

Explorando la asociación entre la resistencia a la insulina, el síndrome de ovarios poliquísticos y la diabetes mellitus

Exploring the association among insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and diabetes mellitus

Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>, Pedro Enrique Reyes Herrera, MD^{3,4} <https://orcid.org/0000-0002-1645-1223>, Christian Andrés Valle Proaño, MD⁵ <https://orcid.org/0000-0002-4852-1302>, Marco Antonio Aguirre García, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-7313-1146>, Santiago Alexis Vallejo Andino, MD⁶ <https://orcid.org/0000-0001-6722-1594>, Lenin Eduardo Granda Álvarez, MD³ <https://orcid.org/0000-0002-9905-0088>, Francisco Alejandro Domínguez Espín, MD^{6,7} <https://orcid.org/0000-0002-8801-7151>

¹Médico General. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador.

²Maestrante en epidemiología. Universidad de Cuenca. República del Ecuador.

³Médico General. Universidad de Guayaquil. República del Ecuador.

⁴Posgradista de Cirugía General. Universidad Espíritu Santo. República del Ecuador.

⁵Médico General. Hospital General Provincial Latacunga. Ministerio de Salud Pública. Provincia de Cotopaxi. República del Ecuador.

⁶Médico General. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Provincia de Chimborazo. República del Ecuador.

⁷Posgradista Ginecología y Obstetricia. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. República del Ecuador.

*Autor de correspondencia: Cristóbal Ignacio Espinoza Diaz, MD. Universidad Católica de Cuenca. Provincia de Azuay. República del Ecuador. Teléfono: 0987714626 Correo electrónico: cristocristocristobal@hotmail.com

Resumen

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es una compleja entidad clínica que involucra múltiples alteraciones endocrino-metabólicas, dominado por la hiperandrogenemia (HA), la oligoanovulación y el hallazgo ultrasonográfico de ovarios poliquísticos. Este síndrome guarda una relación especial con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la diabetes mellitus gestacional (DMG), en tanto comparten la resistencia a la insulina (RI) como fenómeno fisiopatológico fundamental. El SOP se ha propuesto como factor de riesgo para de DM2 y dislipidemia; al igual que para el desarrollo de DMG y sus complicaciones relacionadas. En efecto, las mujeres con SOP frecuentemente muestran comorbilidades como dislipidemias, disglucemia, obesidad e hipertensión arterial. Además, es importante destacar que el SOP afecta a la población femenina en edad fértil. Como consecuencia, pone en riesgo la salud metabólica de un grupo relativamente joven de mujeres, comprometiendo el pronóstico para su salud integral a largo plazo. En el contexto del SOP, aparece hiperinsulinemia (HI) como consecuencia de la respuesta celular disminuida a la señalización insulínica

en los tejidos periféricos como un esfuerzo compensatorio que persigue preservar la funcionalidad del metabolismo de carbohidratos y lípidos, y prevenir la hiperglicemia. La progresión y empeoramiento de esta dinámica corresponde a la evolución de la RI hacia el establecimiento de la DM2; o de DMG si ocurre por encima de lo considerado fisiológico durante el embarazo. El SOP engloba complejos circuitos de retroalimentación positiva entre distintos ejes endocrinos, de manera que la HA y la RI-HI se estimulan de forma recíproca. Se ha propuesto que estas alteraciones provengan de la falta de selección de un folículo dominante durante el ciclo ovárico, lo cual conlleva a hiperplasia tecal y perpetúa los trastornos hormonales presentes. Esta revisión discute los aspectos etiopatogénicos y epidemiológicos fundamentales de la relación entre la RI, el SOP y la diabetes mellitus.

Palabras clave: síndrome de ovarios poliquísticos, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes mellitus, hiperandrogenemia.

Abstract

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a complex clinical entity which encompasses multiple endocrine-metabolic disturbances dominated by hyperandrogenemia (HA), oligoanovulation, and the ultrasonographic finding of polycystic ovaries. This syndrome displays a special link with type 2 diabetes mellitus (DM2) and gestational diabetes mellitus (GDM), as they share insulin resistance (IR) as their fundamental pathophysiological phenomenon. PCOS has been proposed as a risk factor for DM2 and dyslipidemia; as well as for GDM and its complications. Indeed, women with PCOS frequently exhibit comorbidities such as dyslipidemias, dysglycemia, obesity, and hypertension. Moreover, it is important to highlight that PCOS affects the female population of reproductive age. As a consequence, it endangers the metabolic health of a relatively young group of women, compromising their overall health in the long term. In the context of PCOS, hyperinsulinemia (HI) develops due to the diminished cellular response to insulin signaling in peripheral tissues, as a compensatory effort to preserve the functionality of carbohydrate and lipid metabolism, and prevent hyperglycemia. The progression and worsening of these dynamics correspond to the evolution of IR towards the onset of DM2; as well as GDM if it surpasses the physiological level during pregnancy. PCOS involves complex positive feedback circuits among several endocrines axes, leading to a reciprocal stimulation between HA and RI-HI. These alterations have been proposed to originate from the lack of selection of a dominant follicle within the ovarian cycle, which leads to thecal hyperplasia and perpetuates the established hormonal disorders. This review discusses the fundamental etiopathogenic and epidemiological aspects of the relationship among RI, PCOS, and diabetes mellitus.

Keywords: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperinsulinemia, diabetes mellitus, hyperandrogenemia.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) se ha convertido en una verdadera epidemia contemporánea globalmente. Se calcula que en la actualidad más de 500 millones de personas a nivel mundial se han diagnosticado con DM¹. Se ha proyectado que esta cifra se multiplique de forma sustancial en las próximas décadas, fundamentalmente a expensas del incremento de la prevalencia de la DM en los países con ingresos económicos bajos y medios². Asimismo, anualmente se registran más de 12 millones de muertes atribuibles a la DM en el mundo, duplicando las cifras de mortalidad reportadas en la década de los 90s³. La DM, además, se asocia con numerosas complicaciones sistémicas, al igual que varias comorbilidades como la hipertensión arterial, dislipidemias, cáncer y el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)⁴.

Este último guarda una relación particular con la DM, especialmente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la diabetes

mellitus gestacional (DMG), en tanto comparten la resistencia a la insulina (RI) como fenómeno fisiopatológico fundamental⁵. El SOP se ha propuesto como factor de riesgo para de DM2 y dislipidemia; al igual que para el desarrollo de DMG y sus complicaciones relacionadas⁶. Además, es importante destacar que el SOP afecta a la población femenina en edad fértil. Como consecuencia, pone en riesgo la salud metabólica de un grupo relativamente joven de mujeres, comprometiendo el pronóstico para su salud integral a largo plazo. En efecto, las mujeres con SOP tienden a presentar mayor número de comorbilidades que la población de su misma edad sin este diagnóstico⁷.

Por lo tanto, el abordaje temprano y sistemático del SOP podría tener un efecto significativo en el panorama epidemiológico de la DM. Este es un objetivo urgente, puesto que cada año los costos económicos directos e indirectos correspondientes al cuidado de la DM y sus complicaciones excede los \$US 1,31 trillones; representando una carga severa para los sistemas de salud pública⁸. Asimismo, la DM representa un detrimento notorio en la calidad de vida de los pacientes. Este impacto es magnificado al considerar las consecuencias añadidas del SOP, que pueden incluso extenderse a la descendencia de la mujer afectada en el caso de la DMG⁹. Esta revisión discute los aspectos etiopatogénicos y epidemiológicos fundamentales de la relación entre la RI, el SOP y la DM.

Fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos: la resistencia a la insulina como pieza central

Como entidad clínica, el diagnóstico del SOP se centra en la presencia de tres manifestaciones importantes: hiperandrogenismo, oligoanovulación y el hallazgo ultrasonográfico de múltiples folículos ováricos, en ausencia de tratamiento con anticonceptivos orales¹⁰. A estos criterios diagnósticos se le agregan los trastornos endocrino-metabólicos que suelen ocurrir en conjunto con el síndrome, como la RI, dislipidemias, disglucemia, obesidad, hipertensión arterial, depresión y ansiedad¹¹. Este cuadro clínico puede esquematizarse como el resultado de dos grandes alteraciones endocrinas: la hiperandrogenemia (HA) y la díada de RI-hiperinsulinemia (HI)¹². En este contexto, la HI aparece como consecuencia de la respuesta celular disminuida a la señalización insulínica en los tejidos periféricos como un esfuerzo compensatorio que persigue preservar la funcionalidad del metabolismo de carbohidratos y lípidos, y prevenir la hiperglicemia¹³. La progresión y empeoramiento de esta dinámica corresponde a la evolución de la RI hacia el establecimiento de la DM2; o de DMG si ocurre por encima de lo considerado fisiológico durante el embarazo¹⁴.

El SOP engloba complejos circuitos de retroalimentación positiva entre distintos ejes endocrinos, de manera que la HA y la RI-HI se estimulan de forma recíproca¹⁵. Se ha propuesto que la HA y la RI-HI provengan de la falta de selección de un folículo dominante durante el ciclo ovárico, lo cual conlleva a hiperplasia te cal y perpetúa los trastornos hormonales presentes¹⁶. Varios factores parecen contribuir al fallo primario en el ciclo ovárico, incluyendo cambios

en la frecuencia y amplitud de la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y hormona luteinizante (LH) al igual que defectos en la señalización por factores de crecimiento en el microambiente ovárico¹⁷. Por su parte, tanto la HA como la RI-HI potenciarían y prolongarían cada uno de estos aspectos. En este sentido, se ha observado que la insulina promueve los cambios patológicos en la secreción de GnRH y LH al favorecer su síntesis y liberación directamente en hipotálamo, y además inhibe la síntesis de la globulina de unión a hormonas sexuales (SHBG), facilitando la presencia de mayores niveles circulantes de andrógenos¹⁸. Por otro lado, en las células de la teca ovárica, la insulina promueve la expresión de la proteína reguladora esteroideogénica aguda (StAR) y de varias enzimas participantes en la síntesis de testosterona y progesterona, como enzima clivadora de cadena lateral del colesterol (CYP11A1), la 17 α -hidroxilasa/17,20-liasa (CYP17A1) y la 3 β -hidroxiesteroide-deshidrogenasa (3 β HSD)¹⁹.

Una característica llamativa de la funcionalidad de la insulina en el SOP es que el ovario parece permanecer sensible a la señalización por esta hormona, a pesar de la presencia de RI en numerosos otros tejidos. Esta especie de RI selectiva podría explicar los efectos desmesurados de la insulina en el ovario en las mujeres con SOP. Se han propuesto varias hipótesis que podrían subyacer a este fenómeno, entre los cuales se incluye el papel potenciador de la LH en las células de la teca para las cascadas de señalización de la insulina, la actividad aumentada de enzimas fosforiladoras de residuos de serina con efectos sensibilizadores a la insulina y la señalización por inositolfosfoglicanos en el receptor de la insulina²⁰. Aunque las interacciones moleculares no se han esclarecido en detalle, el resultado neto es un nivel significativamente incrementado de señalización insulínica en las células de la teca ovárica, lo cual promueve la HA y detiene el ciclo ovárico²¹.

En contraparte, la HA favorece el desarrollo de RI-HI mediante diversas vías. La testosterona puede inducir la regulación en alza de las lipasas en el tejido adiposo visceral, lo cual promueve un incremento en los niveles circulantes de ácidos grasos libres. A su vez, éstos disminuyen la sensibilidad hepática a la insulina a través de la inducción de disfunción mitocondrial y la activación de la PKC, con la subsecuente inactivación de IRS-1²². Asimismo, los andrógenos favorecen la proliferación de fibras musculares con mayor actividad glucolítica y menor sensibilidad a la insulina; lo cual resulta en empeoramiento del metabolismo de los carbohidratos y las alteraciones hormonales consecuentes²³.

La obesidad puede intensificar la severidad de los eventos fisiopatológicos previamente descritos. El tejido adiposo expresa la enzima aromatasa, que es necesaria para la síntesis de estrógenos, los cuales a la vez son el sustrato para la síntesis de andrógenos en la teca ovárica. Esto condiciona mayor disponibilidad de estrógenos para la conversión androgénica en las mujeres obesas²⁴. Esta población también tiende a mostrar mayor activación del eje hipotálamo-

pófisis-adrenal, con niveles superiores de cortisol—el cual propulsa la RI-HI a través de mecanismos independientes—y andrógenos adrenales²⁵. Finalmente, la obesidad también se vincula con la aparición de resistencia a la leptina con hiperleptinemia compensatoria, lo cual favorece un incremento en el apetito y sensibiliza el eje hipotálamo-hipófisis-ovario a la señalización de la GnRH y la LH²⁶. La hiperleptinemia además interfiere directamente con la foliulogénesis y la progresión del ciclo ovárico²⁷.

Sin embargo, una proporción significativa de las mujeres con SOP no presenta obesidad a pesar de exhibir RI e HI. En esta fracción de mujeres parece haber mayor hiperactividad adrenal, y los andrógenos adrenales parecen contribuir de manera más notoria a la HA²⁸. Asimismo, las mujeres normopeso con SOP parecen tener patrones de base de secreción de GnRH y LH con oscilaciones más marcadas en la secreción pulsátil circadiana, al igual que una predisposición intrínseca para la hipersecreción de insulina en las células beta pancreáticas²⁹.

Síndrome de ovarios poliquísticos, resistencia a la insulina y diabetes mellitus: epidemiología actual

Las complejas implicaciones de la RI en la etiopatogenia del SOP se traducen en un patrón característico de hallazgos epidemiológicos consistentes. En general, la RI parece estar presente en 71-77% de las mujeres con SOP, mientras que la glicemia elevada en ayuno (GAA) y la DM2 muestran cifras de prevalencia de 31,1-35% y 6,6-7,5% al momento del diagnóstico de SOP, respectivamente²⁰. Asimismo, en mujeres con SOP, la RI ha mostrado una correlación positiva no sólo con la GAA, sino también con la relación cintura-cadera³⁰. Además, las mujeres obesas con SOP exhiben mayor prevalencia de RI y prediabetes en comparación con sus contrapartes con peso normal³¹. En un meta-análisis por Lim y cols.³² que incluyó 35 estudios y 15.129 mujeres, aquellas con el diagnóstico de SOP mostraron razones de riesgo de 1,95 para sobrepeso, 2,77 para obesidad y 1,73 para obesidad central. Este patrón subraya la importancia de la evaluación y abordaje de este parámetro en las mujeres con SOP.

El vínculo entre el SOP y la DM2 se ha constatado en varias investigaciones longitudinales. En el estudio CARDIA, 4,7% de las mujeres con edades comprendidas entre 20-32 años cumplieron los criterios diagnósticos de SOP. Tras seguimiento durante 18 años, las mujeres con SOP mostraron estimaciones de riesgo duplicadas para SM2 y dislipidemia, con razones de probabilidad de 2,4 y 1,9, respectivamente; independientemente de la obesidad. Adicionalmente, se observó que el riesgo de DM2 incrementó con el tiempo de diagnóstico con SOP³³. De manera similar, en un estudio longitudinal realizado en mujeres con SOP con un promedio de tiempo de seguimiento de 16,9 años publicado por Gambineri y cols.³⁴, se encontró una incidencia de DM2 de 1,05 casos por cada 100 personas-año. Más allá de esto, la prevalencia de DM2 en esta población fue de 39,3% al final del seguimiento, significativamente superior a la pre-

valencia en la población general local. Los investigadores también consiguieron que el riesgo de desarrollar DM2 mostró una correlación positiva con los niveles de glicemia en ayuno y el índice de masa corporal. No obstante, y de manera alarmante, el riesgo cardiovascular podría ser similar para las mujeres sólo con SOP y para aquellas con SOP y prediabetes o DM2³⁵.

La relación entre el SOP y la GDM también ha sido bien reconocida y descrita. En efecto, el SOP se ha propuesto como factor de riesgo independiente para el desarrollo de DMG, la cual ocurre en aproximadamente 50% de las mujeres con SOP³⁶. En un estudio longitudinal reciente de Pan y cols.³⁷ que incluyó 7.629 mujeres con SOP, esta entidad retornó una razón de probabilidad de 2,15 para el desarrollo de DMG. Además, la historia de SOP se asocia con peores resultados fetomaternos durante el embarazo. Éstos incluyen un riesgo doble para parto pretérmino, 3-4 veces mayor para patología hipertensiva inducida por el embarazo³⁸. El rol de la RI es notorio en este escenario, puesto que el uso de metformina en mujeres con SOP se ha asociado con un riesgo 9 veces menor de DMG, además de menor incidencia de complicaciones fetomaternas durante el embarazo³⁹.

Conclusiones

La RI se encuentra profundamente imbricada en la fisiopatología del SOP, lo cual se refleja de forma significativa en el curso clínico de la enfermedad. Esto justifica la priorización del abordaje de la RI como blanco terapéutico en las mujeres con SOP. En este sentido, es clave la promoción de un estilo de vida saludable que involucre mayores niveles de actividad física y patrones dietarios saludables. Esta aproximación al tratamiento de la RI en las mujeres con SOP ha mostrado resultados efectivos⁴⁰.

Por otro lado, la metformina parece ser la mejor opción farmacológica en el abordaje de este problema actualmente disponible, con abundante evidencia de beneficios en el tratamiento del SOP⁴¹; aunque otras alternativas, como las tiazolidinedionas, también podrían ser útiles⁴². En efecto, la evaluación de las distintas herramientas farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de la RI en el SOP constituye uno de los principales enfoques de la investigación a futuro en este campo.

Referencias

1. Frouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine* (Baltimore). Diciembre de 2014;42(12):698-702.
2. Kaiser AB, Zhang N, Pluijm WVD. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018-2028). *Diabetes*. 1 de julio de 2018;67(Supplement 1):202-LB.
3. Bhutani J, Bhutani S. Worldwide burden of diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2014;18(6):868.

4. Pantalone KM, Hobbs TM, Wells BJ, Kong SX, Kattan MW, Bouchard J, et al. Clinical characteristics, complications, comorbidities and treatment patterns among patients with type 2 diabetes mellitus in a large integrated health system. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Julio de 2015;3(1):e000093.
5. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. 1 de diciembre de 2012;33(6):981-1030.
6. Ghassibe-Sabbagh M, Mehanna Z, Farraj LA, Salloum AK, Zalloua PA. Gestational diabetes mellitus and macrosomia predispose to diabetes in the Lebanese population. *J Clin Transl Endocrinol*. 1 de junio de 2019;16:100185.
7. Carreau A-M, Baillargeon J-P. PCOS in Adolescence and Type 2 Diabetes. *Curr Diab Rep*. enero de 2015;15(1):564.
8. Bommer C, Heesemann E, Sagalova V, Manne-Goehler J, Atun R, Bärnighausen T, et al. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. junio de 2017;5(6):423-30.
9. Behboodi Moghadam Z, Fereidooni B, Saffari M, Montazeri A. Measures of health-related quality of life in PCOS women: a systematic review. *Int J Womens Health*. Agosto de 2018; Volume 10:397-408.
10. Bani Mohammad M, Majdi Seghinsara A. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Diagnostic Criteria, and AMH. *Asian Pac J Cancer Prev*. enero de 2017;18(1):17-21.
11. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. Mayo de 2018;14(5):270-84.
12. Moghetti P. Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Pharm Des*. 2016;22(36):5526-34.
13. Araújo TG, Oliveira AG, Saad MJA. Insulin-Resistance-Associated Compensatory Mechanisms of Pancreatic Beta Cells: A Current Opinion. *Front Endocrinol*. 2013;4:146.
14. Reaven GM. Relationships Among Insulin Resistance, Type 2 Diabetes, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease: Similarities and Differences. *J Clin Hypertens*. 2011;13(4):238-43.
15. Mukherjee S, Shaikh N, Dadachanji R, Shah N, Patil A. Understanding insulin resistance pathophysiology in PCOS: a genetic approach. *Mol Cytogenet*. 2014;7(Suppl 1):P92.
16. Wu S, Divall S, Nwaopara A, Radovick S, Wondisford F, Ko C, et al. Obesity-Induced Infertility and Hyperandrogenism Are Corrected by Deletion of the Insulin Receptor in the Ovarian Theca Cell. *Diabetes*. 1 de abril de 2014;63(4):1270-82.
17. Rojas J, Chávez-Castillo M, Olivar LC, Calvo M, Mejías J, Rojas M, et al. Physiologic Course of Female Reproductive Function: A Molecular Look into the Prologue of Life. *J Pregnancy*. 2015;2015:1-21.
18. Chaudhari N, Dawalbhakta M, Nampoothiri L. GnRH dysregulation in polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a manifestation of an altered neurotransmitter profile. *Reprod Biol Endocrinol*. Diciembre de 2018;16(1):37.
19. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev*. 1 de octubre de 2016;37(5):467-520.

20. Rojas J, Chávez M, Olivar L, Rojas M, Morillo J, Mejías J, et al. Polycystic Ovary Syndrome, Insulin Resistance, and Obesity: Navigating the Pathophysiologic Labyrinth. *Int J Reprod Med.* 2014;2014:1-17.
21. Zhang Y, Sun X, Sun X, Meng F, Hu M, Li X, et al. Molecular characterization of insulin resistance and glycolytic metabolism in the rat uterus. *Sci Rep.* 27 de julio de 2016;6:30679.
22. O'Reilly M, Tomlinson J, Semple R, Arlt W. The role of androgens in PCOS-related insulin resistance. *Endocr Abstr.* 1 de mayo de 2015;37:S19.2.
23. Navarro G, Allard C, Xu W, Mauvais-Jarvis F. The role of androgens in metabolism, obesity, and diabetes in males and females. *Obesity.* 2015;23(4):713-9.
24. Legro R. Obesity and PCOS: Implications for Diagnosis and Treatment. *Semin Reprod Med.* 16 de octubre de 2012;30(06):496-506.
25. Giviziez CR, Sanchez EGM, Approbato MS, Maia MCS, Fleury EAB, Sasaki RSA. Obesity and anovulatory infertility: A review. *JBRA Assist Reprod.* 2016;20(4):240-5.
26. Gourgari E, Lodish M, Keil M, Sinaii N, Turkbey E, Lyssikatos C, et al. Bilateral Adrenal Hyperplasia as a Possible Mechanism for Hyperandrogenism in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* Septiembre de 2016;101(9):3353-60.
27. Deng Y, Zhang Y, Li S, Zhou W, Ye L, Wang L, et al. Steroid hormone profiling in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 26 de octubre de 2017;7(1):14156.
28. Toosy S, Sodi R, Pappachan JM. Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *J Diabetes Metab Disord.* Diciembre de 2018;17(2):277.
29. Gupta N, Radhakrishnan G, Madhu S, Radhika A. Comparison of metabolic and endocrinal parameters in obese and nonobese women of polycystic ovarian syndrome with normal controls. *Fertil Sci Res.* 2015;2(1):19.
30. Tabassum R, Imtiaz F, Sharafat S, Shukar-Ud-Din S, Nusrat U. Prevalence and clinical profile of insulin resistance in young women of polycystic ovary syndrome: A study from Pakistan. *Pak J Med Sci.* 2013;29(2):593-596.
31. Reyes-Muñoz E, Ortega-González C, Martínez-Cruz N, Arce-Sánchez L, Estrada-Gutierrez 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.* 1 de julio de 2016;6(7):e012107.
32. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 1 de noviembre de 2012;18(6):618-37.
33. Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglus ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic Ovary Syndrome and Risk for Long-Term Diabetes and Dyslipidemia: *Obstet Gynecol.* enero de 2011;117(1):6-13.
34. Gambineri A, Patton L, Altieri P, Pagotto U, Pizzi C, Manzoli L, et al. Polycystic Ovary Syndrome Is a Risk Factor for Type 2 Diabetes: Results From a Long-Term Prospective Study. *Diabetes.* 1 de septiembre de 2012;61(9):2369-74.
35. Dargham SR, Shewehy AE, Dakrouy Y, Kilpatrick ES, Atkin SL. Prediabetes and diabetes in a cohort of Qatari women screened for polycystic ovary syndrome. *Sci Rep.* 26 de febrero de 2018;8(1):3619.
36. Rojas J, Chávez-Castillo M, Bermúdez V. The Role of Metformin in Metabolic Disturbances during Pregnancy: Polycystic Ovary Syndrome and Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Reprod Med.* 2014;2014:1-14.
37. Pan M-L, Chen L-R, Tsao H-M, Chen K-H. Relationship between Polycystic Ovarian Syndrome and Subsequent Gestational Diabetes Mellitus: A Nationwide Population-Based Study. *PLOS ONE.* 21 de octubre de 2015;10(10):e0140544.
38. Palomba S, de Wilde MA, Falbo A, Koster MPH, La Sala GB, Fauser BCJM. Pregnancy complications in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 1 de septiembre de 2015;21(5):575-92.
39. Kumar P, Khan K. Effects of metformin use in pregnant patients with polycystic ovary syndrome. *J Hum Reprod Sci.* 2012;5(2):166.
40. Moran LJ, Brown WJ, McNaughton SA, Joham AE, Teede HJ. Weight management practices associated with PCOS and their relationships with diet and physical activity. *Hum Reprod.* 8 de enero de 2017;32(3):669-78.
41. Nawrocka-Rutkowska J, Ciećwież S, Marciniak A, Brodowska A, Wiśniewska B, Kotlega D, et al. Insulin resistance assessment in patients with polycystic ovary syndrome using different diagnostic criteria--impact of metformin treatment. *Ann Agric Environ Med AAEM.* 2013;20(3):528-32.
42. Xu Y, Wu Y, Huang Q. Comparison of the effect between pioglitazone and metformin in treating patients with PCOS: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* Octubre de 2017;296(4):661-77.