

Universidad
Isabel I

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO 2018/2019

Análisis de los efectos de distintas intervenciones dietéticas en el síndrome del ovario poliquístico: trabajo de revisión bibliográfica.

Alumno/a:

MARÍA TERESA MARTÍN PESCADOR

UNIVERSIDAD ISABEL I

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

GRADO EN NUTRICIÓN HUMANA Y DIETÉTICA

Índice

1	Introducción.....	1
1.1	Definición: diagnóstico y fenotipos	1
1.2	Epidemiología	4
1.3	Etiología y factores de riesgo.....	4
1.4	Manifestaciones clínicas	5
1.5	Consecuencias a largo plazo	7
1.6	Intervenciones	9
1.7	Justificación	9
2	Objetivos.....	12
2.1	Objetivo general.....	12
2.2	Objetivos específicos	12
3	Metodología.....	13
3.1	Estrategia de búsqueda.....	13
3.2	Criterios de inclusión y exclusión.....	13
3.2.1	Criterios de inclusión	13
3.2.2	Criterios de exclusión.....	14
3.3	Revisión de la información	14
4	Resultados.....	16
4.1	Resultados sobre la mejora de los niveles hormonales	26
4.2	Resultados sobre los valores antropométricos	30
4.3	Resultados sobre marcadores metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina.....	32
5	Discusión	37

6	Conclusiones.....	49
7	Bibliografía.....	50

Índice de figuras y tablas

Figura 1. Resumen del diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda.....	15
Figura 2. Diferencias resultantes en los niveles de testosterona tras las intervenciones. (mMol/l).....	29
Figura 3. Diferencias resultantes en los niveles de SHBG tras las intervenciones (mMol/l).	29
Figura 4. Diferencias en mediciones antropométricas.....	32
Tabla 1. Criterios diagnósticos.....	2
Tabla 2. Características de los estudios seleccionados.....	17
Tabla 3. Resumen de los resultados obtenidos en diferentes estudios sobre marcadores hormonales.....	28
Tabla 4. Resultados sobre marcadores metabólicos.....	33
Tabla 5. Valores antes y después de las intervenciones.....	35
Tabla 6. Resultados significativos sobre marcadores metabólicos.....	36

Lista de abreviaturas y siglas

A	Androstenodiona
AES	<i>Androgen Excess Society</i>
AMH	Hormona inhibidora de Müller
BF	Desayuno alto en calorías
CCa	Circunferencia de cadera
CCi	Circunferencia de cintura
CHCD	Dieta hipocalórica convencional
D	Cena alta en calorías
DASH	<i>Dietary Approaches to Stop Hypertension</i>
DHEAS	Deshidroepiandrosterona sulfato
ESHRE/ASRM	<i>European Society for Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine</i>
FAI	Índice de andrógenos libre
FSH	Hormona folículo estimulante
G	Grasas
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropina
Hdc	Hidratos de carbono
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA-B	<i>Homeostatic model assessment-beta cell function</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis model of assessment- insulin resistance</i>

IAC	Índice de adiposidad corporal
ICC	Índice Cintura-cadera
IG	Índice glucémico
IMC	Índice de masa corporal
ISI	Índice de sensibilidad a la insulina
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LF	Dieta baja en grasas
LGL	Dieta con baja carga glucémica
LH	Hormona luteinizante
low-CHO	Dieta baja en hidratos de carbono
MG	Masa grasa
MGA _{ab}	Grasa abdominal
MM _{usc}	Masa muscular
MHCD	Dieta hipocalórica modificada
NICHD	<i>National Institute of Child Health and Human Development</i>
OGTT	Test de tolerancia oral a la glucosa
Pr	Proteínas
PS _{upr}	Pliegue suprailíaco
QUICKI	<i>Quantitative insulin sensitivity check index</i>
R24h	Recordatorio de 24 horas
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales

SOP Síndrome de ovario poliquístico

STD Dieta estándar

T Testosterona

Resumen

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino de complejo diagnóstico, cuya importancia radica tanto en su elevada prevalencia como en las comorbilidades asociadas. Aunque el tratamiento prioritario recomendado a día de hoy son las intervenciones en el estilo de vida, se desconoce cuál es la composición óptima de la dieta. El propósito de esta revisión es comparar el efecto de distintas intervenciones dietéticas en las que no intervengan otros factores, como actividad física, suplementos, medicamentos o tratamientos psicoterapéuticos, sobre marcadores relacionados con el hiperandrogenismo, mediciones antropométricas y marcadores de resistencia a la insulina, cuyo cambio suponga una mejora en las manifestaciones clínicas de este síndrome.

Para ello se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *Biblioteca Cochrane Plus* y *Pubmed*, siguiendo una estrategia de búsqueda definida e incluyendo solamente los artículos que cumplieren con unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

Tras realizar una selección de artículos, finalmente han sido elegidos para su estudio completo ocho artículos. De su lectura y revisión crítica, se puede concluir que la adherencia a dietas con bajo aporte de hidrato de carbonos y alto en proteínas mejoran los marcadores hormonales, que se obtienen resultados positivos en las mediciones antropométricas con dietas de pérdida de peso corporal y que las dietas con un aporte de hidratos de carbono de bajo índice glucémico consiguen mejorar los marcadores metabólicos. Igualmente, se puede concluir que promover un reparto de calorías en el que la cantidad mayor se suministre por la mañana mejora los marcadores hormonales y metabólicos.

1 Introducción

1.1 Definición: diagnóstico y fenotipos

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno de tipo endocrino que afecta a un gran número de mujeres a lo largo de toda su vida reproductiva. Dicho trastorno tiene repercusiones en múltiples aspectos de su salud, siendo los más característicos y conocidos los problemas reproductivos que conlleva. Además, puede afectar a órganos tan diferentes como páncreas, hígado, cerebro, masa muscular o tejido adiposo (1,2).

Este síndrome fue descrito por primera vez en el año 1935 por Stein y Leventhal, en una serie de casos de siete mujeres que presentaban ovarios con morfología poliquística asociados a amenorrea, hirsutismo y obesidad (3).

No obstante, se caracteriza por ser un síndrome que presenta manifestaciones clínicas muy variadas y porque además estas van variando con la edad. Debido a esta heterogeneidad y para su correcto diagnóstico, a lo largo de los años distintas organizaciones han ido estableciendo una serie de criterios a cumplir (1,2).

Así, en 1990, el *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD) estableció como criterios diagnósticos la presencia conjunta de signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y problemas de oligoanovulación o anovulación crónica (2,4).

Sin embargo, estos criterios no estaban basados en ensayos clínicos y además se observó que este trastorno tenía un abanico más amplio de signos y síntomas en cuanto a los problemas de ovulación, constatándose en muchas mujeres la presencia morfológica de ovarios poliquísticos (1,5,6).

Teniendo esto en cuenta, en 2003 la *European Society for Human Reproduction and Embryology and American Society for Reproductive Medicine* (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group) incluyó otro tercer criterio diagnóstico (5).

De manera que definía el SOP como un síndrome de disfunción ovárica e incluso podía diagnosticarse aunque no se diese un exceso de andrógenos o no se presentasen irregularidades en los ciclos menstruales (1,5,6).

Es decir, según este grupo de trabajo, sería necesario cumplir con dos de los siguientes tres criterios para poder ser diagnosticada de SOP (5):

1. Oligoanovulación o anovulación crónica.
2. Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo.
3. Presencia de ovarios poliquísticos confirmados mediante ecografía.

El ovario poliquístico debe contar para su correcto diagnóstico con al menos la presencia de 12 o más folículos en un ovario, con un diámetro de 2 a 9 mm y/o un aumento del volumen ovárico, mayor de 10 ml (5).

Años más tarde, en 2006, la *Androgen Excess Society* (AES), tras llevar a cabo una revisión sistemática de los estudios existentes sobre el SOP, llegó a la conclusión de que no existía una evidencia lo suficientemente sólida como para poder diagnosticar SOP en mujeres con ovarios poliquísticos y disfunción ovárica pero sin signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo. Por ello, modificó los criterios anteriores de modo que para el diagnóstico correcto fuesen precisos tanto la presencia de hirsutismo y/o hiperandrogenismo como una disfunción ovárica manifestada en forma de oligomenorrea o ciclos anovulatorios y/o ovarios poliquísticos (7).

En la tabla 1 se representa un resumen de los diferentes criterios de cada organización.

Tabla 1. Criterios diagnósticos

<i>NICHD</i>	Hiperandrogenismo	
	Problemas de ovulación	
<i>ESHRE/ASRM</i>	Hiperandrogenismo	
	Problemas de ovulación	≥2 criterios
	Morfología de ovario poliquístico	
<i>AES</i>	Hiperandrogenismo	
	Problemas de ovulación y/o morfología de ovario poliquístico	

Salvo que se indique lo contrario, se deben cumplir todos los criterios. Fuente: elaboración propia, adaptado de Lizneva et al. (6).

En cualquier caso, todas estas organizaciones coincidieron en afirmar la importancia de descartar otros posibles trastornos de hiperandrogenismo o infertilidad o la presencia de cambios fisiológicos propios de la edad antes de emitir un diagnóstico definitivo de SOP (4,5,7).

Finalmente, en 2012 el NICHD, con el fin de evitar las posibles confusiones en la práctica clínica diaria debidas a las discrepancias entre los criterios propuestos por las distintas organizaciones, tras un estudio basado en la evidencia propuso la utilización de los criterios de ESHRE/ASRM de 2003 pero incluyendo una descripción detallada de los distintos fenotipos, resultando la siguiente clasificación (8):

- Fenotipo A: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, irregularidades ovulatorias, morfología de ovario poliquístico.
- Fenotipo B: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, irregularidades ovulatorias
- Fenotipo C: hiperandrogenismo clínico o bioquímico, morfología de ovario poliquístico
- Fenotipo D: irregularidades ovulatorias, morfología de ovario poliquístico

Esta clasificación es importante a la hora de planificar el mejor tratamiento posible en la práctica clínica ya que permite distinguir a las mujeres que tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones metabólicas y peores perfiles antropométricos (obesidad, mayor índice de masa corporal (IMC)) debidas al síndrome, que son las que presentan los fenotipos A y B (6,9).

En el caso de las adolescentes, las irregularidades en los ciclos ovulatorios pueden ser confundidas con las propias irregularidades debidas al proceso de maduración reproductiva de la edad, además de que la forma de definir el hiperandrogenismo en adolescentes no está clara todavía, por lo que queda dificultado el diagnóstico del síndrome con estos criterios (10). No obstante, que las irregularidades en los ciclos ovulatorios persistan pasados años desde la menarquía es predictor de la enfermedad (6).

1.2 Epidemiología

Las cifras de prevalencia para este síndrome pueden variar en función de los criterios utilizados para su diagnóstico o la evaluación que se haya realizado del fenotipo (6,11).

Además, las manifestaciones clínicas pueden también ser diferentes en función de diversos factores étnicos o geográficos, lo que puede dificultar la caracterización del fenotipo. Así, en Europa es menos frecuente la oligoanovulación mientras que en Asia se encuentran las tasas más bajas de hirsutismo e hiperandrogenismo (6,11).

Aun teniendo en cuenta todo lo anterior, se estima que afecta aproximadamente al 6-10 % de las mujeres que habitan en países desarrollados (2).

En nuestro entorno, en un estudio realizado en 2012 en mujeres premenopáusicas de España e Italia, utilizando los criterios de NICHD se encontró una prevalencia del 5,4 % (6,12).

En cuanto a la distribución por fenotipos, a nivel mundial las dos terceras partes de las afectadas se encuadran dentro de los fenotipos B y C, repartiéndose el tercio restante de manera similar entre el fenotipo A y el D (6).

1.3 Etiología y factores de riesgo

Todavía no se conoce por completo la etiología de esta enfermedad. Aunque presenta un componente genético, su presentación también está condicionada por factores medioambientales (2).

En cuanto a los determinantes genéticos, los datos actuales apuntan hacia una herencia autosómica dominante (1). Se ha podido demostrar un mayor riesgo de resistencia a la insulina, hiperandrogenismo y diabetes mellitus tipo 2 en familiares de primer grado (1,2). La presencia de diferencias en la presentación clínica del síndrome según la etnia también apoya la hipótesis de un origen genético de este. Pero el que se encuentren diferencias en estudios realizados sobre gemelos hace dirigir la atención hacia la implicación de múltiples genes o la posible influencia de factores medioambientales (1,2).

Así, diversos estudios han encontrado asociación entre el SOP y un estado socioeconómico bajo, hábitos de vida no saludables (tabaco, sedentarismo, mala alimentación), estrés u obesidad (2).

La pubarquía precoz se ha asociado a desarrollo posterior de SOP de modo que tras la menarquía, estas adolescentes presentan resistencia a la insulina, dislipidemia e hiperandrogenismo en una proporción mucho más elevada que en población general (1).

También existen estudios que parecen asociar una mala alimentación intrauterina con el desarrollo posterior del síndrome (1).

1.4 Manifestaciones clínicas

Aunque es un síndrome que se caracteriza por su heterogeneidad, sus manifestaciones clínicas se pueden clasificar en 3 grupos: de tipo reproductivo y por el hiperandrogenismo, de tipo metabólico y de tipo psicológico (1).

Estas manifestaciones van variando a lo largo de la vida de la paciente, presentándose en la adolescencia irregularidades menstruales y alteraciones psicológicas y progresando con el tiempo a problemas de fertilidad y complicaciones metabólicas. Estas últimas pueden ya aparecer en adolescentes con obesidad (1).

Manifestaciones reproductivas:

Alteraciones menstruales: El 70-80 % de las pacientes presentan un ritmo menstrual irregular, con disminución de su frecuencia o ausencia (amenorrea) por anovulación crónica, debida a un desarrollo irregular de los folículos ocasionado por un exceso de andrógenos (1,13).

Síntomas de hiperandrogenismo:

Hirsutismo: Alrededor del 60% de las pacientes lo padecen, aunque su prevalencia varía dependiendo de la raza y la presencia de obesidad (1). El 80% de las mujeres que presentan hirsutismo están diagnosticadas de SOP (14).

Acné: afecta a aproximadamente un tercio de las afectadas (1) y se presenta generalmente con un mayor número de lesiones inflamatorias que en las mujeres no aquejadas por el síndrome, localizándose en la barbilla, cuello, pecho y parte superior de la espalda (15).

Alopecia: es más común el patrón femenino de pérdida de cabello en la zona central del cuero cabelludo preservando la línea de la frente, mientras que el patrón masculino se presenta solo cuando existe una fuerte predisposición familiar (1,15).

Patrones bioquímicos: las mujeres con este síndrome tienen aumentados sus niveles hormonales de testosterona total, de testosterona libre y de deshidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y además esto frecuentemente se suma a una disminución del nivel de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) (1). Asimismo, a nivel del hipotálamo se produce un aumento de la frecuencia de la liberación en forma de pulsos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y de la secreción de la hormona luteinizante (LH) por parte de la hipófisis, lo que provoca también un aumento de la producción de testosterona en las células de la teca, sumándose su efecto (13).

También se encuentra de dos a cuatro veces más elevada la hormona inhibidora de Müller, cuyo aumento provoca una alteración en el crecimiento de los folículos obstaculizando su desarrollo y que es utilizada como marcador de disfunción ovárica (AMH) (6,16).

Manifestaciones metabólicas:

Dislipidemia: común en este síndrome, el perfil lipídico que presentan es alto en triglicéridos, colesterol y lipoproteínas de baja densidad (LDL) y bajo en lipoproteínas de alta densidad (HDL). Las causas son multifactoriales e independientes del índice de masa corporal. Su fisiopatología está relacionada con la resistencia a la insulina (1,14).

Resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo de la glucosa: la resistencia a la insulina aparece en el 50-80 % de los casos y es más frecuente si la paciente presenta obesidad (95%) (1,2).

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa están causadas por diversos factores: la propia resistencia a la insulina, una secreción de insulina reducida, alteración de la supresión de la gluconeogénesis hepática y por anomalías en la señalización del receptor de insulina (1).

Obesidad: aproximadamente el 75% de las afectadas padece sobrepeso u obesidad e incluso en las que tienen un peso normal aparece obesidad central (14). Su presencia provoca mayores problemas de fertilidad e hirsutismo y mayores alteraciones en los niveles de testosterona y SHBG. Aunque se desconoce todavía su asociación exacta con el síndrome, se ha visto que su presencia empeora muchas de sus características y dificulta su tratamiento (1,2).

Alteraciones psicológicas:

El hirsutismo y la obesidad que sufren las mujeres con SOP hacen que estas sientan una disminución en su calidad de vida, lo que les hace más propensas a tener baja autoestima, ansiedad, depresión y una imagen corporal negativa, comenzando estas alteraciones ya en la adolescencia (1,2,14).

Las pacientes con los fenotipos A y B son las que suelen presentar el mayor número de manifestaciones clínicas: irregularidades menstruales, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, presentación de síndrome metabólico, obesidad y dislipidemias y aumento de la hormona inhibidora de Müller (6).

1.5 Consecuencias a largo plazo

El SOP comparte muchas de las características del síndrome metabólico (casi el 50 % de los pacientes cumplen los requisitos para su diagnóstico (14)), tales como la resistencia a la insulina, la dislipidemia o la obesidad. Esto, unido al hiperandrogenismo, hace que se presente una inflamación subclínica y un mayor riesgo de padecer otra serie de enfermedades como las comentadas a continuación (14,17):

Diabetes tipo 2:

En diagnosticadas con SOP hay una prevalencia del 1,5-10% de esta enfermedad. Igualmente, presentan un riesgo de tres a siete veces mayor de padecerla y la mortalidad por complicaciones asociadas es también superior (1,14).

Enfermedades cardiovasculares:

Conjuntamente con la dislipidemia, existe una mayor prevalencia de otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Algunos de ellos son la hipertensión, que se diagnostica dos veces más en comparación con las que no padecen el síndrome, la disfunción endotelial y la inflamación. Como consecuencia de todo ello, presentan un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares y aterosclerosis prematura. La edad y la presencia de obesidad hacen que se tenga un mayor riesgo de estas enfermedades (1,2,14).

Hígado graso no alcohólico:

Esta enfermedad hepática es diagnosticada en un número tres veces superior en mujeres con SOP y el riesgo es mayor tras la menopausia (14). Está asociada a la resistencia a la insulina y a la presencia de obesidad (17).

Cálculos biliares:

También este síndrome produce un riesgo tres veces mayor de patología biliar, debido a su asociación con el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2 (14).

Cáncer:

Diversos estudios han encontrado una mayor tasa de cáncer de mama y de endometrio (aumento de dos o tres veces) entre estas pacientes (2). Aunque en algunas poblaciones se encontró un aumento del riesgo de cáncer de endometrio superior, tres o cuatro veces mayor, por el momento los estudios epidemiológicos son contradictorios y se cree que el riesgo sería mayor en las mujeres no diagnosticadas (14).

Por otro lado, la hiperinsulinemia provocada por la resistencia a la insulina puede actuar como factor de riesgo independiente en el desarrollo de tumores malignos (14).

Infertilidad:

El exceso de AMH produce una disminución de la hormona folículo estimulante (FSH) y, junto con el exceso de andrógenos, obstaculiza el desarrollo correcto de los folículos lo que provoca la anovulación. (13,16). De hecho, este síndrome es la causa más común de infertilidad por anovulación. Además, aunque la mujer sea fértil (el 60% de las diagnosticadas), alarga considerablemente el tiempo necesario para lograr un embarazo (1).

Complicaciones en el embarazo:

Este trastorno provoca un mayor riesgo de diabetes gestacional, hipertensión y preeclampsia (1).

Enfermedades autoinmunes, inflamatorias e infecciosas:

Debido al estado de inflamación crónico y a los desajustes en el equilibrio de hormonas, en pacientes con SOP se ha observado una mayor prevalencia de enfermedades tiroideas, asma y un mayor riesgo de enfermedades reumatológicas y autoinmunes

como la diabetes mellitus tipo 1. Además se cree que la activación del sistema inflamatorio puede tener efectos perjudiciales sobre la incidencia de enfermedades infecciosas (14).

1.6 Intervenciones

Se han llevado a cabo diferentes tipos de intervenciones sobre estas pacientes con el fin de mejorar los trastornos hormonales que presentan, lograr alcanzar y mantener un peso saludable, prevenir el desarrollo de las morbilidades asociadas y mejorar su calidad de vida (18).

Dado que la presencia de una mayor cantidad de masa grasa está asociada a múltiples anomalías de las hormonas sexuales como son el aumento en los niveles de andrógenos y la disminución de la SHBG, las pacientes de este síndrome que presenten también sobrepeso u obesidad tendrán más riesgo cardiovascular y metabólico. Además, la resistencia a la insulina que se presenta en la mayoría de los casos aumenta igualmente el riesgo cardiovascular y el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 2 (17,19).

También se ha observado que pérdidas de peso mantenidas en el tiempo, ya sea por cirugía bariátrica o mediante intervenciones dietéticas prolongadas, mejoran de una manera significativa el fenotipo en gran parte de las afectadas (19).

Por todo ello, a día de hoy se recomiendan como estrategia de tratamiento prioritario para este síndrome las intervenciones en el estilo de vida mediante dieta, ejercicio, mantenimiento de un peso saludable o una combinación entre ellas, por la mejora en la sensibilidad a la insulina que conllevan, sobre todo en los casos en los que existe un problema de sobrepeso u obesidad añadido (20,21).

1.7 Justificación

Durante los últimos años, se han venido realizando distintos tipos de intervenciones que tenían como finalidad determinar la dieta más favorable, así como establecer el reparto adecuado de macronutrientes con el objeto de conseguir mejorar las manifestaciones asociadas con el síndrome de ovario poliquístico (17,18).

Para ello, se han pautado distintos tipos de dietas con restricción de energía o dietas eucalóricas con distintos patrones como con alimentos con bajo índice glucémico (IG),

con baja carga glucémica, alta en proteínas, baja en hidratos de carbono, baja en grasas o sus posibles variaciones. También se ha utilizado la dieta *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) así como distintas variaciones en la cantidad y en la frecuencia de las comidas a lo largo del día para valorar cuáles son las mejores opciones (9,17,18,22).

Todas estas estrategias tienen como finalidad alcanzar unos niveles hormonales favorables y unos efectos metabólicos más beneficiosos o lograr una pérdida y mantenimiento del peso corporal a largo plazo, ya que se ha observado que, a corto plazo, una reducción de peso del 5-10% tiene ya efectos positivos sobre la resistencia a la insulina y sobre los problemas reproductivos y a largo plazo es muy beneficioso para la reducción del riesgo cardiovascular, del desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 y del resto de complicaciones metabólicas (17,18,22).

Estas intervenciones parece que consiguen mejorar la composición corporal, el nivel de hormonas masculinas y la resistencia a la insulina de las pacientes con SOP.

Sin embargo, por el momento no está claro cuál sería la composición ideal de la dieta ni cuáles las estrategias más adecuadas a seguir para asegurar y mantener un peso saludable y para mejorar las manifestaciones reproductivas, metabólicas y psicológicas que abarca este síndrome (22).

Asimismo, en el caso de las mujeres que padecen SOP pero no presentan problemas de sobrepeso u obesidad, no se ha podido determinar aún si las modificaciones en el estilo de vida son capaces de mejorar otras características de su fenotipo (19).

A todo esto hay que sumar la alta prevalencia de esta enfermedad y el hecho de que se estima que dicha prevalencia va a ir en aumento debido al aumento de la obesidad a nivel mundial (21).

Además, en su mayoría, las intervenciones realizadas han estudiado el efecto de distintos tipos de suplementación en la dieta (omega 3, vitamina D, inositol, etc.), de dietas combinadas o en comparación con ejercicio físico o de dietas combinadas o en comparación con algún medicamento (metformina, clomifeno, etc.) (23,24).

Por todo lo mencionado anteriormente, la realización de una revisión bibliográfica de estudios científicos en los que se hayan llevado a cabo diversas intervenciones sobre

estilo de vida y dieta sin tener en cuenta el efecto de suplementos, ejercicio físico o medicamentos, es relevante para proporcionar una visión general de la evidencia existente sobre los efectos que estas tienen en la mejora de las manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de ovario poliquístico.

Con ello, se contribuirá a elegir la mejor intervención posible para conseguir la mejora de las manifestaciones de esta enfermedad en la práctica clínica y disminuir el riesgo del desarrollo de las morbilidades asociadas sin necesidad de enfrentar los posibles efectos adversos de suministrar medicación a las afectadas o la toma de suplementos de forma sistematizada, además de discernir si los efectos beneficiosos de las intervenciones se deben a la dieta o al ejercicio físico pautado.

2 Objetivos

2.1 Objetivo general

Evaluar la relación entre las intervenciones basadas tanto en el estilo de vida como en la dieta y la mejora de las manifestaciones clínicas asociadas con el síndrome de ovario poliquístico.

2.2 Objetivos específicos

- Valorar la eficacia de las intervenciones dietéticas basadas en la modificación del aporte de macronutrientes o de alimentos sobre la mejora de niveles hormonales relacionados con el hiperandrogenismo que se encuentran alterados en el SOP.
- Valorar la eficacia de las intervenciones dietéticas basadas en la modificación del aporte de macronutrientes o de alimentos sobre la mejora de marcadores antropométricos.
- Evaluar la eficacia de las intervenciones dietéticas basadas en la modificación del aporte de macronutrientes o de alimentos sobre la mejora de marcadores metabólicos que están relacionados con la resistencia a la insulina que presentan la mayoría de las pacientes.
- Evaluar la idoneidad de diferentes formas de efectuar la toma de alimentos a lo largo del día con el fin de mejorar las manifestaciones asociadas con el SOP.

3 Metodología

3.1 Estrategia de búsqueda

Para realizar esta revisión bibliográfica, se ha llevado a cabo una búsqueda de la literatura científica existente sobre el tema durante los meses de febrero y marzo del año 2019 en las bases de datos *Biblioteca Cochrane Plus* y *Pubmed*.

Para ello se han utilizado los descriptores “PCOS”, “polycystic ovary syndrome” y “Polycystic Ovary Syndrome” además de “diet therapy”, “diet”, “dietary intervention”, “dietary”, “lifestyle”, “lifestyle modification”, “lifestyle change” y “lifestyle program”.

Además, se han empleado los operadores booleanos “AND” y “OR” y se ha acotado la búsqueda a los campos de “título” o “abstract” utilizando para ello el calificador de campo correspondiente, de modo que la estrategia de búsqueda ha quedado configurada de la manera siguiente:

(“PCOS”[TIAB] OR “polycystic ovary syndrome”[TIAB] OR “Polycystic Ovary Syndrome”[TIAB]) AND (“diet therapy”[TIAB] Or “diet”[TIAB] OR “dietary intervention”[TIAB] OR “dietary”[TIAB] OR “lifestyle”[TIAB] OR “lifestyle modification”[TIAB] OR “lifestyle change”[TIAB] OR “lifestyle program”[TIAB])

3.2 Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1 Criterios de inclusión

En esta revisión se han incluido los artículos científicos en los que se han cumplido los siguientes criterios:

- Ensayos clínicos controlados, ensayos controlados aleatorizados o revisiones sistemáticas.
- Publicados en los últimos 7 años (2012 - actualidad).
- Escritos en inglés o en español.
- Realizados en mujeres entre 13 y 50 años de edad.
- Estudios en los que se haya llevado a cabo una intervención dietética o una intervención en el estilo de vida.
- Estudios en los que se haya hecho un seguimiento de:

- marcadores hormonales relacionados con el hiperandrogenismo (testosterona, SHBG, androstenediona, AMH y/o DHEAS),
- mediciones antropométricas (peso corporal, IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, masa magra, masa grasa y/o pliegues)
- marcadores metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina (insulina en ayunas, glucosa en ayunas, *Homeostasis model of assessment- insulin resistance* (HOMA-IR), *Homeostatic model assessment-beta cell function* (HOMA-B) (25), *Quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) (26).
- índices de sensibilidad a la insulina (Índice de Matsuda (27)).

3.2.2 Criterios de exclusión

Los criterios que han determinado la exclusión de la revisión bibliográfica han sido los siguientes:

- Estudios realizados sobre mujeres embarazadas.
- Estudios realizados sobre mujeres con otros trastornos de hiperandrogenismo e infertilidad distintos del SOP.
- Estudios que hayan utilizado cualquier tipo de fármaco o suplemento alimentario para valorar su efecto o como comparación para valorar la intervención dietética.
- Estudios en los que las mujeres participantes estuvieran tomando medicación con anterioridad a la intervención o durante el transcurso de esta.
- Estudios que combinen ejercicio físico o terapias de tipo psicológico junto con la intervención dietética o que comparen los efectos de estas técnicas con la intervención dietética.
- Artículos con escasez o falta de datos de los marcadores evaluados.

3.3 Revisión de la información

El proceso de revisión se ha finalizado en marzo del año 2019. De esta búsqueda se obtuvieron un total de 327 artículos de los que se realizó una primera selección por la relevancia del título, después eliminando los duplicados y, posteriormente, del resumen

para nuestro objetivo de estudio tal y como queda reflejado en el diagrama de flujo del proceso realizado (Figura 1).

Tras la lectura de los 18 artículos preseleccionados, algunos de ellos son rechazados por utilizar medicación durante la intervención (n=2), por promover el ejercicio físico durante esta (n=2), por falta de medición de marcadores especificados en los criterios de inclusión (n=4) y por carecer de grupo control o realizar comparación entre mujeres con o sin PCOS (n=2). De este modo, quedan finalmente ocho artículos para su revisión.

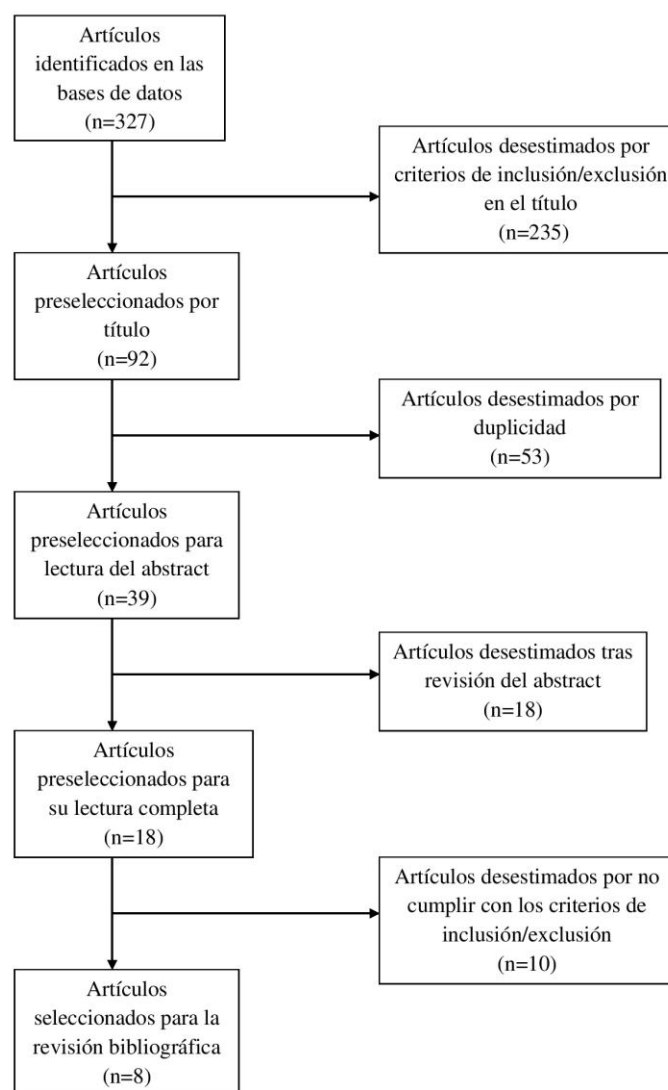


Figura1. Resumen del diagrama de flujo de la estrategia de búsqueda. Fuente: elaboración propia basado en Iaccarino et al. (28).

4 Resultados

Las características de los artículos seleccionados para el presente Trabajo de Fin de Grado se encuentran resumidos en la tabla 2.

La media en el número de participantes que completaron la intervención propuesta ha sido de 42 mujeres, oscilando entre 16 (29) y 55 (30). Solo dos de los estudios seleccionados (31,32) han incluido a participantes con un IMC $<24,9 \text{ kg/m}^2$, uno de ellos (31) incorporando exclusivamente a mujeres con un IMC menor a esa cifra. Solo uno de los estudios (29) ha realizado su investigación sobre mujeres menores de 18 años.

Aunque en todos los estudios se utilizaron únicamente estrategias dietéticas como método de intervención, estas fueron variadas.

Así, la dieta DASH utilizada en tres estudios de ocho (15,30,33), consistía en una dieta rica en frutas, vegetales, cereales integrales y lácteos desnatados y baja en grasas saturadas, colesterol, cereales refinados y azúcares. Además, su contenido en sodio era menor de 2,4 gramos al día. Sin embargo, únicamente en un artículo de 8 se utilizaron listas de alimentos procedentes de la *American Diabetes Association* (31).

Por otro lado, tres estudios de los ocho seleccionados (32,34,35) utilizaron dietas reducidas en hidratos de carbono con una proporción de estos de alrededor del 40% y/o realizando consideraciones en cuanto al índice glucémico de estos, especificando el uso de alimentos como carnes de ave, pescado, frutas y verduras sin almidón, etc. (29,34,35).

También en dos artículos de los ocho han sido utilizadas estrategias que hacen hincapié en el modo y el momento de ingerir determinadas cantidades de calorías más que en el reparto de los macronutrientes (31,32).

Para asegurar la adherencia a la intervención propuesta, además de la puesta en marcha de las medidas indicadas en la tabla 2, o la administración de toda la comida necesaria para realizar la intervención (35), se procuró que los alimentos a utilizar para confeccionar las dietas fueran fuentes de alimentos habituales en su medio (30,33,34,36).

Tabla2. Características de los estudios seleccionados.

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani el al. (36)	Papakonstanti nou et al. (32)	Wong et al. (29)
Año	2015	2016	2017	2013	2013	2012	2016	2016
Diseño experimental	Longitudinal, estratificado, randomizado, doble ciego, en paralelo	Longitudinal, randomizado, ciego, en paralelo	Longitudinal, estratificado, randomizado, en paralelo	Longitudinal, randomizado, cruzado, con período libre (4 semanas)	Longitudinal, randomizado, en paralelo	Longitudinal, estratificado, randomizado, ciego, en paralelo	Longitudinal, randomizado, cruzado	Longitudinal, randomizado, en paralelo
Duración	8 semanas	12 semanas	12 semanas	20 semanas	12 semanas	12 semanas	24 semanas	6 meses
País	Iran (Kashan)	Iran (Yazd)	Iran (Kashan)	USA (Birmingham)	Israel	Tehran (Iran)	Grecia (Atenas)	USA (Boston)

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani el al. (36)	Papakonstanti nou et al. (32)	Wong et al. (29)
N	54 reclutadas, 48 completaron el estudio	60 reclutadas, 55 completaron el estudio	60 reclutadas, 53 completaron el estudio	30 reclutadas, 23 completaron el estudio	60 reclutadas, 51 completaron el estudio	60 reclutados, 49 completaron el estudio	45 reclutadas, 40 completaron el estudio	19 reclutadas, 16 completaron el estudio
Características de la población	18-40 años	20-40 años	18-40 años	21-50 años	25-39 años	20-40 años	21-33 años	13-21 años
	IMC \geq 25 kg/m ²	IMC 25-40 kg/m ²	IMC $>$ 25 kg/m ²	IMC \leq 45 kg/m ²	IMC $<$ 24,9 kg/m ²	IMC 25-38 kg/m ²	IMC 20-40 kg/m ²	IMC 29,2-41,5 kg/m ²
Criterios de SOP	Rotterdam	Rotterdam	Rotterdam	NICHD	Rotterdam	Irregularidades menstruales, hirsutismo e hiperandrogenis mo bioquímico	Rotterdam	AES

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani et al. (36)	Papakonstantinou et al. (32)	Wong et al. (29)
Intervención alimentaria	Dieta hipocalórica 52% Hdc 18% Pr 30% G 1) Dieta DASH 2) Dieta control	Dieta hipocalórica 50-55% Hdc 15-20% Pr 25-30% G 1)Dieta DASH 2)Dieta control	Dieta hipocalórica 52-55% Hdc 16-18% Pr 30% G 1)Dieta DASH 2)Dieta control	Dieta eucalórica 1) STD: 55% Hdc (IG ≈ 60) 18% Pr 27% G 2) low-CHO: 41% Hdc (IG ≈ 50) 19% Pr 40% G	Dieta isocalórica mantenimiento 1) BF: desayuno 54% comida 35% cena 11% 2) D: porcentajes inversos	Dieta hipocalórica 1) CHCD: 55% Hdc 15% Pr 30% G 2) MHCD: 40% Hdc (con carga glucémica <20) 30% Pr 30% G	Dieta mantenimiento 40% Hdc 25% Pr 35% G 1) Patrón de tres comidas diarias 2) Patrón de seis comidas diarias	1) LGL: 45% Hdc (bajo IG) 20% Pr 35% G 2) LF: 55% Hdc 20% Pr 25% G

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani et al. (36)	Papakonstantinou et al. (32)	Wong et al. (29)
Contenido energético	Harris-Benedict y nivel actividad física. Restricciones: IMC 25-27,5 kg/m ² →350 Kcal	Harris-Benedict y nivel actividad física. Restricciones: IMC 25-29,9 kg/m ² →350 Kcal	Harris-Benedict y nivel actividad física. Restricciones: IMC 25-27,5 kg/m ² →350 Kcal	Calorimetría indirecta con factor de actividad 1,35.	Ingesta de 1800 ±25 Kcal/día	Estimado en base a los participantes con IMC de 21-22 kg/m ² Con déficit de 500-1000 Kcal/día.	Tomas de comidas: Cada una >150 Kcal. Tomas entre comidas: Cada una <150 Kcal.	No indica

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani el al. (36)	Papakonstanti nou et al. (32)	Wong et al. (29)
Herramientas	Menús de 7 días listas de intercambios entrevista de 45 minutos con dietista	Menús de 7 días	Menús de 7 días listas de intercambios asesoramiento por dietista	Comida suministrada en su totalidad a cada participante	Asesoramiento por dietista	Lista de alimentos y de intercambios	Listas de intercambios modelos de alimentos y fotográficos para calcular tamaño raciones	Platos con raciones marcadas 3 talleres de cocina asesoramiento personal y telefónico mensuales suministro de snacks y de ingredientes claves

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani el al. (36)	Papakonstanti nou et al. (32)	Wong et al. (29)
Seguimiento del cumplimiento	Entrevista telefónica semanal R-72h	Entrevista bimensual R-24h una vez al mes junto a dietista R-72h una vez al mes	Entrevista telefónica semanal R-72 h		R-72h cada 2 semanas entrevista con dietista cada 2 semanas	Entrevista con dietista semanalmente	Registros dietéticos cuantitativos usando medidas caseras control y ajuste dietético cada 2 semanas	Asistencia a sesiones y talleres de cocina entrevistas telefónicas
Medidas hormonales		T total SHBG A	T total SHBG AMH FSH LH FAI	T total SHBG FAI	T libre y total SHBG A DHEAS	T total SHBG DHEAS FSH LH		T libre y total SHBG DHEAS

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani el al. (36)	Papakonstanti nou et al. (32)	Wong et al. (29)
Medidas antropométricas	Peso	Peso	Peso	Peso	Peso	Peso	Peso	Peso
	CCi	CCi	IMC		CCi	CCi	CCi	MG
	CCa	CCa			IAC	CCa	CCa	MGA _b
	IMC	MMusc				PSupr	IMC	IMC
		MG				MMusc		
		ICC				MG		
	IMC							

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani el al. (36)	Papakonstanti nou et al. (32)	Wong et al. (29)
Medidas metabólicas	Glucosa en ayunas		Glucosa en ayunas	Glucosa en ayunas	Glucosa en ayunas	Insulina en ayunas	Glucosa en ayunas	Glucosa en ayunas
	insulina		insulina	insulina en ayunas	insulina en ayunas	HOMA-IR	insulina en ayunas	OGTT
	HOMA-IR		HOMA-IR					
	HOMA-B		HOMA-B	índice de Matsuda	índice de Matsuda		HOMA-IR	
	QUICKI		QUICKI	HOMA-IR	HOMA-IR		índice de Matsuda	
					HOMA-B	HOMA-B	OGTT	

Autor	Asemi et al. (33)	Azadi et al. (30)	Foroozanfard et al. (34)	Gower et al. (35)	Jakubowicz et al. (31)	Mehrabani et al. (36)	Papakonstantinou et al. (32)	Wong et al. (29)
Conclusiones	Dieta DASH hipocalórica produce reducción del peso, IMC y grasa abdominal. También mejora en resistencia a la insulina independiente de pérdida de peso	La dieta DASH hipocalórica reduce los niveles de androstenodiona independiente de la pérdida de peso lograda	La dieta DASH hipocalórica mejora la composición hormonal y los índices metabólicos además de producir una mayor pérdida de peso y de IMC	La dieta low-CHO produce una reducción de los niveles de testosterona así como una mejora en la sensibilidad a la insulina, incluso sin pérdida de peso	La ingesta de calorías según la intervención BF disminuye los niveles totales de insulina lo que conlleva una disminución de la síntesis de testosterona	Ambas dietas reducen el peso y los niveles de andrógenos. La dieta MHCD produce un descenso significativo en los niveles de insulina en ayunas y en el HOMA-IR	Ambas dietas reducen el peso y los niveles de andrógenos. La dieta MHCD produce un descenso significativo en los niveles de insulina en ayunas y en el HOMA-IR	El patrón de seis comidas diarias disminuye la insulina en ayunas y aumenta la sensibilidad a la insulina

Abreviaturas: A: androstenodiona, AMH: hormona inhibidora de Müller, BF: desayuno alto en calorías, CCa: circunferencia de cadera, CCi: circunferencia de cintura, CHCD: dieta hipocalórica convencional, D: cena alta en calorías, DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, DHEAS: Deshidroepiandrosterona sulfato, FAI: índice de andrógenos libres, FSH: hormona folículo estimulante, G: grasas, Hdc: hidratos de carbono, HOMA-B: *Homeostatic model assessment-beta cell function*, HOMA-IR: *Homeostasis model of assessment-insulin resistance*, IAC: índice de adiposidad corporal, ICC: índice cintura-cadera, IG: índice glucémico, LF: dieta baja en grasas, LGL: dieta con baja carga glucémica, LH: hormona luteinizante, low-CHO: dieta baja en hidratos de carbono, MG: masa grasa, MHCD: dieta hipocalórica modificada, MMusc: masa muscular, OGTT: test de tolerancia oral a la glucosa, Pr: proteínas, PSupr: pliegue suprailíaco, QUICKI: *Quantitative insulin sensitivity check index*, R24h: recordatorio de 24 horas, R72h: recordatorio de 72 horas, SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales, STD: dieta estándar, T: testosterona. Fuente: Elaboración propia.

4.1 Resultados sobre la mejora de los niveles hormonales

Siete de los ocho estudios seleccionados han llevado a cabo mediciones sobre niveles de hormonas relacionadas con la reproducción para valorar su mejora con al menos la medición de una de las siguientes hormonas: testosterona (25-28,30), SHBG (13,25-28,30), androstenodiona (30,31,36), AMH (34) y/o DHEAS (29,31,36).

Además, tres estudios han estudiado también el índice de andrógenos libre (FAI) (13,26-28), siendo $FAI = \text{testosterona total} / \text{SHBG} \times 100\%$, cuyo cálculo se realiza para valorar los niveles de testosterona libre (37).

Azadi et al. (30) observaron una reducción de androstenodiona más elevada (-1,75 (1,39) ng/ml vs -1,02 (0,72) ng/ml, $p < 0,05$) y un aumento mayor de SHBG (28,80 (21,71) nmol/l vs 11,66 (18,82) nmol/l, $p < 0,05$) en las mujeres que llevaron a cabo la dieta DASH. Esta diferencia continuó siendo significativa una vez ajustados los valores obtenidos por edad, masa grasa y peso corporal inicial respecto a las que realizaron la dieta control.

Aunque también se encontraron diferencias significativas en la reducción de la testosterona (-0,39 (0,28) nmol/l vs -0,14 nmol/l, $p < 0,001$) y en el índice de andrógenos libre (FAI) (-4,51(4,5) vs -1,58 (2,09), $p = 0,003$), estas no fueron estadísticamente significativas tras el ajuste de los datos.

En el estudio de Foroozanfard et al. (34) se puso de manifiesto una disminución significativa del FAI ($-0,03 \pm 0,09$ vs $+0,06 \pm 0,21$, $p = 0,02$) además de los niveles de AMH en suero ($-1,1 \pm 3,1$ vs $0,3 \pm 0,7$ ng/ml, $p = 0,01$) y un aumento significativo de los niveles de SHBG ($3,7 \pm 8,5$ nmol/l vs $-1,5 \pm 7,2$ nmol/l, $p = 0,01$) entre las mujeres que realizaron la dieta DASH en comparación con las que efectuaron la dieta control. Aunque también midieron los niveles de FSH y LH, no encontraron cambios significativos.

Gower et al. (35), con su diseño cruzado, pusieron de manifiesto que la dieta baja en HdC (low-CHO) consiguió una disminución significativa de la testosterona en plasma (23% de reducción, $p = 0,05$), y aunque se observó también una disminución del nivel de SHBG, esta no fue significativa. Tras estudiar los datos ofrecidos por ambos tipos de dietas, se vio que los cambios en la testosterona estaban inversamente relacionados con los cambios producidos en el índice de sensibilidad a la insulina. Esta asociación

negativa fue más acentuada en las mujeres que tenían un FAI alto antes de la intervención.

En el estudio de Jakubowicz et al. (31), el grupo que llevó a cabo la dieta BF aumentó significativamente sus niveles de SHBG (de $2,0 \pm 0,1$ $\mu\text{g/dl}$ a $4,1 \pm 0,2$ $\mu\text{g/dl}$, $p < 0,0001$) mientras que se produjeron descensos significativos de los niveles de testosterona libre (de $3,4 \pm 0,2$ ng/dl a $1,7 \pm 0,1$ ng/dl , $p < 0,0001$). También se produjo un descenso de la androstenodiona de un 34%, la DHEAS de un 35%, la testosterona total de un 47% y el FAI de un 78% ($p < 0,0001$). En cambio, en el grupo que realizó la dieta D no se observaron diferencias significativas respecto a los valores iniciales.

Mehrabani et al. (36) no observaron diferencias significativas entre el grupo que realizó la dieta CHCD y el que realizó la dieta MHCD, ambas hipocalóricas, en cuanto a cambios en las hormonas reproductivas. En ambos grupos descendieron los niveles de testosterona, DHEAS, androstenodiona y FAI y aumentaron los niveles de SHBG y no se obtuvieron cambios en los niveles de FSH o LH.

En el estudio de Wong et al. (29) no se encontraron cambios significativos en los niveles de testosterona, DHEAS o de SHBG en ninguno de los grupos (dieta LGL o dieta LF). De hecho, la testosterona no varió sus niveles significativamente tras ninguna de las dos intervenciones incluso con la presencia de pérdida de peso.

En la tabla siguiente (Tabla 3), se incluyen los resultados de las diferentes intervenciones dietéticas llevadas a cabo sobre los marcadores hormonales estudiados, mientras que las figuras 7 y 8 representan los cambios obtenidos en los niveles de testosterona total y de SHBG, hormonas que fueron medidas en todos los estudios que valoraron marcadores de hiperandrogenismo.

Tabla3. Resumen de los resultados obtenidos en diferentes estudios sobre marcadores hormonales.

	T total	T libre	SHBG	FAI	A	AMH	DHEAS
Asemi et al. (33).	Diferencias n.s.		Mayor ↑ en Dieta DASH	Diferencias n.s.	Mayor ↓ en Dieta DASH		
Foroozanfard et al. (34)			↑significativo con Dieta DASH	↓significativa con dieta DASH		↓significativa con dieta DASH	
Gower et al. (35)	↓significativa con Dieta low-CHO		↓n.s. con Dieta low-CHO				
Jakubowicz et al. (31)	↓con Dieta BF	↓significativa con Dieta BF	↑significativo con Dieta BF	↓con dieta BF	↓con dieta BF		↓con dieta BF
Mehrabani et al. (36)	↓en ambos grupos		↑en ambos grupos	↓en ambos grupos	↓en ambos grupos		↓en ambos grupos
Wong et al. (29)	Diferencias n.s.en ningún grupo	Diferencias n.s.en ningún grupo	Diferencias n.s. en ningún grupo				Diferencias n.s. en ningún grupo

Abreviaturas: ↑: Aumento, ↓: Disminución, n.s.: no significativas, T: testosterona, SHBG: Globulina fijadora de hormonas sexuales, FAI: Índice de andrógenos libre, A: Androstenodiona, AMH: Hormona inhibidora de Müller, DHEAS: Deshidroepiandrosterona sulfato. Fuente: Elaboración propia.

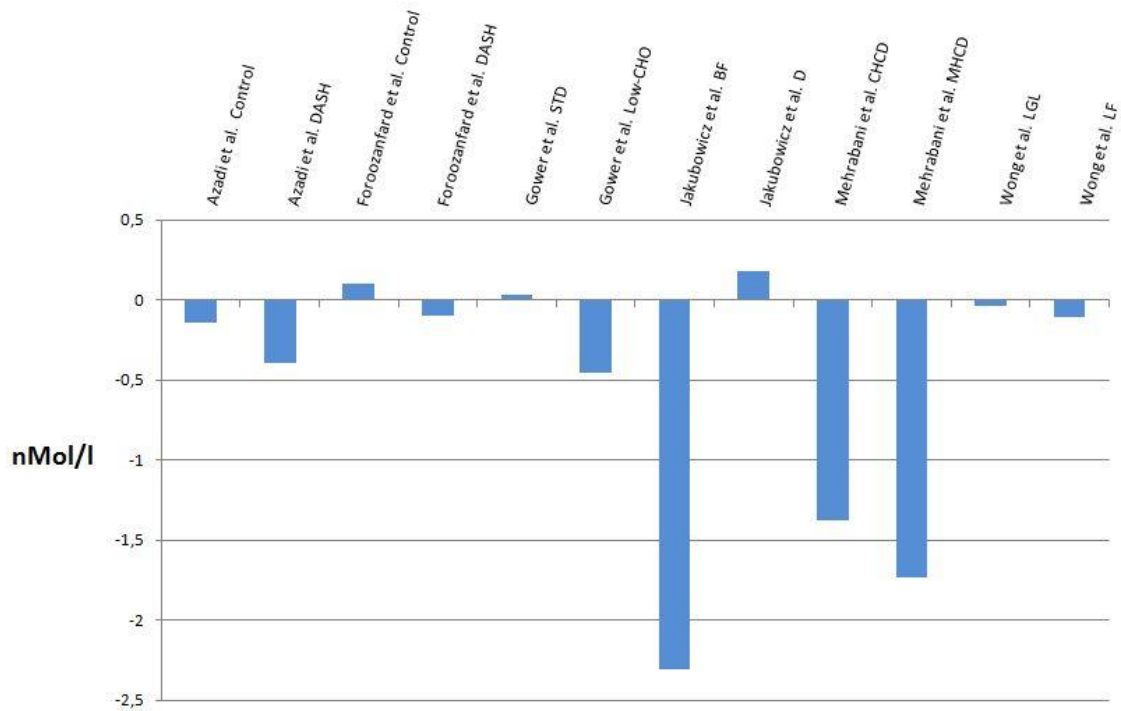


Figura 2. Diferencias resultantes en los niveles de testosterona tras las intervenciones (mMol/l). Fuente: Elaboración propia.

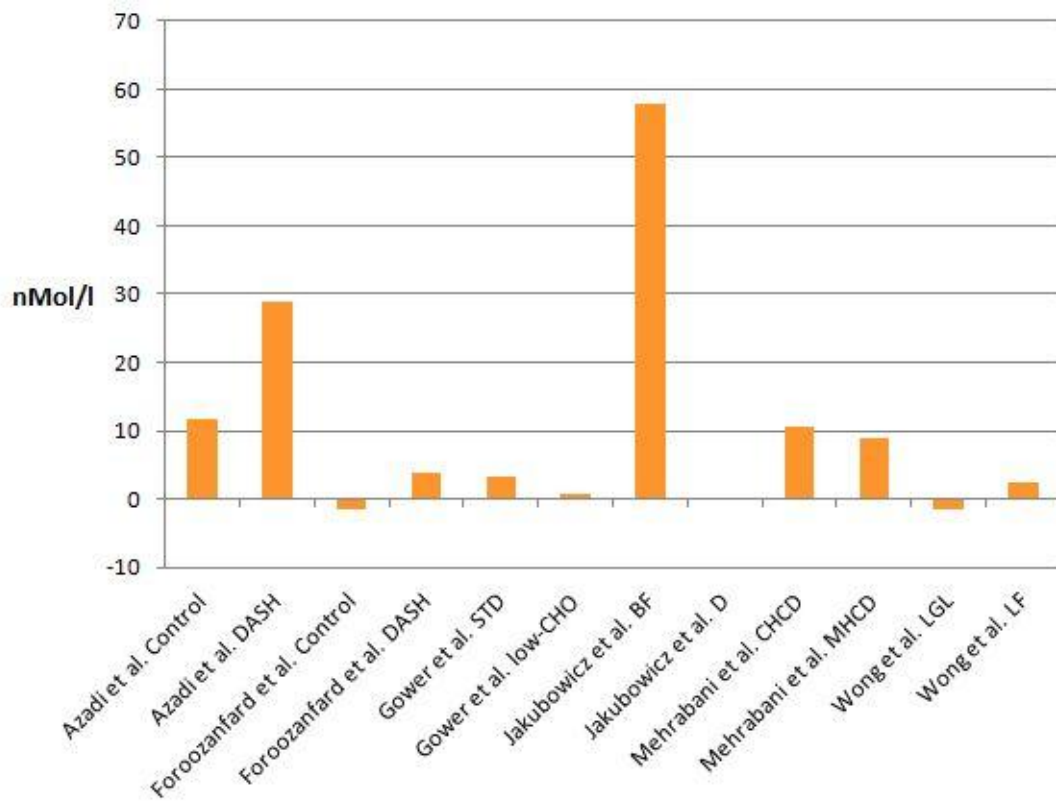


Figura 3. Diferencias resultantes en los niveles de SHBG tras las intervenciones (mMol/l). Fuente: Elaboración propia.

4.2 Resultados sobre los valores antropométricos

Todos los estudios seleccionados han realizado evaluaciones antropométricas, siendo las mediciones más habituales el peso corporal (29–36), IMC (29–34), circunferencia de cintura (30–33,36) y circunferencia de cadera (30,32,33,36).

Cuatro de los ocho estudios seleccionados se realizaron utilizando dietas hipocalóricas. De ellos, en el estudio de Asemi et al. (33), se observó que tras la intervención, se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos (dieta DASH o dieta control) en cuanto a la disminución de circunferencia de cintura ($-5,2 \pm 0,5$ cm vs $-2,1 \pm 0,8$ cm $p=0,003$) y de cadera ($-5,9 \pm 0,6$ cm vs $-1,0 \pm 0,6$ cm, $p \leq 0,001$). Este estudio concluyó que se producía una reducción significativa en el peso corporal ($-3,6 \pm 1,2$ Kg vs $-1,3 \pm 1,1$ kg, $p \leq 0,001$), el IMC ($-1,3 \pm 0,5$ Kg/m² vs $-0,40 \pm 0,4$ Kg/m², $p \leq 0,001$) y la grasa abdominal entre las participantes que fueron asignadas al grupo de la dieta DASH.

En el caso del estudio de Azadi et al. (30), no se produjeron diferencias significativas entre los grupos (dieta DASH o dieta control) en cuanto a la disminución de los valores de peso o de IMC, aunque sí hubo una mayor reducción de estos niveles entre las participantes que siguieron la dieta DASH. Donde se encontraron las mayores diferencias fueron en los valores de masa grasa, que descendieron más en el grupo que siguió la dieta DASH ($-3,23 \pm 1,66$ kg vs $-2,13 \pm 1,26$) kg, $p=0,008$).

En cuanto a los valores de masa magra y circunferencias de cintura y cadera, no se encontraron diferencias destacables entre los dos grupos.

Foroozanfard et al. (34) realizaron medidas sobre el peso corporal y el IMC de las participantes, obteniendo una mayor reducción de su peso corporal ($-4,3 \pm 1,4$ vs $-3,2 \pm 1,9$ kg, $p=0,01$) y de IMC ($-1,6 \pm 0,5$ vs $-1,2 \pm 0,7$ kg/m², $p=0,02$) entre las mujeres que siguieron la dieta DASH con respecto a las mujeres que siguieron la dieta control.

En cuanto al estudio de Mehrabani et al. (36), ambas estrategias produjeron una reducción significativa del peso corporal (MHCD $4,1 \pm 0,58\%$ y CHCD $3,3 \pm 0,62\%$, $p < 0,05$), sin diferencias significativas entre una u otra intervención. También se observaron cambios significativos en ambos grupos en cuanto a la reducción de la circunferencia de cintura y de cadera y del pliegue suprailíaco, siendo la reducción lograda con la intervención MHCD superior que con la intervención CHCD. En cuanto a la masa grasa, aunque no se obtuvieron diferencias significativas, sí que se obtuvo una disminución en los dos grupos tras la intervención.

En el caso de los estudios que no realizaron dietas hipocalóricas como parte de su estrategia de intervención, Gower et al. (35), que llevaron a cabo un estudio cruzado (STD y low-CHO), establecieron solo la medida del peso corporal como marcador antropométrico, constatando una pérdida de este al final de cada periodo de intervención. El peso medio perdido resultante fue de -1,3 kg tras llevar a cabo la dieta STD y de -1,66 Kg tras realizar la dieta low-CHO, pero sin diferencias significativas entre ambas estrategias ($p=0,558$). Estos cambios de peso no pudieron ser asociados con ningún otro resultado del estudio.

Jakubowicz et al. (31), que asignaron a cada mujer una dieta de mantenimiento con una estrategia BF o D, no pudieron encontrar diferencias significativas al final de la intervención ni entre ambas estrategias en cuanto al IMC, peso corporal, circunferencia de cintura o cadera o índice de adiposidad corporal (cadera (cm)/altura (m)^{1,5}-18) (31).

Papakonstantinou et al. (32) observaron una disminución significativa de la circunferencia de cintura en ambos grupos (patrón de 3 comidas diarias o patrón de 6 comidas diarias) al final del estudio, aunque no se pudo determinar una diferencia significativa entre ambas estrategias de intervención. El IMC permaneció estable a lo largo de todo el estudio en ambas intervenciones y tampoco hubo otras diferencias significativas en los demás valores medidos.

Los resultados del estudio de Wong et al. (29), mostraron una disminución significativa del IMC, masa grasa y grasa abdominal con cualquiera de las dos estrategias de intervención, tanto con la LGL, con un porcentaje de hidratos de carbono más bajo y de bajo índice glucémico, como con la LF que suministraba un porcentaje de grasa más reducido que la anterior (25% frente a 35%), lográndose una mayor reducción del IMC en las mujeres que llevaron a cabo la dieta LF en comparación con el resto.

En la figura 3 se pueden apreciar las diferencias obtenidas en porcentaje en las intervenciones que obtuvieron diferencias significativas tras las respectivas intervenciones realizadas.

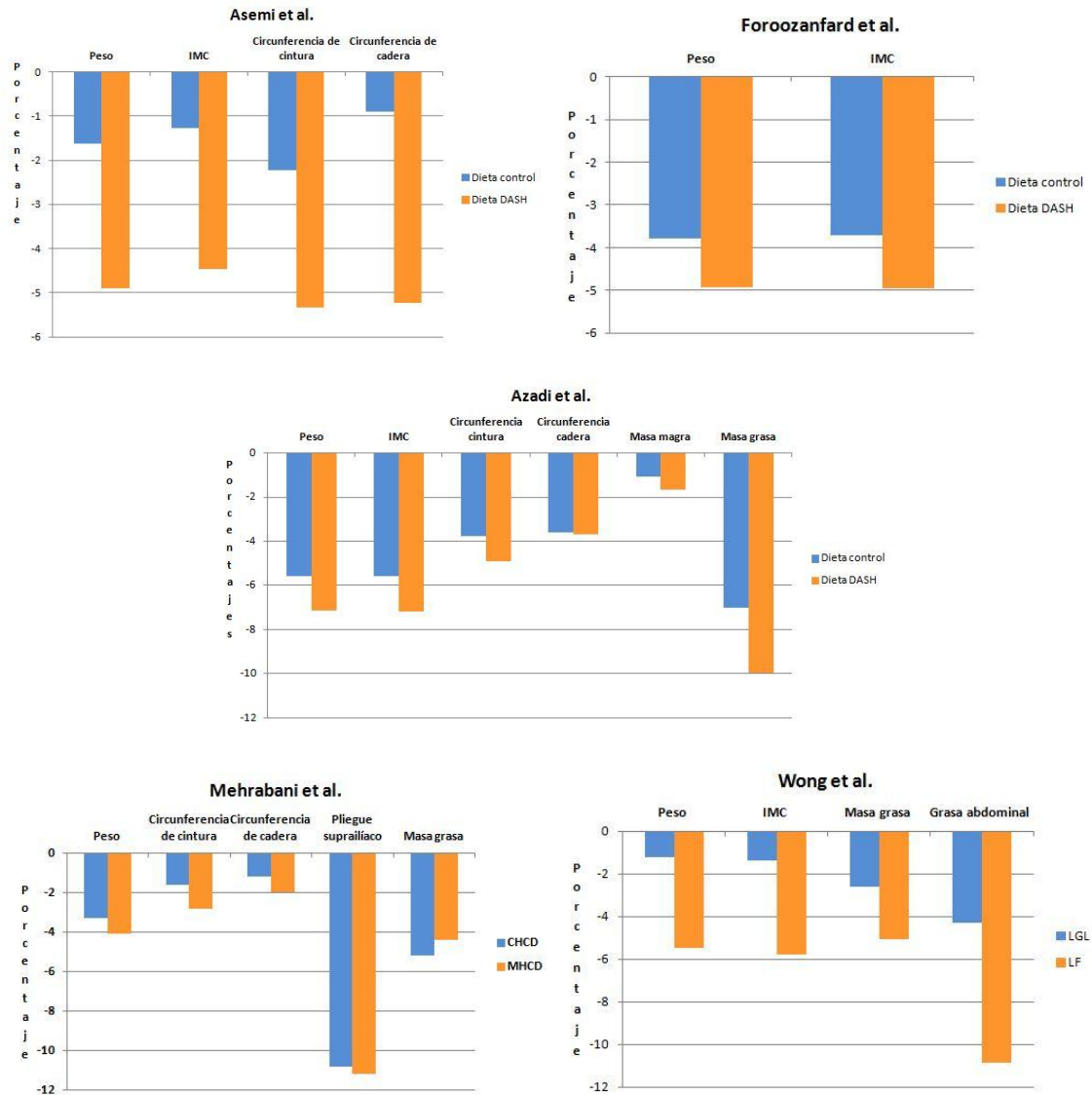


Figura 4. Diferencias en mediciones antropométricas. Variación en porcentaje de las medidas tras las intervenciones efectuadas. Fuente: Elaboración propia.

4.3 Resultados sobre marcadores metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina

Para poder establecer el efecto de las distintas intervenciones a nivel metabólico, los estudios seleccionados han utilizado en su mayoría métodos basados en mediciones de glucosa e insulina en ayunas (31–36) o test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) (29,31,32).

Así, se han establecido mediciones del índice HOMA-IR (31–36), índice HOMA-B (31,33,34), QUICKI (33,34) y del Índice de Matsuda (31,35) para valorar la resistencia a la insulina.

En el estudio de Asemi et al (33), se puso de manifiesto que el mantenimiento de una dieta DASH daba como resultado en las mujeres con SOP una disminución significativa de la insulina en suero y del índice HOMA-IR, además de una tendencia al alza del índice QUICKI. Además, estas diferencias permanecían significativas tras ajustar los resultados. No obstante, no se observaron diferencias entre la dieta DASH o la dieta control en cuanto a los niveles de glucosa en ayunas o en cuanto al índice HOMA-B, tal y como se detalla en la tabla 4.

Tabla 4. Resultados sobre marcadores metabólicos

	Dieta DASH	Dieta control	p
Insulina (μUI/ml)			
Valores crudos	-1,88 ±1,60	2,89 ±1,49	0,03
Valores ajustados	-1,63 ±1,36	2,64 ±1,36	0,04
HOMA-IR			
Valores crudos	-0,45 ±0,42	0,80 ±0,28	0,01
Valores ajustados	-0,28 ±0,30	0,63 ±0,30	0,04
QUICKI			
Valores crudos	0,02 ±0,01	-0,01 ±0,01	0,08
Valores ajustados	0,02 ±0,01	-0,01 ±0,01	0,04
Glucosa en ayunas (mg/dl)			
Valores crudos	-0,05 ±4,0	5,7 ±2,7	0,20
Valores ajustados	1,70 ±2,5	3,4 ±2,5	0,64
HOMA-B			
Valores crudos	-8,09 ±6,24	4,82 ±9,74	0,27
Valores ajustados	-9,96 ±6,04	6,69 ±6,04	0,06

Valores ajustados por edad, peso y valores de marcadores iniciales. Los valores son media±error estándar. p: obtenida mediante test ANOVA. Fuente: Adaptado de Asemi et al. (33).

Este estudio concluyó que la dieta DASH producía una mejora en la resistencia a la insulina, siendo este efecto independiente de la disminución de peso obtenida.

El estudio de Foroozanfard et al. (34) observó que las participantes que siguieron durante este la dieta DASH obtuvieron mejores resultados que con la dieta control sobre la disminución de los niveles en el suero de insulina ($-25,2 \pm 51,0$ vs $-1,2 \pm 28,8$ pmol/l, $p=0,02$) y de los índices HOMA-IR ($-0,9 \pm 2,0$ vs $-0,1 \pm 1,0$, $p=0,02$), HOMA-B ($-16,4 \pm 32,9$ vs $-1,0 \pm 20,6$, $p=0,03$) y FAI ($-0,03 \pm 0,09$ vs $0,06 \pm 0,21$, $p=0,02$). Asimismo, lograron un aumento del índice QUICKI ($0,01 \pm 0,03$ vs $-0,004 \pm 0,01$, $p=0,02$).

Gower et al. (35) encontraron que la dieta low-CHO producía un descenso significativo de los niveles de insulina en ayunas (de 58,8 (47,4) a 43,2 (32,4) pmol/l (media(desviación estándar)), $p \leq 0,001$) o de la secretada para una cantidad de glucosa dada en condiciones de ayuno (de 9,0 (4,2) a 7,3 (3,0) 10^9 /min, $p \leq 0,001$) además de los niveles de glucosa en ayunas (de 5,30 (0,47) a 5,04 (0,47) mmol/l, $p \leq 0,01$). También lograba reducir significativamente el índice HOMA-IR (de 2,4 (2,1) a 1,7 (1,4), $p \leq 0,001$).

Tal y como se dijo anteriormente, estos descensos se asociaron con reducciones en los niveles de testosterona circulante en las mujeres que presentaban un alto FAI inicial.

Jakubowicz et al. (31) pusieron de manifiesto que tras la intervención con la estrategia BF las participantes obtuvieron reducciones significativas de sus niveles de glucosa en ayunas (de $89,0 \pm 1$ a $1,8 \pm 0,9$ mg/dl, $p \leq 0,001$) e insulina en ayunas (de $14,3 \pm 0,9$ a $6,7 \pm 0,3$ μ IU/ml, $p \leq 0,001$) mientras que con la estrategia D no se consiguieron reducciones significativas.

Además, las mujeres que siguieron la estrategia BF consiguieron una reducción de los índices HOMA-IR (de $3,2 \pm 0,2$ a $1,4 \pm 0,1$ $p < 0,001$) y HOMA-B (de $204,8 \pm 14,0$ a $133,2 \pm 7,1$, $p=0,001$). También se logró un aumento del índice de sensibilidad a la insulina de un 135%.

Tras someter a las participantes al test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), se observó que aquellas que habían llevado a cabo la intervención BF lograron descensos significativos de los picos de glucosa e insulina. También se observó un ligero descenso del pico de insulina entre las mujeres que llevaron a cabo la intervención D.

Mehrabani et al. (36) constataron que las participantes del estudio, tanto las asignadas a la dieta MHCD como las asignadas a la dieta CHCD, disminuyeron su nivel de insulina en ayunas (25 % con MHCD y 5,9% con CHCD, $p < 0,001$) y el índice HOMA-IR

(23,2% con MHCD y 4,2% con CHCD, $p < 0,001$) tras la intervención. Sin embargo, una vez ajustados los resultados según el IMC observaron que esta disminución solamente era significativa en el grupo que había seguido la dieta MHCD.

En el estudio de Papakonstantinou et al. (32), al cotejar un patrón de seis comidas diarias frente a otro de solamente tres, observaron que en el caso del patrón de seis comidas diarias al final de la intervención, disminuyó significativamente más la insulina en plasma en ayunas que en la intervención de tres comidas diarias ($p = 0,03$). También disminuyó más la resistencia a la insulina en ayunas (índice HOMA-IR) con el patrón de seis comidas diarias, pero en este caso la diferencia no fue significativa ($p = 0,06$). En la siguiente tabla (Tabla 5) se recogen los valores obtenidos.

Tabla 5. Valores antes y después de las intervenciones.

	Patrón de 3 comidas		Patrón de 6 comidas		p
	Inicial	Tras 12 semanas	Inicial	Tras 12 semanas	
Insulina en ayunas (pmol/l)	95 (12)	112 (10)	96 (12)	92 (10)	0,030
Sensibilidad a la insulina tras OGTT	4,50 (0,42)	3,80 (0,31)	4,44 (0,42)	5,25 (0,67)	0,018
HOMA-IR	2,74 (0,39)	2,94 (0,25)	2,74 (0,39)	2,45 (0,31)	0,063

Valores obtenidos sobre los marcadores metabólicos. Los valores son media (desviación estándar). El valor $p < 0,05$ se consideró significativo. Fuente: Elaboración propia, basado en Papakonstantinou et al. (32).

Tras realizar a las participantes el OGTT, se comprobó que se producía un aumento significativo de la sensibilidad a la insulina (índice de Matsuda) en el grupo sometido al patrón de seis comidas diarias ($p = 0,018$). En cuanto a la glucosa en ayunas y los picos de glucosa y de insulina, no se encontraron diferencias entre los dos grupos estudiados.

Wong et al. (29) no encontraron cambios significativos, al utilizar una dieta LGL o una dieta LF entre las participantes de su estudio, sobre marcadores relacionados con la resistencia a la insulina. Sí apreciaron una correlación positiva entre cambios en los

niveles de testosterona y cambios en los niveles de insulina en ayunas cercanos a un valor significativo.

En la tabla 6 se pueden apreciar los resultados de los estudios que obtuvieron cambios significativos tras sus intervenciones.

Tabla 6. Resultados significativos sobre marcadores metabólicos.

	Insulina	Glucosa en ayunas	HOMA- IR	HOMA- B	QUICKI	ISI
Asemi et al. (34)	↓ con dieta DASH		↓ con dieta DASH			
Foroozanfard et al. (33)	↓ con dieta DASH		↓ con dieta DASH		↑ con dieta DASH	
Gower et al. (35)	↓ con dieta low- CHO	↓ con dieta low- CHO	↓ con dieta low- CHO			
Jakubowicz et al. (31)	↓ con dieta BF	↓ con dieta BF	↓ con dieta BF	↓ con dieta BF		↑ con dieta BF
Mehrabani et al. (36)	↓ con dieta MHCD		↓ con dieta MHCD			
Papakonstanti nau et al. (32)	↓ con patrón de 6 comidas					↑ con patrón de 6 comidas

Resultados significativos sobre marcadores metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina tras las intervenciones dietéticas. Fuente: Elaboración propia. Abreviaturas: ↑: Aumento, ↓: Disminución, BF: Desayuno alto en calorías, DASH: *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, HOMA-B: *Homeostatic model assessment-beta cell function*, HOMA-IR: *Homeostasis model of assessment- insulin resistance*, ISI: Índice de sensibilidad a la insulina, low-CHO: Dieta baja en hidratos de carbono, MHCD: Dieta hipocalórica modificada, QUICKI: *Quantitative insulin sensitivity check index*. Fuente: Elaboración propia.

5 Discusión

La adherencia a determinados tipos de dietas independientemente de la realización de ejercicio físico, uso de medicamentos o suplementos, tiene efectos beneficiosos sobre las manifestaciones clínicas del Síndrome de Ovario Poliquístico. Así, se obtienen mejoras en los marcadores hormonales siguiendo dietas con bajo aporte de hidratos de carbono y alto en proteínas, mejoras en los valores antropométricos con dietas de pérdida de peso corporal y mejoras en los marcadores metabólicos de resistencia a la insulina con dietas que aportan hidratos de carbono de IG bajo. Asimismo, se pone de manifiesto la importancia del modo de administración de las calorías a lo largo del día para optimizar los resultados.

De los estudios revisados que utilizan como estrategia de intervención el seguimiento de una dieta DASH en comparación con una dieta control, tanto el estudio de Azadi et al. (30) como el de Foroozanfard et al.(34), ambos con dietas hipocalóricas, realizan medidas sobre marcadores hormonales. Estos estudios arrojan resultados beneficiosos en cuanto a la mejora en los niveles de androstenodiona (30), SHBG (30,34) y AMH (34) tras el seguimiento de la dieta DASH. Sin embargo, aunque ambos estudios también estudiaron el FAI, solo el estudio de Foroozanfard et al. (34) consiguió una reducción significativa de su valor al final de la intervención entre las mujeres que siguieron la dieta DASH.

Ambos estudios aplican restricciones de energía además del seguimiento de la dieta DASH. Diversos estudios anteriores ya han puesto de manifiesto cómo dietas para bajar de peso tienen efecto sobre la testosterona, la testosterona libre o el FAI, produciendo un descenso de los niveles, independientemente de la composición de la dieta (38). Sin embargo, tanto Azadi et al. (30) como Foroozanfard et al. (34) coinciden en enfatizar que los resultados favorables obtenidos no son debidos simplemente a la pérdida de peso, sino que la adherencia a la dieta DASH tiene un efecto beneficioso sobre el perfil de andrógenos independiente de este.

De hecho, otros estudios han observado que suplementos de calcio y potasio, elementos en que es rica este tipo de dieta, administrados a mujeres con SOP producen descensos en los niveles de testosterona y de DHEAS (39). También se han observado mejoras en

marcadores hormonales con suplementación conjunta de magnesio, zinc, calcio y vitamina D (40).

Igualmente, se ha encontrado disminución en los niveles de magnesio, mineral también aportado ampliamente en esta dieta, en mujeres con niveles aumentados de testosterona (22).

No obstante, ambos estudios señalan como parte de sus limitaciones el hecho de que al no existir un biomarcador específico no es posible valorar correctamente la adherencia a este tipo de dieta (30,34).

El aumento en los niveles de SHBG se observa asimismo en el estudio de Mehrabani et al. (36), aunque en este caso dicho aumento se produce tanto en la dieta convencional utilizada que aporta 55% de hidratos de carbono (CHCD), como en la alta en proteínas (30%) y baja carga glucémica con 40% de hidratos de carbono (MHCD). Lo mismo sucede con los niveles de testosterona, que decrecen en ambos casos.

Ambas dietas tienen en común con los estudios anteriores el ser dietas hipocalóricas aunque los aportes de hidratos de carbono de las intervenciones con dieta DASH son aproximadamente del 50%, mayores que en la dieta MHCD. No obstante, la dieta MHCD aporta hidratos de carbono de baja carga glucémica y la dieta DASH es considerada una dieta de bajo índice glucémico, en contraste con las dietas control en los estudios que la utilizan, que siguen dietas tradicionales de la zona basadas, aparte de en grasas de mala calidad, en hidratos de carbono refinados (33,34).

Wong et al. (29), también han realizado una intervención con una dieta con baja carga glucémica (LGL), no han encontrado diferencias significativas al finalizar el estudio ni en los niveles de testosterona ni en los niveles de SHBG a pesar de aportar hidratos de carbono en un porcentaje similar a la dieta MHCD (45% frente a 40%). El mismo hallazgo se ha encontrado entre las participantes que siguen la estrategia con una dieta baja en grasas (LF) pero con un aporte igual de proteínas (20%) que la dieta MHCD.

El hecho de que no hayan existido cambios en los niveles de testosterona con la estrategia LGL es especialmente remarcable, ya que la hipótesis inicial de este estudio es que una dieta con un contenido en hidratos de carbono de baja carga glucémica es útil para mejorar el hiperandrogenismo entre las pacientes con SOP, hecho que no ha podido ser confirmado. Sin embargo, hay que tener en cuenta que aunque la duración de este

estudio es de seis meses, la mayor de todos los estudios que se han comparado, se realizó sobre población adolescente en la cual el diagnóstico de SOP es más complicado debido a las características fisiológicas propias de la edad. Asimismo, la población sobre la que se realiza el estudio es la más pequeña de entre todos los seleccionados (6,29).

En el caso del estudio de Gower et al. (35), con un 41% de hidratos de carbono en su dieta low-CHO y con un IG de aproximadamente 50, sí se consigue un descenso significativo de los niveles de testosterona, mientras que no se producen cambios importantes en los niveles de SHBG con el mismo tipo de dieta. Esto indica un efecto de la dieta sobre la síntesis de testosterona y no sobre la cantidad de esta unida a la SHBG. Sin embargo, la dieta STD, con un 55 % de hidratos de carbono e IG mayor y resto de porcentajes de macronutrientes también similares a los suministrados en las intervenciones con dietas DASH (30,34), no provoca cambios en estos valores.

Por tanto, se puede señalar que las intervenciones que mejores resultados obtienen sobre los niveles de andrógenos son aquellas que utilizan los aportes de hidratos de carbono más bajos, junto con una carga glucémica menor. Estos resultados se pueden observar incluso con porcentajes de aproximadamente el 40% del valor calórico total, porcentaje que se puede considerar una cifra fácil de alcanzar y mantener en una dieta habitual.

En el estudio de Jakubowicz et al. (31), se constata que la adherencia a la estrategia BF logra mejorar los marcadores hormonales relacionados con el hiperandrogenismo. Hay que tener en cuenta que en este estudio, aunque la hipótesis de trabajo sea la diferencia en la toma de calorías a lo largo del día (mayor en la mañana o en la noche), dado el aporte en gramos de macronutrientes referidos (124 g hidratos de carbono, 191 g proteínas, 62 g grasas), tanto en la estrategia BF como en la estrategia D se utiliza una dieta alta en proteínas ($\approx 40\%$) y baja en hidratos de carbono ($\approx 30\%$).

De hecho, de las dietas estudiadas son las que menor porcentaje de hidratos de carbono y mayor de proteínas aportan en todo el día. Hay que incidir en que, pese a esto, los marcadores hormonales no mejoran con la estrategia D, lo que implica que la mejora se produce no solo por la cantidad de hidratos de carbono o la cantidad de proteínas, sino también por la cronología de administración de estos.

Al mismo tiempo, cabe destacar que la dieta CHCD del estudio de Mehrabani et al. (36), que aporta una cantidad alta de hidratos de carbono (55 %) sin hacer consideraciones sobre su carga glucémica, también obtiene mejoras en los niveles tanto de testosterona como en los de SHBG y es una dieta que aporta una cantidad alta de proteínas (30%), cantidad solo superada por las dietas utilizadas en el estudio de Jakubowicz (31).

Resultados positivos en la mejora de andrógenos con dietas con alto contenido en proteínas son ya encontrados en la revisión de Moran et al. (38), siendo atribuidos a una menor estimulación de la DHEAS por las proteínas que por la glucosa. Sin embargo, en esta revisión se enfatiza que lo más importante es realizar una dieta con restricción de energía, por encima del reparto de macronutrientes o la carga glucémica.

Por otro lado, los hallazgos obtenidos con las dietas bajas en hidratos de carbono son coincidentes con los obtenidos en una revisión sistemática llevada a cabo por McGrice et al. (41). En esta revisión, que estudió el efecto de dietas bajas en hidratos de carbono sobre mujeres con infertilidad que presentaban sobrepeso u obesidad, también se apreció una mejora en los niveles de testosterona, SHBG y el FAI. En concreto, se estudiaron dietas con cantidades de hidratos de carbono que variaban entre una dieta cetogénica con menos de 20 g y una dieta de hasta 45% de la energía total.

En cuanto a los niveles de AMH, solamente han sido estudiados en las intervenciones realizadas por Foroozanfard et al. (34). Los resultados han sido positivos al mantener las participantes una adherencia a la dieta DASH. Pero aunque se observa un descenso de estos niveles y la AMH actúa reduciendo la sensibilidad folicular a la FSH (16), no se observan diferencias significativas en los niveles de esta hormona ni tampoco en los niveles de LH tras la intervención. Tampoco se observan cambios en estas hormonas en el estudio de Mehrabani et al. (36), realizándose en ambos estudios dietas con restricciones de energía pero con distinto reparto de macronutrientes.

Con respecto a los resultados antropométricos, los estudios seleccionados que llevan a cabo dietas hipocalóricas (30,33,34,36) obtienen resultados en general más favorables para las personas que siguen la estrategia de intervención estudiada que para las personas que siguen la dieta control.

Por otro lado, en aquellos estudios revisados que utilizan como estrategia de intervención una dieta DASH hipocalórica comparándola con una dieta control (30,33,34), se observa, en todos ellos, una mejora de los valores antropométricos medidos tras el final de la intervención, con disminuciones en sus valores de peso corporal, IMC, grasa abdominal y masa grasa. Sin embargo, es cierto que en todos los casos se realizan dietas hipocalóricas, y estas disminuciones son mayores entre las participantes que se someten a la dieta DASH que las que obtienen las mujeres que realizan la dieta control.

El resultado más positivo sobre la reducción en el peso corporal que se obtiene con estas dietas podría ser debido al mayor aporte de fibra que suministran, al proporcionar una mayor sensación de saciedad y de plenitud y al aumentar el tiempo necesario para su digestión y absorción de nutrientes (42).

El reparto de macronutrientes en todas las dietas hipocalóricas comparadas es muy similar, salvo en el caso de la dieta MHCD del estudio de Mehrabani et al. (36), que aportaba una mayor cantidad de proteínas (30% frente a 15-20%) y una menor cantidad de hidratos de carbono (40% frente a 50-55%) presentando además estos una carga glucémica menor del 20. Sin embargo en el estudio de Mehrabani et al. (36), no se ha podido establecer diferencias significativas en los valores antropométricos entre aportar una dieta con mayor o menor porcentaje de hidratos de carbono o proteínas.

Esto confirma el resultado de la revisión de Moran et al. (38) que indica que en intervenciones cuyo propósito es la pérdida de peso corporal, los resultados obtenidos sobre valores antropométricos no dependen del reparto de macronutrientes de la dieta, siempre que esta tenga un adecuado valor nutricional y se opte por alimentos saludables.

En el caso de las intervenciones que no restringían la cantidad de energía a aportar diariamente, se han obtenido diferencias significativas en el caso de las dietas seguidas en el estudio de Wong et al. (29), tanto con la estrategia LGL como en la LF. Hay que destacar que entre estas el efecto sobre el IMC es mayor con la estrategia que utiliza un porcentaje menor de grasa, aunque los hidratos de carbono superen el 50% y no se tenga en cuenta su índice glucémico.

Sin embargo, el descenso de peso que producen no ha sido suficiente como para lograr obtener resultados favorables en cuanto a nivel hormonal o metabólico. Este hecho, según los autores, puede ser debido a que en el caso de las adolescentes, la pérdida de

peso no tiene repercusión sobre la biodisponibilidad de la testosterona. Sin embargo, otros autores sí encuentran una relación positiva entre la pérdida de peso y la mejora de manifestaciones clínicas debidas al hiperandrogenismo en este grupo de edad (10).

En cuanto a la duración de las intervenciones realizadas dentro de los estudios seleccionados que obtienen los mejores resultados en la valoración antropométrica, las dietas hipocalóricas se llevaron a cabo durante 8 (33) o 12 semanas (30,34,36), mientras que el estudio de Wong et al. (29) continuó durante 6 meses. Teniendo esto en cuenta, se observa que los efectos sobre los valores antropométricos resultan más potentes en el caso de las dietas hipocalóricas, pero el mismo hecho de que solo se hayan llevado a cabo durante tan poco tiempo limita los resultados al no poder valorar el efecto en un plazo más largo de tiempo.

Los únicos estudios que incluyen entre sus participantes a mujeres con IMC inferior a 25 kg/m^2 (31,32), ambos con dietas de mantenimiento pero con distintos repartos de macronutrientes, y cuyo objetivo es valorar el efecto del reparto de las calorías a la largo del día y no la cantidad de cada macronutriente, aunque han logrado bajadas en los valores antropométricos estas no pueden considerarse significativas, ni pueden adjudicarse a ninguna estrategia en concreto.

Por tanto, los mejores resultados se obtienen con las intervenciones que aplican restricciones de energía con estrategias en las que tanto las que utilizan una dieta DASH (30,33,34) como la dieta CHCD (36) tienen un porcentaje de hidratos de carbono de 50-55% del valor calórico total. La dieta MHCD (36), con un porcentaje del 40%, ha obtenido resultados similares a la dieta con la que se ha comparado, salvo para el caso de la circunferencia de cintura.

Intervenciones que proponen un menor aporte de hidratos de carbono, incluso del 30% en el caso de Jakubowicz et al. (31), pero sin restricciones de energía no logran unos resultados significativos sobre los marcadores antropométricos.

De las intervenciones que proponen un aporte de hidratos de carbono con un IG bajo, la estrategia low-CHO no consigue diferencias significativas con la estrategia con la que se compara, con índice glucémico mayor, STD (35). El mismo resultado se observa prácticamente en el caso de la estrategia LGL cuando se compara con la estrategia LF, e incluso esta última obtiene mejores resultados para el IMC (29).

En la única intervención en la que las participantes siguen una dieta con una carga glucémica inferior a 20, dieta MHCD (36), se consiguen resultados positivos pero tampoco hay diferencias significativas con la dieta con la que se compara y además se trata de una intervención en la que existe restricción de energía.

En cuanto a las grasas, la dieta que aporta un mayor porcentaje, del 40% (35), solo valora el peso corporal y aunque se aprecia un descenso de los valores, este descenso es similar al que se obtiene con la dieta STD (35) con la que se compara y que solo aporta un 27% en forma de grasas del valor calórico total. La dieta LF (29), con el contenido menor de todas las intervenciones estudiadas (25%), sí consigue resultados positivos y beneficiosos, logrando reducciones de los valores antropométricos pero salvo para el IMC no presenta grandes diferencias respecto a la dieta con la que se compara, LGL, que aporta un contenido del 30%, no muy diferente.

Todo lo anterior apunta en la dirección de que para mejorar el resultado de los valores antropométricos es más importante una reducción en el aporte calórico diario que un adecuado reparto de macronutrientes, siempre que la dieta se realice con alimentos saludables y con buen aporte nutritivo, tal y como ya fue referido por Moran et al. (38). La revisión de Graff et al. (9) pone de manifiesto que a la hora de establecer una intervención dietética, además del contenido en hidratos de carbono, es importante su IG, ya que los hidratos de carbono de alto IG están asociados con la obesidad y la adiposidad abdominal. Esto es compatible con los resultados encontrados en este estudio ya que las dietas que se consumen habitualmente suelen contener hidratos de carbono con IG elevado de baja calidad (43).

En relación a la mejora de los marcadores metabólicos relacionados con la resistencia a la insulina, los estudios seleccionados que utilizan como estrategia de intervención una dieta DASH y que los valoran (33,34), coinciden en sus resultados en cuanto a un descenso de los niveles de insulina y del índice HOMA-IR. El índice QUICKI también aumenta en los dos estudios siguiendo este tipo de dieta, mientras que para el caso del índice HOMA-B solo se consiguió un descenso en el estudio de Foroozanfard et al. (34).

Estos resultados son coincidentes con la evidencia científica disponible en la que se pone de manifiesto que una dieta rica en legumbres, frutos secos, cereales integrales,

frutas y verduras como es la dieta DASH, mejora el control glucémico (42) debido entre otras razones a su alto contenido en fibra, calcio, arginina y magnesio y al aumento en la producción de ácidos grasos de cadena corta. Además, existe también evidencia sobre la mejora en la resistencia a la insulina que este tipo de dieta tiene en personas con trastornos metabólicos (44).

Pese a esto, la duración de los estudios seleccionados que han llevado a cabo la dieta DASH no ha sido mayor de 12 semanas (33,34) y existen estudios de 6 meses de duración que no han logrado mantener efectos beneficiosos (44).

Igual que en los estudios seleccionados que han utilizado dieta DASH como estrategia de intervención, en el estudio de Mehrabani et al. (36) se realiza una restricción de energía. En este estudio, también se obtienen resultados positivos en cuanto a la reducción de los niveles de insulina en ayunas y del índice HOMA-IR con la dieta MHCD. El efecto sobre la mejora en la resistencia a la insulina obtenido con esta dieta, con alto contenido en proteínas y baja carga glucémica, es coincidente con el efecto de dietas con las mismas características estudiadas en la revisión de Moran et al. (38), con el añadido de que en el caso que se ha estudiado, a las participantes se les pedía que no cambiaran su actividad física habitual.

Comparando la dieta MHCD con la dieta low-CHO de Gower et al. (35), ambas contienen prácticamente el mismo porcentaje de hidratos de carbono (41% frente a 40%), pero la dieta low-CHO no restringe el número de calorías aunque aporta hidratos de carbono de IG bajo. Esta última, además de valorar el índice HOMA-IR, que también disminuye, calcula el índice de Matsuda. Este índice tiene la ventaja de que para su cálculo utiliza tanto los niveles de glucosa como de insulina después de una carga de glucosa, por lo que es más válido para evaluar los efectos de la insulina tanto en el hígado como en el músculo esquelético, mientras que el índice HOMA-IR puede subestimar la resistencia a la insulina en la musculatura (45). El resultado de su cálculo es un aumento considerable en la sensibilidad a la insulina (22%).

La dieta low-CHO (35) es la que mayor porcentaje de grasa aporta (40%) de los ocho estudios seleccionados y sin embargo no provoca resultados metabólicos adversos aún teniendo en cuenta la presencia de sobrepeso u obesidad en las participantes. Esto también se ha observado otro estudio de Gower et al. (46) en el que utilizando una dieta restringida en hidratos de carbono y alta en grasa obtiene una disminución de la insulina

en ayunas y una mejora en la función de las células β en mujeres en riesgo de padecer diabetes tipo 2.

Asimismo, hay que resaltar que a diferencia de la dieta MHCD (36) en la que las participantes confeccionaban sus propios menús en base a listas de intercambio y asesoramiento por especialistas, para la realización de la dieta low-CHO (35) a las participantes se les suministró toda la comida necesaria, aunque debido al bajo número de participantes no se pudo subdividir a estas según su tolerancia a la glucosa.

Wong et al. (29) también realizaron una intervención con una dieta con hidratos de carbono de bajo IG y aunque la duración del estudio fue la mayor de todas las estudiadas, a diferencia de las anteriores intervenciones señaladas no lograron cambios significativos en los marcadores metabólicos estudiados

A la hora de evaluar esta falta de resultados positivos, hay que tener en cuenta que en este estudio se pone el foco en la falta de adherencia a la intervención propuesta pese a todos los controles de seguimiento que se han seguido. También, hay que resaltar el hecho de que se realice sobre adolescentes, grupo de edad con características muy heterogéneas que puede hacer aumentar la variabilidad de resultados entre las distintas participantes (29).

En cuanto a los estudios seleccionados cuyo propósito es valorar la eficacia de distintos aportes calóricos a lo largo del día (31,32), pese a tener los dos un porcentaje bajo de hidratos de carbono del valor calórico total, en el estudio de Jakubowicz et al. (31), al seguir una dieta BF se consigue una mejora en los niveles de glucosa e insulina en ayunas y sin embargo en el estudio de Papakonstantinou et al. (32) solo se consigue mejora en los valores de insulina en ayunas siguiendo el patrón de seis comidas.

Si se observa el índice HOMA-IR que también miden los dos, solo la dieta BF (31) consigue mejorarlo, además de mejorar la sensibilidad a la insulina tras la OGTT. Esto último también lo consigue la intervención que sigue el patrón de seis comidas del estudio de Papakonstantinou et al. (32).

Ambos estudios tienen fijados unos tramos de tiempo en los que deben ser efectuadas las tomas de alimentación, con horarios muy parecidos entre el patrón de tres comidas de (32) y las dietas del estudio de Jakubowicz et al. (31). La diferencia se encuentra en la cantidad de calorías que se ingieren en cada una de esas tomas ya que a diferencia de la dieta BF (31), que define unos aportes calóricos determinados en cada comida, siendo

del 54% del total diario en el desayuno, en el estudio de Papakonstantinou et al. (32) se considera una comida principal siempre que la toma supere las 150 Kcal. También es diferente el modo de aportar los hidratos de carbono, ya que mientras que el estudio de Jakubowicz et al. (31) solo considera la cantidad diaria total sin tener en cuenta qué cantidad debe ingerirse en cada toma, el de Papakonstantinou et al. (32) fija unos porcentajes para cada una, siendo la del desayuno del 20%.

Por ello, los resultados de los estudios son concordantes con la evidencia existente de la importancia de los ritmos circadianos en la regulación de la glucosa, que hace que la respuesta a la glucosa postprandial sea más elevada por la noche que por la mañana y del efecto beneficioso sobre la prevención del síndrome metabólico que tiene el ingerir los hidratos de carbono en mayor proporción por la mañana (47,48).

Al mismo tiempo, la revisión sistemática de Rondanelli et al. (22) muestra mejoras en la sensibilidad a la insulina con intervenciones en las que se aporta la mayoría de las calorías durante el desayuno reduciendo la ingesta de estas por la noche. Además, esta revisión subraya que este modo de aportar las calorías a lo largo del día, de manera más sincronizada con la cronobiología, además de mejorar la resistencia a la insulina y el control del metabolismo de la glucosa, produce mejoras sobre las secreciones hormonales relacionadas con el hiperandrogenismo, al igual que en el estudio de Jakubowicz et al. (31).

El hecho de que el patrón de seis comidas del estudio de Papakonstantinou et al. (32) obtenga resultados favorables sobre la sensibilidad a la insulina, pese a realizar un aporte de calorías más homogéneo a lo largo del día, es atribuido por sus autores al aumento de la saciedad y el enlentecimiento en la digestión, con la consiguiente disminución del hambre. Aún así, advierten de que este efecto puede ser debido a que la dieta proporcionada ha sido eucalórica.

No obstante, mejoras en los índices de resistencia a la insulina y en los niveles de esta, se obtienen también en las dietas DASH (16,34) que se han comparado en esta revisión, las cuales presentan un contenido en energía restringido. En este caso, la cantidad de fibra que aportan también produce un mayor aumento de saciedad y disminución del hambre, por lo que se puede concluir que no es necesario una dieta hipocalórica para alcanzar este objetivo.

Esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo sobre estudios cuya intervención se basaba únicamente en la adherencia a un tipo determinado de dieta, sin utilizar otras estrategias tales como suplementos alimenticios, ejercicio físico o medicamentos. Debido a esto, los resultados obtenidos pueden ser considerados en exclusiva a las distintas intervenciones, constatándose el efecto beneficioso *per se*, independientemente del resto de estrategias.

Sin embargo, a la hora de realizar esta revisión bibliográfica, se han encontrado limitaciones como el hecho de encontrar pocos estudios que hayan cumplido con los criterios de inclusión y exclusión definidos. Además, los estudios finalmente seleccionados son pequeños y muy heterogéneos en cuanto al tipo de población estudiada por lo que los hábitos alimentarios previos a la intervención son seguramente diferentes entre todas las participantes, circunstancia que probablemente influye en los resultados encontrados. También hay que tener en cuenta el amplio rango de edad sobre el que han efectuado las intervenciones y la particularidad de que las manifestaciones del síndrome van variando con la edad.

Asimismo, salvo en el caso del estudio de Gower et al. (35) en el que la comida se ha suministrado por completo a las participantes, en el resto, aunque se ha realizado un seguimiento de estas para asegurar y valorar la adherencia, el hecho de no existir biomarcadores que la aseguren y el tener que basar los resultados en datos aportados por las propias pacientes constituye otra limitación.

También pueden existir diferencias a la hora de valorar los resultados por la circunstancia de utilizar diferentes criterios de diagnóstico de SOP para la selección de las participantes, ya que esto hace que se produzcan diferencias en los valores iniciales sobre todo en cuanto a los valores hormonales de las participantes.

Por tanto, sería interesante para futuros estudios el aspecto de que la selección de las mujeres participantes se realizara no según los diferentes criterios de diagnóstico sino por fenotipos y en rangos de edad más limitados, ya que de esta manera se obtendrán resultados más aplicables en la práctica clínica diaria.

Asimismo, sería beneficioso un aumento de estudios sobre mujeres delgadas que padezcan el síndrome, ya que se ha constatado el hecho de que las mejoras obtenidas son independientes de la pérdida de peso corporal. Pero la escasez de datos sobre

mujeres con un IMC menor de 25 Kg/m², no permite dilucidar cómo influyen estas intervenciones en este tipo de mujeres.

Finalmente, sería interesante estudios cronobiológicos que siguieran a la vez el tipo de intervenciones que han demostrado obtener unos resultados más favorables para poder evaluar correctamente los beneficios que se les atribuyen.

6 Conclusiones

Tras la revisión bibliográfica de los estudios seleccionados se pueden establecer una serie de conclusiones:

- La adherencia a determinadas intervenciones dietéticas consigue mejorar las manifestaciones clínicas asociadas al SOP.
- Las dietas que proporcionan un aporte de hidratos de carbono más reducidos junto con un mayor aporte de proteínas son las más favorables para la mejora del hiperandrogenismo.
- La mejora de los valores antropométricos es mayor con dietas de pérdida de peso corporal siempre que proporcionen un buen aporte de nutrientes y alimentos saludables.
- Los marcadores metabólicos de resistencia a la insulina mejoran con la adherencia a dietas con hidratos de carbono de IG bajo.
- Un patrón alimentario en el que se administren las calorías en mayor número por la mañana mejora tanto los marcadores hormonales como los marcadores metabólicos.

7 Bibliografía

1. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):p. 123-47.
2. Barthelme EK, Naz RK. Polycystic ovary syndrome: current status and future perspective. *Front Biosci (Elite Ed).* 2014;6:p. 104-19.
3. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol.* 1935;29(2):p. 181-91.
4. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome; towards a rational approach. En: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editores. *Polycystic ovary syndrome.* Boston: Blackwell Scientific; 1992. p.377-84.
5. Group RE-SPCW. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;81(1):p. 19-25.
6. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016; 106(1):p.6-15.
7. The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009; 91(2):p.456-88.
8. National Institutes of Health. Evidence-based Methodology Workshop on Polycystic Ovary Syndrome. December 3–5, 2012. Executive summary [Internet]. Maryland: National Institutes of Health; 2012 [consultado 16 febrero 2019]. Disponible en: <https://prevention.nih.gov/sites/default/files/2018-06/FinalReport.pdf>
9. Graff SK, Mário FM, Alves BC, Spritzer PM. Dietary glycemic index is associated with less favorable anthropometric and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome women with different phenotypes. *Fertil Steril.* 2013;100(4):p. 1081-8.
10. Ibáñez L, Ong KK, López A, Dunger DB, de Zegher F. Hyperinsulinaemic androgen excess in adolescent girls. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(8):p. 499-508.
11. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(12):p. 2841-55.
12. Sanchón R, Gambineri A, Alpañés M, Martínez MÁ, Pasquali R, Escobar HF. Prevalence of functional disorders of androgen excess in unselected premenopausal women: A study in blood donors. *Hum Reprod.* 2012;27(4):p. 1209-16.
13. Astapova O, Minor BMN, Hammes SR. Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary. *Endocrinology.* 2019;160(5):p. 1166-74.
14. Glintborg D, Andersen M. Management of endocrine disease: Morbidity in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(2):p. R53-65.

15. Housman E, Reynolds RV. Polycystic ovary syndrome: A review for dermatologists. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):p. 847.e1-847.e10.
16. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update.* 2014;20(3):p. 370-85.
17. Jeanes YM, Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):p. 97-105.
18. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnoush M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11:p. S429-32.
19. Domecq JP, Prutsky G, Mullan RJ, Hazem A, Sundaresh V, Elamin MB, et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):p. 4655-63.
20. Teede H, Misso M, Costello M, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9):p.1602-18.
21. Dashti S, Latiff LA, Zulkefli NABM, Baharom AB, Minhat HS, Hamid HA, et al. A Review on the Assessment of the Efficacy of Common Treatments in Polycystic Ovarian Syndrome on Prevention of Diabetes Mellitus. *J Fam Reprod Heal.* 2017;11(2):p. 56-66.
22. Rondanelli M, Perna S, Faliva M, Monteferrario F, Repaci E, Allieri F. Focus on metabolic and nutritional correlates of polycystic ovary syndrome and update on nutritional management of these critical phenomena. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(6):p. 1079-92.
23. Pundir J, Charles D, Sabatini L, Hiam D, Jitpiriyaraj S, Teede H, et al. Overview of systematic reviews of non-pharmacological interventions in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):p. 1-14.
24. Haqq L, McFarlane J, Dieberg G, Smart N. The Effect of Lifestyle Intervention on Body Composition, Glycemic Control, and Cardiorespiratory Fitness in Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2015;25(6):p. 533-40.
25. Matthews DR, Hosker JR, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985; 28:p.412-19.
26. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity In Humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(7): 2402-10.
27. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999;22(9):p. 1462-70.
28. Iaccarino P, Scalfi L, Valerio G. Adherence to the Mediterranean Diet in children

- and adolescents: A systematic review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(4):p. 283-99.
29. Wong JMW, Gallagher M, Gooding H, Feldman HA, Gordon CM, Ludwig DS, et al. A randomized pilot study of dietary treatments for polycystic ovary syndrome in adolescents. *Pediatr Obes.* 2016;11(3):p. 210-20.
 30. Azadi M, Karimi M, Salehi A, Fallahzadeh H, Nadjarzadeh A. Effects of Dietary Approach to Stop Hypertension diet on androgens, antioxidant status and body composition in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2017;30(3):p. 275-83.
 31. Jakubowicz D, Barnea M, Wainstein J, Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Sci.* 2013;125(9):p. 423-32.
 32. Papakonstantinou E, Kechribari I, Mitrou P, Trakakis E, Vassiliadi D, Georgousopoulou E, et al. Effect of meal frequency on glucose and insulin levels in women with polycystic ovary syndrome: A randomised trial. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(5):p. 588-94.
 33. Foroozanfard F, Rafiei H, Samimi M, Gilasi HR, Gorjizadeh R, Heidar Z, et al. The effects of DASH diet on weight loss, anti-Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(1):p. 51-8.
 34. Asemi Z, Esmailzadeh A. DASH Diet, Insulin Resistance, and Serum hs-CRP in Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Horm Metab Res.* 2014;47(3):p. 232-8.
 35. Gower BA, Chandler-Laney PC, Ovalle F, Goree LL, Azziz R, Desmond RA, et al. Favourable metabolic effects of a eucaloric lower-carbohydrate diet in women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(4):p. 550-7.
 36. Mehrabani HH, Salehpour S, Amiri Z, Farahani SJ, Meyer BJ, Tahbaz F. Beneficial Effects of a High-Protein, Low-Glycemic-Load Hypocaloric Diet in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Controlled Intervention Study. *J Am Coll Nutr.* 2012;31(2):p. 117-25.
 37. Yuan C, Liu X, Mao Y, Diao F, Cui Y, Liu J. Polycystic ovary syndrome patients with high BMI tend to have functional disorders of androgen excess: a prospective study. *J Biomed Res.* 2016;30(3):p. 197-202.
 38. Moran LJ, Ko H, Misso M, Marsh K, Noakes M, Talbot M, et al. Dietary Composition in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines. *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(4):p. 520-45.
 39. Razavi M, Jamilian M, Karamali M, Bahmani F, Aghadavod E, Asemi Z. The Effects of Vitamin D-K-Calcium Co-Supplementation on Endocrine, Inflammation, and Oxidative Stress Biomarkers in Vitamin D-Deficient Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Horm Metab Res.* 2016;48(7):p. 446-51.
 40. Maktabi M, Jamilian M, Asemi Z. Magnesium-Zinc-Calcium-Vitamin D Co-supplementation Improves Hormonal Profiles, Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress in Women with Polycystic Ovary Syndrome: a Randomized,

- Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Biol Trace Elem Res.* 2018;182(1):p. 21-8.
41. McGrice M, Porter J. The Effect of Low Carbohydrate Diets on Fertility Hormones and Outcomes in Overweight and Obese Women: A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9(3):p. 204.
 42. Chiavaroli L, Vigiouliouk E, Nishi SK, Mejia SB, Rahelić D, Kahleová H, et al. DASH Dietary Pattern and Cardiometabolic Outcomes: An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses. *Nutrients.* 2019;11(2):p. 338.
 43. Barrea L, Marzullo P, Muscogiuri G, Di Somma C, Scacchi M, Orio F, et al. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutr Res Rev.* 2018;31(2):p. 291-301.
 44. Esfandiari S, Bahadoran Z, Mirmiran P, Tohidi M, Azizi F. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension trial (DASH) diet is inversely associated with incidence of insulin resistance in adults: the Tehran lipid and glucose study. *J Clin Biochem Nutr.* 2017;61(2):p. 123-9.
 45. Furugen M, Saitoh S, Ohnishi H, Akasaka H, Mitsumata K, Chiba M, et al. Matsuda–DeFronzo insulin sensitivity index is a better predictor than HOMA-IR of hypertension in Japanese: the Tanno–Sobetsu study. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):p. 325-33.
 46. Gower BA, Goss AM. A Lower-Carbohydrate, Higher-Fat Diet Reduces Abdominal and Intermuscular Fat and Increases Insulin Sensitivity in Adults at Risk of Type 2 Diabetes. *J Nutr.* 2015;145(1):p. 177S-183S.
 47. Leung GKW, Huggins CE, Bonham MP. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: A crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr.* 2019;38(1):p. 465-71.
 48. Almoosawi S, Prynne CJ, Hardy R, Stephen AM. Time-of-day and nutrient composition of eating occasions: prospective association with the metabolic syndrome in the 1946 British birth cohort. *Int J Obes.* 2013;37(5):p. 725-31.