

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico y tratamiento de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: consenso de expertos

Mónica Olavarría-Guadarrama¹, Patricia Aguayo-González², Víctor A. Batiza-Reséndiz³, José L. Castro-López⁴, Luis O. de la O-Pérez^{5,6}, José L. Elizarrarás-Cendejas⁷, Claudia M. Flores-Robles^{8*}, Imelda Hernández-Marin⁹, Ma. Cristina Lanuza-López¹⁰, Martha R. Luna-Rojas¹¹, Jorge Michel-Vergara¹², Jorge Rodríguez-Purata¹³, Armando Roque-Sánchez¹, Carlos Salazar-López-Ortiz⁴, Rubén Tlapanco-Vargas¹⁴, Carlos L.T. Valdez-Zúñiga¹⁵ y Enrique Reyes-Muñoz^{16*}

¹Centro de Fertilidad de México Dr. Alberto Kably Ambe, Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México; ²Coordinación de Infertilidad, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México; ³Departamento de Reproducción, Centro para el Estudio de la Concepción Humana, Fertility Center Monterrey, Monterrey, N.L.; ⁴Hisparep Clínica de Reproducción Asistida, Hospital Español, Ciudad de México;

⁵Departamento de Biología de la Reproducción, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 23, IMSS, Monterrey, N.L.; ⁶Clínica de Reproducción Asistida, Centro de Fertilidad GESTAR, Monterrey, N.L.; ⁷Clínica para el Estudio de la Reproducción Humana CERH, Irapuato, Gto.; ⁸Coordinación de Tamiz Neonatal Integral, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México; ⁹The Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research, Ciudad de México; ¹⁰Departamento de Ginecología y Obstetricia, Torre de Especialidades I, Hospital Ángeles, León, Gto.; ¹¹Clínica de Reproducción Asistida, Reproductive Medicine Associates-México, Ciudad de México; ¹²Clínica de Reproducción Asistida, Centro para el Estudio de la Reproducción y Fertilidad CERFERTIL, Guadalajara, Jal.; ¹³Servicio de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC, Ciudad de México; ¹⁴Coordinación de Reproducción Asistida, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México; ¹⁵Clínica para el Estudio de la Reproducción Humana CERH LAGUNA, Torreón, Coah.; ¹⁶Coordinación de Endocrinología Ginecológica y Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México. México

Resumen

El grupo de expertos del presente consenso se formó en respuesta a la creciente necesidad de un enfoque integral para abordar el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y su asociación con la resistencia a la insulina (RI). El objetivo principal fue ofrecer una guía efectiva y práctica sobre diagnóstico y tratamiento del SOP y la RI por medio de la revisión de la literatura científica y la discusión de experiencias clínicas. Se realizó una reunión de dos días en diciembre de 2021 y dos días en diciembre de 2023, durante las cuales cada experto presentó evidencias y sus perspectivas sobre la información recopilada, se realizó la discusión y consenso mediante un cuestionario de evaluación, posteriormente referenciado y admitido como evidencia. Se recomienda usar los criterios de Rotterdam 2023 para el diagnóstico de SOP. Para el diagnóstico de RI en población mexicana se debe utilizar el índice HOMA-IR o el índice triglicéridos/glucosa. Como primera línea de tratamiento se recomiendan cambios en el estilo de vida y utilizar sensibilizadores a la insulina como mioinositol o metformina. El diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado de la RI en mujeres con SOP podría disminuir el riesgo de complicaciones asociadas a corto y largo plazo.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico. Resistencia a la insulina. Reproducción. Mioinositol. Metformina. HOMA-IR.

***Correspondencia:**

Enrique Reyes-Muñoz

E-mail: dr.enriquereyes@gmail.com

0187-5337/© 2024. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 23-09-2024

Fecha de aceptación: 01-10-2024

DOI: 10.24875/PER.24000019

Disponible en internet: 23-12-2024

Perinatol Reprod Hum. 2024;38(3):81-91

www.perinatologia.mx

Diagnosis and treatment of insulin resistance in polycystic ovary syndrome: expert consensus

Abstract

The expert consensus group was formed in response to the growing need for a comprehensive approach to addressing polycystic ovary syndrome (PCOS) and its association with insulin resistance (IR). The main objective is to offer effective and practical guidance on the diagnosis and treatment of PCOS and IR through a review of the scientific literature and a discussion of clinical experiences. A two-day meeting was held in December 2021 and two days in December 2023, during which each expert presented their perspectives on the collected information. The information was subjected to discussion and consensus through an evaluation questionnaire, which was subsequently referenced and admitted as evidence. Using the Rotterdam 2023 criteria is recommended for diagnosing PCOS. Regarding the diagnosis of IR in the Mexican population, the HOMA-IR index or the triglycerides/glucose index is recommended. Comprehensive treatment, including lifestyle changes and insulin sensitizers, such as myoinositol and metformin, are recommended as first-line treatment. Timely diagnosis and appropriate treatment of IR in patients with PCOS could decrease the risk of associated complications in the short and long time.

Keywords: Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance. Reproduction. Myoinositol. Metformin. HOMA-IR.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) constituye una alteración endocrinológica compleja cuyo diagnóstico presenta desafíos significativos¹, con una prevalencia global del 6-20%¹⁻⁴.

A pesar de la existencia de diversos criterios para su diagnóstico, los más ampliamente aceptados son los de Rotterdam, actualizados en el año 2023 que se muestran en la tabla 1⁵. Sin embargo, es crucial destacar que estos criterios no abordan la resistencia a la insulina (RI), una condición presente en el 50 al 80% de las mujeres con SOP⁴⁻⁷.

En la actualización realizada en 2023, se recomienda seguir el algoritmo para el diagnóstico que se muestra en la figura 1⁵.

El SOP representa un problema significativo de salud pública con implicaciones reproductivas, metabólicas y psicológicas⁸. Se asocia con comorbilidades como obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo 2 y subfertilidad⁸. En México se estima que el 80% de las mujeres con obesidad y SOP presenta RI⁹.

La RI se define como una respuesta inapropiada a la insulina en los tejidos metabólicamente activos, generando un catabolismo anormal de glucosa y lípidos, así como a una reducción en la cantidad circulante de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés), favoreciendo la liberación de andrógenos libres¹⁰. La evidencia científica actual sugiere que los pacientes con RI tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas degenerativas con el tiempo, subrayando la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportuno^{5,10}.

En este contexto, se consideró pertinente realizar una reunión de expertos para revisar los criterios diagnósticos del SOP y la RI, con el objetivo de proporcionar un respaldo científico actualizado sobre el SOP, analizar la viabilidad de los diversos métodos diagnósticos de la RI en nuestro país, determinar el manejo integral de pacientes con SOP que presentan RI y abordar la prevención de las consecuencias metabólicas y cardiovasculares asociadas a la RI.

El objetivo principal fue ofrecer una guía efectiva y práctica sobre cómo manejar el SOP y la RI para profesionales como ginecólogos, obstetras, endocrinólogos, biólogos de la reproducción, nutriólogos y médicos generales. Como resultado, se elaboró un consenso actualizado sobre el SOP y la RI.

Método

El grupo de consenso se formó en respuesta a la creciente necesidad de un enfoque integral para abordar el SOP y su asociación con la RI que tiene un impacto en la salud pública. Con la visión de desarrollar estrategias de diagnóstico y tratamiento actualizadas, el grupo de expertos incluyó a especialistas mexicanos en ginecología, obstetricia y biología de la reproducción. Cada miembro aporta una perspectiva y experiencia en áreas específicas relacionadas con el SOP y la RI, permitiendo un enfoque multidisciplinario. Desde la creación del grupo de expertos se han realizado reuniones regulares para revisar los criterios de diagnóstico existentes, analizar las últimas investigaciones y compartir casos clínicos.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliquístico de acuerdo con la guía basada en evidencia 2023

Dos o más de los siguientes criterios
Oligo-ovulación o anovulación
Progesterona sérica < 4 ng/dl o ciclos menstruales irregulares definidos como:
1 a 3 años posmenarca: < 21 días o > 45 días
3 años después de la menarqua < 21 o > 35 días o < 8 ciclos por año
1 año después de la menarqua > 90 días para cualquier ciclo
Amenorrea primaria a los 15 años o > 3 años después de la telarquia
Evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo
Clínico
Hirsutismo: Ferriman Gallwey modificada > 6
Bioquímico: se debe utilizar testosterona total y libre medida por espectofotometría de masas, si no se cuenta con estas técnicas de laboratorio se puede estimar mediante el índice de andrógenos libres
Morfología del ovario poliquístico por ultrasonido
Más de 20 folículos de 2-9 mm en al menos un ovario
El abordaje transvaginal es el más preciso para el diagnóstico
En la ecografía transabdominal se debe utilizar el volumen ovárico mayor de 10 ml en al menos un ovario
Exclusión de otras causas de exceso de andrógenos:
hipotiroidismo, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, síndrome de Cushing y tumores adrenales

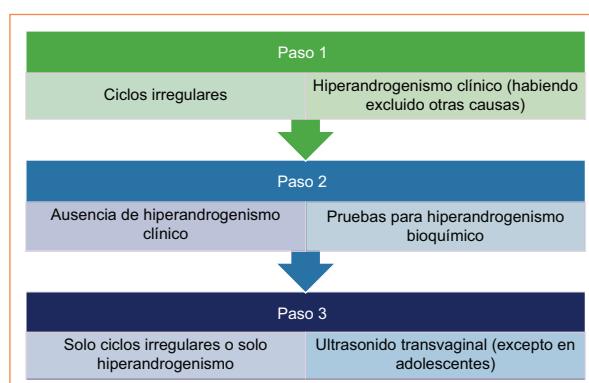


Figura 1. Flujograma diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico (*adaptada de referencia 5*).

Estrategia de búsqueda

Dos revisores, un experto en información y un investigador independiente, realizaron una búsqueda de la literatura en las principales bases de datos, incluyendo PubMed, ScienceDirect, Embase, Google Scholar e IMBIOMED. Los términos de búsqueda MESH utilizados incluyeron: “síndrome de ovario poliquístico”, “PCOS”, “resistencia a la insulina”, “SOP”, “edad reproductiva” y

“calidad ovocitaria”, de 1990 a 2023. Además, se analizaron las referencias de los estudios reconocidos para identificar estudios adicionales, resolviendo cualquier discrepancia en la extracción de datos mediante consenso mutuo. Se realizó una reunión de dos días en diciembre del 2021 y dos días en diciembre del 2023, durante la cual cada experto presentó sus perspectivas sobre la información recopilada. Esta información fue sometida a discusión y consenso mediante un cuestionario de evaluación, posteriormente referenciado y admitido como evidencia. Los expertos fueron seleccionados en función de sus contribuciones científicas en el área.

Criterios de inclusión

Los estudios fueron clasificados según los criterios de Oxford¹¹, se incluyeron los estudios que cumplieron con los siguientes criterios: a) estudios transversales, de casos y controles o de cohortes que incluyeron mujeres con SOP de 15 a 55 años y controles emparejados por edad de cualquier etnia; b) estudios donde el diagnóstico de SOP fueron los criterios de Rotterdam, Institutos Nacionales de Salud (NIH) y/o Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES); c) estudios originales, y d) publicaciones en texto completo escritas en inglés o español.

Criterios de exclusión

Se excluyeron estudios que contenían información duplicada, así como las cartas, resúmenes y actas de congresos, que no estuvieran publicados en su totalidad en revistas revisadas por pares o que tuvieran acceso limitado.

Extracción de datos

Se diseñó un formulario de extracción de datos para recopilar la información básica del estudio, incluyendo nombre del primer autor, año de publicación, país, diseño del estudio, tamaño y descripción de la población del estudio y grupo de edad.

Parte 1. Definición y diagnóstico de resistencia a la insulina

La RI se define como un trastorno caracterizado por una menor actividad de la insulina a nivel celular, manifestándose en diferentes vías metabólicas, especialmente en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos

y proteínas¹²⁻¹⁴. Es importante destacar que la RI no debe considerarse una enfermedad en sí misma, sino más bien como un factor de riesgo cardiometabólico¹². Este fenómeno se vincula a obesidad abdominal, acantosis nigricans, hiperglucemia e hipertrigliceridemia¹².

Existen métodos diagnósticos directos e indirectos para evaluar la RI¹³. Aunque el *clamp* hiperglucémico-euglucémico se considera el método de referencia según las guías de la Asociación Americana de Diabetes, su uso principal es para fines de investigación^{13,14}. Por otro lado, para aplicaciones clínicas habituales se recomiendan el modelo homeostásico para evaluar la resistencia a la insulina [HOMA-IR, por sus siglas en inglés] y el índice triglicéridos y glucosa (TgyGlu)^{15,16}, así como otros que no han sido validados para la población mexicana: el índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI), el índice de Matsuda y el índice de sensibilidad a la insulina (ISI)^{17,18}. Las pruebas de tolerancia a la glucosa e insulina con carga de 75 g no han sido validados para el diagnóstico de RI en nuestra población¹⁹.

No obstante la prevalencia en aumento de la RI en el mundo, hasta el momento no se han desarrollado guías que establezcan que alguna prueba subrogada es superior en especificidad y sensibilidad sobre las otras. Por lo tanto, es necesario combinar la información del examen físico con pruebas de laboratorio adecuadamente seleccionadas para la población²⁰. En México contamos con dos métodos validados para nuestra población:

- El índice de HOMA-IR se basa en las concentraciones de glucosa e insulina en ayuno, con puntos de corte específicos por sexo, etnia y edad. Presenta una buena correlación con el *clamp* ($r: 0.88$)¹²⁻¹⁵ y se ha establecido un punto de corte para la población mexicana ($HOMA-IR > 2.5 = RI$)^{14,21}. La precisión diagnóstica del HOMA-IR se ha probado en varios estudios, sin embargo su confiabilidad disminuye en presencia de alteraciones en las células beta^{15,16,22}. Se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{glucosa sérica en ayuno (mg/dl)} \times \text{insulina en ayuno (mUI/L)} / 405 \quad (\text{Tabla 2})^{15}$$

- El TgyGlu se fundamenta en la asociación entre hipertrigliceridemia y RI, interfiriendo con el metabolismo muscular de la glucosa y disminuyendo la sensibilidad a la insulina^{16,22-24}. Utilizando las concentraciones de triglicéridos y glucosa en ayuno^{16,22}, presenta un punto de corte para la población mexicana (> 8.6), con sensibilidad del 85.7% y especificidad del 32.5%. La correlación con el *clamp* es buena ($r: 0.68$) y la precisión diagnóstica se ha probado en varios estudios^{16,23,24}. Se calcula con la siguiente fórmula:

Tabla 2. Métodos de mayor utilidad para el diagnóstico de resistencia a la insulina en la práctica diaria

HOMA-IR	TgyGlu
$\text{HOMA-IR} = \text{glucosa sérica en ayuno (mg/dl)} \times \text{insulina en ayuno (mUI/L)} / 405$ Punto de corte para definir resistencia a la insulina en población mexicana: > 2.5	$\text{TgyGlu} = \text{Ln}(\text{triglicéridos [mg/dl]} \times \text{glucosa [mg/dl]}) / 2$ Punto de corte para definir resistencia a la insulina en población mexicana: > 8.6 No requiere determinación de insulina

HOMA-IR: modelo homeostásico para evaluar la resistencia a la insulina; TgyGlu: índice triglicéridos y glucosa.

Adaptada de Andrade et al., 2016¹³, Reyes-Muñoz et al., 2017¹⁴, Sharma et al., 2020¹⁵, Park et al., 2021²¹, Almeda-Valdés et al., 2018²², Unger et al., 2014²³ y Tahapary et al., 2022²⁴.

TgyGlu = $\text{Ln}(\text{triglicéridos [mg/dl]} \times \text{glucosa [mg/dl]}) / 2$ donde Ln es logaritmo natural. Ambas opciones son de utilidad diagnóstica de RI y se detallan en la tabla 2.

La guía basada en la evidencia del 2023⁵ reconoce a la RI como una característica clave del SOP, sin embargo las evaluaciones de RI disponibles habitualmente son inexactas, por lo que no recomienda la medición clínica como parte del diagnóstico, pero sí debe evaluarse para el tratamiento de mujeres con SOP.

La RI se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV), por su asociación con comorbilidades como diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, obesidad y síndrome metabólico, por lo que se exhorta que como parte de la valoración se incluya una curva de tolerancia a la glucosa oral y perfil del lípidos^{5,25-27}.

Parte 2. Resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico

Un estudio en México reveló una prevalencia variable de RI en mujeres con SOP, dependiente del índice de masa corporal (IMC): 19.3% en aquellas con peso normal, 56.2% en mujeres con sobrepeso y 78.2% en aquellas con obesidad⁹. Aproximadamente la mitad de las pacientes diagnosticadas con SOP experimentan algún grado de alteración en la RI, generando hiperinsulinemia compensatoria, un componente significativo de la fisiopatología del SOP²⁵⁻²⁸.

La hiperinsulinemia aumenta la producción ovárica de andrógenos, ocasionando defectos en la maduración folicular y anovulación^{28,29}. Esto se relaciona con el incremento de la pulsosidad de la hormona liberadora de gonadotropina, que se traduce en aumento de la secreción de hormona luteinizante (LH) sin modificar las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH)²⁹.

Estos cambios afectan el desarrollo folicular, aumentando el catabolismo del ovocito y contribuyendo a la morfología poliquística del ovario. Además, la RI afecta a tejidos sensibles a la insulina como el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo, generando desequilibrio metabólicos. En el tejido adiposo aumentan las citocinas proinflamatorias y a nivel hepático disminuye la producción de SHBG, aumentando las concentraciones de testosterona libre²⁹.

Factores epigenéticos, ambientales, estilo de vida, dieta alta en carbohidratos y grasas saturadas se relacionan con la exacerbación de las manifestaciones clínicas de la RI. En particular, el sobrepeso u obesidad complican el manejo del SOP, especialmente durante la pubertad^{29,30}, situación relevante en la población mexicana, en la cual la prevalencia de sobrepeso y obesidad supera el 70%, especialmente en mujeres en edad reproductiva³¹.

Es fundamental tener en cuenta que la RI conlleva como consecuencia principal la aparición de diabetes *mellitus* tipo 2²⁸. Los estudios coinciden en que la RI antecede al desarrollo de la diabetes tipo 2 en un periodo que oscila entre 10 y 15 años, a menos que se implementen intervenciones preventivas¹⁷.

Punto clave: en pacientes diagnosticadas con SOP, la evaluación temprana de los criterios clínicos y/o bioquímicos para la RI es esencial. Este enfoque facilita un abordaje terapéutico oportuno y adecuado, considerando la complejidad de las interacciones metabólicas involucradas en el SOP y RI.

Resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico en adolescentes

En la adolescencia se producen cambios fisiológicos en el organismo que incluyen un incremento en los niveles de la hormona de crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina 1 y leptina, así como cambios en la composición corporal e incremento de la adiposidad^{32,33}. Estos cambios dan lugar a un aumento transitorio en los niveles de insulina, denominado «resistencia fisiológica a la insulina de la pubertad»; es por esto que un punto de corte de HOMA > 2.5 para definir RI no es aplicable durante la adolescencia³⁴.

El incremento de insulina asociado a la pubertad influye en la reducción de los niveles de SHBG, aumento de las concentraciones de andrógenos libres, así como en la estimulación de la esteroidogénesis adrenal y ovárica, con el subsecuente incremento fisiológico de la producción de andrógenos observado en la adolescencia y que se traduce clínicamente en la presencia de acné o hirsutismo leve³².

En mujeres con sobrepeso, obesidad, RI y/u otros factores de riesgo para desarrollar SOP, el incremento de insulina asociado a la pubertad puede precipitar la aparición de las manifestaciones clínicas del SOP, como lo son en las adolescentes (hirsutismo persistente y progresivo, acné grave o comedoniano, amenorrea o irregularidades menstruales), que deberán distinguirse de los cambios fisiológicos propios de la adolescencia, lo cual hace más complejo el diagnóstico en esta etapa de la vida²⁹⁻³⁰.

Para el diagnóstico de SOP durante la adolescencia se requiere la presencia de oligomenorrea o irregularidades menstruales más hiperandrogenismo clínico o bioquímico⁵. El uso de ultrasonido en los primeros ocho años posmenarca se desaconseja como criterio diagnóstico, debido a la alta prevalencia de morfología ovárica poliquística en adolescentes sanas^{5,29}. Aquellas mujeres que solo reúnen un criterio diagnóstico (oligomenorrea o hiperandrogenismo) y en las que se han descartado diagnósticos diferenciales pueden considerarse como «en riesgo» de SOP, iniciar tratamiento de acuerdo con sus síntomas y riesgo metabólico, y reevaluar a una edad posmenarca mayor⁵.

El tratamiento en estas adolescentes consistirá en un plan de alimentación saludable, 60 minutos de actividad física vigorosa diaria, búsqueda de comorbilidades como alteraciones en el metabolismo de la glucosa, dislipidemia, ansiedad o depresión entre otros; y en el caso de aquellas con sobrepeso, obesidad o alteraciones en el metabolismo de glucosa, considerar el uso de sensibilizadores a la insulina como metformina (MET) y/o mioinositol (MI)^{5,33,34}.

Punto clave: el diagnóstico de SOP en adolescentes requiere la presencia de oligomenorrea o irregularidades menstruales más hiperandrogenismo clínico o bioquímico. El uso de ultrasonido pélvico en los primeros ocho años posmenarca se desaconseja como criterio diagnóstico.

Parte 3. Tratamiento de la resistencia a la insulina en síndrome de ovario poliquístico

Los objetivos del tratamiento con SOP implican implementar cambios en el estilo de vida para alcanzar el peso ideal o al menos perder entre el 5 y 10% del peso inicial, corregir trastornos sistémicos, como aquellos trastornos hormonales que repercuten en la regularidad del ciclo, prevenir complicaciones metabólicas y cardiovasculares, abordar el hiperandrogenismo, trastornos psicológicos y mejorar la calidad de vida^{5,35-38}.

Modificaciones en el estilo de vida

Las modificaciones en el estilo de vida representan el tratamiento de primera línea para todas las pacientes con SOP^{5,35,36,39,40}. La modificación de la dieta, la práctica de ejercicio físico regular y cambios en el comportamiento han demostrado mejorías significativas en los parámetros endocrinos y metabólicos, incluyendo la reducción en las concentraciones de testosterona circulantes, disminución de las concentraciones de insulina y glucosa en ayuno, del inhibidor del activador del plasminógeno 1, la presión arterial diastólica y mejoría en la RI³⁵.

Las modificaciones en el estilo de vida que se recomiendan en SOP son^{5-35,36,39,40}:

- Nutrición saludable, sostenible y aceptada por la paciente. Sin restricciones nutricionales ni nutrición desequilibrada.
 - No restringir más allá de 700 kcal del requerimiento basal de las necesidades calóricas individuales⁵.
 - Apoyo de personal especializado en nutrición.
- Ejercicio moderado de 150-300 minutos a la semana o 75-150 de actividad vigorosa por semana.
- Ejercicio en adolescentes: realizar al menos 60 minutos de actividad física moderada a vigorosa al día.
- Cambios de comportamiento como la reducción de los factores estresantes psicosociales, la identificación y corrección de conductas alimentarias erróneas, así como el desarrollo de estrategias de afrontamiento como alternativas para el estrés, la depresión y la baja autoestima.

La prescripción de anticonceptivos orales combinados, antiandrógenos, sensibilizadores a la insulina y otros como la vitamina D son parte del tratamiento farmacológico^{5,35}.

Sensibilizadores a la insulina en el tratamiento del síndrome de ovario poliquístico

Los sensibilizadores a la insulina ganan relevancia al incidir en la etiología del SOP, reduciendo la RI, normalizando el metabolismo de la glucosa y disminuyendo las concentraciones de andrógenos, mejorando la tasa de ovulación^{5,41-48}. Entre los sensibilizadores a la insulina más utilizados para tratar el SOP se encuentran la MET, las tiazolidinedionas, los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inositolos⁴¹⁻⁴⁸. De estas opciones terapéuticas la MET y el MI son las más comúnmente utilizadas.

METFORMINA

La MET actúa a nivel hepático y en los tejidos periféricos, ejerciendo efectos sobre la esteroidogénesis ovárica. Su acción abarca la reducción de marcadores de riesgo aterogénico mediante la influencia directa en el metabolismo hepático de los ácidos grasos libres o, de manera indirecta, al disminuir la hiperinsulinemia⁴¹⁻⁴⁴. Específicamente, el mecanismo de acción de la MET en la RI consiste en:

- La MET mejora la eliminación de glucosa, la respuesta aguda de la insulina y la disminución de la producción hepática de glucosa debido a la inhibición del transporte de electrones del complejo respiratorio mitocondrial I y la reducción de glucosa hepática dependiente de glucagón mediante la disminución de la producción de AMPc^{43,44}.
- Estudios *in vitro* más recientes agregan que el mecanismo de acción también está mediado por los cambios en la expresión y activación de los mediadores de la vía de señalización de la insulina a través de la proteína cinasa activada por adenosina 5'-monofosfato y mediadores de la translocación del transportador de glucosa GLUT-4⁴⁴.
- Se han demostrado los beneficios metabólicos del uso de MET, sobre todo en pacientes con IMC elevado. Sin embargo, no se cuenta con suficiente evidencia para la mejoría de resultados clínicos en ciclos menstruales regulares, adolescentes e infertilidad^{41,42}.
- A pesar de su amplio uso, los eventos adversos gastrointestinales son frecuentes y a menudo motivo de abandono⁴¹⁻⁴⁶.

Las dosis sugeridas son 1,500 a 1,700 mg/día, dosis máxima de 2,500 mg en adultos y 2,000 mg en adolescentes^{47,48}. Se recomienda inicio con dosis bajas, con incrementos graduales de 500 mg cada 1-2 semanas de acuerdo con la tolerancia hasta alcanzar las metas terapéuticas. Las formulaciones de acción prolongada pueden utilizarse para disminuir los efectos adversos y mejorar la adherencia⁵.

Su uso es seguro a largo plazo, sin embargo se ha asociado con disminución de los niveles de vitamina B12 en situaciones de riesgo: diabetes, posterior a cirugía bariátrica, anemia perniciosa y dieta vegana⁴⁸.

COMBINACIONES

Algunas poblaciones con mayor riesgo metabólico como aquellas con un IMC > 30, factores de riesgo para diabetes, intolerancia a la glucosa o grupos con

alto riesgo étnico, se verán beneficiadas de su uso en conjunto con anticonceptivos orales combinados⁵.

Su prescripción en conjunto con MI ha demostrado una respuesta terapéutica eficaz que permite reducir las dosis de MET, con efecto positivo en la ciclicidad menstrual⁴⁹. En un ensayo clínico aleatorizado se demostró que la combinación tenía superioridad con respecto a la monoterapia con MET en cuanto ciclicidad menstrual y calidad de vida⁵⁰.

MIOINOSITOL

Actualmente existe evidencia sobre el papel de los inositolos en el tratamiento de la RI asociada al SOP⁵¹⁻⁵⁵. El MI activa las vías de señalización de la insulina, facilitando la unión insulina-proteína G para crear un receptor acoplado. Esto actúa como segundo mensajero, permitiendo la activación de la glucógeno sintasa, tanto directa como indirectamente a través de la fosfatidilinositol 3-cinasa⁵³. Asimismo, el MI controla el metabolismo oxidativo de la glucosa oxidativo de la glucosa al activar la enzima piruvato deshidrogenasa en la mitocondria⁵³.

En las mujeres sin deseo reproductivo, la suplementación con MI ha demostrado beneficios, incluyendo el aumento de la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa, mejoría en la función ovárica, disminución de las medidas antropométricas, así como disminución de la testosterona total y libre, triglicéridos, colesterol total y una ligera reducción en la tensión arterial⁵⁵. Estos efectos mejoran las manifestaciones clínicas del hiperandrogenismo⁵¹⁻⁵⁵.

La disminución del contenido intracelular de MI se vincula con la RI y el desequilibrio de inositolos empeora con el aumento de la RI⁵³⁻⁵⁵. Los inositolos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de SOP con RI, mejorando la función ovulatoria, la calidad ovo-citaria y la ciclicidad menstrual^{54,55}. Varios estudios respaldan que en pacientes con SOP y RI, el uso de MI, d-chiro-inositol (DCI) o la combinación de ambos (40:1) puede mejorar la RI, los niveles séricos de andrógenos y el hiperandrogenismo, así como la antropometría de las usuarias⁵⁴.

La suplementación con MI mejora la captación de glucosa y optimiza la vía de señalización de la FSH, mientras que su isómero DCI controla la síntesis de glucógeno y andrógenos mediada por insulina⁵⁶. El MI desempeña un papel crucial en el ovocito, como lo indica su alta presencia en el líquido folicular (99%)⁵⁶.

El panel de expertos recomienda la suplementación con MI en pacientes con SOP y RI para reducir el

HOMA-IR, disminuir las concentraciones de triglicéridos y aumentar el colesterol vinculado a las lipoproteínas de alta densidad, reducir las concentraciones de andrógenos e incrementar la SHBG circulante sin los efectos adversos asociados a otros sensibilizadores a la insulina.

La dosis segura y efectiva de MI se ha establecido a lo largo de diversos estudios clínicos⁵⁴⁻⁵⁷. Existen dos presentaciones farmacéuticas respaldadas por sólida evidencia, que establecen la dosis de 2 g de MI en polvo y 600 mg de MI en cápsula de gelatina blanda administradas cada 12 horas, media hora antes de los alimentos. La bioequivalencia de ambas presentaciones y su biodisponibilidad se ha demostrado en estudios de farmacocinética, con mayor biodisponibilidad de MI con la forma farmacéutica de cápsula de gelatina blanda de 600 mg⁵⁸. Esto permite disminuir significativamente la dosis de la presentación en polvo sin comprometer los resultados terapéuticos⁵⁸.

La cápsula de gelatina blanda ofrece ventajas adicionales, como mejorar la capacidad para deglutir el fármaco, enmascarar olores y sabores desagradables, y protege el compuesto encapsulado contra el oxígeno y la luz. Este método de administración es ideal para vehículos no acuosos farmacéuticamente aceptables, mejorando la absorción de manera más rápida y uniforme⁵⁸⁻⁶⁰. Un estudio realizado en población mexicana reportó que 600 mg de MI en cápsula de gelatina blanda es efectiva en mujeres con SOP, presentando mejoría en los parámetros metabólicos y hormonales después de 12 semanas de tratamiento⁵⁹.

Punto clave: se recomienda la suplementación de MI para el tratamiento de la RI, no obstante, las guías internacionales no recomiendan una dosis, las revisiones sistemáticas actuales sugieren 4 g al día en polvo o 1,200 mg en cápsulas en gelatina blanda dividido en dos dosis al día en mujeres adultas o adolescentes con SOP.

Efectos del MI más alfa-lactoalbúmina

El MI no siempre resulta eficaz en el manejo del SOP, especialmente en condiciones de anovulación. Esta falta de eficacia se relaciona con las respuestas individuales a la misma terapia y algunos autores sugieren que la resistencia a la ovulación podría ser atribuible a una absorción insuficiente de MI en este grupo de pacientes⁶⁰.

La absorción intestinal del MI se ve afectada por varios factores, como la disbiosis, obesidad, diabetes mellitus, hiperandrogenismo, enfermedades intestinales y una dieta alta en carbohidratos, entre otros⁵⁸. La

alfa-lactoalbúmina (α -LA), una proteína del suero de la leche compuesta por 123 aminoácidos, es un excelente transportador de iones (Ca, Fe) y vitamina D⁵⁸. Esta proteína exhibe actividades enzimáticas, aumenta la absorción de los nutrientes, estimula el crecimiento celular y modula el sistema inmunitario: en presencia de α -LA se incrementa la absorción intestinal de MI al disminuir la resistencia eléctrica transepitelial, abriendo las uniones estrechas celulares y facilitando el transporte pasivo de MI⁵⁸.

Un estudio realizado en mujeres italianas y mexicanas demostró que la combinación de MI y α -LA aumentó la absorción intestinal de MI, reduciendo la inflamación crónica asociada con el SOP⁵⁹. Esta combinación condujo a mejoras significativas en los parámetros metabólicos, disminuyendo la glucosa y el índice HOMA-IR después de tres y seis meses del tratamiento, con efectos que perduraron al finalizar este⁵⁹. En cuanto a los parámetros hormonales, la LH y la FSH mostraron concentraciones normales, mientras que la testosterona total, la testosterona libre y la androstenediona experimentaron reducciones significativas. Las concentraciones de progesterona lútea aumentaron de forma significativa a los tres meses de tratamiento y se mantuvieron a los seis meses⁵⁹.

El panel de expertos concluyó que la combinación de MI y α -LA mejoran de manera eficiente los parámetros bioquímicos y clínicos en pacientes con SOP, caracterizados por un perfil metabólico diferente, a pesar de que las mujeres mexicanas presentan un mayor IMC y una RI más grave en comparación con las pacientes italianas.

Agonistas del receptor GLP-1

Son una alternativa para el tratamiento del SOP con RI. Entre los más utilizados son exenatida y liraglutida, ambos pueden reducir el IMC y potencialmente mejorar la ciclicidad menstrual^{61,62}. Sin embargo su impacto en la reducción de niveles de andrógenos es discreto y no se ha demostrado que tengan efecto sobre el perfil lipídico o la presión arterial.

Estos agonistas del receptor GLP-1 generalmente presentan pocos efectos adversos, aunque en algunos casos pueden provocar náuseas, vómitos y distensión abdominal⁶¹.

Parte 4. Comorbilidades

El objetivo principal de un diagnóstico oportuno y una terapia individual adecuada en mujeres con RI es

prevenir complicaciones como obesidad, síndrome metabólico, diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad de hígado graso no alcohólico, ECV y RI leve hasta aquellos con eventos cardiovasculares y alto riesgo de morbimortalidad⁶³.

Se recomienda hacer la búsqueda específica de las comorbilidades más comunes asociadas a RI, como se muestra en la **tabla 3**, dado que son las mujeres con mayor riesgo de complicaciones cardiometaobóticas a largo plazo^{5,35}.

Discusión y recomendaciones

El consenso de expertos sobre el SOP y la RI tiene importantes implicaciones prácticas que afectarán a la práctica médica y al contexto de la salud de las mujeres. A continuación se destacan algunas de las principales implicaciones prácticas derivadas de este consenso:

- La actualización de los criterios de Rotterdam en 2023 para el diagnóstico de SOP que incluyen: oligo-ovulación o anovulación, hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y morfología poliquística del ovario mediante ultrasonido endovaginal solo en casos en los que no se cumplan los dos criterios clínicos. Reconocen la importancia de abordar la RI, una condición presente en una gran proporción de mujeres con SOP.
- En la población mexicana se calcula que el 80% de las pacientes con SOP y obesidad tiene RI. Por lo que se destaca la importancia de validar métodos de diagnóstico específicos para la población mexicana, como el índice de HOMA-IR > 2.5 y el TgyGlu > 8.6.
- Para el diagnóstico de SOP en adolescentes se requiere la presencia de oligomenorrea o irregularidades menstruales más hiperandrogenismo clínico o bioquímico, el ultrasonido pélvico se desaconseja como criterio diagnóstico. Las adolescentes con solo un criterio se consideran en «riesgo de SOP» y deberán ser reevaluados posteriormente.
- Como primera línea de tratamiento se recomienda un tratamiento integral que incluya cambios en el estilo de vida, especialmente para alcanzar un peso saludable o al menos perder el 7% del peso inicial y abordar trastornos sistémicos. Las modificaciones en la dieta, el ejercicio regular y la atención a la salud mental son recomendaciones clave para mejorar los parámetros endocrinos y metabólicos.
- El consenso destaca el papel de sensibilizadores de insulina como la MET y el MI en el tratamiento del SOP y la RI. En cuanto a la MET, las dosis sugeridas son 1,500 a 1,700 mg/día dosis máxima de 2,500 mg en adultos y 2,000 mg en adolescentes. Para MI 4 g

Tabla 3. Evaluación y manejo de comorbilidades más frecuentes en el síndrome de ovario poliquístico

Anormalidad metabólica	Implicaciones en la salud	Tamizaje	Manejo
Alteraciones en la glucosa	Diabetes tipo 2 Riesgo para enfermedad cardiovascular Riesgo para hiperplasia endometrial	CTOG HbA1c Niveles de insulina en ayuno o en CTGO	Control de peso Ejercicio y cambios en hábitos alimenticios Sensibilizadores de insulina Incretinas
Anormalidades de lípidos	Riesgo de enfermedad cardiovascular Riesgo de accidente cerebrovascular	Perfil de lípidos en ayuno	Control de peso Ejercicio y cambios en hábitos alimenticios Hipolipemiantes Aspirina a dosis bajas
Inflamación	Riesgo para enfermedad cardiovascular	Proteína C reactiva	
Síndrome metabólico	Aumento importante en el riesgo de enfermedad cardiovascular, aumento en la mortalidad, y riesgo de cáncer	Perfil de lípidos en ayuno Glucosa en ayuno Medición de la presión arterial Perímetro de cintura	Cambios en el estilo de vida, control de peso, antihipertensivos, hipolipemiantes e hipoglucemiantes

CTOG: curva de tolerancia oral a la glucosa; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

en polvo o 1,200 mg en cápsulas. La combinación de MET con MI ha mostrado mejorar la eficacia terapéutica y reducir efectos adversos. Estrategias como el uso de α -LA para mejorar la absorción del MI y evitar las resistencias.

- Es de especial importancia el diagnóstico oportuno y el tratamiento adecuado para prevenir complicaciones a largo plazo, como obesidad, diabetes tipo 2, ECV y otras comorbilidades asociadas con la RI.
- En la RI cobra especial importancia tener un diagnóstico oportuno en todas las pacientes con diagnóstico o sospecha de SOP, para un tratamiento adecuado que pueda prevenir las complicaciones metabólicas asociadas al SOP.
- El SOP es una patología que debe de ser tratada por un grupo multidisciplinario que incluya ginecólogos, endocrinólogos, nutriólogos y psicólogos para permitir un tratamiento integral.

Conclusiones

- El SOP es la patología endocrina más frecuente en la edad reproductiva.
- Los criterios de la guía internacional basada en evidencia 2023 deben utilizarse para el diagnóstico de SOP.
- La RI afecta a un 70-80% de las mujeres con SOP.
- El manejo de RI debe incluir cambios en el estilo de vida, sensibilizadores de la insulina (MET, MI y d-quiro-inositol) y análogos del GLP-1.

Financiamiento

Las dos reuniones para llegar al consenso fueron financiadas por Exeltis Pharma México S.A. de C.V.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que han sido conferencistas para Exeltis Pharma México S.A. de C.V., así como no recibir honorarios por participar en este consenso y que Exeltis Pharma México S.A. de C.V. no participó en la elaboración y contenido del mismo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes. Además, los autores han reconocido y seguido las recomendaciones según las guías SAGER dependiendo del tipo y naturaleza del estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Uso de inteligencia artificial para generar textos. Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Bibliografía

1. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir CS. The prevalence of polycystic ovary syndrome: a brief systematic review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13:261-71.
2. Liu J, Wu Q, Hao Y, Jiao M, Wang X, Jiang S, et al. Measuring the global disease burden of polycystic ovary syndrome in 194 countries: Global Burden of Disease Study 2017. *Hum Reprod.* 2021;36:1108-19.
3. Salva-Pastor N, López-Sánchez GN, Chávez-Tapia NC, Audifred-Salomón JR, Niebla-Cárdenas D, Topete-Estrada R, et al. Polycystic ovary syndrome with feasible equivalence to overweight as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease development and severity in Mexican population. *Ann Hepatol.* 2020;19:251-7.
4. Meier RK. Polycystic ovary syndrome. *Nurs Clin North Am.* 2018;53:407-20.
5. Teede HJ, Tay CT, Laven J, Dokras A, Moran LJ, and International PCOS Network. Recommendations from the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *Fertil Steril.* 2023;120:767-93.
6. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132:321-36.
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33:1602-18.
8. Abbott DH, Dumescic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14:131-43.
9. Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutiérrez G, Moran C, et al. Association of obesity and overweight with the prevalence of insulin resistance, pre-diabetes and clinical-biochemical characteristics among infertile Mexican women with polycystic ovary syndrome: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6:e012107.
10. Purwar A, Nagpure S. Insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *Cureus.* 2022;14:e30351.
11. Schünemann HJ, Zhang Y, Oxman AD; Expert Evidence in Guidelines Group. Distinguishing opinion from evidence in guidelines. *BMJ.* 2019;366:i4606.
12. Pollak F, Araya V, Lanas A, Sapunar J, Arrese M, Aylwin CG, et al. II Consenso de la Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes sobre resistencia a la insulina. *Rev Med Chile.* 2015;143:637-50.
13. Andrade MI, Oliveira JS, Leal VS, Lima NM, Costa EC, Aquino NB, et al. Identification of cutoff points for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance index in adolescents: systematic review. *Rev Paul Pediatr.* 2016;34:234-42.
14. Reyes-Muñoz E, Martínez-Herrera EM, Ortega-González C, Arce-Sánchez L, Ávila-Carrasco A, Zamora-Escudero R. Valores de referencia de HOMA-IR y QUICKI durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Ginecol Obstet Mex.* 2017;85:306-13.
15. Sharma VR, Matta ST, Haymond MW, Chung ST. Measuring insulin resistance in humans. *Horm Res Paediatr.* 2020;93:577-88.
16. Freeman AM, Acevedo LA, Pennings N. Insulin resistance [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939616>
17. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7:216.
18. Borai A, Livingstone C, Shafi S, Zarif H, Ferns G. Insulin sensitivity (Si) assessment in lean and overweight subjects using two different protocols and updated software. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010;70:98-103.
19. Golacki J, Matuszek M, Matyjaszek-Matuszek B. Link between insulin resistance and obesity-from diagnosis to treatment. *Diagnostics (Basel).* 2022;12:1681.
20. Aradillas-García C, Rodríguez-Morán M, Garay-Sevilla ME, Malacara JM, Rascon-Pacheco RA, Guerrero-Romero F. Distribution of the homeostasis model assessment of insulin resistance in Mexican children and adolescents. *Eur J Endocrinol.* 2012;166:301-6.
21. Park SY, Gautier JF, Chon S. Assessment of insulin secretion and insulin resistance in human. *Diabetes Metab J.* 2021;45:641-54.
22. Almeda-Valdés P, Bello-Chavolla OY, Caballeros-Barragán CR, Gómez-Velasco DV, Viveros-Ruiz T, Vargas-Vázquez A, et al. Índices para la evaluación de la resistencia a la insulina en individuos mexicanos sin diabetes. *Gac Med Mex.* 2018;154(Suppl 2):S50-S55.
23. Unger G, Benozzi SF, Perruzza F, Pennacchietti GL. Triglycerides and glucose index: a useful indicator of insulin resistance. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:533-40.
24. Tahapary DL, Pratisthita LB, Fitri NA, Marcella C, Wafa S, Kurniawan F, et al. Challenges in the diagnosis of insulin resistance: Focusing on the role of HOMA-IR and Tryglyceride/glucose index. *Diabetes Metab Syndr.* 2022;16:102581.
25. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and androgen excess and PCOs society disease state clinical review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome - part 2. *Endocr Pract.* 2015;21(12):1415-26.
26. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467-520.
27. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res.* 2023;16:9.
28. Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, et al. Polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of pathogenesis, management, and drug repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022;23:583.
29. Trent M, Gordon CM. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatrics.* 2020;145(Suppl 2):S210-S218.
30. Villa P, Rossodivita A, Sagnella F, Moruzzi MC, Mariano N, Lassandro AP, et al. Ovarian volume and gluco-insulinaemic markers in the diagnosis of PCOS during adolescence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78:285-90.
31. Rivera Dommarco JA, Colchero MA, Fuentes ML. La obesidad en México. Estado de la política pública y recomendaciones para su prevención y control. Cuernavaca: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018.
32. Ball GDC, Huang TT-K, Gower BA, Cruz ML, Shaibi GG, Weigensberg MJ, et al. Longitudinal changes in insulin sensitivity, insulin secretion, and β-cell function during puberty. *J Pediatr.* 2006;148(1):16-22.
33. Bellver J, Rodríguez-Taberner L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35:25-39.
34. Weihe P, Weihrauch-Blüher S. Metabolic syndrome in children and adolescents: Diagnostic criteria, therapeutic options and perspectives. *Curr Obes Rep.* 2019;8:472-9.
35. Stener-Victorin E, Teede H, Norman RJ, Legro R, Goodarzi MO, Dokras A, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10:27.
36. Panidis D, Tziomalos K, Papadakis E, Vosnakis C, Chatzis P, Katsikis I. Lifestyle intervention and anti-obesity therapies in the polycystic ovary syndrome: impact on metabolism and fertility. *Endocrine.* 2013;44:583-90.
37. Nasiri-Amiri F, Faramarzi M, Omidvar S, Alizadeh-Navaei R. Depression and anxiety in adolescents and young women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Int J Adolesc Med Health.* 2023;35:233-42.
38. Wang Y, Ni Z, Li K. The prevalence of anxiety and depression of different severity in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37:1072-8.
39. de Lima Nunes R, Dos Santos IK, Cobucci RN, Pichini GS, Soares GM, de Oliveira Maranhão TM, et al. Lifestyle interventions and quality of life for women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis protocol. *Medicine (Baltimore).* 2019;98:e18323.
40. Lim SS, Hutchison SK, van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;3:CD007506.
41. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):9.
42. Zhao H, Xing C, Zhang J, He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health.* 2021;18:171.
43. Pau CT, Keefe C, Duran J, Welt CK. Metformin improves glucose effectiveness, not insulin sensitivity: Predicting treatment response in women with polycystic ovary syndrome in an open-label, interventional study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(5):1870-8.
44. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V. Metformin and insulin resistance: A review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci.* 2022;23:1264.
45. Abdalla MA, Deshmukh H, Atkin S, Sathyapalan T. A review of therapeutic options for managing the metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820938305.
46. Reyes-Muñoz E, Sathyapalan T, Rossetti P, Shah M, Long M, Buscema M, et al. Polycystic ovary syndrome: implication for drug metabolism on assisted reproductive techniques-A literature review. *Adv Ther.* 2018;35:1805-15.
47. LE TN, Wickham EP Rd, Nestler JE. Insulin sensitizers in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Minerva Pediatr.* 2017;69:434-43.
48. Rashid R, Mir SA, Kareem O, Ali T, Ara R, Malik A, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61:40-50.
49. Nagaria T, Mohapatra A, Jaiswal J. Effect of myoinositol and metformin in combination on clinical and hormonal profile in patients of polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2019;8:702.
50. Nazirudeen R, Sridhar S, Priyanka R, Sumathi B, Natarajan V, Subbiah E, et al. A randomized controlled trial comparing myoinositol with metformin versus metformin monotherapy in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023;99:198-205.
51. Vitale SG, Rossetti P, Corrado F, Rapisarda AMC, La Vignera S, Condorelli RA, et al. How to achieve high-quality oocytes? The key role of myo-inositol and melatonin. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:4987436.

52. Mendoza N, Pérez L, Simoncini T, Genazzani A. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod Biomed Online.* 2017;35:529-35.
53. Laganà AS, Garzon S, Casarin J, Franchi M, Ghezzi F. Inositol in polycystic ovary syndrome: Restoring fertility through a pathophysiology-based approach. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29:768-80.
54. Monastrá G, Unfer V, Harrath AH, Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33:1-9.
55. Kamenov Z, Gateva A. Inositol in PCOS. *Molecules.* 2020;25:5566.
56. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9:267-71.
57. Aguilar ME, Treviño JD. Efecto y tolerancia gastrointestinal de mioinositol vs metformina en el control metabólico y hormonal de pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex.* 2021;89:222-31.
58. Monastrá G, Sambuy Y, Ferruzza S, Ferrari D, Ranaldi G. Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro. *Curr Drug Deliv.* 2018;15:1305-11.
59. Hernandez-Marin I, Picconi O, Laganà AS, Costabile L, Unfer V. A multicenter clinical study with myo-inositol and alpha-lactalbumin in Mexican and Italian PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021; 25:3316-24.
60. Montanino Oliva M, Buonomo G, Calcagno M, Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol resistant PCOS women. *J Ovarian Res.* 2018;11(1).
61. Siamashvili M, Davis SN. Update on the effects of GLP-1 receptor agonists for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2021;14(9):1081-9.
62. Lamos EM, Malek R, Davis SN. GLP-1 receptor agonists in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10:401-8.
63. Gluvic Z, Zaric B, Resanovic I, Obradovic M, Mitrovic A, Radak D, et al. Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;15:30-9.