



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

Facultade de Ciencias

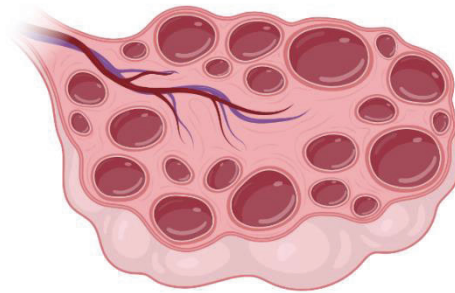
Grao en Bioloxía

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Revisión bibliográfica: Relación entre la resistencia a la insulina y el síndrome del ovario poliquístico (SOP)

Revisión bibliográfica: Relación entre a resistencia a insulina e a síndrome do ovario poliquístico (SOP)

Literature review: Relationship between insulin resistance and polycystic ovary syndrome (PCOS)



Rosalía Creo Menéndez

Curso: 2021 - 2022. Convocatoria: Xuño

Directora: María Esther Rodríguez Belmonte



Dña. M. Esther Rodríguez Belmonte, profesora titular de la Facultad de Ciencias y directora del Trabajo de Fin de Grado presentado por la alumna Rosalía Creo Menéndez

INFORMA

que ha leído el texto de la memoria presentada, y que la ha revisado mediante la herramienta Turnitin, no habiendo encontrado indicios de plagio o fraude, por lo que está conforme con su presentación de la misma, y de la defensa del trabajo ante el tribunal calificador.

En A Coruña, en la fecha que indica la firma digital.

RODRIGUEZ
BELMONTE
MARIA ESTHER
- 32776974L

Firmado digitalmente
por RODRIGUEZ
BELMONTE MARIA
ESTHER - 32776974L
Fecha: 2022.06.22
20:51:27 +02'00'

M. Esther Rodríguez Belmonte
Profesora Titular de la Facultad de Ciencias

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	3
ABREVIATURAS	4
1. INTRODUCCIÓN	5
1.1. Síndrome del ovario poliquístico (SOP)	5
1.2. Resistencia a la insulina	7
2. OBJETIVOS	10
3. MATERIAL Y MÉTODOS	10
4. DESARROLLO DEL TEMA	12
4.1. Criterios diagnósticos del SOP.....	13
4.1.1. ¿Qué es el hiperandrogenismo?.....	13
4.1.2. ¿Qué es la anovulación?	14
4.1.3. ¿Qué es un ovario poliquístico?.....	15
4.2. Relación de resistencia a la insulina con SOP	15
4.3. Posibles fármacos y otras estrategias actualmente en uso para reducir la hiperinsulinemia	17
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	18
6. CONCLUSIONES	21
7. PERSPECTIVAS FUTURAS	21
8. BIBLIOGRAFÍA	22

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	5
Figura 2	7
Figura 3	8
Figura 4	11
Figura 5	12
Figura 6	13
Figura 7	14
Figura 8	18
Figura 9	19
Figura 10	20

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	6
Tabla 2	6
Tabla 3	6

RESUMEN

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es un desorden endocrino que sufre un porcentaje elevado de mujeres. Su diagnóstico presenta tres características principales: hiperandrogenismo, anovulación y ovarios poliquísticos. Este síndrome suele estar acompañado de otras enfermedades, siendo una de las más comunes la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, hígado y músculo esquelético (50-70% de las mujeres con SOP). En este trabajo se intenta explicar cómo el exceso de insulina (hiperinsulinemia), consecuencia de la resistencia a la insulina, es capaz de actuar sobre los ovarios, glándulas suprarrenales, hipotálamo e hígado agravando el SOP. Para ello, se ha realizado principalmente una búsqueda de información en PubMed en un periodo de tiempo comprendido entre 1975 y la actualidad. El análisis muestra un claro incremento en el interés del tema en los últimos 20 años, tanto en lo referente a investigación, como a la atención por los medios y la población, en general. A pesar de que todavía falta mucho por dilucidar a cerca de los mecanismos moleculares que vinculan la insulina con el SOP, este análisis bibliográfico indica que aquellos tratamientos utilizados en este síndrome que incrementan la sensibilidad insulínica apoyan la hipótesis de que puede ser la resistencia a la insulina uno de los factores que agrava la sintomatología del SOP.

PALABRAS CLAVE: síndrome del ovario poliquístico, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo, anovulación, ovario poliquístico.

RESUMO

A síndrome do ovario poliquístico (SOP) é unha desorde endócrina que sofre unha porcentaxe elevada de mulleres. O seu diagnóstico presenta tres características principais: hiperandroxeñismo, anovulación e ovarios poliquísticos. Esta síndrome adoita estar acompañada doutras enfermidades, sendo unha das máis comúns a resistencia á insulina no tecido adiposo, fígado e músculo esquelético (50-70% das mulleres con SOP). Neste traballo téntase explicar como o exceso de insulina (hiperinsulinemia), consecuencia da resistencia á insulina, é capaz de actuar sobre os ovarios, glándulas suprarrenais, hipotálamo e fígado agravando o SOP. Para iso, realizouse principalmente unha procura de información en PubMed nun período de tempo comprendido entre 1975 e a actualidade. A análise amosa un claro incremento no interese do tema nos últimos 20 anos, tanto no referente a investigación, como á atención polos medios e a poboación, en xeral. Malia que aínda falta moito por dilucidar sobre os mecanismos moleculares que vinculan a insulina co SOP, esta análise bibliográfica indica que aqueles tratamentos utilizados nesta síndrome que incrementan a sensibilidade insulínica apoian a hipótese de que pode ser a resistencia á insulina un dos factores que agrava a sintomatoloxía do SOP.

PALABRAS CLAVE: síndrome do ovario poliquístico, resistencia á insulina, hiperinsulinemia, hiperandroxeñismo, anovulación, ovario poliquístico.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder suffered by a high percentage of women. Its diagnosis presents three main characteristics: hyperandrogenism, anovulation and polycystic ovaries. This syndrome is often accompanied by other diseases, one of the most common being insulin resistance in adipose tissue, liver and skeletal muscle (50-70% of women with PCOS). In this work we try to explain how excess insulin (hyperinsulinemia), a consequence of insulin resistance,

can act on the ovaries, adrenal glands, hypothalamus, and liver aggravating PCOS. For this purpose, a search for information in PubMed was mainly carried out for a period of time between 1975 and the present day. The analysis shows a clear increase in interest in the subject in the last 20 years, both in terms of research and attention by the media and the population in general. Although much remains to be elucidated about the molecular mechanisms linking insulin and PCOS, this literature review indicates that those treatments used in PCOS that increase insulin sensitivity support the hypothesis that insulin resistance may be one of the factors that aggravates PCOS symptomatology.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, hyperandrogenism, anovulation, polycystic ovary.

ABREVIATURAS

ACTH: hormona adrenocorticotrópica

Akt / PKB: proteína quinasa B

AMH: hormona antimulleriana

AMPK: proteína quinasa activada por AMP

AR: receptor de andrógenos

AS160: Akt sustrato 160

BMP-15: proteína morfogenética del hueso 15

CAPN10: calpaína 10

CRH: hormona liberadora de la hormona adrenocorticotrópica

DDT: dicloro difenil tricloroetano

DHEA: dehidroepiandrosterona

DM2: diabetes mellitus tipo 2

FIRI: índice de resistencia a la insulina en ayunas

FSH: hormona folículo estimulante

FSHR: receptor de la hormona foliculoestimulante

FTO: dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato

GDF-9: factor de crecimiento diferencial 9

GLUT4: transportador de glucosa 4

GnRH: hormona liberadora de gonadotropina

HOMA-IR: *homeostatic model assessment*

INS: gen de la insulina

IGF: factor de crecimiento insulínico

IGFBP: proteína de unión al factor de crecimiento insulínico

IR: receptor de la insulina

IRS: sustrato del receptor de la insulina

miRNA: microRNA

MAPK: *mitogen-activated protein kinases*

mTORc1: diana de mamíferos del complejo de rapamicina 1

LH: hormona luteinizante

p450: proteínas de la familia del citocromo p450

p450sc: *side chain cleavage*

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

SOP/PCOS: Síndrome del Ovario Poliquístico

TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa

3 β -HSD: 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa

17 β HSD2: 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2

1. INTRODUCCIÓN

A continuación, se pone en contexto que es el SOP y la resistencia a la insulina para poder entender su relación posteriormente.

1.1. Síndrome del ovario poliquístico (SOP)

El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es un desorden endocrino que afecta alrededor del 5 – 10% (Amisi, 2022; Singh *et al.*, 2022; Rudnicka *et al.*, 2021; Khan *et al.*, 2019; De Leo *et al.*, 2016) de las mujeres cisgénero en edad reproductiva. Este diagnóstico requiere al menos, dos de estas tres características: anovulación, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos (De Leo *et al.*, 2016).

- Anovulación: ciclos ovulatorios irregulares que a menudo producen menstruaciones irregulares (Fica *et al.*, 2008).
- Hiperandrogenismo: consiste en presentar niveles de andrógenos en el cuerpo más elevados de lo habitual (Diamanti-Kandarakis, 2008).
- Ovarios poliquísticos: ovarios cuyo volumen es más elevado de lo habitual y/o con numerosos folículos de terciarios de similar tamaño con las capas hiperplásicas (Qu & Donnelly, 2020) (Figura 1 C, D).

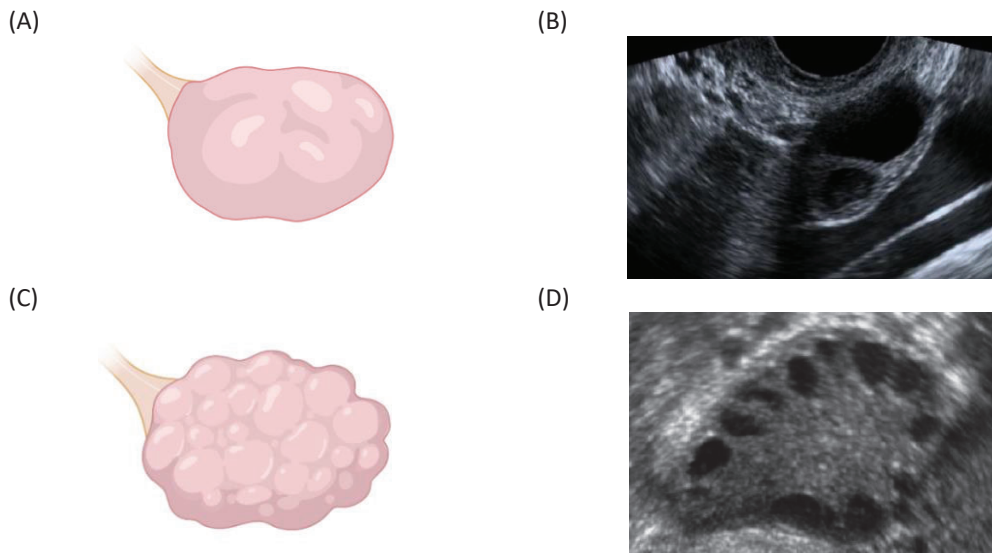


Figura 1. Comparativa de la morfología de un ovario normal con uno poliquístico. (A, C): Estructura externa del ovario, donde (A) corresponde al ovario normal y (C) al poliquístico. (B, D): Ecografías de un ovario normal (B) y poliquístico (D). En la figura (D) se muestra la típica “estructura de collar de perlas” del ovario poliquístico, donde cada una de las “perlas” corresponde a un folículo ovárico que no llegó a término. (A, C): elaborado mediante BioRender. (B): Imagen recuperada el 21/06/22 de https://www.chospab.es/miradorclinico/index.php?option=com_content&view=article&id=508%3Aovario-normal-localizacion&catid=342%3Aanejos&Itemid=398&lang=en. (D): Imagen recuperada el 15/06/22 de <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/sindrome-de-ovario-poliquistico-un-desorden-complejo>.

Las combinaciones de estas características pueden dar lugar a 4 fenotipos: hiperandrogenismo y anovulación; hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos; anovulación y ovarios poliquísticos; hiperandrogenismo, anovulación y ovarios poliquísticos (Qu & Donnelly, 2020).

El origen de este síndrome se puede deber a genética y ambiente (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2006). Se postulan varios genes implicados en la aparición de este desorden endocrino (Tabla 1).

Tabla 1. Ejemplos de genes implicados en el desarrollo del SOP.

Gen	Descripción	Referencias
CAPN10	Codifica para la calpaína 10, proteasa cisteína dependiente de calcio que juega un papel importante en la secreción y acción de la insulina, entre otras funciones.	Ustianowski <i>et al.</i> , 2021
INS	Gen de la insulina.	Ajmal <i>et al.</i> , 2019
AR	Gen ligado al cromosoma X que codifica para el receptor de andrógenos, por lo que la inactivación del cr. X podría alterar la ruta de señalización de los andrógenos.	Ajmal <i>et al.</i> , 2019
FTO	Codifica para la dioxigenasa dependiente de alfa-cetoglutarato, y se utiliza como marcador en obesidad y diabetes mellitus tipo 2, ya que determinados polimorfismos están relacionados con estas patologías.	Ajmal <i>et al.</i> , 2019
FSHR	Codifica para el receptor de la hormona foliculoestimulante.	Laven, 2019
familia del citocromo p450	Interviene en diferentes pasos de la esteroidogénesis, desde el colesterol hasta andrógenos y estrógenos. Un defecto en la acción de estos podría desencadenar hiperandrogenismo. Entre los genes implicados encontramos: CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1.	Heidarzadehpilehrood <i>et al.</i> , 2022

Por otro lado, existen ciertos factores de riesgo que aumentan la probabilidad de desarrollar el SOP, entre los que se encuentran la obesidad, toxinas que actúan como disruptores endocrinos, y algunos medicamentos (Ajmal *et al.*, 2019) (Tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo del SOP.

Factor de riesgo	Descripción	Referencias
Obesidad	La acumulación de adipocitos conduce a hipoxia y necrosis, desencadenando un proceso inflamatorio que altera la foliculogénesis y provoca una mayor resistencia a la insulina. Además, fomenta el hiperandrogenismo, ya que hay mayor producción de leptina que, además de aumentar el apetito, conlleva la inhibición de la expresión de la aromataasa en las células de la granulosa del ovario, impidiendo la conversión de andrógenos a estrógenos.	Liu <i>et al.</i> , 2021; Ma <i>et al.</i> , 2016; Yang <i>et al.</i> , 2021
Disruptores endocrinos	Pueden actuar como agonistas de hormonas y provocar cambios epigenéticos (alteraciones en la metilación del DNA y la expresión de RNA no codificante y RNA mensajero) en las células de la granulosa tanto del individuo como de la futura progenie, provocando alteraciones en el ovario. Ejemplos: vinclozolina y DDT (dicloro difenil tricloroetano).	Sadeghi <i>et al.</i> , 2022; Nilsson <i>et al.</i> 2018; Šimková <i>et al.</i> , 2020
Medicamentos	Son aquellos que actúan sobre el sistema nervioso central, pudiendo modificar los niveles de ciertos neurotransmisores y hormonas secretados por el eje hipotálamo-hipofisario, como la leptina. Un ejemplo es el valproato , compuesto que se utiliza para tratar la epilepsia y la bipolaridad.	Diamanti-Kandarakis <i>et al.</i> 2006; Li <i>et al.</i> , 2021

Así mismo, existen evidencias claras de que al padecer SOP se incrementa la posibilidad de sufrir otras patologías (Tabla 3).

Tabla 3. Patologías asociadas al SOP.

Patología	Descripción	Referencias
Enfermedades cardiovasculares	La resistencia a la insulina puede derivar en anomalías cardiometabólicas, como la hipertensión y dislipemia.	Osibogun <i>et al.</i> , 2020
Complicaciones gestacionales e infertilidad anovulatoria	Los ciclos menstruales irregulares son una de las causas de infertilidad. Por otro lado, varios estudios apoyan que tener SOP aumenta la posibilidad de desarrollar diabetes mellitus gestacional durante el embarazo, pero existe controversia al respecto.	Hanson <i>et al.</i> , 2017; Manoharan, & Wong, 2020
Cáncer de endometrio	Niveles elevados de estrógenos y ausencia de progesterona debido a la anovulación pueden llegar a producir carcinomas.	Li <i>et al.</i> , 2014

Cáncer de mama	La elevada proporción de estrógenos por la conversión periférica de andrógenos en estrógenos activa una serie de mecanismos que aumentan la posibilidad de desarrollar cáncer de mama.	Engin, 2017
Depresión y ansiedad	Existe un mayor riesgo de desarrollar depresión y ansiedad en mujeres con SOP. Sin embargo, son necesarios más estudios para determinar la relación entre estas afecciones.	Cooney <i>et al.</i> , 2017; Rodríguez-Paris <i>et al.</i> , 2019
COVID-19	Varios estudios epidemiológicos, según la revisión actual de Medeiros y colaboradores, indican que las personas con SOP tienen más posibilidades de contagiarse de COVID-19 y desarrollar una sintomatología grave, ya que parte de las patologías asociadas a SOP son compartidas con las patologías asociadas a un peor pronóstico en pacientes con COVID-19.	de Medeiros <i>et al.</i> , 2022

1.2. Resistencia a la insulina

La insulina es una hormona sintetizada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas (Ortiz, 2015). Tiene como función promover la absorción de glucosa y otros nutrientes, síntesis de glucógeno y proteínas en el músculo esquelético, adipogénesis y síntesis de triglicéridos en el tejido adiposo, e inhibición de la glucogenólisis, cetogénesis y gluconeogénesis en el hígado (Gutiérrez-Rodelo *et al.* 2017). El nivel de glucosa en sangre es el factor principal que determina la cantidad de insulina que se va a secretar (Ortiz, 2015).

La resistencia a la insulina consiste en un defecto funcional del receptor, o en un fallo de la transmisión de la señal, que conduce a un incorrecto transporte de glucosa al interior de las células, generalmente a nivel del tejido adiposo, músculo e hígado (De Leo *et al.*, 2016).

La insulina se une habitualmente sobre el receptor de membrana tirosina quinasa (IR). Se trata de un heterotetrámero compuesto por dos subunidades α y dos subunidades β , unidas por puentes disulfuro. Las subunidades α se encuentran en la cara exterior de la membrana, y tienen sitios de unión a la insulina. Las subunidades β poseen una zona transmembrana y otra intracelular con actividad tirosina quinasa (Ortiz, 2015; De Meyts, 2016). Cuando la insulina se une a las subunidades α , esta induce a cambios conformacionales en el receptor que provocan la autofosforilación de varios residuos de tirosina de la subunidad β del receptor (De Meyts, 2016; Gutiérrez-Rodelo *et al.* 2017).

El mecanismo general de activación de la ruta comprende la interacción de la insulina con el receptor, lo cual provoca la activación de la quinasa Akt (también conocida como PKB, proteína quinasa B), nodo central de la señalización de la insulina. Ésta, a su vez, fosforila una serie de sustratos como AS160, que permite la translocación del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT4) a la membrana, permitiendo la captación de glucosa al interior de los tejidos (Nigi *et al.*, 2018) (Figura 2).

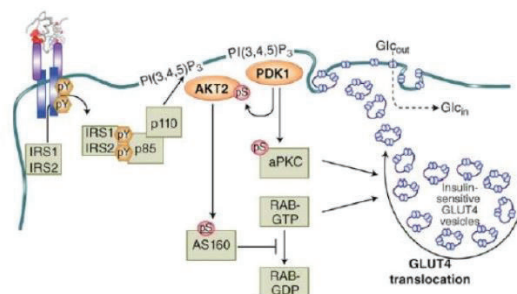


Figura 2. Esquema simplificado de la ruta de señalización de la insulina que permite la entrada de glucosa. Mediante la activación de una cascada de señalización se induce a la translocación del transportador GLUT4 de las vesículas de almacenamiento intracelular a la membrana plasmática. Imagen obtenida de de Meyts (2016).

Si se produce un fallo en alguno de los pasos, la glucosa no entra en las células y se acumula en la sangre. Esto ocasiona, entonces, una hiperinsulinemia compensatoria por parte de las células β pancreáticas, debido a bajos niveles de glucosa intracelulares (De Leo *et al.*, 2016).

Debido al exceso de nutrientes, el complejo mTORc1 (diana de mamíferos del complejo de rapamicina 1) inhibe la autofagia (reciclaje de componentes dañados de la célula que promueve la supervivencia celular), resultando en muerte programada de las células β pancreáticas y el paciente termina por desarrollar diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (Rojas *et al.*, 2018). Sin embargo, cabe destacar que tener resistencia a la insulina no implica necesariamente tener DM2, ya que esto depende de los valores de glucosa en sangre, existiendo unos valores umbral establecidos para diagnosticar la enfermedad (Torres *et al.*, 2017).

Muchos estudios sugieren que el principal mecanismo implicado en la resistencia a la insulina reside en la inhibición del receptor o del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1) mediante la fosforilación de serinas (Figura 3). Se postula que la responsable de la fosforilación es una serina quinasa externa al receptor o alguna que forme parte de la vía MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) (Calcaterra *et al.*, 2021). Como consecuencia de la inhibición, las acciones mitogénicas y esteroidogénicas de la insulina no se ven afectadas por la resistencia, al contrario que las metabólicas. Por esta razón existen problemas en la captación de glucosa, pero no en el fomento de la síntesis de andrógenos o modulación de la expresión génica en los ovarios (Calcaterra *et al.*, 2021; Book & Dunaif, 1999).

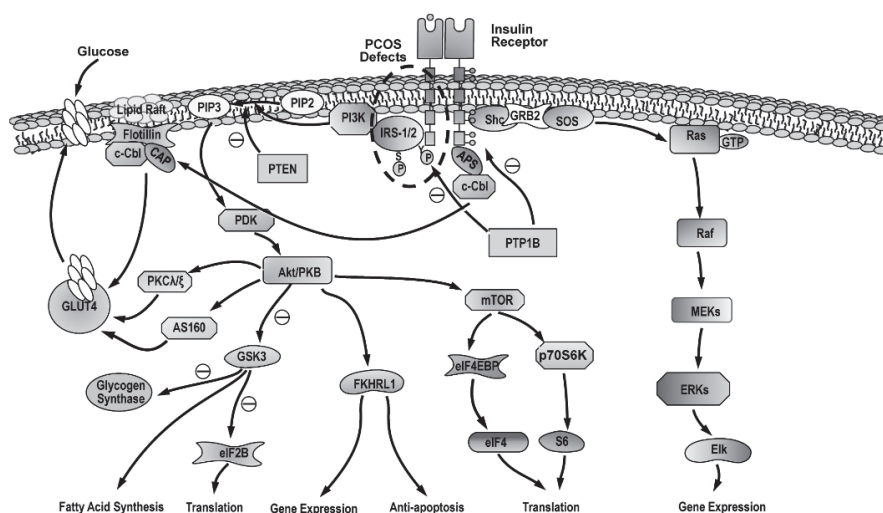


Figura 3. Principal mecanismo de inhibición de la señalización en la resistencia a la insulina en el SOP. A la izquierda están representadas las rutas de señalización de la insulina con efectos metabólicos, que son dependientes principalmente de IRS-1. Por el contrario, a la derecha está representada la vía MAPK, independiente de IRS, que conduce a los efectos mitogénicos (modulación de la expresión génica). Se representa con un círculo con líneas discontinuas la posible fosforilación ejercida por una serina quinasa sobre el IRS-1 o sobre el receptor que puede conducir a una inhibición de las rutas con efectos metabólicos. Imagen obtenida de Diamanti-Kandarakis & Dunaif (2012).

En el estudio de “Soluble Insulin Receptor Study Group” (2007) observaron que los pacientes con diabetes (y resistencia a la insulina) poseían mayor proporción de receptores de insulina solubles (receptores anzuelo). El grupo de Yuasa *et al.* (2014) vió, como en condiciones de hiperinsulinemia, la insulina puede unirse a un receptor soluble. Este receptor es resultado de la hidrólisis por proteasas de los receptores tirosina quinasa de membrana. Proponen que, a mayor glicosilación del receptor, mayor probabilidad de desprendimiento de la membrana por acción de las proteasas. El grupo de Hiriart-Urdanivia *et al.*, (2019) ha corroborado como, a mayor hiperinsulinemia, mayor es la proporción de estos receptores solubles en sangre.

Algunos estudios han constatado que las alteraciones de la expresión de varios genes relacionados con la ruta de señalización de la insulina o la función de los microARN (miRNAs) que los regulan son relevantes para el desarrollo de la resistencia a la insulina en la DM2. Los miRNA son pequeñas moléculas de ARN no codificante que inhiben la traducción de ciertos genes a través de su unión específica con la secuencia 3'UTR (región no traducida) del ARN mensajero. Además, también están relacionados indirectamente con el estado de inflamación en los tejidos diana de la insulina al ajustar la acción de las células del sistema inmunitario. Por todo esto, los miRNA se consideran posibles marcadores moleculares y potenciales objetivos terapéuticos para tratar la resistencia a la insulina (Nigi *et al.*, 2018).

Existen diferentes técnicas para medir resistencia a la insulina (Singh, et al. 2022). Una de las técnicas más precisas para medir el nivel de sensibilidad insulínica en las células β del páncreas es la pinza euglucémica-hiperinsulinémica. En esta técnica se induce un estímulo hiperglucémico controlado y se cuantifica la cantidad de glucosa metabolizada. Sin embargo, este método sólo se utiliza en estudios a pequeña escala, pero no en la práctica clínica, ya que es un procedimiento muy complejo y costoso (Amisi, 2022).

Por ello, se han desarrollado marcadores más sencillos como la antropometría del hueso (circunferencia de la muñeca) y grasa y los índices biológicos, como el FIRI (índice de resistencia a la insulina en ayunas) o el HOMA-IR (índice de resistencia a la insulina; “*homeostatic model assessment*”) (Amisi, 2022).

- Circunferencia de la muñeca: existe una correlación positiva entre la hiperinsulinemia y el aumento de la masa ósea debido a la interacción de la hormona osteocalcina que interviene en la homeostasis de la glucosa promoviendo la síntesis de insulina. Actualmente, se considera el único marcador antropogénico adecuado para diagnosticar la resistencia a la insulina en mujeres con SOP tanto delgadas como obesas. De todas formas, todavía hay pocas publicaciones y puede que no sea lo suficientemente preciso (Amisi, 2022).
- Índice FIRI: modelo matemático que permite obtener un valor a partir de la fórmula: $(\text{Glucosa en ayunas} \times \text{insulina en ayunas}) / 25$ (Singh *et al.*, 2022).
- Índice HOMA-IR: modelo matemático que permite obtener los valores de resistencia a la insulina a partir de las concentraciones basales en sangre de insulina y glucosa en ayunas: $\text{HOMA-IR} = \text{insulina (mU/L)} \times \text{glucosa (mmol/L)} / 22,5$. Los valores normales comprenden entre 0.23 - 2.5. De esta forma, se obtiene una estimación de la sensibilidad insulínica en el hígado al examinar una muestra de sangre. Sin embargo, este método no está al alcance económico de los países subdesarrollados (Amisi, 2022; Condorelli *et al.*, 2017).

Sería conveniente desarrollar un método estándar para la detección de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP que sea a la vez sencillo, preciso y económico (Amisi, 2022).

La resistencia a la insulina puede ser debida a genética o ambiente, al igual que ocurre en el caso de SOP. De hecho, muchos de los genes de susceptibilidad en el SOP están relacionados con la insulina, como INS, CAPN10 y FTO (Ajmal *et al.*, 2019).

Se ha observado que llevar una dieta inadecuada puede aumentar la resistencia a la insulina. Las relaciones no están muy claras, pero se sabe el efecto de algunos nutrientes específicos. Por ejemplo, los ácidos grasos saturados pueden provocar inflamación al aumentar los niveles del factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y esta inflamación disminuye a su vez la sensibilidad a la insulina. Se ha comprobado que dietas ricas en ácidos grasos insaturados, como el omega-3, pueden disminuir los factores de riesgo para el desarrollo de resistencia a la insulina en el SOP. También, la deficiencia de vitamina D puede agravar la resistencia a la insulina y el SOP. El mecanismo todavía es

desconocido, pero se ha llegado a la conclusión en varios estudios como un suplemento de vitamina D mejoran las patologías (Faghfoori *et al.*, 2017; Muscogiuri *et al.*, 2017).

Por otro lado, la obesidad también se considera un factor de riesgo, ya que potencia los efectos negativos del SOP (Singh *et al.*, 2022). Está caracterizada por un estado inflamatorio de bajo grado debido a la acumulación de adipocitos que produce hipoxia y consecuente necrosis, ya que se produce una desregulación y aumento de células inmunitarias y producción de factores proinflamatorios. Con el envejecimiento, el problema se acentúa (Cinkajzlová *et al.*, 2021). Si bien, el sobrepeso es un factor de riesgo, cabe destacar que, aunque con menor proporción, también hay mujeres delgadas con resistencia a la insulina (Nestler & Jakubowicz, 1997).

La inflamación de bajo grado también puede surgir por la disbiosis de la microbiota intestinal (Dri *et al.*, 2021). La disbiosis produce endotoxemia, es decir, aumento de una serie de mediadores inflamatorios, como pueden ser, por ejemplo, los lipopolisacáridos de la membrana externa de las bacterias Gram negativas. Estos se unen a receptores del sistema inmunitario, provocando la liberación de una serie de citoquinas que van a desencadenar una respuesta inflamatoria (He & Li, 2020; Cani *et al.*, 2007). Cada una de ellas actúa de forma diferente reduciendo la sensibilidad a la insulina (Jung *et al.* 2018).

Además, se produce un aumento de ácidos grasos no esterificados libres que el músculo esquelético usará como fuente de energía en lugar de la glucosa. De este modo, se produce hiperglucemia, de tal forma que el páncreas responderá produciendo un exceso de insulina (Sadeghi *et al.*, 2022).

Así mismo, se ha visto que la sobrecarga en la cadena de transporte electrónico en la mitocondria acaba desencadenando en disfunción mitocondrial y estrés oxidativo debido a la acumulación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Nolan & Prentki, 2019). También, una excesiva cantidad de ácidos grasos (sobre todo de fosfatidilcolina, Boucher *et al.*, 2014), produce estrés a nivel de tráfico de proteínas en la vía retículo endoplasmático-aparato de Golgi (Preston *et al.*, 2009).

La lipotoxicidad, además de producirse como consecuencia de un aumento de ácidos grasos libres, también es ocasionada por el efecto de ácidos grasos concretos, como ácido palmítico, ceramida, diacilglicerol, entre otros, que regulan rutas de señalización que desencadenan el desarrollo de la resistencia a la insulina. Asimismo, la alteración de la composición de la membrana lipídica por el aumento de ácidos grasos saturados aumenta la rigidez de la membrana y reduce la sensibilidad a la insulina (Boucher *et al.*, 2014).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es hacer un análisis bibliográfico sobre estudios de investigación en resistencia a insulina y en SOP con el fin de describir, si los hay, mecanismos a nivel molecular que apoyen las observaciones de los ensayos clínicos que han llevado a distintos autores a concluir que existe una relación entre el SOP y la resistencia a la insulina.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se empleó como gestor bibliográfico el Mendeley Reference Manager 2022 (v. 2.66.0). Para la redacción del documento se utilizó Microsoft Word para Microsoft 365 MSO (versión 2204 compilación 16.0.15128.20210) de 64 bits y la presentación se empleó Microsoft PowerPoint para Microsoft 365 MSO (versión 2204 compilación 16.0.15128.20210) de 64 bits. Para la creación de

imágenes se usó BioRender (2022) (<https://app.biorender.com/>) y para la creación de la gráfica de la tendencia del número de publicaciones a cerca de la relación entre la resistencia a la insulina y el SOP se empleó el Microsoft Excel para Microsoft 365 MSO (versión 2204 compilación 16.0.15128.20240) de 64 bits.

El motor de búsqueda empleado fue fundamentalmente PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) y el catálogo digital de la biblioteca de la UDC (<https://sfx.bugalicia.org/aco/ebooksearch?lang=gal>). Entre las combinaciones de palabras clave empleadas están: “PCOS”, “Polycystic Ovary Syndrome”, “Insulin resistance”, “Hyperinsulinemia”, “Insulin resistance and PCOS”, “Hyperinsulinemia and PCOS”, “Hyperandrogenism”, “Hyperandrogenism and insulin resistance”, “Hyperandrogenemia”, “Anovulation”, “Polycystic ovary”, “Type 2 diabetes mellitus and PCOS”. En un principio, el rango empleado en la búsqueda de información comprendió entre los años 2000 y 2022, poniendo como filtros “Abstract”. Sin embargo, tras la lectura de varias revisiones, se han empleado artículos más antiguos (1975-1999), ya que muchos de los ensayos pioneros en este campo son de este periodo de tiempo y su mención es relevante.

4. DESARROLLO DEL TEMA

Para poder comprender el papel que realiza la insulina en el SOP es necesario hacer una breve introducción a cerca de la regulación hormonal del ciclo ovárico ejercida por el eje hipotálamo-hipofisario y de la esteroidogénesis.

El hipotálamo se considera el centro regulador, ya que controla la acción de la hipófisis a través de la secreción de sus propias hormonas. Por un lado, la secreción de la hormona liberadora de hormonas gonadotropina (GnRH) induce a la síntesis y liberación de la hormona luteinizante (LH) y de la hormona foliculoestimulante (FSH) por la hipófisis (Cimino *et al.*, 2016). Por otro lado, la secreción de la hormona liberadora de hormona adrenocorticotrópica (CRH) conduce a la síntesis de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) hipofisaria, que actúa sobre las glándulas adrenales (Lightman *et al.*, 2020) (Figura 4).

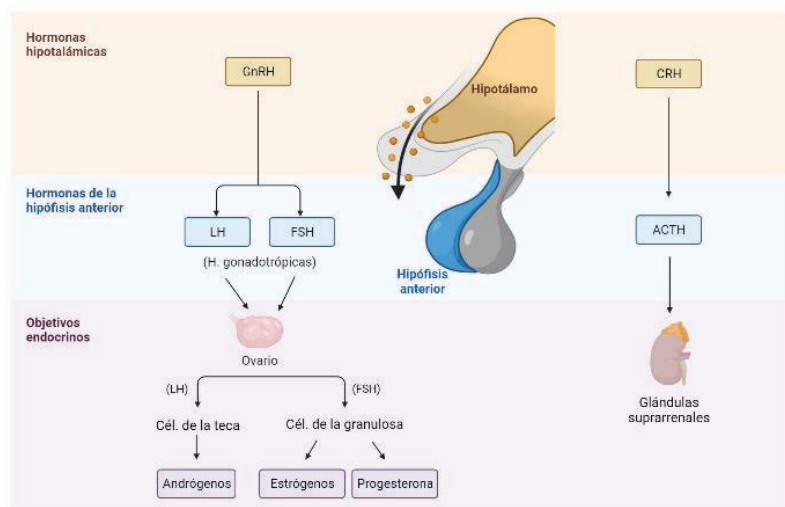


Figura 4. Regulación hormonal ejercida por el eje hipotálamo-hipofisario. Elaboración propia mediante uso de BioRender.

El ciclo ovárico está controlado principalmente por las hormonas gonadotrópicas FSH y LH, y las hormonas ováricas progesterona y estrógenos. Consta de varias etapas de maduración del folículo: folículo primordial, folículo primario, folículo secundario, y folículo de Graff (Figura 5). En el inicio de cada ciclo, varios oocitos reanudan la meiosis, pero solo uno ovulará gracias a la selección de folículo dominante regulado por la FSH. Finalmente, un pico de LH hipofisario ocasiona la ovulación del oocito (Dumesic *et al.*, 2008).

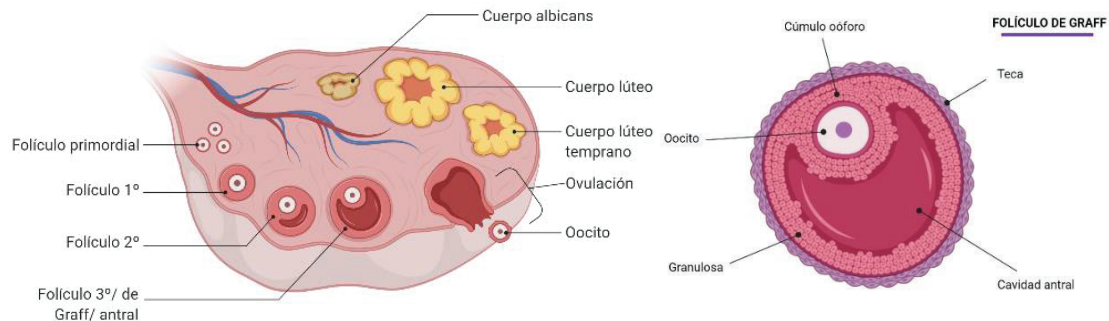


Figura 5: **Resumen del ciclo ovárico (izquierda) y anatomía del folículo terciario (derecha).** Se representan las diferentes fases del folículo: folículo primordial, folículo primario, secundario, y folículo terciario/de Graff/antral. También se representan las principales partes del folículo terciario. Elaboración propia mediante uso de BioRender.

Por otro lado, como se menciona anteriormente, los estrógenos son uno de los factores que controlan el ciclo ovárico mediante un mecanismo de retroalimentación negativa. Estos estrógenos son sintetizados a través de un proceso denominado esteroidogénesis, que se define como la conversión del colesterol en andrógenos y estrógenos tanto en los ovarios como en las glándulas adrenales. La inducción de la esteroidogénesis puede ser llevada a cabo por hormonas (LH, FSH, ACTH), factores de crecimiento (como IGF), insulina y WNT a través de 4 vías de señalización donde diversos elementos finalmente modulan la transcripción de numerosos genes que codifican para enzimas implicadas en el proceso, entre otros elementos (Ye *et al.*, 2021).

En los ovarios, la síntesis de andrógenos a partir de colesterol se produce en las células de la teca y está inducida por los niveles de LH. A continuación, en las células de la granulosa, la FSH induce a la aromatización, es decir, la conversión de los andrógenos en estrógenos por la enzima aromatasa, entre otras (Baptiste *et al.*, 2010) (Figura 6). En las glándulas adrenales, por el contrario, la esteroidogénesis es inducida por la ACTH (Rosenfield & Ehrmann, 2016).

El proceso de la esteroidogénesis se inicia en las células de la teca con la enzima mitocondrial p450_{scc} (*side chain cleavage*), que cataliza la conversión del colesterol a la pregnenolona (Ajmal *et al.*, 2019). A continuación, participa una enzima mitocondrial muy importante, la p450_{c17} (enzima del citocromo p450), que posee doble función: 17 α -hidroxilasa y 17, 20 – liasa (Baptiste *et al.*, 2010). La actividad 17 α -hidroxilasa permite la conversión de pregnenolona a 17 α -hidroxipregnenolona. Seguidamente, esta 17 α -hidroxipregnenolona se transforma en dehidroepiandrosterona (DHEA) gracias a la actividad 17, 20 – liasa. La DHEA es convertida en androstenediona por la acción de la enzima 3 β -HSD (3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa) (Miller & Auchus, 2011). Finalmente, la androstenediona se transforma en testosterona gracias a la acción de 17 β HSD2 (17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa 2). Una vez obtenidos los andrógenos androstenediona y testosterona, estos son capaces de transportarse a las células de la granulosa para ser convertidos en los estrógenos estrona y estradiol por acción de la p450aromatasa (Ajmal *et al.*, 2019) (Figura 6).

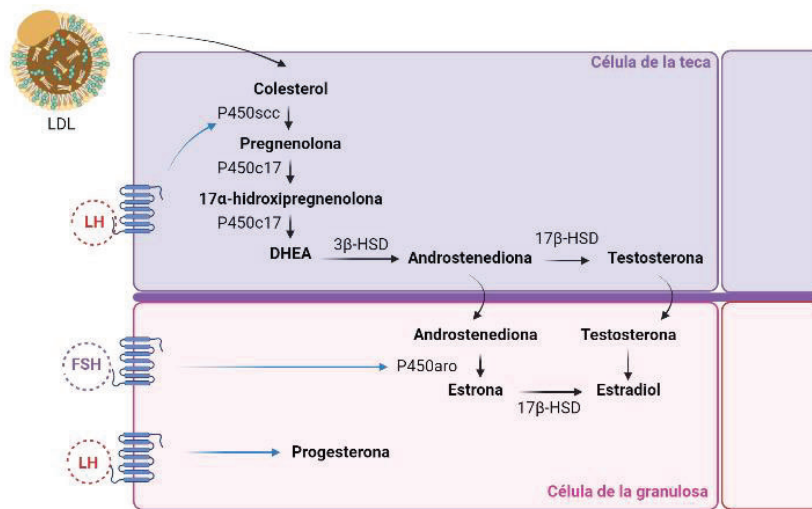


Figura 6. Esteroidogénesis en el ovario. Se muestra en las células de la teca como se produce la conversión del colesterol a andrógenos, mientras que en las células de la granulosa se produce la conversión de esos andrógenos en estrógenos, además de la síntesis de progesterona. Elaboración propia mediante BioRender, basado en Ajmal *et al.*, 2019.

4.1. Criterios diagnósticos del SOP

Los criterios diagnósticos del SOP incluyen el hiperandrogenismo, anovulación y morfología de ovario poliquístico. Sólo es necesario tener dos de estas tres características para ser diagnosticada con esta enfermedad (De Leo *et al.*, 2016).

4.1.1. ¿Qué es el hiperandrogenismo?

Se define como hiperandrogenismo al exceso de andrógenos debido al descontrol de la esteroidogénesis en las glándulas adrenales y los ovarios (Diamanti-Kandarakis, 2008). Con una prevalencia del 60% en pacientes con SOP, sus principales aspectos fenotípicos constan de hirsutismo (exceso de vello), acné y alopecia (Barthelmess & Naz, 2014).

El hiperandrogenismo en los ovarios puede estar provocado tanto por factores intraováricos como extraováricos (Diamanti-Kandarakis, 2008). Los factores intraováricos incluyen, por ejemplo, a la hormona antimulleriana (AMH) y factores de crecimiento (Hsueh *et al.*, 2015), mientras que los factores extraováricos engloban a las hormonas FSH, LH e insulina, principalmente (Diamanti-Kandarakis, 2008).

Estudios genéticos han demostrado la importancia de la ruta de señalización Hippo en el hiperandrogenismo. El fallo de esta vía conduce al aumento de expresión de factores de crecimiento intraováricos. Como consecuencia, se potencia la proliferación de las células de la teca, estroma y granulosa. Esta hiperplasia de la capa de las células de la teca lleva consigo un aumento de la secreción de andrógenos (Figura 7). Una de las razones de la interrupción de la vía de Hippo puede ser el incremento de la rigidez de la matriz extracelular que conforma la capa de la granulosa (Hsueh *et al.*, 2015).

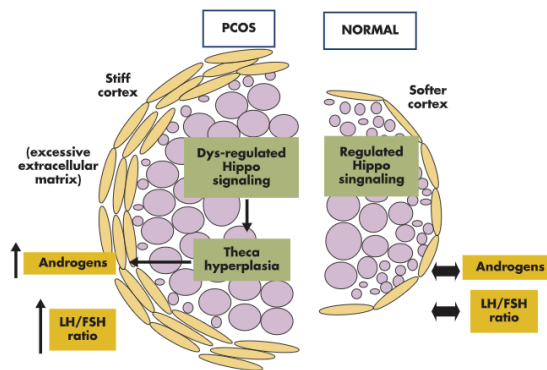


Figura 7. Comparación de un posible fenotipo de un folículo de SOP con uno normal. Se puede observar el engrosamiento de las células de la teca (en amarillo) que aumenta la síntesis de andrógenos, y a su vez aumenta la ratio LH/FSH producido por la hipófisis (Hsueh *et al.*, 2015).

Otro factor intraovárico importante es la AMH. La AMH es secretada por las células de la granulosa de los folículos pequeños. Regula el crecimiento folicular y está implicada en la selección del folículo dominante (Silva & Giacobini, 2021). Las mujeres con SOP poseen altos niveles de AMH en sangre (Tata *et al.*, 2018) que pueden contribuir al hiperandrogenismo, ya que la AMH tiene la capacidad de actuar sobre las neuronas GnRH que expresan sus receptores, aumentando los valores de la relación LH/FSH (Cimino *et al.*, 2016; Rocha *et al.*, 2019). Cabe destacar que un exceso de AMH en una mujer embarazada puede inducir al hiperandrogenismo en el feto mediante la inhibición de la aromatización periférica en la placenta. De esta forma llega un aporte desmesurado de andrógenos al sistema nervioso en desarrollo del feto alterando la secreción de la GnRH (Tata *et al.*, 2018).

Debido al exceso de andrógenos, no todos ellos son convertidos a estrógenos en el ovario. Como consecuencia, estos se distribuyen por el resto del cuerpo, fomentando la aromatización periférica. Uno de los lugares más frecuentes de la aromatización periférica es el tejido adiposo (Nimrod & Ryan, 1975). Además, estos andrógenos también pueden provocar una disminución de la síntesis de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) aumentando todavía más la proporción de andrógenos libres en sangre (Legro, 2012; Crave *et al.*, 1995).

4.1.2. ¿Qué es la anovulación?

Se define anovulación a la ausencia de ovulación durante la edad reproductiva. Es el fenotipo más característico de las mujeres con SOP, ya que está presente en el 95% de los casos. Se puede presentar en forma de oligomenorrea (menos de 8 periodos en un año) o amenorrea (más de 3 meses con ausencia de periodo). A raíz de esto, la mayor parte de las mujeres con SOP tienen problemas de fertilidad (Barthelmeß & Naz, 2014).

La anovulación se debe principalmente a la maduración prematura de numerosos folículos primarios. Esta aceleración de la transición de folículo primordial a primario es debida a un exceso de andrógenos, insulina y LH y a los bajos niveles del factor de crecimiento diferencial 9 (GDF-9) y de la proteína morfogenética del hueso 15 (BMP-15) (Diamanti-Kandarakis, 2008).

GDF-9 y BMP-15 son factores producidos por el oocito capaces de activar rutas de señalización que modulan finalmente la expresión de ciertos genes implicados en la ovulación y formación del cuerpo lúteo (Sanfins *et al.*, 2018; Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012). Por otro lado, BMP - 4, 7, y 15 son capaces de reducir la expresión del gen de la conexina 43, unidad estructural de las uniones gap de las células de la granulosa (Chang *et al.*, 2013; Chang *et al.*, 2014), esenciales para la comunicación entre el oocito y el resto del folículo (Norris *et al.*, 2009).

El aumento de LH puede provocar una detención del crecimiento y una diferenciación prematura del oocito, lo que desencadena finalmente en arresto folicular (detención del crecimiento y supresión de la ovulación) (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012).

Por otra parte, se ha visto que las adolescentes con SOP poseen los pulsos de la hormona GnRH elevados. En consecuencia, aumenta la ratio LH/FSH. De este modo, se sintetiza una excesiva cantidad de andrógenos en la teca, donde parte no serán convertidos en estrógenos en la granulosa, provocando el arresto folicular (Qu & Donnelly, 2020). Además, estos andrógenos pueden inducir a un estado inflamatorio caracterizado por la secreción de citoquinas como el TNF- α , que a su vez puede inducir un estrés oxidativo por el aumento de ROS, desencadenando en apoptosis e inhibición de la proliferación (Xu *et al.*, 2017).

4.1.3. ¿Qué son los ovarios poliquísticos?

Se definen como ovarios poliquísticos aquellos que ocupan un volumen de 10mL y/o con numerosos folículos de Graff de menos de 9 mm de similar tamaño (Qu & Donnelly, 2020) (Figura 1 C, D). Además, suelen presentar hiperplasia de las células de la teca y granulosa (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012). Esto último puede ser provocado por una interrupción de la vía de señalización Hippo (Hsueh *et al.*, 2015) (Figura 7).

Generalmente, la morfología de los ovarios poliquísticos se diagnostica mediante ultrasonido con la realización de una ecografía transvaginal o transabdominal (Teede *et al.*, 2019) (Figura 1D). Sin embargo, esta metodología tiene ciertas limitaciones, ya que el diagnóstico presenta variabilidad en función de cómo se realice la prueba y las condiciones de la paciente (Mohammad & Seghinsara, 2017). Por ello, en los últimos años se ha desarrollado otra metodología para el diagnóstico: medir los niveles en sangre de la AMH mediante un inmunoensayo. De esta forma, se estableció un punto de corte a partir del cual si se sobrepasa es indicativo de morfología de ovario poliquístico (de Loos *et al.*, 2021).

En mujeres con anovulación, el arresto folicular continuado, conduce a la formación de un ovario poliquístico característico de SOP, ya que se acumulan numerosos folículos que detuvieron su crecimiento debido a la maduración prematura del oocito (Qu & Donnelly, 2020). Además, al no producirse el cuerpo lúteo no se sintetiza progesterona (Gershon & Dekel, 2020), lo cual, junto con los crecientes niveles de estrógenos, puede llegar a producir con el tiempo cáncer de endometrio (Li *et al.*, 2014).

4.2. Relación entre la resistencia a la insulina y el SOP

La resistencia a la insulina está presente en alrededor del 50-70% de las pacientes con SOP independientemente del peso corporal y puede afectar negativamente a cualquiera de los tres criterios diagnósticos del SOP (hiperandrogenismo, anovulación y ovarios poliquísticos) (Magendzo, 2010).

- **Insulina y andrógenos**

La insulina puede actuar a diferentes niveles (hígado, ovarios, glándulas suprarrenales e hipotálamo) empeorando el hiperandrogenismo. A su vez, estos andrógenos también son capaces de agravar la resistencia a la insulina.

- La insulina y la regulación de genes implicados en la síntesis y/o disponibilidad de andrógenos:

Al igual que el exceso de andrógenos, la hiperinsulinemia y el exceso de IGF-1 también pueden provocar una disminución de la síntesis de la SHBG por parte del hígado, lo que elevará todavía más la cantidad de andrógenos y estrógenos libres (Legro, 2012; Crave *et al.*, 1995).

La proteína de unión al factor de crecimiento insulínico (IGFBP) regula la actividad de IFG modulando su disponibilidad para unirse a los receptores (Lukanova *et al.*, 2004). La insulina regula rutas de señalización que inhiben la transcripción de IGFBP en el hígado (Sidorkiewicz *et al.*, 2020; Lin *et al.*, 2021). En consecuencia, la hiperinsulinemia conlleva un mayor nivel de IGFs libres en sangre que pueden inducir al aumento de síntesis de andrógenos en el ovario y las glándulas suprarrenales (Wang & Wang, 2003).

En el hiperandrogenismo está sobre expresado el citocromo p450c17 (gen CYP17A1), el cual corresponde a una de las enzimas clave para la obtención de androstenediona y testosterona a partir del colesterol, tanto en el ovario como en las glándulas suprarrenales (Qin & Rosenfield, 1998). Aquí, la activación de p450c17 por parte de la MAPK p38 α acentúa su actividad 17,20-liasa, de tal forma que aumenta la síntesis de andrógenos (Tee & Miller, 2013). En experimentos se ha podido observar cómo esto puede ocurrir en condiciones de estrés oxidativo, siendo este un factor de riesgo para desarrollar resistencia a la insulina (Nestler & Jakubowicz, 1996, 1997; Zhu *et al.*, 2019).

La insulina también puede modificar la secreción de la hormona GnRH por parte del hipotálamo (Adashi *et al.*, 1981), y potenciar la respuesta de los receptores de ACTH en las glándulas adrenales, aumentando la síntesis de andrógenos y de cortisol (Yildiz & Azziz, 2007).

- Los niveles andrógenos pueden alterar los niveles de insulina al incrementar la resistencia a la misma:

En el estudio de Holmäng *et al.*, (1990), al administrar testosterona a ratas, observaron cómo los niveles de insulina aumentaron y el transporte de glucosa mediado por la insulina se redujo en las células musculares. En otro estudio de Song *et al.*, (2018) se vio cómo al inocular DHEA y testosterona a ratones aumentó la resistencia a la insulina en el músculo esquelético al reducirse la expresión del transportador GLUT4. También se llevó a cabo un ensayo *in vitro* con adipocitos del tejido adiposo subcutáneo, en el cual se administró testosterona y antagonistas del AR. Los investigadores concluyeron que el aumento de la resistencia a la insulina puede ser inducido mediante andrógenos, que este se hace mediante el AR y que en ella se ven comprometidas las vías metabólicas, pero no las mitogénicas (Corbould, 2007).

- **Insulina y foliculogénesis**

Los niveles de insulina alteran los mecanismos de regulación de la meiosis en el oocito y la foliculogénesis, desencadenando en anovulación y morfología de ovarios poliquísticos (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012; Qu & Donnelly, 2020; Dri *et al.*, 2021).

Por un lado, es posible que la actividad antiapoptótica de la insulina impida la atresia de los folículos que no estaban destinados a madurar, dando lugar a la morfología típica de ovarios poliquísticos (Das & Arur, 2017). Por otro lado, el exceso de andrógenos y/o insulina pueden alterar la señalización cúmulo-oocito (Dumesic *et al.*, 2008). También se ha observado que el exceso de insulina provoca errores en la remodelación de la cromatina y condensación cromosómica en ratones (Acevedo *et al.*, 2007).

Todavía no se han realizado experimentos *in vivo* en oocitos sobre los efectos de la insulina sobre la foliculogénesis. Sin embargo, se ha visto en estudios *in vitro* con células de mamífero que la exposición a elevadas cantidades de insulina induce a una mayor expresión de receptores de

gonadotropinas (Das & Arur, 2017). Es más, también se ha observado que la insulina modifica los niveles de LH y FSH secretados por la hipófisis al actuar sobre el hipotálamo, alterando el ciclo folicular (Adashi *et al.*, 1981).

La hiperinsulinemia, por lo tanto, conduce a una diferenciación prematura de los oocitos que resulta en arresto folicular y morfología de ovarios poliquísticos (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012; Qu & Donnelly, 2020; Dri *et al.*, 2021).

4.3. Posibles fármacos y otras estrategias actualmente en uso para reducir la hiperinsulinemia

Actualmente, en el SOP se trata la sintomatología, no los agentes causantes. Sin embargo, en los últimos años se han estado realizando numerosos ensayos con el fin de poder mejorar la sintomatología desde la raíz (Legro *et al.*, 2013). A continuación, se explican una serie de tratamientos enfocados a aumentar la sensibilidad a la insulina, y, por tanto, reducir la hiperinsulinemia.

En mujeres con sobrepeso y SOP, el tratamiento más común es llevar una dieta equilibrada y la pérdida de peso, lo cual ayuda a aumentar los niveles de secreción de la hormona SHBG y de los neuropéptidos del hipotálamo (Saleem & Rizvi, 2017). Actualmente, existe un ensayo clínico en fase 3 sobre los efectos del medicamento tirzepatida destinado a las personas con sobrepeso y DM2. Los resultados están siendo muy prometedores ya que se está observando que permite una reducción de peso similar a la de la cirugía y de la hiperglucemia (Min & Bain, 2021; Thomas *et al.*, 2021).

También son muy comunes fármacos que aumentan la sensibilidad a la insulina. Por ejemplo, la metformina es un medicamento que reduce la producción de glucosa en el hígado a través de una inhibición leve y transitoria del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial (Viollet *et al.*, 2012). Se emplea para el tratamiento de la DM2. Sin embargo, los mecanismos para aumentar la sensibilidad a la insulina todavía no están muy claros (Mueller *et al.*, 2021; Deepa & Dong, 2009). Los investigadores proponen que la metformina es capaz de aumentar la sensibilidad a la insulina aumentando los niveles de la proteína adaptadora APPL1 (Oróstica *et al.*, 2022). Cuando la adiponectina (citoquina secretada por los adipocitos) se une a su receptor (AdipoR1), este recluta APPL1, provocando a su vez la activación de tres rutas: AMPK, p38 MAPK y Rab5, promoviendo la captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos. Además, un incremento de APPL1 conduce a la activación de la ruta AMPK/TSC1/2 provoca la disminución de la inactivación de IRS-1, provocando finalmente la activación de Akt y la captación de glucosa. También la AMPK es capaz de inactivar la acetil-CoA carboxilasa, induciendo a la oxidación de ácidos grasos. Finalmente, tanto p38 MAPK como Rab5, son capaces de reclutar a GLUT4, que media la captación de glucosa al interior de las células (Deepa & Dong, 2009) (Figura 8). En estudios con personas con sobrepeso se ha podido observar la reducción de la concentración de adiponectina (Palomer *et al.*, 2005).

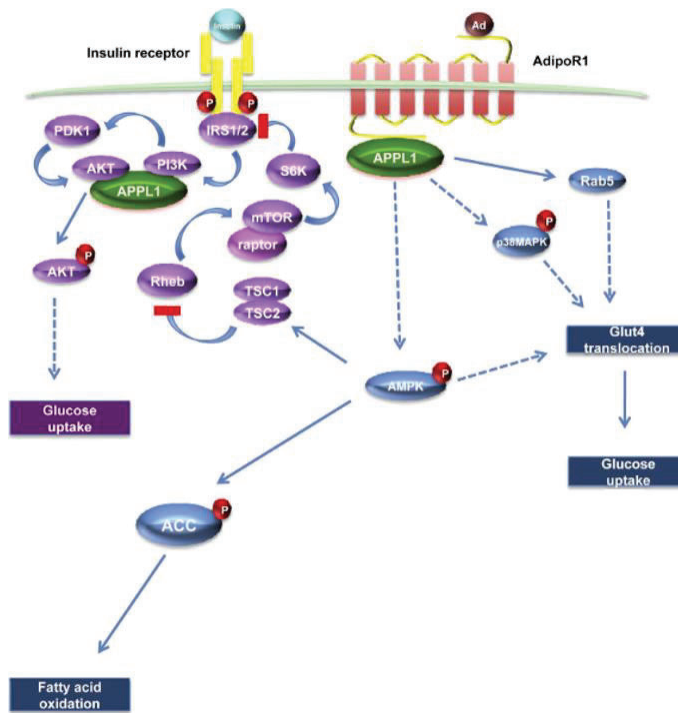


Figura 8. Captación de glucosa y la oxidación de los ácidos grasos mediada por la adiponectina de los adipocitos. A través de APPL1, que provoca la activación de 3 vías: AMPK, p38 MAPK y Rab5. Figura modificada de Deepa & Dong (2009).

Otro fármaco que aumenta la sensibilidad a la insulina es el pioglitazona, que mejora las irregularidades del ciclo menstrual, el hirsutismo, y aumenta los niveles de adiponectina y baja los de insulina (Xu *et al.*, 2017).

Otra vía de tratamiento del SOP es mediante la administración de inositoles. En los últimos años, se han realizado estudios con la administración de mio-inositol y d-chiro-inositol. El mio-inositol es un precursor del trifosfato inositol (IP3), segundo mensajero muy importante que regula muchas hormonas, entre ellas la insulina. D-chiro-inositol también da lugar a segundos mensajeros que regulan el transporte de glucosa y la glucogenogénesis. Por tanto, la resistencia a la insulina puede estar dada por la deficiencia en inositoles. Una administración de estos puede mejorar la señalización de la insulina (Saleem & Rizvi, 2017). Como consecuencia, se produce la mejora del ciclo menstrual, del acné y otros parámetros metabólicos y endocrinos (Formuso *et al.*, 2015; Merviel *et al.*, 2021). También, en otros estudios se ha visto que en mujeres con sobrepeso ayuda a reducir el índice de biomasa corporal y que, en las mujeres con hiperinsulinemia, la reducción de andrógenos libres es todavía mayor (Genazzani *et al.*, 2014).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Actualmente, existe un creciente interés por desentrañar cuales son las conexiones existentes entre la resistencia a la insulina y el SOP (Figura 9). Esto es debido a que la resistencia a la insulina es una característica que afecta a una gran proporción de mujeres con PCOS y muchos de los tratamientos para mejorar la patología están enfocados en mejorar la sensibilidad insulínica, y así reducir el exceso de insulina. En la base de datos de PubMed, sin aplicar ningún filtro, podemos ver que al utilizar como palabra clave "PCOS" aparecen resultados desde el año 1978, y buscando "Polycystic Ovary Syndrome" desde el año 1967. También si introducimos en el buscador "Hyperandrogenism", uno de los principales criterios diagnósticos del SOP, aparecen resultados desde 1946. Sin embargo, sobre la resistencia a la insulina ya se tenía constancia antes debido a las numerosas investigaciones

a cerca de la diabetes. Por ello, al buscar “*insulin resistance*” desde 1938 y “*type 2 diabetes mellitus*” hay resultados desde el año 1951 en PubMed.

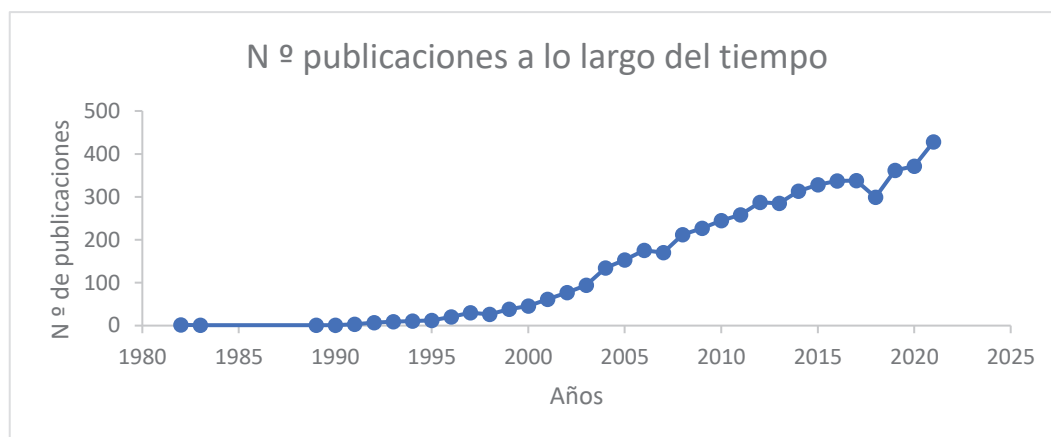


Figura 9. Nº de publicaciones en PubMed de “PCOS and insulin resistance”. Rango comprendido entre 1982-2021, sin aplicar ningún filtro. Palabras clave empleadas: “PCOS and insulin resistance”. Se puede observar cómo es un tema de actualidad que a medida que pasan los años suscita más interés. Elaboración propia mediante Microsoft Excel a partir de los datos aportados por PubMed.

Entre las revisiones bibliográficas más recientes encontradas a cerca de la relación entre SOP y la resistencia a la insulina están la de Moghetti (2016) (“*Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome*”), la de Moghetti & Tosi (2021) (“*Insulin resistance and PCOS: chicken or egg?*”), y de 2022 tenemos la revisión de Armanini *et al.* (“*Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism*”), la de Kruszewska *et al.* (“*Review of Novel Potential Insulin Resistance Biomarkers in PCOS Patients-The Debate Is Still Open*”), Xu & Qiao (“*Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature*”), y la de Hernández-Jiménez *et al.*, (“*Polycystic ovarian syndrome: signs and feedback effects of hyperandrogenism and insulin resistance*”), a la cual no se tiene acceso gratuito por la UDC.

En el artículo de Moghetti & Tosi (2021) tratan de aclarar que aspecto es el desencadenante o cuál es el punto de partida: si la resistencia a la insulina o el SOP. No llegan a una conclusión, ya que el proceso es complejo y consta de numerosos círculos viciosos. Además, no tratan aspectos esenciales del SOP como la influencia de los factores intraováricos o la comunicación cúmulo-oocito. La resistencia a la insulina la relacionan exclusivamente con el hiperandrogenismo, que, a pesar de ser el principal link con la hiperinsulinemia, este no es el único criterio diagnóstico del SOP. Por ello, se cree de interés la elaboración de este trabajo de fin de grado.

En la revisión de Armanini *et al.* (2022) explican someramente el rol de la inflamación, hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina en el SOP, pero se enfocan en las controversias que existen en el diagnóstico y tratamiento del síndrome.

En el trabajo de Kruszewska *et al.* (2022) se centran en explicar los biomarcadores menos conocidos de los que todavía existen controversia comparando sus niveles en sangre en ayunas en controles sanos y en pacientes con SOP. Por ello, esta es una revisión que no tiene conflicto de interés con el trabajo de fin de grado, ya que este último se centra en los aspectos más aceptados hoy en día.

En el artículo de Xu & Qiao (2022) se centran en la relación del hiperandrogenismo con la resistencia a la insulina, además de los tratamientos del SOP, de los cuales en este trabajo sólo se mencionan aquellos que inducen reducción de la hiperinsulinemia.

Actualmente se sabe que en la resistencia a la insulina afecta al transporte de glucosa en los tejidos, pero no a las acciones mitogénicas, ya que comprenden rutas independientes (Calcaterra *et al.*, 2021; Book & Dunaif, 1999). La hiperinsulinemia ocasionada por la resistencia a la insulina aumenta de diferentes maneras la cantidad de andrógenos en el cuerpo (Figura 10), característica típica de mujeres con SOP:

1. En primer lugar, mayores niveles de insulina provocan en el hígado una bajada de la síntesis de IGFBP, por lo que los niveles de IGF libres aumentan, favoreciendo la síntesis de andrógenos en la teca del ovario y en las glándulas suprarrenales (Lin *et al.*, 2021; Sidorkiewicz *et al.*, 2020; Wang & Wang, 2003). A su vez, la insulina también es capaz de disminuir la síntesis de SHBG en el hígado, por lo que habrá mayor número de andrógenos y estrógenos libres en sangre (Legro, 2012; Crave *et al.*, 1995).
2. En segundo lugar, la hiperinsulinemia también tiene sus efectos sobre las glándulas adrenales, provocando una respuesta exagerada frente a la ACTH, y, por tanto, produciendo una mayor cantidad de andrógenos y cortisol (Yildiz & Azziz, 2007).
3. En tercer lugar, también es posible que la resistencia a la insulina pueda aumentar la expresión del citocromo p450c17, sintetizándose andrógenos (Qin & Rosenfield, 1998; Zhu *et al.*, 2019). Además, si se produce una interrupción de la ruta de señalización Hippo, dará lugar a una hiperplasia de las células de la teca que aumentará la síntesis de andrógenos todavía más (Hsueh *et al.*, 2015).
4. En cuarto lugar, el exceso de insulina también puede actuar sobre el hipotálamo, aumentando los pulsos de GnRH (Adashi *et al.*, 1981).

Todo este exceso de andrógenos que no son convertidos a estrógenos se distribuye por el resto del cuerpo, fomentando la aromatización periférica. Uno de los lugares más frecuentes de la aromatización periférica es el tejido adiposo, y es por esta razón, que uno de los principales tratamientos para mejorar SOP en mujeres obesas sea la pérdida de peso del paciente, con el fin de evitar que los estrógenos actúen sobre el hipotálamo modificando la secreción de GnRH (Nimrod & Ryan, 1975; Engin, 2017).

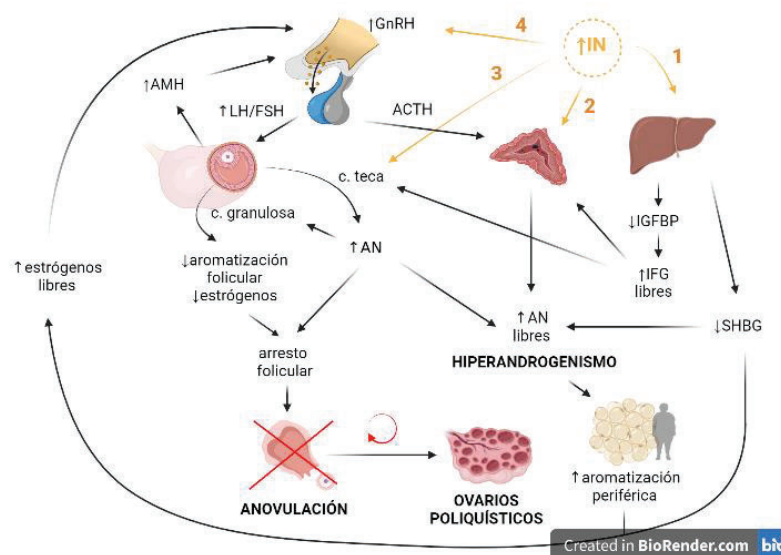


Figura 10. Esquema resumen de las implicaciones de la hiperinsulinemia sobre el SOP, enfocado en la relación con el hiperandrogenismo. Se muestra en amarillo las flechas correspondientes al efecto ejercido por el exceso de insulina en los diferentes órganos: hipotálamo (4), ovarios (células de la teca) (3), glándulas suprarrenales (2) e hígado (1). Abreviaturas: IN: insulina; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculoestimulante; AMH: hormona antimulleriana; ACTH: hormona adrenocorticotrópica; AN: andrógenos; SHBG:

globulina fijadora de hormonas sexuales; IGF: factor de crecimiento insulínico; IGFBP: proteína de unión a IGF. Elaboración propia con la utilización de BioRender.

Además, la hiperinsulinemia puede agravar el SOP no sólo fomentando el hiperandrogenismo, sino también la anovulación y morfología de ovarios poliquísticos alterando el desarrollo del oocito y la foliculogénesis. De esta forma, se induce a una maduración temprana de los oocitos resultando en arresto folicular de numerosos folículos que no sufrieron atresia (Diamanti-Kandarakis & Dunaif, 2012; Qu & Donnelly, 2020; Dri *et al.*, 2021).

Finalmente, los tratamientos descritos en el último apartado respaldan la premisa de que la resistencia a la insulina agrava el SOP, sobre todo el hiperandrogenismo (Oróstica *et al.*, 2022; Formuso *et al.*, 2015; Merviel *et al.*, 2021).

6. CONCLUSIONES

En los últimos años existe un creciente interés por averiguar cómo se puede relacionar la resistencia a la insulina con el SOP, ya que entender esta relación puede ser una de las claves para tratar la sintomatología del SOP.

Las revisiones más actuales se trata este tema extensamente, pero en ninguna de ellas abarcan todos los aspectos, aunque estas sí que se complementan entre sí.

Los trabajos revisados indican que la resistencia a la insulina no está relacionada con los efectos mitogénicos de la ruta de la misma, al contrario de lo que sucede en las rutas relacionadas con su función metabólica. El exceso de insulina actúa a diferentes niveles en el organismo pudiendo agravar cualquiera de los tres criterios diagnósticos del SOP, en especial el hiperandrogenismo, siendo esta la principal conexión entre la resistencia a la insulina y el SOP.

CONCLUSIONS

In recent years there has been a growing interest in finding out how insulin resistance may be related to PCOS, as understanding this relationship may be one of the keys to treating PCOS symptomatology.

The most current reviews deal with this topic extensively, but none of them cover all aspects, although they do complement each other.

The reviewed works indicate that insulin resistance is not related to the mitogenic effects of the insulin pathway, contrary to what happens in the pathways related to its metabolic function. Excess insulin acts at different levels in the body and can aggravate any of the three diagnostic criteria of PCOS, especially hyperandrogenism, this being the main connection between insulin resistance and PCOS.

7. PERSPECTIVAS FUTURAS

Los efectos negativos de la resistencia a la insulina sobre el SOP se podrían paliar a dos niveles, por un lado, desarrollando kits que permitan la detección precoz de la hiperinsulinemia mediante el uso de receptores anzuelo como herramienta de detección y cuantificación de los niveles de insulina en sangre. Esto proporcionaría un sistema sensible, y puede que cuantificable a lo largo del tiempo, no sólo de detectar, sino también de hacer un seguimiento del desarrollo de una posible resistencia a la insulina. Por otro lado, estos

mismos receptores anzuelo, quizás modificados mediante ingeniería genética, podrían servir para paliar los efectos negativos de la insulina en mujeres con hiperinsulinemia con SOP en relación al hiperandrogenismo, incrementando la afinidad de estos receptores anzuelo por la insulina libre, lo que evitaría que sobreactivase las rutas de proliferación celular. Otro posible enfoque para paliar los efectos de la hiperinsulinemia sobre el SOP se podría centrar en la búsqueda de mecanismos eficaces que incrementen la expresión de la adiponectina, ayudando a la captación de glucosa en los tejidos, evitando así, un exceso de producción y secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Acevedo, N., Ding, J., & Smith, G. D. (2007). Insulin signaling in mouse oocytes. *Biology of reproduction*, 77(5), 872–879. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.107.060152>
- Adashi, E. Y., Hsueh, A. J., & Yen, S. S. (1981). Insulin enhancement of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone release by cultured pituitary cells. *Endocrinology*, 108(4), 1441–1449. <https://doi.org/10.1210/endo-108-4-1441>
- Ajmal, N., Khan, S. Z., & Shaikh, R. (2019). Polycystic ovary syndrome (PCOS) and genetic predisposition: A review article. *European journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology: X*, 3, 100060. <https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100060>
- Amisi C. A. (2022). Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World journal of diabetes*, 13(3), 129–149. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i3.129>
- Armanini, D., Boscaro, M., Bordin, L., & Sabbadin, C. (2022). Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *International journal of molecular sciences*, 23(8), 4110. <https://doi.org/10.3390/ijms23084110>
- Baptiste, C. G., Battista, M. C., Trottier, A., & Baillargeon, J. P. (2010). Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 122(1-3), 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.12.010>
- Barthelmeß, E. K., & Naz, R. K. (2014). Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*, 6(1), 104–119. <https://doi.org/10.2741/e695>
- Book, C. B., & Dunaif, A. (1999). Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 84(9), 3110–3116. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.6010>
- Boucher, J., Kleinridders, A., & Kahn, C. R. (2014). Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 6(1), a009191. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>
- Calcaterra, V., Verduci, E., Cena, H., Magenes, V. C., Todisco, C. F., Tenuta, E., Gregorio, C., De Giuseppe, R., Bosetti, A., Di Profio, E., & Zuccotti, G. (2021). Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients*, 13(6), 1848. <https://doi.org/10.3390/nu13061848>
- Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J. F., Gibson, G. R., Casteilla, L., Delzenne, N. M., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia

- initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761–1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Chang, H. M., Cheng, J. C., & Leung, P. C. (2013). Theca-derived BMP4 and BMP7 down-regulate connexin43 expression and decrease gap junction intercellular communication activity in immortalized human granulosa cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(3), E437–E445. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3851>
- Chang, H. M., Cheng, J. C., Taylor, E., & Leung, P. C. (2014). Oocyte-derived BMP15 but not GDF9 down-regulates connexin43 expression and decreases gap junction intercellular communication activity in immortalized human granulosa cells. *Molecular human reproduction*, 20(5), 373–383. <https://doi.org/10.1093/molehr/gau001>
- Cimino, I., Casoni, F., Liu, X., Messina, A., Parkash, J., Jamin, S. P., Catteau-Jonard, S., Collier, F., Baroncini, M., Dewailly, D., Pigny, P., Prescott, M., Campbell, R., Herbison, A. E., Prevot, V., & Giacobini, P. (2016). Novel role for anti-Müllerian hormone in the regulation of GnRH neuron excitability and hormone secretion. *Nature communications*, 7, 10055. <https://doi.org/10.1038/ncomms10055>
- Cinkajzlová, A., Mráz, M., & Haluzík, M. (2021). Adipose tissue immune cells in obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. *The Journal of endocrinology*, 252(1), R1–R22. <https://doi.org/10.1530/JOE-21-0159>
- Condorelli, R. A., Calogero, A. E., Di Mauro, M., & La Vignera, S. (2017). PCOS and diabetes mellitus: from insulin resistance to altered beta pancreatic function, a link in evolution. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 33(9), 665–667. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1342240>
- Cooney, L. G., Lee, I., Sammel, M. D., & Dokras, A. (2017). High prevalence of moderate and severe depressive and anxiety symptoms in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction*, 32(5), 1075–1091. <https://doi.org/10.1093/humrep/dex044>
- Corbould, A. (2007). Chronic testosterone treatment induces selective insulin resistance in subcutaneous adipocytes of women. *The Journal of endocrinology*, 192(3), 585–594. <https://doi.org/10.1677/joe.1.07070>
- Crave, J. C., Lejeune, H., Bréban, C., Baret, C., & Pugeat, M. (1995). Differential effects of insulin and insulin-like growth factor I on the production of plasma steroid-binding globulins by human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 80(4), 1283–1289. <https://doi.org/10.1210/jcem.80.4.7536204>
- Das, D., & Arur, S. (2017). Conserved insulin signaling in the regulation of oocyte growth, development, and maturation. *Molecular reproduction and development*, 84(6), 444–459. <https://doi.org/10.1002/mrd.22806>
- Deepa, S. S., & Dong, L. Q. (2009). APPL1: role in adiponectin signaling and beyond. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 296(1), E22–E36. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90731.2008>
- Diamanti-Kandarakis E. (2008). Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert reviews in molecular medicine*, 10, e3. <https://doi.org/10.1017/S1462399408000598>

- Diamanti-Kandarakis, E., & Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*, 33(6), 981–1030. <https://doi.org/10.1210/er.2011-1034>
- Diamanti-Kandarakis, E., Kandarakis, H., & Legro, R. S. (2006). The role of genes and environment in the etiology of PCOS. *Endocrine*, 30(1), 19–26. <https://doi.org/10.1385/ENDO:30:1:19>
- Dri, M., Klinger, F. G., & De Felici, M. (2021). The ovarian reserve as target of insulin/IGF and ROS in metabolic disorder-dependent ovarian dysfunctions. *Reproduction & fertility*, 2(3), R103–R112. <https://doi.org/10.1530/RAF-21-0038>
- Dumesic, D. A., Padmanabhan, V., & Abbott, D. H. (2008). Polycystic ovary syndrome and oocyte developmental competence. *Obstetrical & gynecological survey*, 63(1), 39–48. <https://doi.org/10.1097/OGX.0b013e31815e85fc>
- Engin, A. (2017). Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. *Advances in experimental medicine and biology*, 960, 571–606. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_25
- Faghfoori, Z., Fazelian, S., Shadnough, M., & Goodarzi, R. (2017). Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes & metabolic syndrome*, 11, S429–S432. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.030>
- Fica, S., Albu, A., Constantin, M., & Dobri, G. A. (2008). Insulin resistance and fertility in polycystic ovary syndrome. *Journal of medicine and life*, 1(4), 415–422.
- Formuso, C., Stracquadiano, M., & Ciotta, L. (2015). Myo-inositol vs. D-chiro inositol in PCOS treatment. *Minerva ginecologica*, 67(4), 321–325.
- Genazzani, A. D., Santagni, S., Rattighieri, E., Chierchia, E., Despini, G., Marini, G., Prati, A., & Simoncini, T. (2014). Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 30(6), 438–443. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.897321>
- Gershon, E., & Dekel, N. (2020). Newly Identified Regulators of Ovarian Folliculogenesis and Ovulation. *International journal of molecular sciences*, 21(12), 4565. <https://doi.org/10.3390/ijms21124565>
- Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A., & Olivares-Reyes, J. A. (2017). Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización [Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update]. *Gaceta medica de Mexico*, 153(2), 214–228.
- Hanson, B., Johnstone, E., Dorais, J., Silver, B., Peterson, C. M., & Hotaling, J. (2017). Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 34(2), 167–177. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0836-8>
- He, F. F., & Li, Y. M. (2020). Role of gut microbiota in the development of insulin resistance and the mechanism underlying polycystic ovary syndrome: a review. *Journal of ovarian research*, 13(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00670-3>
- Heidarzadehpilehrood, R., Pirhoushiaran, M., Abdollahzadeh, R., Osman, M. B., Sakinah, M., Nordin, N., & Hamid, H. A. (2022). A Review on *CYP11A1*, *CYP17A1*, and *CYP19A1* Polymorphism Studies: Candidate Susceptibility Genes for Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) and Infertility. *Genes*, 13(2), 302. <https://doi.org/10.3390/genes13020302>

- Hernández-Jiménez, J. L., Barrera, D., Espinoza-Simón, E., González, J., Ortiz-Hernández, R., Escobar, L., Echeverría, O., & Torres-Ramírez, N. (2022). Polycystic ovarian syndrome: signs and feedback effects of hyperandrogenism and insulin resistance. *Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*, 38(1), 2–9. <https://doi.org/10.1080/09513590.2021.2003326>
- Hiriart-Urdanivia, M., Sánchez-Soto, C., Velasco, M., Sabido-Barrera, J., & Ortiz-Huidobro, R. I. (2019). El receptor soluble de insulina y el síndrome metabólico. *Gaceta medica de Mexico*, 155(5), 541–545. <https://doi.org/10.24875/GMM.19005185>
- Holmäng, A., Svedberg, J., Jennische, E., & Björntorp, P. (1990). Effects of testosterone on muscle insulin sensitivity and morphology in female rats. *The American journal of physiology*, 259(4), E555–E560. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1990.259.4.E555>
- Hsueh, A. J., Kawamura, K., Cheng, Y., & Fauser, B. C. (2015). Intraovarian control of early folliculogenesis. *Endocrine reviews*, 36(1), 1–24. <https://doi.org/10.1210/er.2014-1020>
- Jung, T. W., Park, H. S., Choi, G. H., Kim, D., & Lee, T. (2018). β -aminoisobutyric acid attenuates LPS-induced inflammation and insulin resistance in adipocytes through AMPK-mediated pathway. *Journal of biomedical science*, 25(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0431-7>
- Khan, M. J., Ullah, A., & Basit, S. (2019). Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. *The application of clinical genetics*, 12, 249–260. <https://doi.org/10.2147/TACG.S200341>
- Kruszewska, J., Laudy-Wiaderny, H., & Kunicki, M. (2022). Review of Novel Potential Insulin Resistance Biomarkers in PCOS Patients-The Debate Is Still Open. *International journal of environmental research and public health*, 19(4), 2099. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042099>
- Laven J. (2019). Follicle Stimulating Hormone Receptor (FSHR) Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Frontiers in endocrinology*, 10, 23. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00023>
- Legro R. S. (2012). Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Seminars in reproductive medicine*, 30(6), 496–506. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328878>
- Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., Welt, C. K., & Endocrine Society (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 98(12), 4565–4592. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2350>
- De Leo, V., Musacchio, M. C., Cappelli, V., Massaro, M. G., Morgante, G., & Petraglia, F. (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive biology and endocrinology: RB&E*, 14(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s12958-016-0173-x>
- Li, S., Zhang, L., Wei, N., Tai, Z., Yu, C., & Xu, Z. (2021). Research Progress on the Effect of Epilepsy and Antiseizure Medications on PCOS Through HPO Axis. *Frontiers in endocrinology*, 12, 787854. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.787854>
- Li, X., Feng, Y., Lin, J. F., Billig, H., & Shao, R. (2014). Endometrial progesterone resistance and PCOS. *Journal of biomedical science*, 21(1), 2. <https://doi.org/10.1186/1423-0127-21-2>
- Lightman, S. L., Birnie, M. T., & Conway-Campbell, B. L. (2020). Dynamics of ACTH and Cortisol Secretion and Implications for Disease. *Endocrine reviews*, 41(3), bnaa002. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa002>

- Lin, Y. W., Weng, X. F., Huang, B. L., Guo, H. P., Xu, Y. W., & Peng, Y. H. (2021). IGFBP-1 in cancer: expression, molecular mechanisms, and potential clinical implications. *American journal of translational research*, *13*(3), 813–832.
- Liu, Y., Liu, H., Li, Z., Fan, H., Yan, X., Liu, X., Xuan, J., Feng, D., & Wei, X. (2021). The Release of Peripheral Immune Inflammatory Cytokines Promote an Inflammatory Cascade in PCOS Patients *via* Altering the Follicular Microenvironment. *Frontiers in immunology*, *12*, 685724. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.685724>
- de Loos, A. D., Hund, M., Buck, K., Meun, C., Sillman, J., & Laven, J. (2021). Antimüllerian hormone to determine polycystic ovarian morphology. *Fertility and sterility*, *116*(4), 1149–1157. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.05.094>
- Lukanova, A., Zeleniuch-Jacquotte, A., Lundin, E., Micheli, A., Arslan, A. A., Rinaldi, S., Muti, P., Lenner, P., Koenig, K. L., Biessy, C., Krogh, V., Riboli, E., Shore, R. E., Stattin, P., Berrino, F., Hallmans, G., Toniolo, P., & Kaaks, R. (2004). Prediagnostic levels of C-peptide, IGF-I, IGFBP -1, -2 and -3 and risk of endometrial cancer. *International journal of cancer*, *108*(2), 262–268. <https://doi.org/10.1002/ijc.11544>
- Ma, X., Hayes, E., Prizant, H., Srivastava, R. K., Hammes, S. R., & Sen, A. (2016). Leptin-Induced CART (Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript) Is a Novel Intraovarian Mediator of Obesity-Related Infertility in Females. *Endocrinology*, *157*(3), 1248–1257. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1750>
- Magendzo, A. (2010). Anovulación y disfunción ovulatoria e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *21*(3), 377–386. [https://doi.org/10.1016/s0716-8640\(10\)70548-4](https://doi.org/10.1016/s0716-8640(10)70548-4)
- Manoharan, V., & Wong, V. W. (2020). Impact of comorbid polycystic ovarian syndrome and gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC pregnancy and childbirth*, *20*(1), 484. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03175-5>
- de Medeiros, S. F., Yamamoto, M., de Medeiros, M., Yamamoto, A., & Barbosa, B. B. (2022). Polycystic ovary syndrome and risks for COVID-19 infection: A comprehensive review: PCOS and COVID-19 relationship. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, *23*(2), 251–264. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09715-y>
- Merviel, P., James, P., Bouée, S., Le Guillou, M., Rince, C., Nachtergaele, C., & Kerlan, V. (2021). Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. *Reproductive health*, *18*(1), 13. <https://doi.org/10.1186/s12978-021-01073-3>
- De Meyts, P. (2016). The insulin receptor and its signal transduction network. *Endotext [Internet]*.
- Min, T., & Bain, S. C. (2021). The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. *Diabetes therapy: research, treatment and education of diabetes and related disorders*, *12*(1), 143–157. <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0>
- Miller, W. L., & Auchus, R. J. (2011). The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocrine reviews*, *32*(1), 81–151. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0013>

- Moggetti P. (2016). Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Current pharmaceutical design*, 22(36), 5526–5534. <https://doi.org/10.2174/1381612822666160720155855>
- Moggetti, P., & Tosi, F. (2021). Insulin resistance and PCOS: chicken or egg?. *Journal of endocrinological investigation*, 44(2), 233–244. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01351-0>
- Mohammad, M. B., & Seghinsara, A. M. (2017). Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 18(1), 17–21. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.1.17>
- Mueller, N. T., Differding, M. K., Zhang, M., Maruthur, N. M., Juraschek, S. P., Miller, E. R., 3rd, Appel, L. J., & Yeh, H. C. (2021). Metformin Affects Gut Microbiome Composition and Function and Circulating Short-Chain Fatty Acids: A Randomized Trial. *Diabetes care*, 44(7), 1462–1471. <https://doi.org/10.2337/dc20-2257>
- Muscogiuri, G., Altieri, B., de Angelis, C., Palomba, S., Pivonello, R., Colao, A., & Orio, F. (2017). Shedding new light on female fertility: The role of vitamin D. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 18(3), 273–283. <https://doi.org/10.1007/s11154-017-9407-2>
- Nestler, J. E., & Jakubowicz, D. J. (1996). Decreases in ovarian cytochrome P450c17 alpha activity and serum free testosterone after reduction of insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*, 335(9), 617–623. <https://doi.org/10.1056/NEJM199608293350902>
- Nestler, J. E., & Jakubowicz, D. J. (1997). Lean women with polycystic ovary syndrome respond to insulin reduction with decreases in ovarian P450c17 alpha activity and serum androgens. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 82(12), 4075–4079. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4431>
- Nigi, L., Grieco, G. E., Ventriglia, G., Brusco, N., Mancarella, F., Formichi, C., Dotta, F., & Sebastiani, G. (2018). MicroRNAs as Regulators of Insulin Signaling: Research Updates and Potential Therapeutic Perspectives in Type 2 Diabetes. *International journal of molecular sciences*, 19(12), 3705. <https://doi.org/10.3390/ijms19123705>
- Nimrod, A., & Ryan, K. J. (1975). Aromatization of androgens by human abdominal and breast fat tissue. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 40(3), 367–372. <https://doi.org/10.1210/jcem-40-3-367>
- Nilsson, E., Klukovich, R., Sadler-Riggleman, I., Beck, D., Xie, Y., Yan, W., & Skinner, M. K. (2018). Environmental toxicant induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian pathology and granulosa cell epigenome and transcriptome alterations: ancestral origins of polycystic ovarian syndrome and primary ovarian insufficiency. *Epigenetics*, 13(8), 875–895. <https://doi.org/10.1080/15592294.2018.1521223>
- Nolan, C. J., & Prentki, M. (2019). Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. *Diabetes & vascular disease research*, 16(2), 118–127. <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>
- Norris, R. P., Ratzan, W. J., Freudzon, M., Mehlmann, L. M., Krall, J., Movsesian, M. A., Wang, H., Ke, H., Nikolaev, V. O., & Jaffe, L. A. (2009). Cyclic GMP from the surrounding somatic cells regulates cyclic AMP and meiosis in the mouse oocyte. *Development*, 136(11), 1869–1878. <https://doi.org/10.1242/dev.035238>

- Oróstica, M. L., Astorga, I., Plaza-Parrochia, F., Poblete, C., Carvajal, R., García, V., Romero, C., & Vega, M. (2022). Metformin Treatment Regulates the Expression of Molecules Involved in Adiponectin and Insulin Signaling Pathways in Endometria from Women with Obesity-Associated Insulin Resistance and PCOS. *International journal of molecular sciences*, 23(7), 3922. <https://doi.org/10.3390/ijms23073922>
- Ortiz, R. G. (2015). *La Insulina: De la Biología a la Patología Molecular: Lección Inaugural en la Solemne Apertura Del Curso Académico 1995-96 en la Universidad de Sevilla* (No. 53). Universidad de Sevilla. <https://lectura-unebook-es.accedys.udc.es/viewer/9788447217144/>
- Osibogun, O., Ogunmoroti, O., & Michos, E. D. (2020). Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends in cardiovascular medicine*, 30(7), 399–404. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.08.010>
- Palomer, X., Pérez, A., & Blanco-Vaca, F. (2005). Adiponectina: un nuevo nexo entre obesidad, resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular. *Medicina Clínica*, 124(10), 388–395. <https://doi.org/10.1157/13072576>
- Preston, A. M., Gurisik, E., Bartley, C., Laybutt, D. R., & Biden, T. J. (2009). Reduced endoplasmic reticulum (ER)-to-Golgi protein trafficking contributes to ER stress in lipotoxic mouse beta cells by promoting protein overload. *Diabetologia*, 52(11), 2369–2373. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1506-5>
- Qin, K. N., & Rosenfield, R. L. (1998). Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovary syndrome. *Molecular and cellular endocrinology*, 145(1-2), 111–121. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(98\)00177-4](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(98)00177-4)
- Qu, X., & Donnelly, R. (2020). Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 21(21), 8191. <https://doi.org/10.3390/ijms21218191>
- Rocha, A. L., Oliveira, F. R., Azevedo, R. C., Silva, V. A., Peres, T. M., Candido, A. L., Gomes, K. B., & Reis, F. M. (2019). Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Research*, 8, 565. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15318.1>
- Rodriguez-Paris, D., Remlinger-Molenda, A., Kurzawa, R., Głowińska, A., Spaczyński, R., Rybakowski, F., Pawełczyk, L., & Banaszewska, B. (2019). Psychiatric disorders in women with polycystic ovary syndrome. Występowanie zaburzeń psychicznych u kobiet z zespołem policystycznych jajników. *Psychiatria polska*, 53(4), 955–966. <https://doi.org/10.12740/PP/OnlineFirst/93105>
- Rojas, J., Bermudez, V., Palmar, J., Martínez, M. S., Olivar, L. C., Nava, M., Tomey, D., Rojas, M., Salazar, J., Garicano, C., & Velasco, M. (2018). Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *Journal of diabetes research*, 2018, 9601801. <https://doi.org/10.1155/2018/9601801>
- Rosenfield, R. L., & Ehrmann, D. A. (2016). The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine reviews*, 37(5), 467–520. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1104>
- Rudnicka, E., Suchta, K., Grymowicz, M., Calik-Ksepka, A., Smolarczyk, K., Duszewska, A. M., Smolarczyk, R., & Meczekalski, B. (2021). Chronic Low Grade Inflammation in Pathogenesis of PCOS. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3789. <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>

- Sadeghi, H. M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A. O., Mousavi, T., Daniali, M., Nikfar, S., Tsatsakis, A., & Abdollahi, M. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int. J. Mol. Sci*, 2022, 583. <https://doi.org/10.3390/ijms23020583>
- Saleem, F., & Rizvi, S. W. (2017). New Therapeutic Approaches in Obesity and Metabolic Syndrome Associated with Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*, 9(11), e1844. <https://doi.org/10.7759/cureus.1844>
- Sanfins, A., Rodrigues, P., & Albertini, D. F. (2018). GDF-9 and BMP-15 direct the follicle symphony. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 35(10), 1741–1750. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1268-4>
- Sidorkiewicz, I., Jóźwik, M., Niemira, M., & Krętowski, A. (2020). Insulin Resistance and Endometrial Cancer: Emerging Role for microRNA. *Cancers*, 12(9), 2559. <https://doi.org/10.3390/cancers12092559>
- Singh, J. R., Jain, A., Wadhwa, N., Tilak, H. R., & Ahirwar, A. K. (2022). La resistencia a la insulina como factor etiológico en el síndrome del ovario poliquístico: un estudio de casos y controles. *Advances in Laboratory Medicine/Avances en Medicina de Laboratorio*. <https://doi.org/10.1515/almed-2022-0050>
- Silva, M., & Giacobini, P. (2021). New insights into anti-Müllerian hormone role in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and neuroendocrine development. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 78(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03576-x>
- Šimková, M., Vítků, J., Kolátorová, L., Vrbíková, J., Vosátková, M., Včelák, J., & Dušková, M. (2020). Endocrine disruptors, obesity, and cytokines - how relevant are they to PCOS?. *Physiological research*, 69, S279–S293. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934521>
- Soluble Insulin Receptor Study Group (2007). Soluble insulin receptor ectodomain is elevated in the plasma of patients with diabetes. *Diabetes*, 56(8), 2028–2035. <https://doi.org/10.2337/db07-0394>
- Song, X., Shen, Q., Fan, L., Yu, Q., Jia, X., Sun, Y., Bai, W., & Kang, J. (2018). Dehydroepiandrosterone-induced activation of mTORC1 and inhibition of autophagy contribute to skeletal muscle insulin resistance in a mouse model of polycystic ovary syndrome. *Oncotarget*, 9(15), 11905–11921. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24190>
- Tata, B., Mimouni, N., Barbotin, A. L., Malone, S. A., Loyens, A., Pigny, P., Dewailly, D., Catteau-Jonard, S., Sundström-Poromaa, I., Piltonen, T. T., Dal Bello, F., Medana, C., Prevot, V., Clasadonte, J., & Giacobini, P. (2018). Elevated prenatal anti-Müllerian hormone reprograms the fetus and induces polycystic ovary syndrome in adulthood. *Nature medicine*, 24(6), 834–846. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0035-5>
- Tee, M. K., & Miller, W. L. (2013). Phosphorylation of human cytochrome P450c17 by p38 α selectively increases 17,20 lyase activity and androgen biosynthesis. *The Journal of biological chemistry*, 288(33), 23903–23913. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.460048>
- Teede, H., Misso, M., Tassone, E. C., Dewailly, D., Ng, E. H., Azziz, R., Norman, R. J., Andersen, M., Franks, S., Hoeger, K., Hutchison, S., Oberfield, S., Shah, D., Hohmann, F., Ottey, S., Dabadghao, P., & Laven, J. (2019). Anti-Müllerian Hormone in PCOS: A Review Informing International Guidelines. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 30(7), 467–478. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.04.006>

- Thomas, M. K., Nikooienejad, A., Bray, R., Cui, X., Wilson, J., Duffin, K., Milicevic, Z., Haupt, A., & Robins, D. A. (2021). Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 106(2), 388–396. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa863>
- Torres, E. M., Castellanos, R. B., Sardá, A. N. (2017). *Tratado De Diabetes Mellitus* (1.a ed.) [Libro electrónico]. Editorial Médica Panamericana. <https://www-medicapanamericana-com.accedys.udc.es/VisorEbookV2/Ebook/9788491101468#>
- Ustianowski, P., Malinowski, D., Kopytko, P., Czerewaty, M., Tarnowski, M., Dziedziejko, V., Safranow, K., & Pawlik, A. (2021). *ADCY5, CAPN10 and JAZF1 Gene Polymorphisms and Placental Expression in Women with Gestational Diabetes. Life (Basel, Switzerland)*, 11(8), 806. <https://doi.org/10.3390/life11080806>
- Viollet, B., Guigas, B., Sanz Garcia, N., Leclerc, J., For etz, M., & Andreelli, F. (2012). Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clinical science (London, England: 1979)*, 122(6), 253–270. <https://doi.org/10.1042/CS20110386>
- Wang, H. S., & Wang, T. H. (2003). Polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance and insulin-like growth factors (IGFs)/IGF-binding proteins (IGFBPs). *Chang Gung medical journal*, 26(8), 540–553.
- Xu, F., Liu, R., & Cao, X. (2017). Hyperandrogenism stimulates inflammation and promote apoptosis of cumulus cells. *Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)*, 63(10), 64–68. <https://doi.org/10.14715/cmb/2017.63.10.10>
- Xu, Y., & Qiao, J. (2022). Association of Insulin Resistance and Elevated Androgen Levels with Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review of Literature. *Journal of healthcare engineering*, 2022, 9240569. <https://doi.org/10.1155/2022/9240569>
- Xu, Y., Wu, Y., & Huang, Q. (2017). Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 296(4), 661–677. <https://doi.org/10.1007/s00404-017-4480-z>
- Yang, P. K., Chou, C. H., Huang, C. C., Wen, W. F., Chen, H. F., Shun, C. T., Ho, H. N., & Chen, M. J. (2021). Obesity alters ovarian folliculogenesis through disrupted angiogenesis from increased IL-10 production. *Molecular metabolism*, 49, 101189. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101189>
- Yildiz, B. O., & Azziz, R. (2007). The adrenal and polycystic ovary syndrome. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*, 8(4), 331–342. <https://doi.org/10.1007/s11154-007-9054-0>
- Ye, W., Xie, T., Song, Y., & Zhou, L. (2021). The role of androgen and its related signals in PCOS. *Journal of cellular and molecular medicine*, 25(4), 1825–1837. <https://doi.org/10.1111/jcmm.16205>
- Yuasa, T., Amo, K., Ishikura, S., Nagaya, H., Uchiyama, K., Hashida, S., & Ebina, Y. (2014). Development of in vitro model of insulin receptor cleavage induced by high glucose in HepG2 cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 445(1), 236–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.01.187>
- Zhu, W., Han, B., Fan, M., Wang, N., Wang, H., Zhu, H., Cheng, T., Zhao, S., Song, H., & Qiao, J. (2019). Oxidative stress increases the 17,20-lyase-catalyzing activity of adrenal P450c17 through p38 α in the development of hyperandrogenism. *Molecular and cellular endocrinology*, 484, 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.020>