se destacan a) mayor riesgo de padecer intolerancia a la glucosa y DM2, b) anomalías en el perfil lipídico: aumento de triglicéridos, disminución de cHDL y en menor medida aumento del colesterol total y unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), c) estado proinflamatorio, d) obesidad, que agrava la RI y sus consecuencias, e) hipertensión arterial, infrecuente en mujeres jóvenes, pero con alta prevalencia en la perimenopausia, f) enfermedad hepática grasa no alcohólica y g) aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

La RI y el hiperinsulinismo también tienen una fuerte influencia en los trastornos reproductivos.^(1,9,72) La insulina, mediante sus acciones directas o a través de los factores de crecimiento estimula la esteroidogénesis y la actividad mitótica de las células de la teca. El intersticio ovárico aumenta la respuesta adrenal a la hormona adrenocorticotropa, la actividad de la 17 alfa hidroxilasa y los andrógenos biológicamente activos actúan sinérgicamente con la LH y modula la acción de los factores de crecimiento a nivel ovárico.^(1,39,49) Por ello condiciona hiperandrogenismo ovárico, suprarrenal y periférico en las mujeres con SOP. Asimismo, se le reconoce un fuerte efecto en el control de la ovulación por sus acciones neuroendocrinas y en la foliculogénesis dependiente de gonadotropinas. Como consecuencia, en las mujeres con SOP que tienen RI es más alta la morbilidad reproductiva: infertilidad, sangrado anormal, aborto, complicaciones gestacionales y riesgo elevado de padecer carcinoma endometrial.^(53,100)

Otro hallazgo que refuerza la importancia del hiperinsulinismo y le confiere una utilidad práctica a este conocimiento es el hecho de que la disminución de los niveles de insulina usando dióxido, somatostatina o fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina, resultan en disminución de las alteraciones metabólicas, los andrógenos circulantes, control de la ovulación y del fallo reproductivo.⁽⁹⁾

Conclusiones

La RI en el SOP tiene importancia capital, no solo por su frecuencia, sino también por el amplio espectro de alteraciones metabólicas y reproductivas que se le asocian. Como en

otros trastornos que caracterizan al síndrome, los mecanismos fisiopatogénicos específicos no están del todo claros, pero existe la posibilidad de diagnosticarla y tratarla oportunamente, con lo que pueden prevenirse complicaciones, algunas de ellas de importancia vital. Por ello, la educación para la salud desde edades tempranas, que propicie estilos de vida saludable, prevención del sobrepeso corporal y control de otros factores que agravan la RI, así como la evaluación temprana de la RI, deben entenderse como cruciales en el manejo de las mujeres con SOP, independientemente de su peso corporal.

Referencias bibliográficas

1. Diamanti E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33(6):981-1030. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
2. Kiconco S, Tay CT, Rassie KL, Azziz R, Teede HJ, Joham AE. Natural history of polycystic ovary syndrome: A systematic review of cardiometabolic outcomes from longitudinal cohort studies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14647>
3. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos E. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399-404. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
4. Morley L, Tang T, Yasmin E, Norman R, Balen A. Insulin sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D chiro inositol for women with polycystic ovary syndrome, oligoamenorrhoea and subfertility. *Cochrane Systematic Review.* 2017 [acceso: 01/07/2019]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003053.pub6>
5. Kite C, Lahart I, Afzal I, Broom D, Randeva H, Kyrou I, *et al.* Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews.* 2019;8(1):51-79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-019-0962-3>

6. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989;38(9):1165-74. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.38.9.1165>
7. Stepto NK, Moreno A, McIlvenna LC, Walters KA, Rodgers RJ. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Unraveling the Conundrum in Skeletal Muscle? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5372-81. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00167>
8. Zeng X, Xie YJ, Liu YT, Long SL, Mo ZC. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta*. 2020;502:214-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
9. Pasquali R. Metabolic Syndrome in Polycystic Ovary Syndrome. *Horm Res*. 2018;49:114-30. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485995>
10. Dumesic D, Phan J, Leung K, Grogan T, Ding X, Li X, *et al*. Adipose insulin resistance in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2171-83. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02086>
11. Lewandowski KC, Plusajska J, Horzelski W, Bieniek E, Lewiński A. Limitations of insulin resistance assessment in polycystic ovary syndrome. *Endocr Connect*. 2018;7(3):403-12. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0021>
12. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris)*. 2017;78(3):176-85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.04.024>
13. Zaki M, Hassan N, El-Bassyouni HT, Kamal S, Basha W, Azmy O. Association of the Pro12Ala Polymorphism with the Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Open Access Maced J Med Sci*. 2017;5(3):275-80. DOI: <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.088>
14. Ruan Y, Ma J, Xie X. Association of IRS-1 and IRS-2 genes polymorphisms with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Endocr J*. 2012;59(7):601-9. DOI: <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej11-0387>
15. Yilmaz M, Yurtçu E, Demirci H, Ergün MA, Ersoy R, Karakoç A, *et al*. Calpain 10 gene single-nucleotide 44 polymorphism may have an influence on clinical and metabolic

features in patients with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(1):13-7.

DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03345671>

16. Dunaif A: Perspectives in polycystic ovary syndrome: from hair to eternity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):759-68. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3780>

17. Chen ZJ, Zhao H, He L, Shi Y, Qin Y, Shi Y, *et al.* Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet.* 2011;43(1):55-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.732>

18. Simonis-Bik AM, Nijpels G, van Haefen TW, Houwing-Duistermaat JJ, Boomsma DI, Reiling E, *et al.* Gene variants in the novel type 2 diabetes loci CDC123/CAMK1D, THADA, ADAMTS9, BCL11A, and MTNR1B affect different aspects of pancreatic beta-cell function. *Diabetes.* 2010;59(1):293-301. DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-1048>

19. Goodarzi M, Jones M, Li X, Chua A, García O, Chen Y, *et al.* Replication of Association of DENND1A and THADA Variants with Polycystic Ovary Syndrome in European Cohort. *J Med Genet.* 2012;49(2):90-5. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2011-100427>

20. Alizzi Fadia J, Talab Kokaz H, Sharhan Al-Mayah Q. DENND1A and THADA Gene Polymorphism Among Iraqi Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Inter J of Women's Health and Reprod Sci.* 2020 [acceso: 01/07/2019];8:265-71. Disponible en: <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=775965>

21. Bao S, Cai JH, Yang SY, Ren Y, Feng T, Jin T, *et al.* Association of DENND1A Gene Polymorphisms with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(2):135-43. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.2259>

22. Zhu YN, Zhang YT, Liu Q, Shen SM, Zou X, Cao YX, *et al.* Association analysis between the tag single nucleotide polymorphisms of DENND1A and the risk of polycystic ovary syndrome in Chinese Han women. *BMC Med Genet.* 2020;21(1):14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12881-019-0945-1>

23. Gao L, Zhang Y, Cui Y, Jiang Y, Wang X, Liu J. Association of the T45G and G276T polymorphisms in the adiponectin gene with PCOS: A meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(2):106-10. DOI: <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.508543>

24. Tessneer KL, Jackson RM, Griesel BA, Olson AL. Rab5 activity regulates GLUT4 sorting into insulin-responsive and non-insulin-responsive endosomal compartments: a

- potential mechanism for development of insulin resistance. *Endocrinology*. 2014;155(9):3315-28. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-2148>
25. Yu J, Ding C, Guan S, Wang C. Association of single nucleotide polymorphisms in the RAB5B gene 3'UTR region with polycystic ovary syndrome in Chinese Han women. *Biosci Rep*. 2019;39(5):BSR20190292. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20190292>
26. Franks S, Gharani N, Waterworth D, Batty S, White D, Williamson R, *et al*. The genetic basis of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1997;12(12):2641-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/12.12.2641>
27. Gaasenbeek M, Powell BL, Sovio U, Haddad L, Gharani N, Bennett A, *et al*. Large-scale analysis of the relationship between CYP11A promoter variation, polycystic ovarian syndrome, and serum testosterone. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(5):2408-13. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031640>
28. Peng HM, Im SC, Pearl NM, Turcu AF, Rege J, Waskell L, *et al*. Cytochrome b5 Activates the 17,20-Lyase Activity of Human Cytochrome P450 17A1 by Increasing the Coupling of NADPH Consumption to Androgen Production. *Biochemistry*. 2016;55(31):4356-65. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.6b00532>
29. Day F, Karaderi T, Jones MR, Meun C, He C, Drong A, *et al*. Large-Scale Genome-Wide Meta Analysis of Polycystic Ovary Syndrome Suggests Shared Genetic Architecture for Different Diagnosis Criteria. *PLoS Genet*. 2018;14(12):e1007813. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1007813>
30. Urbanek M, Legro RS, Driscoll DA, Azziz R, Ehrmann DA, Norman RJ, *et al*. Thirty-seven candidate genes for polycystic ovary syndrome: strongest evidence for linkage is with follistatin. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 1999;96(15):8573-8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.15.8573>
31. Mukherjee A, Sidis Y, Mahan A, Raher MJ, Xia Y, Rosen ED, *et al*. FSTL3 deletion reveals roles for TGF-beta family ligands in glucose and fat homeostasis in adults. *Proc Natl Acad Sci (USA)*. 2007;104(4):1348-53. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0607966104>
32. He J, Liu Q, Yu S, Lei M, Liu J, Di R, *et al*. Expression and functional analysis of the Follistatin-like 3 (FSTL3) gene in the sheep ovary during the oestrous cycle. *Reprod Domest Anim*. 2021;56(3):427-36. DOI: <https://doi.org/10.1111/rda.13879>

33. Baczek J, Silkiewicz M, Wojszel ZB. Myostatin as a Biomarker of Muscle Wasting and other Pathologies-State of the Art and Knowledge Gaps. *Nutrients*. 2020;12(8):2401. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082401>
34. Jordan CD, Bohling SD, Charbonneau NL, Sakai LY. Fibrillins in adult human ovary and polycystic ovary syndrome: is fibrillin-3 affected in PCOS? *J Histochem Cytochem*. 2010;58(10):903-15. DOI: <https://doi.org/10.1369/jhc.2010.956615>
35. Sánchez M, Tena M. Metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome: Pathogenic role of androgen excess and potential therapeutic strategies. *Mol Metab*. 2020;35:100937. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.01.001>
36. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, Łebkowska A, Hryniewicka J, Adamski M, *et al*. Body Composition, Serum Concentrations of Androgens and Insulin Resistance in Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *J Clin Med*. 2020;9(3):732. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9030732>
37. Baldani D, Skrgatic L, Kasum M, Zlopasa G, Oguic S, Herman M. Altered leptin, adiponectin, resistin and ghrelin secretion may represent an intrinsic polycystic ovary syndrome abnormality. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35:401-5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1534096>
38. Tandon P, Wafer R, Minchin J. Adipose morphology and metabolic disease. *J Exp Biol*. 2018;221(Pt Suppl 1):jeb164970. DOI: <https://doi.org/10.1242/jeb.164970>
39. Barber T, Hanson P, Weickert M, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019;13:1179558119874042. DOI: <https://doi.org/10.1177/1179558119874042>
40. Sadrzadeh S, Hui E, Schoonmade L, Painter R, Lambalk C. Birthweight and PCOS: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Open*. 2017;2017(2):hox010. DOI: <https://doi.org/10.1093/hropen/hox010>
41. Kshetrimayum C, Sharma A, Mishra V, Kumar S. Polycystic ovarian syndrome: Environmental/occupational, lifestyle factors; an overview. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2019;20(4):255-63. DOI: <https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2019.2018.0142>

42. Lumme J, Sebert S, Pesonen P, Piltonen T, Järvelin MR, Herzig KH, *et al.* Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. *Nutrients*. 2019;11(11):2831. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112831>
43. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G. Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women. *Diabetes*. 1993;42(10):1462-8. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.42.10.1462>
44. Carmina E, Legro RS, Stamets K, Lowell J, Lobo RA. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod*. 2003;18(11):2289-93. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/deg440>
45. He F, Li Y. Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):73. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>
46. Dunaif A, Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest*. 1995;96(2):801-10. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI118126>
47. Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19(1):31-44. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
48. Vella V, Malaguarnera R, Nicolosi ML, Morrione A, Belfiore A. Insulin/IGF signaling and discoidin domain receptors: An emerging functional connection. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*. 2019;1866(11):118522. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2019.118522>
49. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2133-2223. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
50. Uchikawa E, Choi E, Shang G, Yu H, Bai XC. Activation mechanism of the insulin receptor revealed by cryo-EM structure of the fully liganded receptor-ligand complex. *Elife*. 2019;8:e48630. DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.48630>
51. Draznin B. Molecular mechanisms of insulin resistance: serine phosphorylation of insulin receptor substrate-1 and increased expression of p85alpha: the two sides of a coin. *Diabetes*. 2006;55(8):2392-7. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0391>

52. Chang W, Goodarzi M, Williams H, Magoffin D, Pall M, Azziz R. Adipocytes from women with polycystic ovary syndrome demonstrate altered phosphorylation and activity of glycogen synthase kinase 3. *Fertil Steril*. 2008;90:2291-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.10.025>
53. Cadagan D, Khan R, Amer S. The cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol*. 2016;16:53-60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2015.12.006>
54. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, *et al*. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(5):E1047-54. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00361.2004>
55. Eriksen M, Pørneki AD, Skov V, Burns JS, Beck-Nielsen H, Glintborg D, *et al*. Insulin resistance is not conserved in myotubes established from women with PCOS. *PLoS One*. 2010;5(12):e14469. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0014469>
56. Corbould A, Zhao H, Mirzoeva S, Aird F, Dunaif A. Enhanced mitogenic signaling in skeletal muscle of women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 2006;55(3):751-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/diabetes.55.03.06.db05-0453>
57. Seow KM, Juan CC, Hsu YP, Hwang JL, Huang LW, Ho LT. Amelioration of insulin resistance in women with PCOS via reduced insulin receptor substrate-1 Ser312 phosphorylation following laparoscopic ovarian electrocautery. *Hum Reprod*. 2007;22(4):1003-10. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/del466>
58. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(2):E392-9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.281.2.E392>
59. Shukla P, Mukherjee S. Mitochondrial dysfunction: An emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Mitochondrion*. 2020;52:24-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.02.006>
60. Song D, Hong Y, Sung Y, Lee H. Insulin resistance according to β -cell function in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *PLoS ONE*. 2017;12:e0178120. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178120>

61. Wang T, Zhao Z, Xu Y, Qi L, Xu M, Lu J, *et al.* Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction in Relation to Cardiometabolic Risk Patterns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2207-15. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02584>
62. Gholinezhad M, Gholsorkhtabaramiri M, Esmaeilzadeh S, Ghanbarpour A. Insulin resistance and adverse metabolic profile in overweight/obese and normal weight of young women with polycystic ovary syndrome. *Caspian J Intern Med.* 2018;9(3):260-7. DOI: <https://doi.org/10.22088/cjim.9.3.260>
63. Pande AR, Guleria AK, Singh SD, Shukla M, Dabadghao P. β cell function and insulin resistance in lean cases with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(11):877-81. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1342165>
64. Amato MC, Vesco R, Vigneri E, Ciresi A, Giordano C. Hyperinsulinism and polycystic ovary syndrome (PCOS): role of insulin clearance. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(12):1319-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0372-x>
65. Monteagudo G, González R, Gómez M, Ovies G, Menocal A, Rodríguez K, *et al.* Resistencia a la insulina en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico. *Rev Cubana Endocrinol.* 2019 [acceso: 10/07/2021];21(2):e179. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532019000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
66. Zhang B, Wang J, Shen S, Liu J, Sun J, Gu T, *et al.* Association of Androgen Excess with Glucose Intolerance in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6869705. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/6869705>
67. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, Ramirez E, Margolis DJ, Sarma MK, *et al.* Hyperandrogenism Accompanies Increased Intra-Abdominal Fat Storage in Normal Weight Polycystic Ovary Syndrome Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(11):4178-88. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2586>
68. Barazzoni R, Gortan Cappellari G, Ragni M, Nisoli E. Insulin resistance in obesity: an overview of fundamental alterations. *Eat Weight Disord.* 2018;23(2):149-57. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0481-6>
69. Barber TM, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(4):531-41. DOI: <https://doi.org/10.1111/cen.14421>

70. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97-105. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954422416000287>
71. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.06.035>
72. Zeng X, Xie Y, Liu Y, Long S, Mo Z. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clin Chim Acta.* 2020;502:214-21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.11.003>
73. Lin K, Sun X, Wang X, Wang H, Chen X. Circulating Adipokine Levels in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome and in Nonobese Control Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2021;11:537809. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.537809>
74. Cardoso NS, Ribeiro VB, Dutra SG, Ferriani RA, Gastaldi AC, Araújo JE, *et al.* Polycystic ovary syndrome associated with increased adiposity interferes with serum levels of TNF-alpha and IL-6 differently from leptin and adiponectin. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(1):4-10. DOI: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000197>
75. Bannigida DM, Nayak SB, Vijayaragavan R. Serum visfatin and adiponectin - markers in women with polycystic ovarian syndrome. *Arch Physiol Biochem.* 2020;126(4):283-6. DOI: <https://doi.org/10.1080/13813455.2018.1518987>
76. Altinkaya S, Nergiz S, Küçük M, Yüksel H. Apelin levels in relation with hormonal and metabolic profile in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;176:168-72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.02.022>
77. Chang C, Huang S, Hsu Y, Chin T, Soong Y. The serum level of irisin, but not asprosin, is abnormal in polycystic ovary syndrome patients. *Sci Rep.* 2019;9:6447. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42061-9>
78. Wang C, Zhang XY, Sun Y, Hou XG, Chen L. Higher circulating irisin levels in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(4):290-3. DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1393065>

79. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;67(5):735-42. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02954.x>
80. Dahan M, Abbasi F, Reaven G. Relationship between surrogate estimates and direct measurement of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2019;42:987-93. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01014-9>
81. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Hum Reprod*. 2017;32(12):2515-21. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dex308>
82. Kurl S, Zaccardi F, Onaemo VN, Jae SY, Kauhanen J, Ronkainen K, *et al*. Association between HOMA-IR, fasting insulin and fasting glucose with coronary heart disease mortality in nondiabetic men: a 20-year observational study. *Acta Diabetol*. 2015;52(1):183-6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0615-x>
83. Echiburú B, Crisosto N, Maliqueo M, Pérez-Bravo F, de Guevara AL, Hernández P, *et al*. Metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome across adult life. *Metabolism*. 2016;65(5):776-82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.006>
84. Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, *et al*. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):423-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
85. Lazaridou S, Dinas K, Tziomalos K. Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2017;16(4):373-80. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1757>
86. Zhu S, Zhang B, Jiang X, Li Z, Zhao S, Cui L, *et al*. Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *FertilSteril*. 2019 Jan;111(1):168-77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.09.013>
87. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med*. 1985;36:429-51. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.me.36.020185.002241>

88. Rizza RA. Pathogenesis of fasting and postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes: implications for therapy. *Diabetes*. 2010;59(11):2697-707. DOI: <https://doi.org/10.2337/db10-1032>
89. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00280883>
90. Hřebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(1):144-7. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.87.1.8292>
91. Mu L, Li R, Lai Y, Zhao Y, Qiao J. Adipose insulin resistance is associated with cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2019;42(5):541-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0949-2>
92. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2017;40:1-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0523-8>
93. Li L, Zhang J, Zeng J, Liao B, Peng X, Li T, *et al*. Proteomics analysis of potential serum biomarkers for insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Int J Mol Med*. 2020;45:1409-16. DOI: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4522>
94. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo: Orientações e Recomendações FEBRASGO; 2018. p. 103 [acceso: 10/07/2021]. Disponible en: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/18Z-ZSndromeZdosZovriosZpolicsticos.pdf>
95. Milewicz A, Kudła M, Spaczyński R, Dębski R, Męczekalski B, Wielgoś M, *et al*. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. *Endokrynol Pol*. 2018;69:328-6. DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.2018.004>

96. Shahin L, Hyassat D, Batieha A, Khader Y, El-Khateeb M, Ajlouni K. Insulin Sensitivity Indices in Patients with Polycystic Ovary Syndrome with Different Body Mass Index Categories. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):483-9. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399815666190823151222>
97. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Pract.* 2005;11(2):126-34. DOI: <https://doi.org/10.4158/EP.11.2.125>
98. Anagnostis P, Tarlatzis BC, Kauffman RP. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018;86:33-43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.09.016>
99. Le MT, Nguyen VQ, Truong QV, Le DD, Le VNS, Cao NT. Metabolic Syndrome and Insulin Resistance Syndrome among Infertile Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Cross-Sectional Study from Central Vietnam. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(4):447-58. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.4.447>
100. Yao K, Bian C, Zhao X. Association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and gestational diabetes: Aggravated complication of pregnancy (Review) *Experimental And Therapeutic Medicine* 2017;14:1271-6. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4642>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.