










Explorando el rol central de la metformina en el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos

Exploring the central role of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome

 Esteban Lucero Álvarez, MD, Esp¹  Giovanna González Castro, MD¹  Rosa Valencia Bautista, MD¹  Paola Logroño Bautista, MD¹  Joselyn Solano Castro, MD¹  Serguei Lara Paredes, MD¹  Cristina Martínez Herrera, MD¹  Esthefani Martínez Hurtado, MD¹  Victoria Sánchez Castro, MD¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe”.

*Autor de correspondencia: Esteban Lucero Álvarez, MD. Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Correo electrónico: estebanlucero16@yahoo.com

Recibido: 06/10/2021

Aceptado: 09/15/2021

Publicado: 11/10/2021

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6429829>

RESUMEN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un trastorno endocrino poligénico que afecta a las mujeres en edad reproductiva, íntimamente relacionado con otras comorbilidades como la obesidad y la insulinorresistencia (IR). Asimismo, las alteraciones hormonales del SOP, como el hiperandrogenismo, pueden verse implicadas en el desarrollo de la IR. Debido a ello, fármacos antidiabéticos y promotores de la sensibilidad a la insulina como la metformina han sido propuestos como una piedra angular en el tratamiento del SOP. El uso de la metformina en el SOP está avalado por gran cantidad de evidencia científica, resaltando no sólo su capacidad de modular los desórdenes hormonales observados en esta patología, sino también su rol en la resolución de las manifestaciones clínicas y comorbilidades del SOP. Además, se recomienda que el tratamiento con metformina en estas pacientes sea acompañado de cambios en el estilo de vida, como una alimentación saludable y actividad física, con el fin de conseguir mejores resultados. En vista de ello, el objetivo del presente artículo es explicar los mecanismos fisiopatológicos del SOP y su relación bidireccional con la IR y obesidad, así como explorar la evidencia clínica que soporta el uso de la metformina en estas pacientes.

Palabras clave: Síndrome de ovarios poliquísticos, insulinorresistencia, metformina, hiperandrogenismo, obesidad.

ABSTRACT

The polycystic ovary syndrome (PCOS) is a polygenic endocrine disorder that affects women of reproductive age, and is intimately related with comorbidities such as obesity and insulin resistance (IR). Likewise, the hormonal alterations of PCOS, for example hyperandrogenism, may be implicated in the development of IR. Therefore, antidiabetic and insulin-sensitizing drugs such as metformin have been proposed as key features in the treatment of PCOS. The use of metformin for PCOS has been corroborated by a large amount of scientific evidence, highlighting its capacity to modulate the hormonal disorders seen in this entity, as well as its role in the resolution of the clinical manifestations and comorbidities of PCOS. Furthermore, metformin treatment has been recommended to be accompanied by healthy nutrition and physical activity with the objective of achieving optimal results. The aim of this article is to explain the pathophysiological mechanisms of PCOS and its bidirectional relationship with IR and obesity, as well as to explore the clinical evidence supporting the use of metformin in these patients.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, insulin resistance, metformin, hyperandrogenism, obesity.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico crónico con una prevalencia global del 21,27% en las mujeres en edad reproductiva¹, observándose variaciones de estas cifras según región y etnia^{2,3}. Se caracteriza, principalmente, por el desarrollo de un estado clínico y/o bioquímico de hiperandrogenismo, oligo/anovulación, y hallazgos morfológicos de ovarios poliquísticos que conlleva a manifestaciones clínicas como hirsutismo, alteraciones menstruales, infertilidad, acné, entre otras^{4,5}. A su vez, el SOP está relacionado con comorbilidades cardiometabólicas como la aterosclerosis, hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico (SM), diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insulino-resistencia (IR)⁶⁻⁸.

En efecto, el SOP es considerado como una enfermedad con etiopatogenia multifactorial en la que influyen diversos componentes genéticos, ambientales y endocrinos⁹. Así pues, los procesos fisiopatológicos exactos del SOP siguen siendo enigmáticos debido a la gran variabilidad de mecanismos que pueden estar implicados, entre los que destacan: las modificaciones neuroendocrinas del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y adrenal (HHGA), polimorfismos genéticos de enzimas responsables en la esteroidogénesis y fisiología ovárica, y alteraciones en la señalización y sensibilidad a la insulina^{10,11}. En relación a esta última, se ha descrito que la hiperinsulinemia y la IR son claves en el progreso del SOP, y viceversa. Además, la obesidad, una de las comorbilidades más comunes en estos pacientes, se ve implícitamente asociada con la IR y el SOP^{12,13}.

Bajo esta premisa, durante los últimos años, la comunidad científica ha realizado grandes esfuerzos para dilucidar los mecanismos subyacentes a la complicada relación entre estas patologías con el fin de establecer un abordaje terapéutico adecuado contra el SOP¹⁴. En este sentido, la metformina ha sido propuesta como posible herramienta terapéutica para el manejo del SOP, puesto que posee propiedades promotoras de la sensibilidad a la insulina que, consecuentemente, llevarían a la resolución de la hiperinsulinemia y la IR presente en la enfermedad^{15,16}. En vista de ello, el objetivo del presente artículo es explicar los mecanismos fisiopatológicos del SOP y su relación bidireccional con la IR y obesidad, así como explorar la evidencia clínica que valide el uso de la metformina en estas pacientes.

Mecanismos fisiopatológicos del síndrome de ovarios poliquísticos

La fisiopatología del SOP se basa, primordialmente, en el exceso de la producción y liberación de andrógenos por el ovario¹⁷. En la adolescencia, las mujeres tienden a poseer de 300.000-400.000 folículos primordiales en los ovarios, de los cuales algunos luego serán reclutados para el cumplimiento del ciclo sexual femenino¹⁸. Este proceso está regulado por mecanismos neuroendocrinos que permiten la maduración de un ovocito en cada ciclo sexual, y así conservar la reserva ovárica para mantener la fertilidad¹⁹. Sin embargo, en el SOP, las señales mediadas por el eje HHGA, la hormona antimülleriana (HA) (encargada de suprimir crecimiento folicular) y los andrógenos se ven afectadas¹¹.

En este contexto, las mujeres con SOP exhiben un crecimiento inadecuado de numerosos folículos primordiales que no llegan a completar su desarrollo en folículos primarios gracias al incremento de los niveles de HA secretada por las células de la granulosa²⁰, y a concentraciones insuficientes de la hormona folículo estimulante (FSH). Esto conlleva a la típica presentación de la morfología del ovario poliquístico²¹⁻²³. Además, los bajos niveles de FSH se correlacionan con una disminución de la aromatización de andrógenos en estrógenos por la enzima aromatasa¹²⁻²⁴.

Igualmente, las mujeres con SOP presentan altos niveles de inhibina, una hormona que suprime la liberación de la FSH y regula al alza la androgénesis²⁵⁻²⁷. En adición, el SOP se caracteriza por un aumento en la liberación pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y hormona luteinizante (LH), siendo esta última la principal causante de la producción exacerbada de andrógenos por las células de la teca¹¹⁻²⁸. Cabe mencionar que el hiperandrogenismo suscitará un descenso en la sensibilidad de las células hipotalámicas gonadotrópicas a la retroalimentación negativa androgénica, causando de esta manera la hipersecreción de GnRH y LH²⁹⁻³⁰.

A su vez, la expresión de los receptores de andrógenos (RA) se correlaciona con los niveles de FSH, LH y el número de folículos en el SOP, lo que confirma el rol de los andrógenos en la patogénesis y progresión de esta patología³¹. Por otro lado, se ha observado que las mujeres con SOP poseen un aumento en la expresión de enzimas relacionadas a la síntesis de andrógenos como la CYP17A1³²⁻³⁴. Adicionalmente, alteraciones en genes codificadores de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y reducción en los niveles plasmáticos de esta pueden verse implicados en el desarrollo de la enfermedad. Esto se debe a que la SHBG es un transportador que se fija a los andrógenos y regula sus actividades biológicas^{35,36}.

En sumatoria, bajas concentraciones plasmáticas de SHBG se relacionan con metabolismo glucosídico alterado e IR³⁷. Es importante mencionar que las pacientes con SOP exhiben IR selectiva para el hígado, músculo y tejido adiposo, junto con hiperinsulinemia, independientemente de otros factores³⁸⁻⁴¹. En esta línea, se ha reportado que la insulina puede reducir la síntesis de la proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGFBP-1), conduciendo un incremento en las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1) en plasma y, con ello, una disminución en los niveles de SHBG^{42,44}. Aunado a esto, el IGF-1 refuerza la actividad de la insulina en los ovarios y actúa como un factor sinérgico de la actividad de la LH en la producción de andrógenos, promoviendo así procesos fisiopatológicos claves del SOP⁴⁵⁻⁴⁷. También, la insulina puede estimular directamente la actividad de la CYP17A1 mediante la inducción de las vías de señalización asociadas a la PI3 quinasa⁴⁸.

A la par, los individuos con SOP exhiben cierta predisposición a padecer IR, ya que anomalías genéticas asociadas a la regulación de la fosforilación del receptor de insulina que podrían magnificar la IR han sido observadas en estas pacientes^{49,50}. Del mismo modo, la insulina puede incrementar

la expresión de GnRH y, subsecuentemente, la liberación de la LH. Asimismo, esta hormona es capaz de promover la actividad del HHGA y la producción de andrógenos por la glándula suprarrenal⁵¹. En contraste, la hiperandrogenemia del SOP puede provocar el desarrollo de IR y la hiperinsulinemia compensatoria, pues estudios preclínicos han evidenciado que altos niveles de andrógenos suscitan un incremento en la liberación de ácidos grasos libres (AGL)⁵² y, de este modo, ocasionar una disrupción en la señalización insulínica.

Aunque otras comorbilidades del síndrome, como la obesidad, se relacionan con la IR presente en las pacientes con SOP⁵³, esta exhibe mecanismos fisiopatológicos independientes que influyen en el desarrollo del síndrome. Estos se basan, primordialmente, en la producción de andrógenos debido a la sobreexpresión de adipocinas⁵⁴. Asimismo, la inflamación sistémica de la obesidad se asocia con el desarrollo de IR mediante diversos mecanismos, entre los que destacan la disminución en la sensibilidad a la insulina mediada por AGL y adipocinas proinflamatorias⁵⁵; por lo que la IR secundaria a la obesidad podría conllevar a un agravamiento de los procesos fisiopatológicos característicos del SOP. De manera similar, se ha observado que la obesidad promueve un incremento en la expresión de la enzima aromatasa en el tejido adiposo disfuncional⁵⁶, suscitando así la producción de estrógenos extraováricos y, por ende, suprimiendo la FSH y aumentando la actividad androgénica de la LH⁵⁷.

De esta forma, queda clara la interrelación que existe entre la IR, la hiperinsulinemia y la obesidad con el SOP; sin embargo, es necesario realizar más estudios que permitan dilucidar de una vez por todas los procesos etiopatogénicos del SOP y la influencia de otras comorbilidades cardiometabólicas en su desarrollo.

Metformina y síndrome de ovario poliquístico: mecanismos y evidencia clínica

En vista del rol central que puede cumplir la IR en la fisiopatología del SOP, la metformina ha destacado como una herramienta terapéutica para abordar a las pacientes adolescentes con diagnóstico de SOP, o a mujeres adultas con SOP que presenten DM2⁹⁻⁵⁸⁻⁶⁰. En este sentido, la metformina es una droga de origen natural (*Galega officinalis*) que puede mejorar la sensibilidad de la insulina en tejidos periféricos, contrarrestando la hiperinsulinemia observada en el SOP. Al mismo tiempo, la metformina puede neutralizar la IR al proteger a las células β pancreáticas del daño mediado por AGL, e inhibir la gluconeogénesis y lipogénesis hepática. A su vez, es capaz de incrementar los niveles del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1) y promover una mayor utilización de la glucosa⁶¹⁻⁶³.

Bajo esta línea, los mecanismos de acción antes mencionados pueden influir directa o indirectamente en el funcionamiento ovárico y, por ende, en la mejoría de la sintomatología clínica del SOP. Hafez y col.⁶⁴ llevaron a cabo un estudio prospectivo en 28 adolescentes diabéticas con o sin SOP, en el que se evidenció que, posterior a 1 año consumiendo 500 mg de metformina 2 veces por día, las pacientes exhibían una reducción significativa del índice de masa corporal

(IMC), peso, episodios de oligomenorrea, acné, hirsutismo, en los niveles de LH, androstenediona y testosterona. Similarmente, un estudio clínico evaluó los efectos de la metformina en pacientes SOP con o sin IR. Los autores reportaron que, luego del tratamiento con metformina, los pacientes con SOP + IR exhibieron niveles significativamente menores de IMC e insulina en ayuno (IA), mientras que los niveles de SHBG aumentaron. Por su parte, los pacientes SOP sin IR presentaron una reducción significativa del IMC, LH e índice andrógenos libres (IAL), así como un incremento considerable de la relación FSH/LH y SHBG⁶⁵.

A su vez, se ha demostrado que la metformina puede mejorar la respuesta insulínica a la glucosa, función ovárica general, el índice de evaluación del modelo de homeostasis para la IR (HOMA-IR), volumen ovárico, y la tasa de anovulación en mujeres delgadas, con sobrepeso u obesas que presentan SOP⁶⁶⁻⁷⁰. Aunado a ello, un metaanálisis de 38 ensayos clínicos aleatorizados controlados por placebo evidenció un incremento en la tasa de embarazos en aquellas mujeres con SOP tratadas con metformina; sin embargo, no se observaron mejoras en la tasa de nacidos vivos⁷¹. Por el contrario, Legro y col.⁷² demostraron que las mujeres infértiles con SOP sometidas a tratamiento con metformina (208 pacientes) o metformina plus clomifeno (209 pacientes) exhibían una tasa de nacidos vivos del 7.2% y 26.8%, respectivamente. Todos estos resultados resaltan el rol que la metformina posee como un estabilizador hormonal que mejora la sintomatología clínica del hiperandrogenismo característico del SOP, así como combate la IR, las alteraciones del ciclo sexual de estas pacientes y otros índices que se relacionan con los procesos fisiopatológicos de la enfermedad.

Por otro lado, la metformina puede exhibir propiedades terapéuticas indirectas en el SOP y la IR al contrarrestar los procesos proinflamatorios asociados a la obesidad. Se ha descrito que la metformina induce la activación de AMPK en macrófagos M1 ubicados en el tejido adiposo, promoviendo cambios en su polarización a macrófagos M2 antiinflamatorios, y ocasionando una disminución en los niveles de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α ⁷³. En adición, la metformina es capaz de suprimir el estrés del retículo endoplásmico observado en el tejido adiposo disfuncional y modular el metabolismo lipídico de este⁷⁴, lo que podría conllevar a una disminución de los niveles de AGL y de la inflamación de bajo grado, ambos mecanismos que suscitan la progresión del SOP e de la IR.

En este orden de ideas, ensayos clínicos han demostrado una disminución significativa en la expresión de TNF- α en pacientes diabéticos tratados con metformina⁷⁵. De igual forma, se ha observado una relación entre el SOP, la IR y altos niveles de ciertas adipocinas secretadas en la obesidad como la resistina y visfatina. En este contexto, se ha reportado una reducción significativa de las concentraciones de resistina y visfatina en pacientes con SOP bajo tratamiento con metformina^{76,77}. Además, Kong y col.⁷⁸ realizaron un metaanálisis en el que evaluaban los efectos de la metformina en el perfil de adipocinas de 744 mujeres con SOP. Al

evaluar los resultados, se observó una asociación significativa entre el tratamiento con metformina y concentraciones elevadas de adiponectina, una adipocina con propiedades antiinflamatorias capaz de promover la sensibilidad a la insulina⁷⁹⁻⁸⁰.

CONCLUSIONES

El SOP es un trastorno endocrino poligénico que afecta a las mujeres en edad reproductiva, íntimamente relacionado con otras comorbilidades como la obesidad y la IR. Se ha comprobado que estas últimas cumplen un rol fundamental en la patogénesis de la enfermedad. Asimismo, las alteraciones metabólicas del SOP pueden verse implicadas en el desarrollo de la IR. Debido a ello, fármacos antidiabéticos y promotores de la sensibilidad a la insulina como la metformina han sido propuestos como una piedra angular en el tratamiento del SOP. El uso de la metformina en el SOP está avalado por gran cantidad de evidencia científica, resaltando no sólo su capacidad de modular los desórdenes hormonales observados en esta patología, sino también su rol en la resolución de las manifestaciones clínicas y comorbilidades del SOP. Además, se recomienda que el tratamiento con metformina en estas pacientes sea acompañado de cambios en el estilo de vida como una alimentación saludable y actividad física con el fin de conseguir mejores resultados.

REFERENCIAS

1. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir C. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):261-71.
2. Wolf W, Wattick R, Kinkade O, Olfert M. Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *IJERPH.* 20 de noviembre de 2018;15(11):2589.
3. 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. *Human Reproduction.* 18 de marzo de 2021;36(4):1108-19.
4. Rao M, Broughton KS, LeMieux MJ. Cross-sectional Study on the Knowledge and Prevalence of PCOS at a Multiethnic University. *Progress in Preventive Medicine.* junio de 2020;5(2):e0028.
5. Sirmans S, Pate K. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *CLEP.* diciembre de 2013;6:1-13.
6. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJR, Jagasia D, Dokras A. Young Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome Have Evidence of Early Coronary Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 de diciembre de 2007;92(12):4609-14.
7. Pelusi B, Gambineri A, Pasquali R. Type 2 diabetes and the polycystic ovary syndrome. *Minerva Ginecol.* febrero de 2004;56(1):41-51.
8. Wild RA. Long-term health consequences of PCOS. *Human Reproduction Update.* 1 de mayo de 2002;8(3):231-41.
9. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *Journal of the Endocrine Society.* 1 de agosto de 2019;3(8):1545-73.
10. Nardo LG, Patchava S, Laing I. Polycystic ovary syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Panminerva Med.* diciembre de 2008;50(4):267-78.
11. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* octubre de 2004;18(5):685-706.
12. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocrine Reviews.* 1 de diciembre de 2012;33(6):981-1030.
13. Calcaterra V, Verduci E, Cena H, Magenes VC, Todisco CF, Tenuta E, et al. Polycystic Ovary Syndrome in Insulin-Resistant Adolescents with Obesity: The Role of Nutrition Therapy and Food Supplements as a Strategy to Protect Fertility. *Nutrients.* 28 de mayo de 2021;13(6):1848.
14. Rocha AL, Oliveira FR, Azevedo RC, Silva VA, Peres TM, Candido AL, et al. Recent advances in the understanding and management of polycystic ovary syndrome. *F1000Res.* 26 de abril de 2019;8:565.
15. Lashen H. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Therapeutic Advances in Endocrinology.* agosto de 2010;1(3):117-28.
16. Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. *Nat Rev Endocrinol.* marzo de 2014;10(3):143-56.
17. Cunningham P. Pathophysiology, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. *Nursing Standard.* 24 de mayo de 2017;31(39):44-51.
18. Oktem O, Oktay K. The ovary: anatomy and function throughout human life. *Annals of the New York Academy of Sciences.* abril de 2008;1127(1):1-9.
19. Hsueh AJW, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BCJM. Intraovarian Control of Early Folliculogenesis. *Endocrine Reviews.* 1 de febrero de 2015;36(1):1-24.
20. Durlinger A, Visser J, Themmen A. Regulation of ovarian function: the role of anti-Müllerian hormone. *Reproduction.* 1 de noviembre de 2002;124(5):601-9.
21. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update.* 2 de abril de 2008;14(4):367-78.
22. Lebbe M, Woodruff TK. Involvement of androgens in ovarian health and disease. *Molecular Human Reproduction.* 1 de diciembre de 2013;19(12):828-37.
23. Webber L, Stubbs S, Stark J, Trew G, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *The Lancet.* septiembre de 2003;362(9389):1017-21.
24. Chen J, Shen S, Tan Y, Xia D, Xia Y, Cao Y, et al. The correlation of aromatase activity and obesity in women with or without polycystic ovary syndrome. *J Ovarian Res.* diciembre de 2015;8(1):11.
25. Lockwood GM. The role of inhibin in polycystic ovary syndrome. *Human Fertility.* enero de 2000;3(2):86-92.
26. Tsigkou A, Luisi S, De Leo V, Patton L, Gambineri A, Reis FM,

- et al. High serum concentration of total inhibin in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. noviembre de 2008;90(5):1859-63.
27. Pigny P, Desailoud R, Cortet-Rudelli C, Duhamel A, Deroubaix-Allard D, Racadot A, et al. Serum Inhibin Levels in Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to the Serum Androstenedione Level. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de junio de 1997;82(6):1939-43.
 28. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Endocrinol*. febrero de 2007;3(2):103-11.
 29. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine Reviews*. 1 de octubre de 2016;37(5):467-520.
 30. Burt Solorzano CM, Beller JP, Abshire MY, Collins JS, McCartney CR, Marshall JC. Neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Steroids*. marzo de 2012;77(4):332-7.
 31. Gao X, Liu Y, Lv Y, Huang T, Lu G, Liu H, et al. Role of Androgen Receptor for Reconsidering the "True" Polycystic Ovarian Morphology in PCOS. *Sci Rep*. diciembre de 2020;10(1):8993.
 32. Strauss JF. Some New Thoughts on the Pathophysiology and Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. noviembre de 2003;997(1):42-8.
 33. Kakuta H, Iguchi T, Sato T. The Involvement of Granulosa Cells in the Regulation by Gonadotropins of Cyp17a1 in Theca Cells. *In Vivo*. 2018;32(6):1387-401.
 34. Nelson VL, Legro RS, Strauss JF, McAllister JM. Augmented Androgen Production Is a Stable Steroidogenic Phenotype of Propagated Theca Cells from Polycystic Ovaries. *Molecular Endocrinology*. junio de 1999;13(6):946-57.
 35. Zhu J, Chen Z, Feng W, Long S, Mo Z-C. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. diciembre de 2019;499:142-8.
 36. Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin - an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. *Syst Biol Reprod Med*. febrero de 2018;64(1):12-24.
 37. Daka B, Rosen T, Jansson PA, Råstam L, Larsson CA, Lindblad U. Inverse association between serum insulin and sex hormone-binding globulin in a population survey in Sweden. *Endocrine Connections*. marzo de 2013;2(1):18-22.
 38. Dunaif A, Segal KR, Shelley DR, Green G, Dobrjansky A, Licholai T. Evidence for Distinctive and Intrinsic Defects in Insulin Action in Polycystic Ovary Syndrome. *Diabetes*. 1 de octubre de 1992;41(10):1257-66.
 39. Ibáñez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Horm Res Paediatr*. 2017;88(6):371-95.
 40. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, Nikolaou D, Seyani L, Donaldson A, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Human Reproduction*. 1 de febrero de 2005;20(2):373-81.
 41. Book C-B, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. septiembre de 1999;84(9):3110-6.
 42. Nestler JE, Powers LP, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Ritmaster RS, et al. A Direct Effect of Hyperinsulinemia on Serum Sex Hormone-Binding Globulin Levels in Obese Women with the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. enero de 1991;72(1):83-9.
 43. Mounier C, Dumas V, Posner BI. Regulation of Hepatic Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein-1 Gene Expression by Insulin: Central Role for Mammalian Target of Rapamycin Independent of Forkhead Box O Proteins. *Endocrinology*. 1 de mayo de 2006;147(5):2383-91.
 44. Plymate SR, Hoop RC, Jones RE, Matej LA. Regulation of sex hormone-binding globulin production by growth factors. *Metabolism*. septiembre de 1990;39(9):967-70.
 45. Vendola K, Zhou J, Wang J, Bondy AC. Androgens promote insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-I receptor gene expression in the primate ovary. *Human Reproduction*. septiembre de 1999;14(9):2328-32.
 46. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. diciembre de 1995;80(12):3788-90.
 47. Munir I, Yen H-W, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, et al. Insulin Augmentation of 17 β -Hydroxylase Activity Is Mediated by Phosphatidylinositol 3-Kinase But Not Extracellular Signal-Regulated Kinase-1/2 in Human Ovarian Theca Cells. *Endocrinology*. 1 de enero de 2004;145(1):175-83.
 48. Higuchi K, Kazeto Y, Ozaki Y, Izumida D, Hotta T, Soyano K, et al. Insulin-like growth factors 1 and 2 regulate gene expression and enzymatic activity of cyp17a1 in ovarian follicles of the yellowtail, *Seriola quinqueradiata*. *Heliyon*. junio de 2020;6(6):e04181.
 49. Franks S. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 28 de septiembre de 1995;333(13):853-61.
 50. Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and Implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews*. 1 de diciembre de 1997;18(6):774-800.
 51. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol*. enero de 2004;60(1):1-17.
 52. De Pergola G. The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone. *Int J Obes*. junio de 2000;24(S2):S59-63.
 53. Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obesity Management*. abril de 2007;3(2):69-73.
 54. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. enero de 2019;13:1179558119874042.
 55. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. diciembre de 2006;444(7121):840-6.
 56. Wang X, Simpson ER, Brown KA. Aromatase overexpression in dysfunctional adipose tissue links obesity to postmenopausal breast cancer. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. septiembre de 2015;153:35-44.
 57. Pasquali R, Casimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. *Clin Endocrinol*. julio de 1993;39(1):1-16.
 58. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al. The polycystic ovary syndrome:

- a position statement from the European Society of Endocrinology. *European Journal of Endocrinology*. octubre de 2014;171(4):P1-29.
59. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. diciembre de 2013;98(12):4565-92.
 60. 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. *Clin Endocrinol*. septiembre de 2018;89(3):251-68.
 61. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. septiembre de 2017;60(9):1577-85.
 62. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and Molecular Mechanisms of Metformin Action. *Endocrine Reviews*. 28 de enero de 2021;42(1):77-96.
 63. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med*. 29 de febrero de 1996;334(9):574-9.
 64. Hafez M, Musa N, Elbehairy S, Atty SA, Elbarbary M, Amin M. Effect of metformin on clinical and biochemical hyperandrogenism in adolescent girls with type 1 diabetes. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 27 de mayo de 2019;32(5):461-70.
 65. Nawrocka J, Starczewski A. Effects of metformin treatment in women with polycystic ovary syndrome depends on insulin resistance. *Gynecological Endocrinology*. enero de 2007;23(4):231-7.
 66. 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. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2014;99(5):1870-8.
 67. Tan S, Hahn S, Benson S, Dietz T, Lahner H, Moeller LC, et al. Metformin improves polycystic ovary syndrome symptoms irrespective of pre-treatment insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*. noviembre de 2007;157(5):669-76.
 68. Guan Y, Wang D, Bu H, Zhao T, Wang H. The Effect of Metformin on Polycystic Ovary Syndrome in Overweight Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology*. 16 de septiembre de 2020;2020:1-12.
 69. Farimani Sanooe M, Neghab N, Rabiee S, Amiri I. Metformin Therapy Decreases Hyperandrogenism and Ovarian Volume in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Iran J Med Sci*. junio de 2011;36(2):90-5.
 70. Bayrak A, Terbell H, Urwitz-Lane R, Mor E, Stanczyk FZ, Paulson RJ. Acute effects of metformin therapy include improvement of insulin resistance and ovarian morphology. *Fertility and Sterility*. abril de 2007;87(4):870-5.
 71. Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Gynaecology and Fertility Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 16 de mayo de 2012;16(5):CD003053.
 72. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al. Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med*. 8 de febrero de 2007;356(6):551-66.
 73. Jing Y, Wu F, Li D, Yang L, Li Q, Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Molecular and Cellular Endocrinology*. febrero de 2018;461:256-64.
 74. Yuan T, Li J, Zhao W-G, Sun W, Liu S-N, Liu Q, et al. Effects of metformin on metabolism of white and brown adipose tissue in obese C57BL/6J mice. *Diabetol Metab Syndr*. diciembre de 2019;11(1):96.
 75. Andrews M, Soto N, Arredondo M. [Effect of metformin on the expression of tumor necrosis factor- α , Toll like receptors 2/4 and C reactive protein in obese type-2 diabetic patients]. *Rev Med Chil*. noviembre de 2012;140(11):1377-82.
 76. Tarkun I, Dikmen E, Cetinarslan B, Cantürk Z. Impact of treatment with metformin on adipokines in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur Cytokine Netw*. diciembre de 2010;21(4):272-7.
 77. Tan BK, Heutling D, Chen J, Farhatullah S, Adya R, Keay SD, et al. Metformin Decreases the Adipokine Vaspin in Overweight Women With Polycystic Ovary Syndrome Concomitant With Improvement in Insulin Sensitivity and a Decrease in Insulin Resistance. *Diabetes*. 1 de junio de 2008;57(6):1501-7.
 78. Kong W, Niu X, Zeng T, Lu M, Chen L. Impact of Treatment with Metformin on Adipocytokines in Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Kaser S, editor. PLoS ONE*. 16 de octubre de 2015;10(10):e0140565.
 79. Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. *Journal of Lipid Research*. julio de 2005;46(7):1369-79.
 80. Ouchi N, Walsh K. Adiponectin as an anti-inflammatory factor. *Clinica Chimica Acta*. mayo de 2007;380(1-2):24-30.