

RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

INSULIN RESISTANCE IN WOMEN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

Joselyn Gabriela Navarrete Telenchana ^{1*}

¹ Estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7096-8864>. Correo: jnavarrete1762@uta.edu.ec

Álvaro Paul Moina Veloz ²

² Md. Path. Docente de la Carrera de Laboratorio Clínico. Facultad Ciencias de la Salud, Universidad Técnica de Ambato. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8050-8562>. Correo: ap.moina@uta.edu.ec

* Autor para correspondencia: jnavarrete1762@uta.edu.ec

Resumen

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es una afección hormonal común que afecta a mujeres y niñas en edad reproductiva. Se caracteriza por una disfunción ovárica, hiperandrogenismo y la presencia de ovarios poliquísticos. Esta condición puede causar infertilidad anovulatoria y otros síntomas como acné, aumento de peso y problemas de salud a largo plazo como diabetes y enfermedades cardiovasculares. Se definió como objetivo de la investigación realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica existente sobre la medicina de laboratorio en la resistencia a la insulina en mujeres con SOP. El presente estudio es una revisión bibliográfica, el diseño de investigación es descriptiva cuyo nivel de investigación es descriptivo debido a que explica fenómenos clínicos en una circunstancia temporal y geográfica analizando características tales como los antecedentes, la etiología, las manifestaciones clínicas, la relación de la resistencia a la insulina con el SOP, y el análisis de exámenes de laboratorio relacionado a la resistencia a la insulina y el SOP. La revisión permitió identificar que la resistencia a la insulina es una característica común de las mujeres con SOP, aunque no es universal, es necesario realizar un análisis incluyendo exámenes de laboratorio con Insulina sérica e índice HOMA.

Palabras clave: síndrome de ovarios; resistencia a la insulina; andrógenos

Abstract

Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) is a common hormonal condition that affects women and girls of reproductive age. It is characterized by ovarian dysfunction, hyperandrogenism, and the presence of polycystic ovaries. This condition can cause anovulatory infertility and other symptoms such as acne, weight gain, and long-term health problems such as diabetes and cardiovascular disease. The objective of the research was to carry out an exhaustive review of the existing scientific literature on laboratory medicine in insulin resistance in women with PCOS. The present study is a bibliographic review, the research design is descriptive whose level of research is descriptive because it explains clinical phenomena in a temporal and geographical circumstance, analyzing characteristics such as background, etiology, clinical manifestations, the relationship of the insulin resistance with PCOS, and analysis of laboratory tests related to insulin resistance and PCOS. The review made it possible to identify that insulin resistance is a common characteristic of women with PCOS, although it is not universal, it is necessary to carry out an analysis including laboratory tests with serum insulin and HOMA index.

Keywords: *ovarian syndrome; insulin resistance; androgens*

Fecha de recibido: 28/05/2023

Fecha de aceptado: 07/07/2023

Fecha de publicado: 11/07/2023

Introducción

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) según la Organización Mundial de la Salud es una de las causas más comunes de infertilidad anovulatoria e hipogonadismo eugonadotrófico (Obed et al., 2015). Es una patología donde influyen múltiples factores ambientales para su presentación, en caso de no ser tratada puede desencadenar distintos tipos de entidades nosológicas relacionadas (Gutiérrez & Santizo, 2022). Este síndrome afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva contando con una prevalencia a nivel mundial de 6 – 21% (Wang, 2019). Sin embargo, Chú A. et al, en su libro “Enfermedades metabólicas: punto de vista desde diversas especialidades médicas” reportan una prevalencia de 3 – 18% (Wong et al., 2022). En Ecuador tiene una prevalencia de 6,5 – 8% de acuerdo a (Cordero et al., 2018). Asimismo manifiesta que en la ciudad de Guayaquil tiene una prevalencia 12,5% y Cuenca 5,1%.

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una entidad nosológica que generalmente se manifiesta con cuadros de: Anovulación, Hiperandrogenismo e hiperinsulinemia. Dentro de estas alteraciones clínicas la Hiperinsulinemia esta se caracteriza por presentar Resistencia a la Insulina (RI), lo que provoca que a nivel celular los niveles de glucosa disminuyan, produciendo alteraciones en el metabolismo glucídico, lipídico y proteico. Es así que debido a esta (RI) el páncreas aumenta la secreción de la insulina a nivel plasmático creando un estado de hiperinsulinismo compensatorio (Pollak, 2016).

Por el impacto clínico que constituye esta patología se desarrollaron algunos criterios diagnósticos en el consenso patrocinado por ESHRE/ASRM de Rotterdam en el año 2003 (ESHRE & Group, 2004). Estos criterios desde entonces han mantenido su utilidad clínica para el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico hasta la actualidad, dentro de los cuales se abordaron parámetros tales como: Hiperandrogenismo, Oligomenorrea y Ovarios poliquístico en ecografía (Silva & Lilue de Sáez, 2007).

Dentro del proceso de apoyo diagnóstico de (SOP) se tomaron en cuenta parámetros clínicos, bioquímicos y ultrasonografías. Específicamente en el análisis Bioquímico se conoce que las mujeres que padecen SOP evidencian analíticamente anomalías metabólicas tales como: resistencia a la insulina y dislipidemia, en tal virtud es recomendable realizarse análisis periódicos de glucosa, insulina y perfil lipídico en plasma (Dra et al., 2013). El principio de medición más recomendado para determinar los niveles séricos de insulina es la electroquimioluminiscencia (Matamoros et al., 2002).

La importancia de la presente revisión bibliográfica es analizar los nuevos enfoques acerca de la relación entre el SOP y la resistencia a la Insulina misma que influye a nivel de ovarios afectando su maduración y produciendo una gran cantidad de andrógenos por consiguiente se obtiene una anovulación (Villanea, 2018).

Materiales y métodos

El presente estudio es una revisión bibliográfica, el diseño de investigación es descriptiva cuyo nivel de investigación de descriptivo debido a que explica fenómenos clínicos en una circunstancia temporal y geográfica, analizando características tales como la antecedentes, etiología, manifestaciones clínicas, relación de la resistencia a la insulina con el Síndrome de Ovario Poliquístico y análisis de exámenes de laboratorio relacionado a RI y SOP.

En cuanto a los criterios de selección se analizaron Artículos científicos en español e inglés, debido a que de esta manera aseguramos un mayor rango de bibliográficas para su análisis ya que el inglés es el idioma más usado para la publicación y divulgación científica, los Artículos incluidos en el proceso de análisis bibliográfico fueron: Artículos Originales, Revisiones Sistemáticas, Artículos de revisión y Estudios de caso, los mismos abarcaron una temporalidad de los últimos 5 años de publicación es decir desde 2017 - 2023, ya que garantizamos recopilar información actualizada acerca del tema de investigación, adicionalmente se incluyeron fuentes primarias de gran importancia debido a la relevancia de la información requerida.

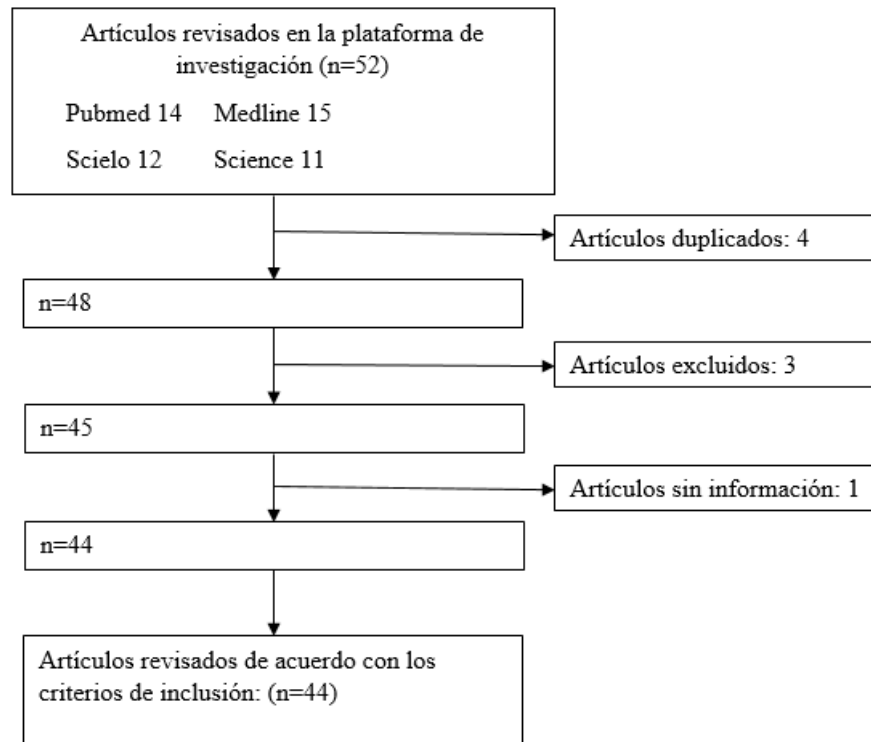


Figura 1. Diagrama de Flujo de PRISMA del protocolo de revisión ejecutado.

Resultados y discusión

Antecedentes del objeto de estudio

En Italia año 1721 el científico Valtisneri fue el primero que encontró a una mujer infértil, obesa y con una morfología de ovarios grandes blancos y brillantes (Szydlarska et al., 2017) . En 1935 Irving Stein y Michael Leventhal presentaron un grupo de 7 mujeres con características similares por lo que publicaron una serie clínica relacionada donde ya constataba la amenorrea ovarios de gran volumen con quistes foliculares junto con una anomalía menstrual acompañado de infertilidad y obesidad (Stein & Leventhal, 1935).

Bulius y Kretschmar describieron por primera vez la hipertecosis mismo que presenta células de la teca luteinizadas dentro del estroma ovárico (Roca, 2018). Fogue y Massabuau plantearon 3 viables de mecanismos: inflamación, congestión y distrofia (Azziz, 2007). El aumento de la hormona Luteinizante (LH) junto con la testosterona se consideró importante para el diagnóstico de SOP (Rebar et al., 1976).

En 1961 se midió el nivel de testosterona en plasma se demostró un aumento de andrógenos en mujeres con SOP (Szydlarska et al., 2017). En el estudio de “Niveles séricos de hormona luteinizante bioactiva e inmunorreactiva y hormona estimulante del folículo en mujeres con anomalías del ciclo, con o sin enfermedad de ovario poliquístico” se utilizó 35 mujeres, 11 con SOP y 24 sin SOP, por la limitación de análisis para

medir niveles de hormonas andrógenos totales, gran parte de las mujeres cumplieron con criterios de SOP pero sin la confirmación de trastornos hormonales en el laboratorio (Fauser et al., 1991).

El examen por medio de ultrasonido del sistema reproductivo fue un gran avance para la práctica clínica, su uso era simple y de gran precisión para la evaluación del estroma y folículos ováricos (Swanson et al., 1981). En 1981 Swanson por medio del ultrasonido describe por primera vez los ovarios poliquístico (Fernández-Morales, 2005). En 1986 Adams logra sintetizar la evolución ultrasonografía por el cual establece criterios para el diagnóstico de SOP el cual consiste: medir folículos de 2-8 mm, más de 10 folículos de disposición periférica e hiperplasia estromal (Guzmán, 2022).

En la década de 1990 tras tratar de integrar las diferentes manifestaciones clínicas se realizó el consenso patrocinado por National Institutes of Health (NIH) donde se establecieron los diferentes criterios: anovulación crónica y signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo, por tanto el SOP se definió como una anovulación hiperandrogénica inexplicable (21). El SOP considerado un diagnóstico de exclusión y desde otros puntos de vista fue necesario modificar su definición por lo cual en el año 2003 en el consenso patrocinado por ESHRE/ASRM de Rotterdam se establecieron otros criterios de diagnóstico que hasta la actualidad siguen vigentes: Hiperandrogenismo, Oligomenorrea y Ovarios poliquístico en ecografía (ESHRE & Group, 2004).

Ortiz J. en su estudio “Prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que acudieron al hospital general docente de calderón de julio 2015 a enero 2018” enfocado en determinar la prevalencia de la obesidad y diabetes Mellitus tipo II en mujeres con SOP con metodología observacional y descriptivo obtuvo una población de 134 féminas donde 32.09% de la población presento pre-obesidad, en exámenes bioquímicos representan 30.60% (N=41) colesterol alto, el 57.46% (N=77) triglicéridos altos y el 18.66% (N=25) presentan diabetes (Ortiz Chipre, 2018).

Gaete., et al, en su investigación “Características del síndrome de ovario poliquístico en pacientes atendidas en el Centro de Atención Ambulatoria de Cuenca CAA 302 (IESS). Enero 2014 – Diciembre 2015” orientado en Determinar las características del síndrome de ovario poliquístico en pacientes atendidas en el Centro de Atención Ambulatoria de Cuenca IESS con metodología descriptiva se obtuvo féminas con: 31,4% amenorrea, 24,42% dismenorrea, 20,93% oligomenorrea. El 40,31% que se realizó pruebas de laboratorio tuvo resultados sugerentes de SOP. El 75,19% que se realizó ecografía tuvo morfología sugerente (Cordero et al., 2018).

Alejandro D. en su estudio “Poliquistosis ovárica en pacientes que acuden a consulta externa de ginecología en el hospital Manuel Ignacio Monteros Valdivieso – Loja” enfocado en determinar la prevalencia de poliquistosis ovárica con método descriptivo- transversal busca la prevalencia de mujeres que acuden a consulta externa de ginecología en el IESS de la ciudad de Loja el cual de 2152 pacientes 42 mujeres fueron diagnosticadas con SOP y el grupo etario más afectado fueron féminas entre 15 y 25 años, la gran parte de los pacientes presentaron sobrepeso con un 45.83%, diabetes 16,67%, problemas de infertilidad y aborto 65.22% (Reyes et al., 2022).

Los tres estudios mencionados anteriormente se enfocan en el SOP y sus implicaciones en la salud de las mujeres El estudio de Ortiz J. se enfoca en la relación entre SOP, obesidad y diabetes mellitus tipo II, encontrando que una proporción significativa de mujeres con SOP presentan pre-obesidad y problemas de

salud asociados. El estudio de Gaete et al. Se enfoca en las características clínicas del SOP, encontrando que una gran proporción de mujeres presentan problemas menstruales y morfología sugerente de SOP en la ecografía. Por último, el estudio de Alejandro D. se enfoca en la prevalencia de SOP en mujeres que acuden a consulta ginecológica, encontrando que la mayoría de los pacientes presentan sobrepeso, problemas de infertilidad y aborto.

Síndrome de Ovario Poli quístico

Los presentes conceptos tienen la finalidad de ayudar a comprender y enfatizar más el artículo mismo que nos habla del SOP el cual algunas organizaciones como NIH, ESHRE dan su punto de vista ante este síndrome el cual se sabe que es un trastorno hormonal y que afecta a las mujeres en edad reproductiva además puede causar problemas de fertilidad, acné, aumento de peso y cambios en el estado de ánimo.

National Institute of Health menciona que “El síndrome de ovarios poliquístico es un conjunto de síntomas relacionado con un desequilibrio hormonal que puede afectar a mujeres y niñas en edad reproductiva.”(Carmona-Ruiz et al., 2015).

Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE) y la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) Definió que “Es un síndrome de disfunción ovárica junto con las características cardinales de hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico” (ESHRE & Group, 2004).

Mocada S., et al, comenta que “El síndrome de ovario poliquístico es una endocrinopatía frecuente en la mujer en edad fértil, causado por exceso de andrógenos y es causa de infertilidad anovulatoria” (Moncada et al., 2018).

Por los distintos conceptos antes mencionados se puede argumentar que el SOP el síndrome de ovarios poliquísticos es una afección hormonal común que afecta a mujeres y niñas en edad reproductiva. Se caracteriza por una disfunción ovárica, hiperandrogenismo y la presencia de ovarios poliquísticos. Esta condición puede causar infertilidad anovulatoria y otros síntomas como acné, aumento de peso y problemas de salud a largo plazo como diabetes y enfermedades cardiovasculares. Es importante que las mujeres con este síndrome reciban un diagnóstico y tratamiento adecuado para controlar sus síntomas y prevenir complicaciones futuras.

Etiología

En relación al SOP es una enfermedad muy compleja y heterogénea, muy influenciada por factores genéticos y ambientales. Los factores ambientales pueden desempeñar un papel temprano en el desarrollo humano, ayudando a traducir la predisposición genética en manifestaciones fenotípicas del síndrome de ovario poliquístico, lo que lleva a una variedad de manifestaciones clínicas y complicaciones a lo largo de la vida de una mujer (Ablan Candia, 2016).

Factores Genéticos: Las evidencias señalan a mujeres con SOP o sus características entre los familiares de primer grado sugieren que las influencias genéticas son el escenario más probable (De Leo et al., 2016), algunos autores dicen que al igual que otras enfermedades de carácter metabólico de etiología multifactorial puede existir una predisposición poligénica por la etnia y geografía (Roberto, 2018).

Factores ambientales: Como se mencionó anteriormente, los factores ambientales juegan un papel en la mejora de la síntesis de andrógenos y la capacidad de secreción en estos pacientes. Otros factores ambientales incluyen:

- **Obesidad:** es uno de los factores más destacados, la mayoría de mujeres que padece SOP sufren de obesidad misma que ayuda a la manifestación clínica de insulinoresistencia e inflamación crónica (Escobar-Morreale, 2006).
- **Dieta y ejercicio:** se consideran como factores coadyuvantes si se mantiene una buena dieta, caso contrario es un factor de riesgo si en la dieta se incluye carbohidratos y grasas mismas que están asociados al síndrome metabólico y aumento de peso (Roberto, 2018).

Fisiopatología

Dentro del SOP se exhibe una amplia gama de alteraciones endocrino-metabólicas, todas las cuales en conjunto conducen a fisiopatologías mismas que se dividen de acuerdo a las manifestaciones clínicas.

- **Anovulación:** A nivel de las neuronas del Núcleo Arcuato del Hipotálamo, cada 60 a 90 minutos se producen pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la disminución o el aumento excesivo de esos pulsos hace que se produzca una anovulación debido a la mala estimulación de los pulsos en la hipófisis (Monteagudo Peña, 2022).
- **Hiperandrogenismo:** es una condición en la que hay una producción y/o acción excesiva de hormonas androgénicas en mujeres adolescentes y adultas. Esta condición se manifiesta en forma de hirsutismo, acné, alopecia androgénica e irregularidades menstruales, lo que puede dar lugar a un síndrome de ovario poliquístico (SOP) (Salman et al., 2011).
- **Hiperinsulinemia:** la insulina estimula la producción de andrógenos (hormonas masculinas) en los ovarios. Los niveles elevados de andrógenos pueden causar síntomas como acné, crecimiento excesivo de vello y problemas de fertilidad (Angelino de Blanco et al., 2007).

Relación de la resistencia a la Insulina en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico

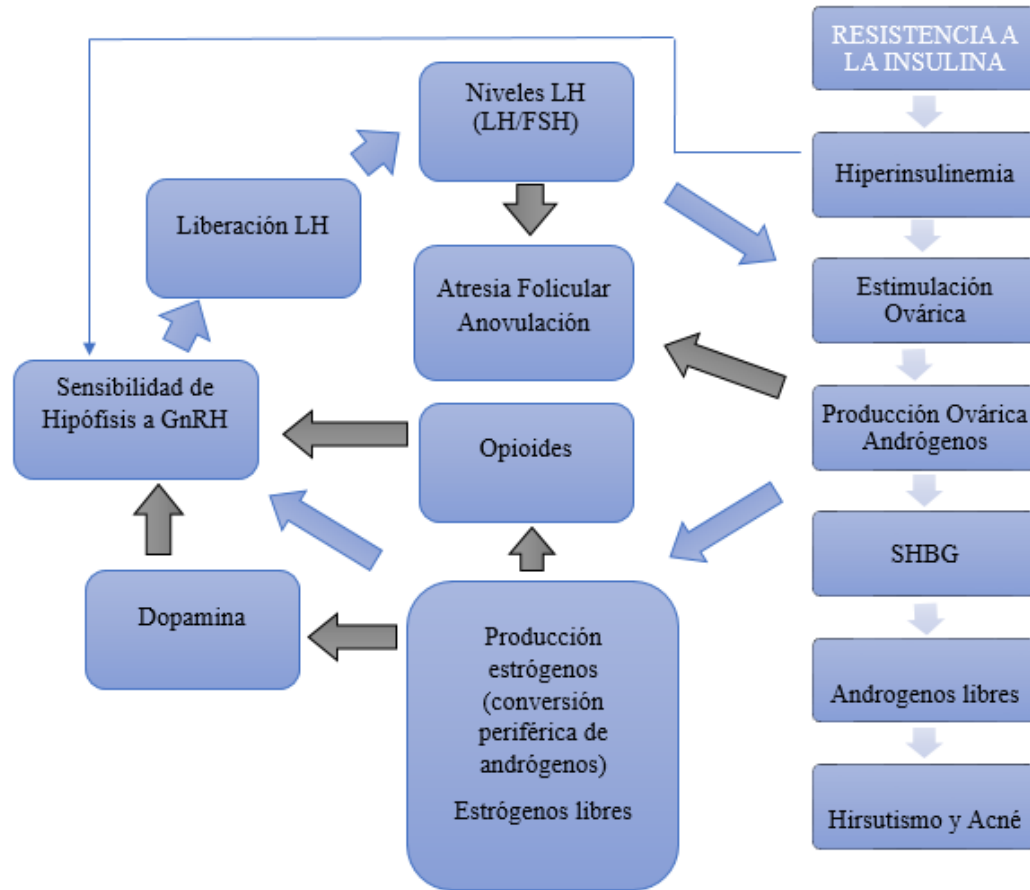


Figura 2. Relación de la resistencia a la Insulina en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico.

En la figura 2 se refleja que la resistencia a la insulina es un factor clave en el desarrollo del síndrome de ovario poliquístico (SOP). La resistencia a la insulina conduce a un aumento en los niveles de insulina en el cuerpo, lo que a su vez estimula la producción ovárica de andrógenos. El aumento de los niveles de andrógenos provoca una menor maduración folicular y una mayor atresia de los folículos, lo que resulta en quistes ováricos y anovulación. Además, la reducción de la síntesis hepática de proteína fijadora de hormonas sexuales (SHBG) aumenta los niveles de andrógenos libres, lo que provoca hirsutismo y acné. El aumento de los niveles de estroma en los tejidos también puede llevar a una disminución en la producción de dopamina y opioides, lo que a su vez aumenta la liberación de la hormona luteinizante (LH). La insulina también puede sensibilizar la hipófisis y estimular la secreción de LH, lo que amplifica la producción ovárica de andrógenos. Todo esto contribuye al hiperandrogenismo característico del SOP y al impedimento del correcto desarrollo folicular y la ovulación.

Diagnóstico de laboratorio

Para realizar esta prueba de insulina en sangre, se requiere que el paciente ayune durante un período de 10 a 12 horas, los niveles de insulina pueden fluctuar después de comer o beber. Si el paciente está tomando suplementos de biotina en dosis altas, debe suspender al menos 24 horas antes del examen (Riobó Serván, 2018)

Tabla 1: Los métodos que se utilizan para analizar insulinemia son:

Electroquimioluminiscencia	Este método es parecido al CLIA, pero en vez de un fotómetro, utiliza un electrodo para medir la cantidad de luz emitida. La cantidad de luz emitida se relaciona con la cantidad de insulina presente en la muestra de suero (Ramírez Benavides & Osorio, 2009)
Quimioluminiscencia	Este método usa anticuerpos que contienen una sustancia química que emite luz al ser expuesta a un reactivo. La cantidad de luz emitida se relaciona con la cantidad de insulina presente en la muestra (Urrios et al., 2021).
ELISA	Este método emplea anticuerpos específicos para identificar y cuantificar la cantidad de insulina en la muestra de suero. Los anticuerpos se adhieren a la insulina y se detectan mediante la adición de un sustrato que produce una señal que puede ser medida (Han et al., 2005).

La variabilidad biológica en los resultados de un examen de insulina en sangre puede variar a la hora de la toma de muestra, aumentando los niveles en la mañana y disminuyendo a lo largo del día, la actividad física y uso de medicamentos

Para calcular la variabilidad biológica en insulina se utiliza el coeficiente de variación dividiendo la desviación estándar de las mediciones por la media de las mediciones y multiplicando por 100 (Ramiro Vásquez & Caballero, 2011).

El valor de referencia de insulina en sangre es: 2.2~25,0 μ IU/m (10).

La curva Circadiana en insulina en sangre va a variar a lo largo del día porque va a depender de la alimentación, medicamentos o ingesta de insulina exógena (Unger et al., 2017).

La insulina en sangre es baja en ayunas y aumenta después de las comidas en personas sanas, mientras que en personas con diabetes los niveles de insulina pueden ser bajos o altos según el tipo de diabetes y el tratamiento utilizado (Grados et al., 2020).

Los niveles anormales de insulina en sangre pueden ser indicativos de diversos trastornos metabólicos, como resistencia a la insulina, diabetes tipo 1 y 2, síndrome metabólico, hipoglucemia y otros trastornos hormonales (Grados et al., 2020).

Pruebas Espejo

Las pruebas espejo del laboratorio que se utilizan para una sospecha diagnóstica son:

- Prueba de tolerancia de glucosa con insulina: La prueba consiste en medir la glucosa en sangre en ayunas, administrar insulina y medir la glucosa en sangre en varios intervalos de tiempo (Maldonado et al., 2021).

- Prueba de tolerancia de insulina: se administra una dosis de insulina y se miden los niveles de glucosa en sangre en varios intervalos de tiempo para determinar cómo el cuerpo responde a la insulina (Carrasco et al., 2013)
- Péptido C: El péptido C es una molécula liberada junto con la insulina en el cuerpo. La prueba de péptido C se utiliza para evaluar la producción de insulina por parte del páncreas (Palomino et al., 2023).

Índice Homa IR Homeostasis Model Assessment

Es una herramienta utilizada para evaluar la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreática. Se calcula Insulinemia ($\mu\text{U/ml}$) x glucemia (mmol/l)/22,5 (Megías et al., 2015).

Valor de referencia

Normal $\leftarrow 2,5 \rightarrow$ Resistencia a la Insulina (Megías et al., 2015)

Conclusiones

La resistencia a la insulina es una característica común de las mujeres con SOP, aunque no es universal. La resistencia a la insulina y el exceso de andrógenos parecen estar relacionados con la causa del SOP, debido a posibles anomalías específicas en estas mujeres que favorecen la evolución de la acción de la insulina y el exceso de andrógenos.

En conclusión el síndrome de ovarios poliquísticos es un trastorno hormonal que afecta a las mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por disfunciones ováricas, hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico. La enfermedad es compleja y heterogénea, influenciada por factores genéticos y ambientales. La obesidad y la dieta son factores que pueden agravar la enfermedad, mientras que el ejercicio y una buena alimentación pueden ayudar a reducir sus síntomas. Es importante que se realicen más investigaciones para entender mejor la etiología de esta enfermedad y poder ofrecer tratamientos más efectivos.

Síndrome de Ovario Poliquístico es una condición endocrino-metabólica que se caracteriza por la presencia de anovulación, hiperandrogenismo e hiperinsulinemia. La resistencia a la insulina es un factor clave en su desarrollo, ya que provoca un aumento en los niveles de insulina y andrógenos, lo que a su vez causa una menor maduración folicular y una mayor atresia de los folículos, resultando en quistes ováricos y anovulación. Además, la reducción de la síntesis hepática de SHBG aumenta los niveles de andrógenos libres, lo que provoca hirsutismo y acné. La insulina también puede sensibilizar la hipófisis y estimular la secreción de LH, lo que amplifica la producción ovárica de andrógenos. Por lo tanto, el tratamiento del SOP debe abordar la resistencia a la insulina para mejorar la regulación hormonal y la ovulación.

El diagnóstico de laboratorio para la medición de la insulina en suero se basa en la toma y procesamiento de muestras que se realiza en tres fases: preanalítica, analítica y postanalítica. La técnica Electroquimioluminiscencia es una herramienta precisa y eficiente para medir la cantidad de insulina en una muestra. Además, el índice HOMA-IR es una herramienta útil para evaluar la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreática. La interpretación de los resultados se basa en los valores de referencia establecidos para cada técnica. En general, estos métodos son esenciales para el diagnóstico y seguimiento de enfermedades relacionadas con la insulina.

Referencias

- Ablan Candia, F. (2016). Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 76, S17-S24. http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0048-77322016000300005&script=sci_abstract&tlng=en
- Angelino de Blanco, M. C., Febres Balestrini, F., Molina Vilchez, R., & Francis Santos, M. L. (2007). Etiopatogenia del síndrome de ovario poliquístico. *Revista venezolana de endocrinología y metabolismo*, 5(3), 9-15. http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S1690-31102007000300004&script=sci_arttext
- Azziz, R. (2007). A brief history of androgen excess. *Androgen Excess Disorders in Women: Polycystic Ovary Syndrome and Other Disorders*, 3-16. https://www.researchgate.net/profile/Kathleen-Hoeger/publication/227002436_Pediatric_Hyperandrogenism_and_the_Polycystic_Ovary_Syndrome_in_Adolescence/links/00b4953429975ae735000000/Pediatric-Hyperandrogenism-and-the-Polycystic-Ovary-Syndrome-in-Adolescence.pdf#page=16
- Carmona-Ruiz, I. O., Saucedo-de la Llata, E., Moraga-Sánchez, M. R., & Romeu-Sarrió, A. (2015). Síndrome de ovario poliquístico: ¿Ha aumentado su prevalencia? *Ginecología y Obstetricia de México*, 83(12), 750-759. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=62029>
- Carrasco, N. F., Galgani, F. J. E., & Reyes, J. M. (2013). Síndrome de resistencia a la insulina. Estudio y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 827-837. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401370230X>
- Cordero, S. P., Torres, Z. K. S., Heredia, F. R. C., Zamora, S. P. O., Guerrero, K. M. C., & Crespo-Azogues, C. (2018). Prevalencia y factores asociados al Ovario Poliquístico en adultas de las parroquias urbanas de la ciudad de Cuenca-Ecuador, 2017. *Archivos venezolanos de farmacología y terapéutica*, 37(3), 184-189. <https://www.redalyc.org/journal/559/55963208003/55963208003.pdf>
- De Leo, V., Musacchio, M., Cappelli, V., Massaro, M., Morgante, G., & Petraglia, F. (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 14(1), 1-17. https://link.springer.com/article/10.1186/s12958-016-0173-x?fbclid=IwAR3u7n94mGc2pK_e5IUwzobgtqEM7XEZvDbVF7S7wDQzqjdoOWDiyFhQsi8
- Dra, P. T. S., Preisler, R. J., & Magendzo, N. A. (2013). Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 818-826. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864013702293>
- Escobar-Morreale, H. (2006). Etiología del síndrome del ovario poliquístico. *Endocrinología y Nutrición*, 53, 7-14. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092206711652>
- ESHRE, T. R., & Group, A.-S. P. C. W. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*, 81(1), 19-25. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001502820302853X>

- Fausser, B. C., Pache, T. D., Lamberts, S. W., Hop, W. C., De Jong, F. H., & Dahl, K. D. (1991). Serum bioactive and immunoreactive luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels in women with cycle abnormalities, with or without polycystic ovarian disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 73(4), 811-817. <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/73/4/811/2652821>
- Fernández-Morales, D. (2005). Manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliquístico. *Acta Médica Costarricense*, 47(4), 180-185. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0001-60022005000400004&script=sci_arttext
- Grados, O. E. G., Paiva, J. O. N., Campos, C. A. R., Baldera, N. S., Campos, P. d. R. R., & Urbina, R. O. E. (2020). Modelo matemático unicompartimiento de la cinética de la glucosa e insulina en el plasma sanguíneo. *Revista Latinoamericana de Difusión Científica*, 2(3), 6-18. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8693266>
- Gutiérrez, A. Z., & Santizo, A. S. (2022). Síndrome de ovario poliquístico. *Revista médica sinergia*, 7(01). <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103665>
- Guzmán, L. A. C. (2022). Ovarios Poliquísticos: Guía para la Evaluación Ultrasonográfica. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 11(2). <https://investigacionmaternoperinatal.inmp.gob.pe/index.php/rpinmp/article/view/269>
- Han, C., Zhang, H.-T., Du, L., Liu, X., Jing, J., Zhao, X., Yang, X., & Tian, B. (2005). Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in china. *Endocrine*, 26, 19-24. <https://link.springer.com/article/10.1385/ENDO:26:1:019>
- Maldonado, M. J. C., Caiza, J. A. R., Caiza, G. E. R., & Arteaga, M. E. B. (2021). Características hematológicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Recimundo*, 5(1), 20-31. <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/979>
- Matamoros, R., Gómez, C., & Andaur, M. (2002). Hormonas de utilidad diagnóstica en Medicina Veterinaria. *Archivos de medicina veterinaria*, 34(2), 167-182. https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0301-732X2002000200003&script=sci_arttext&tlng=pt
- Megías, M. C., Albarrán, O. G., Vasco, P. G., Ferreiro, A. L., & Carro, L. M. (2015). Resistencia insulínica, disfunción de la célula β pancreática y diferencias en los puntos intermedios de las curvas de glucemia e insulina tras una sobrecarga oral estándar de glucosa en adultos con fibrosis quística. *Endocrinología y Nutrición*, 62(2), 91-99. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092214002277>
- Moncada, S., Ramos, A. E., & Muñoz, L. G. (2018). Síndrome de ovario poliquístico: casos confirmados y tratamiento en consulta externa del Hospital Escuela Universitario. *Rev. fac. cienc. méd.(Impr.)*, 17-23. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-988611>
- Monteagudo Peña, G. (2022). Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Cubana de Endocrinología*, 33(2). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-29532022000200007&script=sci_arttext&tlng=pt

- Obed, I., Saucedo, E., Moraga, M. R., Romeu, A., & Fertilidad, I. (2015). Síndrome de Ovario Poliquístico: Donde estamos y hacia donde dirigirnos. *Rev. iberoam. fertil. reprod. hum*, 27-33. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-137499>
- Ortiz Chipre, J. D. (2018). *Prevalencia de obesidad y diabetes mellitus tipo 2 en mujeres con síndrome de ovario poliquístico que acudieron al Hospital General Docente de Calderón de julio 2015 a enero 2018* PUCE-Quito]. <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/16093>
- Palomino, C., Motta, E., Chipayo, C., Cornejo, R., Paredes, R., Borda, Á., Sánchez-Jacinto, B., Acosta, M., & Aro, P. (2023). Correlación entre la glucosa salival con la glucosa de ayuno, la Hemoglobina glicada y el Péptido-C en personas con diabetes mellitus tipo 2. *Acta Médica Peruana*, 40(1), 7-14. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1728-59172023000100007&script=sci_arttext
- Pollak, F. (2016). Resistencia a la insulina: verdades y controversias. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 27(2), 171-178. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864016300062>
- Ramírez Benavides, G. F., & Osorio, J. H. (2009). Niveles séricos de Tetrayodotironina Libre (T4 L), mediante el Método de Electroquimioluminiscencia en caninos. *Revista científica*, 19(3), 238-241. http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0798-22592009000300004&script=sci_arttext
- Ramiro Vásquez, E., & Caballero, A. (2011). Inconsistencia del coeficiente de variación para expresar la variabilidad de un experimento en un modelo de análisis de varianza. *Cultivos Tropicales*, 32(3), 42-45. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0258-59362011000300006
- Rebar, R., Judd, H., Yen, S., Rakoff, J., Vandenberg, G., & Naftolin, F. (1976). Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 57(5), 1320-1329. <https://www.jci.org/articles/view/108400>
- Reyes, T. E., Cabrera, J. N., Gesen, C. P., Gómez, W. V., & Torres, Y. B. (2022). Desafíos en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos en la adolescencia. *Revista Cubana de Endocrinología*, 33(2). <http://revendocrinologia.sld.cu/index.php/endocrinologia/article/view/357>
- Riobó Serván, P. (2018). Pautas dietéticas en la diabetes y en la obesidad. *Nutricion hospitalaria*, 35(SPE4), 109-115. <https://scielo.isciii.es/pdf/nh/v35nspe4/1699-5198-nh-35-nspe4-00109.pdf>
- Roberto, B. E. J. (2018). México y el reto de las enfermedades crónicas no transmitibles. El laboratorio también juega un papel importante. *Revista latinoamericana de patología clínica y medicina de laboratorio*, 65(1), 4-17. <https://www.medigraphic.com/pdfs/COMPLETOS/patol/2018/pt181.pdf#page=6>
- Roca, A. J. (2018). Stein, Leventhal y el síndrome de ovarios poliquísticos. *Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo*, 5(4), 46-47. <http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/454>
- Salman, P., Cuello, M., Kolbach, M., Gejman, R., & Arteaga, E. (2011). Hiperandrogenismo avanzado en una mujer postmenopáusica: Caso clínico. *Revista médica de Chile*, 139(8), 1066-1070.

https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0034-98872011000800013&script=sci_arttext&tlng=en

- Silva, C. R., & Lilue de Sáez, M. (2007). Diagnóstico ecográfico de ovario poliquístico. *Revista venezolana de endocrinología y metabolismo*, 5(3), 28-31. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102007000300007
- Stein, I. F., & Leventhal, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *American journal of obstetrics and gynecology*, 29(2), 181-191. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937815306426>
- Swanson, M., Sauerbrei, E. E., & Cooperberg, P. L. (1981). Medical implications of ultrasonically detected polycystic ovaries. *Journal of Clinical Ultrasound*, 9(5), 219-222. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcu.1870090504>
- Szydlarska, D., Machaj, M., & Jakimiuk, A. (2017). History of discovery of polycystic ovary syndrome. *Advances in Clinical & Experimental Medicine*, 26(3). <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jml=18995276&AN=124409781&h=hJkkL9jje9CZOqXs9LVk7nZYieXRCIBXexfy1ULpwCaJPJ5U0HJ7Z7GBOZHwrzaodWHW7Grwk6HrtEGT1t9gYA%3D%3D&crl=c>
- Unger, G., Benozzi, S. F., Campion, A., Tissot, C., & Pennacchiotti, G. L. (2017). Utilidad clínica del valor de referencia del cambio en la medición de creatinina plasmática. *Revista del Laboratorio Clínico*, 10(3), 123-128. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1888400817300569>
- Urrios, A. I., Pérez, L. N., Adán, F. B., & de la Tabla Ducasse, V. O. (2021). Diagnóstico serológico del SARS-CoV-2. Rentabilidad diagnóstica de una prueba de quimioluminiscencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 39(8), 419. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7604135/>
- Villanea, C. F. (2018). Síndrome de ovario poliquístico. *Revista médica sinergia*, 3(6), 9-15. <http://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/130>
- Wang, T. (2019). El mecanismo de efecto y regulación de CircHIAT1 sobre el síndrome de ovario poliquístico (SOP). *Proyecto de investigación*. <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/71899>
- Wong, C., Chu, P., Teoh, J., Chiu, P., Yee, C., Chau, L., Chan, M., Wan, H., Leung, S., & Ng, C. (2022). Risks of metabolic diseases and androgen deprivation therapy for prostate cancer in a Chinese population: a prospective multi-centre cohort study. *International Urology and Nephrology*, 54(5), 993-1000. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11255-022-03151-2>