



Patogenia de la insulinoresistencia y déficit de vitamina D en el Síndrome de ovario poliquístico

(Pathogenesis of insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome)

Freddy Mauricio Mena Jimenez (1), Alison Tamara Ruiz Chico (2)*, Holguer Israel Urquiza Buitrago (3), Daniel Alberto Suarez Guerrero (4), Juan Javier García Córdova (5)

(1) Especialista en Ginecología y obstetricia, Hospital General IESS Riobamba, Chile y Unidad Nacional, Riobamba, Ecuador. Correo electrónico: morriesmena@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-2017-0045>

(2) Médico Rural en Centro de Salud N°1 Tipo B, Ministerio de Salud Pública MSP, Riobamba, Chimborazo, Ecuador. Correo electrónico: ali.ruiz020@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7216-2151>

(3) Médico Rural en Centro de Salud Mataje, Ministerio de Salud Pública MSP, san Lorenzo, Esmeraldas, Ecuador. Correo electrónico: ali.ruiz020@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-7216-2151>

(4) Médico Rural en Centro de Salud N°1 Tipo B, Ministerio de Salud Pública MSP, Riobamba, Chimborazo, Ecuador. Correo electrónico: dalsugue@hotmail.com <https://orcid.org/0000-0002-4292-6499>

(5) Médico especialista en Ginecología y obstetricia, Hospital IESS de Ibarra. Av. Victor Guzmán y Brasil, Ibarra, Ecuador. Correo electrónico: jjgarciamd@gmail.com <https://orcid.org/0000-0002-6309-3449>

*Correspondencia: Ministerio de Salud Pública del Ecuador, Riobamba, Chimborazo, Ecuador; código postal EC060101, correo: ali.ruiz020@gmail.com

Recibido: 25-04-2022 Aceptado: 09-05-2022

RESUMEN

Introducción: El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico de gran importancia por afectar la calidad de vida de aquellas mujeres que lo padecen. La patogenia de la insulinoresistencia e insuficiencia de vitamina D se asocian con la predisposición al síndrome de ovario poliquístico el cual se considera una de las alteraciones endócrinas más frecuentes en las mujeres a nivel mundial, con una prevalencia del 5-15%. **Métodos:** La presente investigación es de tipo narrativa o no sistemática en la cual se realizó una rigurosa búsqueda en distintas bases de datos como: Science Direct, Redalyc, PubMed, Scielo, UpToDate, Google Scholar, etc. Se utilizaron artículos desde 2017-2021 en inglés y español. **Resultados:** Fueron revisados 38 fuentes bibliográficas de las cuales se incluyeron 30 y se excluyeron 8 dado que no cumplían con los criterios establecidos para la selección. **Discusión:** El 73% de mujeres con SOP manifiestan deficiencia de vitamina D, la cual se relaciona con la insulinoresistencia ya que el 50% de las mujeres que padecen SOP presentan hiperinsulinemia y resistencia a la insulina con alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y aumento de glucosa en ayunas. La deficiencia de vitamina D y la insulinoresistencia en conjunto pueden provocar infertilidad, hirsutismo, parto pretérmino, vaginosis bacteriana gestacional, diabetes gestacional y menopausia precoz. **Conclusiones:** La suplementación y tratamiento con vitamina D en el síndrome de ovario poliquístico podría tener un efecto beneficioso sobre las distintas alteraciones metabólicas ya que mejora la sensibilidad de la insulina, niveles de testosterona, parámetros de ovulación y foliculogénesis ovárica.

Palabras clave: síndrome ovario poliquístico, déficit vitamina D, insulinoresistencia.

ABSTRACT

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine-metabolic disorder of great importance because it affects the quality of life of those women who suffer from it. The pathogenesis of insulin resistance and vitamin D insufficiency are associated with a predisposition to PCOS, which is considered one of the most frequent endocrine disorders in women worldwide, with a prevalence of 5-15%. **Methods:** The present investigation is of a narrative or non-systematic type in which a rigorous search was carried out in different databases such as: Science Direct, Redalyc, PubMed, Scielo, UpToDate, Google Scholar, etc. and Spanish. **Discussion:** 73% of women with PCOS manifest vitamin D deficiency which is related to insulin resistance since 50% of women with PCOS present hyperinsulinemia and insulin resistance with alterations in carbohydrate metabolism and increased fasting glucose. Together, vitamin D deficiency and insulin resistance can cause infertility, hirsutism, preterm delivery, gestational bacterial vaginosis, gestational diabetes, and early menopause. **Conclusions:** The supplementation and treatment with vitamin D in PCOS could have a beneficial effect on the different metabolic alterations and that improves insulin sensitivity, testosterone levels, ovulation parameters and ovarian folliculogenesis.

Keywords: polycystic ovary syndrome, vitamin D deficiency, insulin resistance.

1. Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico de gran importancia debido a su asociación con una disfunción que afecta a la calidad de vida de aquellas mujeres que lo padecen. Actualmente, debido a su alta prevalencia en la edad reproductiva, es la endocrinopatía femenina más común y afecta aproximadamente entre el 5% y el 15% de las mujeres a nivel mundial. (1) Entre las características de esta patología se encuentran el hiperandrogenismo, oligoovulación o anovulación crónica, irregularidades menstruales y ovario poliquístico. (2) Dicho trastorno provoca entonces alteraciones a nivel hormonal, en la reproducción y en el metabolismo, incrementando de este modo el riesgo de enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico e incluso cáncer. (3)

Uno de los problemas que se presenta con mayor frecuencia en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico es la infertilidad. (4) La cual ha dejado de tener un contexto limitado a los ovarios y más bien abarca una serie de alteraciones a nivel sistémico en especial alteraciones metabólicas como la insulinoresistencia, ingestión de grasas, exceso de tejido adiposo, y trastornos de la función del eje hipotalámico-pituitario-ovárico. (5)

Actualmente se habla del déficit de vitamina D (DVD), el mismo que es prevalente en la población y por consiguiente en el SOP. Investigaciones han sugerido que este déficit podría ser el eslabón perdido que vincularía el síndrome de ovario poliquístico con sus alteraciones metabólicas. Es así como se ha descrito mayor resistencia a la insulina en aquellas mujeres que padezcan este síndrome y que tengan DVD. La vitamina D por su parte, también juega un papel importante en la síntesis estrogénica, de forma directa regulando la expresión enzimática y de forma indirecta manteniendo la homeostasis del calcio. (6)

Cabe mencionar que en estudios de intervención se ha informado que la suplementación o el tratamiento con vitamina D en el SOP podría tener un efecto beneficioso sobre las alteraciones metabólicas pese a sus distintas limitaciones. Por toda la información que ha sido

revisada respecto al tema y la preocupación que esto genera especialmente en las mujeres y a nivel mundial, hemos propuesto relacionar la patogenia de la insulinoresistencia y el déficit de vitamina D con el síndrome de ovario poliquístico. (7)

2. Metodología

La presente investigación es de tipo narrativa o no sistemática. Se realizó una rigurosa búsqueda en distintas bases de datos como: Science Direct, Redalyc, PubMed, Scielo, UpToDate, Google Scholar, etc. Se incluyeron investigaciones y artículos en el idioma inglés y español. Además, se realizó la búsqueda con las siguientes palabras clave: "Insulinoresistencia", "Síndrome de ovario poliquístico", "Déficit de vitamina D". En cuanto a los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron investigaciones con los siguientes criterios: bibliografías relevantes sobre el tema y artículos publicados entre los años 2017 - 2021, que cuenten con información clara y concisa, mientras que el criterio de exclusión central fue que las investigaciones y artículos de revisión no se encuentren vigentes, y que su información no sea relevante.

3. Resultados

En la presente investigación se encontraron alrededor de 38 fuentes bibliográficas en las distintas bases de datos consultadas sobre la patogenia de la insulinoresistencia y déficit de vitamina D en el síndrome de ovario poliquístico, de los cuales fueron escogidos 30 artículos e investigaciones en inglés y español, los mismos que cumplían con los filtros de inclusión y se excluyeron 8 artículos por no contar con los criterios establecidos para la selección.

4. Discusión

4.1 Concepto

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino caracterizado por problemas en la ovulación, hiperandrogenismo y patrones de morfología poliquística la cual la ha convertido en una patología frecuente en el género femenino, se estima que su incidencia alrededor del mundo oscila entre el 5 y 15% afectando la fertilidad y calidad de vida de las mujeres con esta

enfermedad. (8)

4.2 Etiología

La etiología del síndrome de ovario poliquístico aún no se conoce del todo, pero se ha relacionado con un origen multifactorial, es decir, una combinación de diferentes procesos tales como neurológicos, genéticos, metabólicos, ováricos, así como factores ambientales, sin embargo, la relación de todos estos factores aun no es clara por lo que sigue siendo de origen desconocido. (9)

4.3 Fisiopatología

Su fisiopatología está relacionada con diferentes factores como son genéticos y ambientales en los que están implicados la disfunción neuroendocrina en la que las mujeres con SOP presentan niveles más elevados de hormona luteinizante (LH) a comparación de la hormona folículo estimulante la cual se suele encontrar en niveles normales o disminuidos, esto debido a que existe un incremento en la liberación de la hormona luteinizante y por consiguiente ocasiona la elevación de los andrógenos asociado a un deterioro en el eje hipotálamo hipofisario. (10)

Las mujeres con SOP sufren cambios en el estado bioquímico pues es común el aumento en la producción de la testosterona, así como de andrógenos como consecuencia de la alteración en la producción de estrógenos. En relación con el trastorno metabólico en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico se ha descrito la resistencia a la insulina como su principal característica, pues el requerimiento de insulina en estas mujeres es mayor, lo que ocasiona una mayor secreción y a su vez genera un aumento en la liberación de la hormona luteinizante terminando en la liberación y actividad de los andrógenos. (11,12)

4.4 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas del síndrome de ovario poliquístico son características, pues el hiperandrogenismo se puede manifestar con el apareamiento de acné, hirsutismo o también conocido como el crecimiento de vello con distribución masculina y alopecia. Los problemas en la ovulación se pueden manifestar como ci-

clos menstruales irregulares tales como amenorrea u oligomenorrea o incluso la infertilidad, dentro de los patrones de morfología poliquística se puede describir un ovario con un tamaño/volumen alrededor de 10 cc o a su vez aquel que presente 12 folículos o más con un tamaño de 2 a 9 mm en la ecografía. (13)

Las mujeres que tiene síndrome de ovario poliquístico tienen una probabilidad de desarrollar otros problemas de salud como son la diabetes tipo 2, diabetes gestacional la cual pone en riesgo la salud de la madre y del recién nacido, enfermedad cardiaca pues el aumento de presión arterial puede ocasionar daño al corazón, así como la obesidad. (14)

4.5 Comorbilidades

Los procesos asociados al síndrome de ovario poliquístico constituyen uno de los mayores problemas. En pacientes con SOP se ha encontrado una mayor comorbilidad por: sobrepeso y obesidad, enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, infertilidad, hiperplasia endometrial, síndrome metabólico y apnea del sueño. (15)

4.6 Diagnóstico

Se puede llegar al diagnóstico en pacientes que presenten sangrado uterino persistente de manera anormal en conjunto con hiperandrogenismo. (16)

Dentro de los criterios diagnósticos para el síndrome de ovario poliquístico en adolescente tenemos dos principales, el primero es el patrón anormal menstrual (sintomatología durante 1 a 2 años) y el segundo la evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo (hirsutismo y elevación de la testosterona libre sérica o total). (17)

Para poder clasificar el patrón de sangrado se debe tener en cuenta los siguientes parámetros: amenorrea, sangrado en intervalos, sangrado menstrual abundante, sangrado prolongado durante más de 7 días y sangrado intermenstrual. (18)

4.7 Déficit de vitamina D y su relación con el síndrome de ovario poliquístico

La vitamina D es considerada una prohormona a la cual se le atribuyen múltiples e importantes funciones que van más allá de su rol preponderante en la homeostasis cálcica. Se ha documentado una significativa asociación entre SOP y deficiencia de vitamina D, la cual revela que el 73% de mujeres con síndrome de ovario poliquístico se encuentran con niveles < 30 ng/ml¹⁰. La deficiencia de vitamina D en el SOP puede estar asociada con trastornos endocrinos y metabólicos propios del síndrome. Aquellas mujeres con niveles muy bajos de vitamina D presentan con mayor frecuencia alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, aumento de la glucosa en ayunas y mayor resistencia a la insulina que en aquellas mujeres con niveles normales. (19)

Entre los mecanismos que podrían explicar y apoyar el déficit de vitamina D implicado en la patogénesis de la resistencia a la insulina y del síndrome metabólico presente en el SOP, se encuentran el incremento en la síntesis y liberación de insulina, así como la supresión de citoquinas proinflamatorias que están mediadas por vitamina D. Se desconoce si el DVD y la resistencia a la insulina están causalmente relacionadas, o si ambas son dependientes de índice de masa corporal (IMC). (6)

Es importante mencionar que, en las mujeres el receptor de la vitamina D se encuentra en los ovarios, células epiteliales de las trompas, endometrio y en la placenta. Se han reportado evidencias relacionadas con posibles resultados adversos afines con el estatus deficiente de Vitamina D3, reducción de la fertilidad y el riesgo incrementado de pobres resultados perinatales como la hipertensión, parto pretérmino, vaginosis bacteriana gestacional y diabetes gestacional. (20)

Investigaciones realizadas han encontrado una relación inversa entre niveles de Vitamina D3 y FSH urinario, además que la deficiencia de vitamina D se corresponde con altos niveles de FSH y bajos de hormona antimülleriana, lo que indica una baja reserva ovárica. Por lo que, los bajos niveles de Vitamina D3 pudieran predisponer a una baja reserva ovárica y, por consiguiente, a una menopausia precoz. (20)

Se ha demostrado una asociación inversa entre

niveles de vitamina D, resistencia a la insulina y obesidad. Esta relación de Vitamina D3 y el fenotipo SOP es respaldada por las implicaciones entre los mecanismos de deficiencia de vitamina D y la resistencia a la insulina, inflamación, dislipidemia y obesidad que se encuentran comúnmente en el síndrome. (20)

La obesidad profundiza en la deficiencia de vitamina D como resultado de una menor biodisponibilidad debido a la disposición en el compartimento de grasa corporal. Es así como, el DVD podría ser un factor que contribuya a la insulinoresistencia, obesidad y al síndrome metabólico, comúnmente observados en el SOP y que está asociados con la disfunción ovulatoria. También, se asocia con una desregulación a nivel del calcio que contribuye al desarrollo del arresto folicular en mujeres con SOP, resultando en una alteración en el ciclo menstrual e infertilidad. El vínculo exacto es aún desconocido, pero se han propuestos múltiples mecanismos celulares y moleculares. (21)

La administración de suplementos de Vitamina D en mujeres con SOP ha reportado una mejoría en la sensibilidad a la insulina, en los niveles de testosterona y en los parámetros de ovulación y foliculogénesis ovárica. Además, se ha constatado que la administración de Vitamina D mejoraba la resistencia a la insulina y reducía los andrógenos en suero. (22, 23)

4.8 Insulinoresistencia y relación con el síndrome de ovario poliquístico

El SOP es considerado como una disfunción endócrino-metabólica que se relaciona con la insulinoresistencia lo que a su vez tiene correlación con el nivel de andrógenos y la insulina. El 50 por ciento de las mujeres que padecen de síndrome de ovario poliquístico presentan obesidad en conjunto con hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. (24)

Debemos recalcar que las pacientes con SOP que cuenten con antecedentes de diabetes tipo 2 puede observarse un deterioro de la secreción de insulina, así como resistencia a la misma. (25)

La resistencia a la insulina se caracteriza por la reducción de la sensibilidad a la insulina en ciertos órganos blancos como el tejido adiposo o el músculo, por lo que está estrechamente relacionado con la obesidad global y abdominal. (26)

Esta reducción del grado de resistencia a la insulina en conjunto con la hiperinsulinemia está íntimamente asociado a la reducción de andrógenos en las mujeres con SOP. (27)

Una función importante de la insulina es el control de la glucemia permitiendo así la entrada de glucosa en las células. Cuando esta función no es efectiva, la glucosa se mantiene elevada en el organismo al mismo tiempo que la insulina, lo que ocasiona una hiperinsulinemia a modo de compensación. Una vez que los niveles de insulina se elevan se reduce la concentración de globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG) lo que estimula la producción de andrógenos ováricos y suprarrenales. (28)

La insulina en el ovario además de actuar sobre su receptor se une al factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF1) y aumenta la producción de andrógenos en respuesta al aumento de los pulsos de la LH que se producen por estimulación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo. Si existe un nivel elevado de insulina, los ovarios producen mayor cantidad de andrógenos en respuesta, y se produce un defecto en la maduración folicular lo que conlleva a la anovulación. (28)

La resistencia a la insulina es mucho más prevalente en mujeres con SOP en comparación a las mujeres que tienen una función ovárica normal. De manera general la insulinorresistencia se presenta en el 20-25% de la población, sin embargo, su prevalencia en pacientes con SOP es del 70%. (29) La resistencia a la insulina no está considerada dentro de los parámetros obligatorios para establecer un diagnóstico de SOP, puesto que es parte de un trastorno metabólico mismo que tiene diferentes etiologías. (29,30)

5. Conclusiones

El síndrome de ovario poliquístico es un trastorno endocrino común en mujeres de edad re-

productiva, el cual actúa como un círculo vicioso debido a que el déficit de vitamina D provoca disminución de la recepción de insulina por parte de las células ováricas dando lugar a la resistencia de insulina.

Las manifestaciones clínicas y sus comorbilidades asociadas representan un problema que afecta la calidad de vida de las mujeres con SOP ya que pueden manifestar obesidad, enfermedad cardiovascular, apnea del sueño, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, hiperplasia endometrial e incluso infertilidad.

La suplementación y tratamiento con vitamina D en el SOP podría tener un efecto beneficioso sobre las distintas alteraciones metabólicas ya que mejora la sensibilidad de la insulina, niveles de testosterona, parámetros de ovulación y foliologénesis ovárica. La presente investigación nos da como resultado un artículo con adecuada evidencia, tanto en la cantidad de bibliografía y años de publicación, los cuales han sido publicados cercanos a la fecha actual, además nos entrega un material que apoya de manera significativa al entendimiento y manejo de la patología descrita, siendo un instrumento base para futuras investigaciones. Sin embargo, cabe mencionar las limitaciones que se presentaron en la elaboración de este documento como las del idioma, ya que se excluyó toda información ajena al idioma inglés y español, las limitaciones propias de este tipo de investigación que se presenta como un diseño retrospectivo y la falta de un análisis cuantitativo (metaanálisis) de la calidad de la evidencia, esto debido a la gran heterogeneidad de los artículos incluidos.

Agradecimientos

Nuestro agradecimiento a Dios, quien continúa forjando nuestro camino, a nuestros padres por ser nuestro soporte en esta larga preparación académica, a nuestro docente Dr. Iván Enrique Naranjo por permitirnos profundizar nuestros conocimientos a través de la investigación, además de su motivación y paciencia al continuar impartiéndonos sus conocimientos los cuales serán aprovechados y a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, por brindarnos la oportunidad de formarnos como futuros profesionales de la Salud.

Declaración de conflicto de interés

No existe conflicto de interés en la información enunciada por parte de ninguno de los autores.

Limitación de responsabilidad

Los autores declaramos que toda la información recopilada en el presente documento es de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

Los recursos utilizados en la presente investigación son autofinanciados.

Referencias Bibliográficas

1. Pererira J, Pereira Y, Quirós L. Manejo del síndrome de ovario poliquístico. *Revista Médica Sinergia* [Internet]. [cited 2021 Dec 4];5(4):2020. Available from: <http://revistamedicasinergia.comhttps://somea.businesscatalyst.com/informacion.html>
2. Chen Y, Zhi X. Roles of Vitamin D in Reproductive Systems and Assisted Reproductive Technology. *Endocrinology* [Internet]. 2020 [cited 2021 Dec 4];161(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32067036/>
3. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes & metabolic syndrome* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2021 Dec 4];11 Suppl 1:S429–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28416368/>
4. Vanhauwaert PS. Síndrome de ovario poliquístico e infertilidad. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Dec 4];32(2):166–72. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-sindrome-ovario-poliquistico-e-infertilidad-S0716864021000195>
5. González F, Considine R v., Abdelhadi OA, Acton AJ. Oxidative Stress in Response to Saturated Fat Ingestion Is Linked to Insulin Resistance and Hyperandrogenism in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2021 Dec 4];104(11):5360. Available from: </pmc/articles/PMC6773460/>
6. López G. Prevalencia de hipovitaminosis D en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico y su asociación con parámetros metabólicos y hormonales. [Internet]. [Real]; 2019 [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://ruidera.uclm.es/xmlui/bitstream/handle/10578/23318/TESIS%20L%C3%B3pez%20Gallardo.pdf?sequence=3&isAllowed=y>.
7. Lone nasira M, Riaz S, eusaph AZ, Mein charles A, Wozniak eva L, Xenakis theodoros, et al. Genotype-independent association between vitamin D deficiency and polycystic ovarian syndrome in Lahore, pakistan. 2020 [cited 2021 Dec 4]; Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59228-4>
8. Kim JJ. Update on polycystic ovary syndrome. *Clinical and Experimental Reproductive Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 4];48(3):194. Available from: </pmc/articles/PMC8421664/>
9. Orias M. Actualización del síndrome de ovario poliquístico. *Revista médica Sinergia*. 2021;6.
10. Sanchez E. Actualización del manejo de síndrome de ovario poliquístico | *Revista Medica Sinergia* [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/322/667>
11. Kriebel M. Síndrome de ovario poliquístico más que una enfermedad reproductiva. | *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos* [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <http://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/275/379>

12. Vista de Síndrome de ovario poliquístico [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://rem.hrlamb.gob.pe/index.php/REM/article/view/442/290>
13. Alfaro G, Salas B. Evaluación del síndrome de ovario poliquístico | Revista Medica Sinergia [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/635/1098>
14. Roldán Martín MB, Andrés BC. Síndrome de ovario poliquístico en la adolescente. 2020 [cited 2021 Dec 8]; Available from: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2020/xxiv05/03/n5-258-267_BelenRoldan.pdf
15. Síndrome E, Poliquísticos O. Síndrome de ovarios poliquísticos. Guía de práctica clínica.
16. Enlaces a las guías de la sociedad: síndrome de ovario poliquístico - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/society-guideline-links-polycystic-ovary-syndrome?search=diagnostico%20de%20sindrome%20de%20ovario%20poliquistico%20&source=search_result&selectedTitle=10~150&usage_type=default&display_rank=10
17. Fauser B. Descripción general de la inducción de la ovulación. [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-ovulation-induction?search=diagnostico%20de%20sindrome%20de%20ovario%20poliquistico%20&source=search_result&selectedTitle=15~150&usage_type=default&display_rank=15
18. De Silva N. Abnormal uterine bleeding in adolescents: Evaluation and approach to diagnosis. [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/abnormal-uterine-bleeding-in-adolescents-evaluation-and-approach-to-diagnosis>
19. Hidalgo C. Vitamina D y mujer. Rev Osteoporos Metab Miner [Internet]. 2017 [cited 2021 Dec 4];9:24–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.4321/S1889-836X2017000200005>
20. Relación entre hipovitaminosis D y síndrome de ovario poliquístico – VitaminaD3 [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://vitaminad.mx/relacion-entre-hipovitaminosis-d-y-sindrome-de-ovario-poliquistico/>
21. Bioti Y, Navarro D, Acosta A. Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica. 2020 [cited 2021 Dec 4]; Available from: <https://orcid.org/0000-0001-8621-7769>
22. Gilligan DM. END-RNT-24 Vitamina D y Fertilidad Femenina. OSECAC [Internet]. 2019 [cited 2021 Dec 8]; Available from: https://www.osecac.org.ar/ARCHIVOS/END_RNT_24_VITAMINA_D_Y_FERTILIDAD_FEMENINA_160.PDF
23. López V. Implicaciones de la vitamina D3 en la Reproducción Humana. Revista Iberoamericana de Fertilidad [Internet]. [cited 2021 Dec 8]; Available from: <http://www.revistafertilidad.org/articulo/Implicaciones-de-la-vitamina-D3-en-la-Reproduccioacuten-Humana/239>
24. Facio-Lince García A, Isabel Pérez-Palacio M, Lucia Molina-Valencia J, María Martínez-Sánchez L. Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos. 2019;
25. Robert L. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 4]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-polycystic-ovary-syndrome-in-adults?search=manifestaciones%20clinicas%20del%20sindrome%20de%20ovario%20poliqu%20C3%ADstico&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1

26. Mantzoros C. Resistencia a la insulina: definición y espectro clínico - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/insulin-resistance-definition-and-clinical-spectrum>
27. Azziz R. Epidemiología, fenotipo y genética del síndrome de ovario poliquístico en adultos - UpToDate [Internet]. 2021 [cited 2021 Dec 4]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-phenotype-and-genetics-of-the-polycystic-ovary-syndrome-in-adults>
28. Monteagudo Peña G, González Suárez R, Gómez Alzugaray M, Ovies Carballo G, Menocal Alayón A, Rodríguez Martínez K, et al. Resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. [cited 2021 Dec 4]; Available from: <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>
29. Fonseca Villanea C. Síndrome de ovario poliquístico (Polycystic ovary syndrome). 2018 [cited 2021 Dec 4]; Available from: <http://revistamedicasinergia.com>
30. Patient education: Polycystic ovary syndrome (PCOS) (Beyond the Basics) - UpToDate [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/polycystic-ovary-syndrome-pcos-beyond-the-basics?search=diagn%C3%B3stico%20de%20s%C3%ADndrome%20de%20ovario%20poliqu%C3%ADstico&source=search_result&selectedTitle=4~150&usage_type=default&display_rank=4