

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

O Paradoxo da Insulina na Síndrome do Ovário Poliquístico: Discrepâncias entre Resistência Periférica e Sensibilidade Ovárica

Maria Leonor Pereira Cortez Lima

M

2026



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR



O Paradoxo da Insulina na Síndrome do Ovário Poliquístico: Discrepâncias entre Resistência Periférica e Sensibilidade Ovária

Artigo de Revisão Bibliográfica

Estudante

Maria Leonor Pereira Cortez Lima

Nº aluno: 202006634

Aluna do 6º ano profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço eletrónico institucional: up202006634@icbas.up.pt

Orientador

Professor Doutor Emídio André do Vale Fernandes

Assistente Graduado de Ginecologia/Obstetrícia do Centro Materno-Infantil do Norte da Unidade
Local de Saúde de Santo António, EPE

Professor Associado Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade
do Porto

Junho, 2026

Declaração de Integridade

Estudante: Maria Leonor Pereira Cortez Lima

Orientador: Professor Doutor Emídio André do Vale Fernandes

Junho, 2026

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar o meu sincero agradecimento ao Prof. Doutor Emídio Vale Fernandes, orientador desta dissertação, pela disponibilidade, orientação e apoio prestado ao longo de todo este trabalho. Agradeço também à Dra. Mafalda Moreira, que teve um contributo essencial na fase inicial do desenvolvimento deste trabalho.

Um agradecimento especial à minha família e amigos pelo apoio constante ao longo deste percurso académico.

Por fim, agradeço a todos aqueles que se cruzaram comigo e que de alguma forma me inspiraram sempre na busca dos valores que procuro para a minha carreira profissional.

RESUMO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é a endocrinopatia mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva, e apresenta uma etiologia complexa e multifatorial. A sua fisiopatologia envolve distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, hiperandrogenismo, disfunção folicular e resistência à insulina, estando esta última presente em até 80% dos casos e sendo frequentemente agravada pela obesidade. A hiperinsulinemia compensatória desempenha um papel central na patogênese da SOP ao aumentar a produção de androgénios e inibir a síntese hepática de *sex hormone-binding globulin* (SHBG), o que exacerba as manifestações clínicas e o risco de complicações reprodutivas e metabólicas, como a infertilidade e a diabetes mellitus (DM) tipo 2. Neste contexto, destaca-se o "paradoxo da insulina", um fenómeno fisiopatológico no qual, apesar de existir uma resistência periférica à insulina em tecidos como o músculo e o tecido adiposo, os ovários mantêm uma sensibilidade aumentada a esta hormona. Esta dinâmica exerce efeitos diretos no processo de maturação folicular, promovendo a anovulação e a morfologia ovárica poliquística. Compreender esta discrepância é relevante para a abordagem da patologia. Deste modo, esta revisão tem como objetivo analisar a evidência na literatura acerca deste paradoxo, explorando as discrepâncias entre a resistência periférica e a sensibilidade ovárica. O trabalho foca-se na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes e nas suas implicações terapêuticas, visando o controlo dos sintomas reprodutivos e a redução do risco cardiometabólico a longo prazo.

PALAVRAS-CHAVE:

Síndrome do Ovário Poliquístico; Insulina; Hiperinsulinismo; Resistência à Insulina; Sensibilidade à Insulina

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (SOP) is the most common endocrine disorder among women of reproductive age and has a complex and multifactorial etiology. Its pathophysiology involves disturbances in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, hyperandrogenism, follicular dysfunction, and insulin resistance, with the latter present in up to 80% of cases and often exacerbated by the obesity. Compensatory hyperinsulinemia plays a central role in the pathogenesis of SOP by increasing androgen production and inhibiting hepatic synthesis of sex hormone-binding globulin (SHBG), which exacerbates clinical manifestations and the risk of reproductive and metabolic complications, such as infertility and type 2 diabetes mellitus (DM). In this context, the “insulin paradox” stands out, a pathophysiological phenomenon characterized by a discrepancy in which, despite the presence of peripheral insulin resistance in tissues such as muscle and adipose tissue, the ovaries maintain increased sensitivity to this hormone. This dynamic has direct effects on the follicular maturation process, promoting anovulation and polycystic ovarian morphology. Understanding this discrepancy is crucial for addressing the condition. Thus, this review aims to analyze the evidence in the literature regarding this paradox by exploring the discrepancies between peripheral resistance and ovarian sensitivity. This study focuses on understanding the underlying pathophysiological mechanisms and their therapeutic implications, with the goal of controlling reproductive symptoms and reducing long-term cardiometabolic risk.

KEYWORDS:

Polycystic Ovary Syndrome; Insulin; Hyperinsulinism; Insulin Resistance; Insulin Sensitivity

LISTA DE ABREVIATURAS

11 β -HSD1: *11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1*

Akt: *V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog*

cAMP: Adenosina Monofosfato Cíclica

CG: Células Da Granulosa

CYP17: Citocromo P450 17

DCI: D-Quiro-Inositol

DHEA: Desidroepiandrosterona

DM: Diabetes Mellitus

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

ERK: *Extracellular Signal-Regulated Kinase*

FOXO3: *Forkhead Box O3*

FSH: Follicle-Stimulating Hormone

GLUT4: Transportador De Glicose 4

GnRH: *Gonadotropin-Releasing Hormone*

GRB2: Recetor Do Fator De Crescimento 2

GSK3: Glycogen Synthase Kinase 3

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment For Insulin Resistance*

IGF: Fator De Crescimento Semelhante À Insulina

IGF-1: Fator De Crescimento Semelhante À Insulina Tipo 1

IGF-1R: Recetor Do Fator De Crescimento Semelhante À Insulina-1

IGF-2: Fator De Crescimento Semelhante À Insulina Tipo 2

IGF-IR: Recetor Do Fator De Crescimento Semelhante À Insulina

IMC: Índice De Massa Corporal

IR: Recetor Da Insulina

IRS: *Insulin Receptor Substrates*

JNK: *C-Jun N-Terminal Kinase*

LH: *Luteinizing Hormone*

LNK: *Lymphocyte Adapter Protein*

MAPK: *Mitogen-Activated Protein Kinases*

MASLD: *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*

MI: Mio-Inositol

mRNA: Ácido Ribonucleico Mensageiro

mTOR: *Mammalian Target Of Rapamycin*

OCTs: *Organic Cation Transporters*

PCOM: Morfologia Dos Ovários Poliquísticos

PI3K: *Phosphatidylinositol 3-Kinase*

PIP3: *Fosfatidilinositol-3,4,5-Trifosfato*

PKA: *Protein Kinase A*

PKB: *Protein Kinase B*

PPAR- γ : Proliferador De Peroxissomas Gama

PTEN: *Phosphatase and Tensin Homolog*

SHBG: *Sex Hormone-Binding Globulin*

Shc: *Src Homolog and Collagen Homolog*

SOP: Síndrome Do Ovário Poliquístico

SOS: Fator De Troca De Nucleótidos De Guanina Ras/Rac

StAR: Proteína Reguladora Aguda Da Esteroideogénese

TZDs: Tiazolidinedionas

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Fator*

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS.....	i
RESUMO	ii
ABSTRACT.....	iii
LISTA DE ABREVIATURAS.....	iv
LISTA DE TABELAS.....	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
INTRODUÇÃO	1
OBJETIVOS.....	3
METODOLOGIA.....	3
AÇÃO DA INSULINA	4
SINALIZAÇÃO DA INSULINA NO OVÁRIO E SISTEMA IGF.....	6
SINALIZAÇÃO DA INSULINA NO OVÁRIO COM SOP.....	9
CÉLULAS DA GRANULOSA	9
CÉLULAS DA TECA	10
CÉLULAS ESTROMAIS	10
MECANISMOS MOLECULARES DA RESISTÊNCIA SELETIVA.....	11
IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS	12
METFORMINA	12
INOSITÓIS.....	13
TIAZOLIDINEDIONAS	15
CONCLUSÃO	17
APÊNDICE	19
REFERÊNCIAS.....	26

LISTA DE TABELAS

Tabela I. Comparação de estudos que investigaram os mecanismos de ação da insulina no ovário com SOP.	19
Tabela II. Resumo da evidência experimental dos efeitos da metformina no ovário.....	21
Tabela III. Resumo da literatura experimental do impacto dos inositóis no microambiente ovárico.	22
Tabela IV. Resumo da literatura experimental sobre a ação das TZDs no microambiente ovárico.	23

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Sinalização basal da insulina através das vias metabólicas (PI3K/Akt) e mitogénicas (Ras/MAPK). Created with BioRender.com	24
Figura 2: Mecanismos moleculares da resistência metabólica seletiva, com ilustração dos defeitos pós-recetor e indução de apoptose. Created with BioRender.com	25

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP) é a endocrinopatia mais prevalente em mulheres em idade reprodutiva, afetando entre 5 a 26% desta população, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados ¹. Os critérios mais amplamente aceitos para o diagnóstico da SOP são os critérios de *Rotterdam* (2003). De acordo com estes critérios, o diagnóstico é estabelecido quando estão presentes pelo menos dois dos seguintes: 1) hiperandrogenismo (detectado por testes clínicos e/ou bioquímicos) 2) anomalias na ovulação (oligo/anovulação) e/ou 3) 12 ou mais folículos periféricos num ovário e/ou volume ovárico > 10 mL ². Ainda assim, o diagnóstico desta síndrome apresenta algumas limitações e é, atualmente, alvo de debate científico. A variabilidade dos critérios de diagnóstico utilizados tem impacto na prevalência e caracterização desta síndrome. Recentemente tem sido discutida a inclusão dos níveis séricos da Hormona Anti-Mülleriana (AMH) como critério de diagnóstico, em alternativa, ou para complementar a ecografia na definição da morfologia dos ovários poliquísticos (PCOM). A sua adoção universal enfrenta desafios como a falta de valores *cut-off* padronizados ³.

A etiologia da SOP ainda não é totalmente compreendida, sendo atualmente caracterizada como uma doença complexa, multifatorial, que envolve predisposição genética, epigenética e influência ambiental ⁴. A sua fisiopatologia resulta de distúrbios no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, hiperandrogenismo, disfunção folicular e resistência à insulina, que frequentemente interagem e se exacerbam mutuamente ⁵. Uma característica central da SOP é o aumento da frequência e amplitude dos pulsos de *Gonadotropin-releasing hormone* (GnRH) e de *luteinizing hormone* (LH), resultando num aumento do rácio de LH/*follicle-stimulating hormone* (FSH). Esta alteração favorece a produção excessiva de androgénios pelas células da teca, comprometendo o desenvolvimento folicular. O hiperandrogenismo, por sua vez, perturba os mecanismos de *feedback* do hipotálamo mediados pelo estradiol e pela progesterona, contribuindo para uma hipersecreção adicional de GnRH e LH ⁶.

A resistência à insulina é um dos pilares fisiopatológicos da SOP, presente em até 80% dos casos, independentemente do índice de massa corporal (IMC) ^{7, 8}, embora a sua prevalência e gravidade sejam agravadas pela obesidade ⁹. A hiperinsulinemia compensatória aumenta a produção de androgénios pelos ovários e pelas glândulas suprarrenais e inibe a síntese hepática de *sex hormone-binding globulin* (SHBG), aumentando assim a biodisponibilidade de androgénios livres ⁶. Este fenómeno evidencia o chamado “paradoxo da insulina”, pelo qual, apesar da resistência periférica à insulina nos tecidos como músculo e tecido adiposo, os ovários mantêm uma sensibilidade aumentada à insulina ^{10, 11}. Esta discrepância promove a disfunção folicular e a

anovulação características da SOP, contribuindo para a morfologia ovárica poliquística e para manifestações clínicas de excesso de androgénios, como hirsutismo, acne e alopecia. Devido à anovulação hiperestrogénica e à hiperinsulinemia, esta patologia está igualmente associada a um risco aumentado de desenvolver cancro do endométrio ⁶.

A insulina parece ter um papel central na patogénese da SOP ¹². A SOP é a principal causa de infertilidade anovulatória, sendo a prevalência de infertilidade 15 vezes superior em mulheres com SOP face à população geral, um risco que se mantém independentemente do IMC ⁶. Além disso, esta patologia está intimamente ligada à disfunção metabólica, incluindo a obesidade e o aumento do risco de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 ¹.

A obesidade encontra-se presente em aproximadamente metade das doentes com SOP ⁹. As manifestações clínicas da resistência à insulina incluem a *acantose nigricans*, a síndrome metabólica, os distúrbios respiratórios do sono e a esteatose hepática, reconhecida como uma forma precoce e reversível de *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD) ⁹.

As evidências atuais apoiam fortemente a hipótese de que a insulina desempenha um papel fundamental no processo anormal de maturação folicular em doentes com SOP. Estudos recentes destacaram a contribuição da hiperinsulinemia e da resistência à insulina para a patogénese da SOP, que pode ocorrer por meio de vários mecanismos, incluindo efeitos diretos nos ovários ¹³. A importância da componente metabólica é tal que, recentemente, foi proposta por um consenso internacional a alteração da nomenclatura de SOP para Síndrome Ovárica Metabólica Poliendócrina. Esta nova designação procura refletir com maior exatidão a natureza sistémica da patologia, na qual o eixo metabólico e a resistência à insulina assumem um papel preponderante, alinhando-se com a premissa desta dissertação ¹⁴.

Sendo assim, compreender o paradoxo da insulina na SOP é fundamental para o desenvolvimento de intervenções que visem não apenas o controle dos sintomas reprodutivos, mas também a redução do risco cardiometabólico e a melhoria dos desfechos clínicos a longo prazo ¹⁵.

OBJETIVOS

Esta revisão tem como objetivo analisar a evidência na literatura acerca do paradoxo da insulina na SOP, abordando as discrepâncias entre a resistência periférica à insulina e a sensibilidade ovárica. Também se pretende compreender os mecanismos fisiopatológicos envolvidos, bem como as suas implicações clínicas e terapêuticas.

METODOLOGIA

Para a presente dissertação, foi elaborada uma revisão narrativa da literatura científica disponível entre setembro de 2025 e abril de 2026, recorrendo-se prioritariamente às bases de dados *PubMed* e *Scopus* para a pesquisa bibliográfica. Foi feita a pesquisa com a utilização de forma isolada ou em combinação, dos seguintes *Medical Subject Headings* (MeSH) Terms: *Polycystic Ovary Syndrome*; *PCOS*; *Insulin*; *Hyperinsulinemia*; *Insulin Resistance*; *Insulin Signaling*; *Ovary*; *Granulosa cells*; *Theca cells*; *PI3K/Akt pathway*; *MAPK pathway*; *Metformin*; *Inositol*; *thiazolidinediones*; *Oocyte quality*. Não foram aplicadas restrições relativamente à data dos artigos selecionados, permitindo a inclusão de bibliografia mais antiga, que também se debruçou sobre esta temática. Foram incluídas apenas publicações em língua inglesa. A seleção dos artigos relevantes baseou-se nos resultados da pesquisa, complementada por análise subsequente das citações dos artigos identificados. Os artigos foram selecionados primeiramente pela leitura do título e resumo (*abstract*), avançando para leitura integral os que cumpriam o propósito do trabalho. Foram incluídos os artigos relevantes para cada secção, priorizando ensaios clínicos randomizados, estudos de coorte, estudos caso-controlo, revisões sistemáticas e meta-análises. Foram ainda incluídos consensos de sociedades científicas internacionais. A dissertação foi redigida em língua portuguesa, estando o resumo igualmente disponível em língua inglesa.

AÇÃO DA INSULINA

A insulina é uma hormona peptídica anabólica secretada nos ilhéus de Langerhans pelas células β pancreáticas ¹⁶. Esta hormona foi inicialmente caracterizada pelo seu papel na regulação da homeostase da glicose, desempenhando um papel fundamental na regulação do metabolismo humano ^{16, 17}. No entanto, pesquisas recentes demonstraram o seu papel multifacetado, que vai além da homeostase da glicose. Os efeitos pleiotrópicos da insulina revelam o seu papel complexo numa vasta gama de processos fisiológicos, estabelecendo-a como uma hormona com um amplo espectro de funções ¹⁸. Reconhecidamente, a insulina exibe ações biológicas importantes nos tecidos-alvo, incluindo a facilitação da captação de glicose, particularmente no tecido adiposo, músculo, coração e fígado, a promoção da esteroidogénese, a modulação da transcrição génica, a facilitação da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e a indução da lipogénese ^{18, 19}. Ainda assim, a insulina coordena não só a captação da glicose e o metabolismo lipídico nos tecidos periféricos, como também influencia a função reprodutora através da modulação da sinalização da LH nos ovários e da produção de SHBG ¹⁸.

Fisiologicamente, a insulina exerce os seus efeitos ao ligar-se a recetores de alta afinidade na membrana plasmática. O recetor da insulina (IR) é uma proteína tetramérica composta por dois dímeros α - β ligados por pontes dissulfeto ¹⁶. Este pertence a uma subfamília de recetores tirosina quinase, nos quais também está incluído o recetor do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-IR) ²⁰. A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) são hormonas intimamente relacionadas do ponto de vista evolutivo, mas desempenham funções diferentes. Nos mamíferos, a insulina medeia principalmente uma resposta metabólica, enquanto o IGF-1 desempenha um papel crucial na promoção do crescimento e da diferenciação ²¹.

Apesar das suas funções distintas, estas hormonas podem ligar-se aos recetores umas das outras e partilhar vias de sinalização intracelulares, sugerindo que possam ter funções sobrepostas ²². O IR demonstra alta afinidade de ligação à insulina, afinidade 10 vezes menor para o IGF-2 e afinidade de ligação 50 a 100 vezes menor para o IGF-1. Ademais, a ligação da insulina é complicada pelo *splicing* alternativo específico do tecido

do exão-11, resultando na síntese de duas isoformas do recetor de insulina (IRa e IRb). A isoforma IRb liga-se aos fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF) com menor afinidade do que a insulina, enquanto a isoforma IRa tem uma afinidade maior do que a isoforma IRb pelo IGF-1 e, especialmente, pelo fator de crescimento semelhante à insulina tipo 2 (IGF-2) ²³. Adicionalmente, recetores híbridos compostos por dímeros $\alpha\beta$ de metade de cada um podem ser formados em células que expressam recetores de insulina e IGF-I ²⁴.

Após a ligação da insulina à subunidade α , localizada fora da membrana, é iniciada uma cascata de eventos de fosforilação ¹³. As alterações conformacionais do recetor resultam na autofosforilação da subunidade β , o que leva à fosforilação de resíduos de tirosina em substratos intracelulares, incluindo a família dos *insulin receptor substrates* (IRS) e *src homolog and collagen homolog* (Shc) ^{11, 25}. Os resíduos de tirosina fosforilada nestes substratos interagem com várias moléculas, ativando vias de sinalização que regulam o metabolismo dos hidratos de carbono, a lipogénese, a síntese proteica, a transcrição génica e o crescimento/diferenciação celular ^{26, 27}. A fosforilação da tirosina do IRS e do Shc torna estas proteínas locais de ligação para várias proteínas de sinalização que contêm um domínio SH2 (*Src homology 2*) ²⁸. Essas interações intracelulares podem levar à ativação de duas vias principais de sinalização da insulina: a via *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) – *v-akt murine thymoma viral oncogene homolog* (Akt), implicada nos efeitos metabólicos da insulina, e a via *mitogen-activated protein kinases* (MAPK) – *extracellular signal-regulated kinase* (ERK), responsável pelo controle dos efeitos mitogénicos/proliferativos da insulina ^{16, 17}. A PI3K consiste numa subunidade catalítica que é normalmente inibida por uma subunidade reguladora e só é desinibida quando um IRS se liga à subunidade reguladora, resultando subsequentemente na produção de fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato (PIP3). O PIP3 ativa indiretamente a Akt, que está envolvida na maioria dos efeitos metabólicos cruciais da insulina ¹⁶. Por outro lado, a via MAPK-ERK resulta do complexo proteína ligada ao recetor do fator de crescimento 2 (GRB2) - fator de troca de nucleótidos de guanina Ras/Rac (SOS) que se liga ao IRS ou SHC (proteína contendo SH3) ¹⁶. A insulina exerce os seus efeitos metabólicos principalmente através da ativação das vias PI3-K e Akt/*Protein Kinase B* (PKB), que, por sua vez, desencadeiam a translocação de transportador de glicose 4 (GLUT4) das vesículas intracelulares para a membrana plasmática. Esta via também leva à inibição da atividade

da *glycogen synthase kinase 3* (GSK3) através da fosforilação em serina, o que permite a desfosforilação e ativação da glicogénio sintetase, aumentando assim a síntese de glicogénio, ácidos gordos e proteínas ^{11, 16}. A via Ras-ERK/MAPK regula a expressão génica, enquanto a via *mammalian target of rapamycin* (mTOR), ativada pela PI3-K e Akt/PKB, modula a síntese e a degradação de proteínas, facilitando assim o crescimento e a regeneração muscular ^{11, 16} (Figura 1).

Em conjunto, a sinalização da insulina representa um sistema finamente ajustado que integra vias metabólicas e mitogénicas, garantindo a regulação precisa do equilíbrio energético, do crescimento e da homeostase celular.

SINALIZAÇÃO DA INSULINA NO OVÁRIO E SISTEMA IGF

O ovário assume um papel duplo ao servir concomitantemente como a principal fonte de células germinativas e como principal fornecedor de hormonas sexuais esteroides. A unidade funcional deste órgão é o folículo, composto por oócitos, células da granulosa e células da teca ¹⁷.

As células da granulosa são essenciais para o desenvolvimento folicular, ao sintetizar e secretar mucopolissacáridos, que formam a zona pelúcida em torno do oócito. As protuberâncias da membrana plasmática destas células atravessam a zona pelúcida, formando junções comunicantes com a membrana do oócito, permitindo a transmissão de nutrientes e sinais. Durante a fase do folículo pré-antral, as células da granulosa expressam recetores para FSH, estrogénios e androgénios, o que as torna sensíveis a estas hormonas ¹⁷. Globalmente, o desenvolvimento folicular e a ovulação, são orquestrados por uma interação altamente complexa de sinais endócrinos, parácrinos e autócrinos que coordenam os processos de esteroidogénese e gametogénese ¹⁷.

Neste contexto, a insulina desempenha um papel crucial na manutenção da saúde reprodutora feminina e no complexo processo de desenvolvimento folicular ¹⁷, uma vez que dados clínicos demonstram que tanto a hipoinsulinemia como a hiperinsulinemia se associam a alterações significativas da função ovárica ²⁹.

Nos folículos independentes de gonadotrofinas, as vias de sinalização da insulina operam de forma autónoma em relação à FSH e à LH. A insulina promove diversos processos fisiológicos, tais como o transporte de glicose, a proliferação e diferenciação celular, a síntese de ácidos gordos, e a inibição da apoptose ³⁰. Experiências *in vitro* com folículos ováricos humanos demonstraram que a

insulina diminui o número de folículos atrésicos nas culturas, levando a um aumento global da proporção de folículos primários. Efeitos semelhantes foram observados com IGF-1 e IGF-2, sugerindo que tanto a insulina como os IGFs atuam como fatores de sobrevivência nos estádios iniciais do desenvolvimento folicular ³¹.

O sistema IGF, composto pelo IGF-1, IGF-2, recetores IGF tipo 1 e 2 e seis proteínas de ligação (IGFBPs 1–6), é expressamente ativo no ovário, nomeadamente nas células da granulosa, oócitos e células da teca. Este sistema regula diretamente a qualidade dos gametas femininos e a sua competência para a implantação, modulando vias de sinalização críticas, como a Jak/STAT, MAPK/ERK e PI3K/Akt, com impactos subsequentes na esteroidogénese e na divisão celular. As células da granulosa pré-ovulatórias expressam ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) de IGF-2, enquanto a expressão de IGF-1 é controversa, aparentando depender da ação das gonadotrofinas e de análogos de adenosina monofosfato cíclica (cAMP) ³².

Paralelamente, a insulina desempenha um papel fulcral ao interagir com as gonadotrofinas em folículos que são responsivos ou dependentes destas hormonas, modulando a secreção hormonal, bem como outras funções específicas ³⁰. No folículo, existem evidências sólidas da ocorrência de *cross-talk* entre a insulina e as gonadotrofinas, através da interação com as vias de sinalização por estas ativadas, nomeadamente as vias MAPK e AKT. Efetivamente, a *signalling network array* do FSH e do LH nas células da granulosa apresenta uma sobreposição substancial com as *signalling networks* da insulina. Estas interações potenciam processos essenciais ao desenvolvimento folicular e à esteroidogénese, acarretando implicações bioquímicas e fisiológicas determinantes para a função reprodutora normal ¹⁷.

Para além dos seus efeitos metabólicos, a insulina atua como uma co-gonadotrofina ¹⁸. De acordo com a teoria “duas células, duas gonadotrofinas”, a esteroidogénese requer a ação coordenada da LH e da FSH sobre as células da teca e da granulosa, respetivamente. A insulina modula este processo ao amplificar a ação da LH nas células da teca, participando na secreção de androgénios (como a androstenediona) pelos ovários e na libertação de desidroepiandrosterona (DHEA) pelas glândulas suprarrenais ^{18, 33}. Estes efeitos co-gonadotróficos são tanto diretos como indiretos, uma vez que a insulina facilita a expressão dos seus próprios recetores nas células da granulosa, bem como a expressão dos recetores da LH e do IGF-1 ³³. Estudos em células da teca de suínos corroboram este mecanismo, ao demonstrar que a coadministração de LH e insulina aumenta, de forma sinérgica, a biossíntese de androstenidona e progesterona, assim como os níveis de mRNA da proteína reguladora aguda da esteroideogénese (StAR) e citocromo P450 17 (CYP17) ³⁴.

Neste contexto, a hiperinsulinemia não constitui apenas uma resposta compensatória, mas sim uma das características endócrinas fundamentais da SOP. Nas células da teca, a insulina atua

em sinergia com a LH para potenciar a biossíntese de androgénios. Simultaneamente, a insulina reduz a produção hepática de SHBG, aumentando os níveis de androgénios livres em circulação. Este mecanismo fisiopatológico resulta nas manifestações clínicas centrais da SOP, nomeadamente o hirsutismo, a acne e a disfunção ovulatória ¹⁸.

INSULINORRESISTÊNCIA TECIDO-ESPECÍFICA NA SOP

A coexistência da resistência à insulina e SOP foi descrita pela primeira vez em 1980, quando se demonstrou que o hiperandrogenismo se correlaciona diretamente com o hiperinsulinismo nestas mulheres ³⁵. Atualmente, sabe-se que a RI e a hiperinsulinemia são características centrais desta síndrome ³⁶, não sendo apenas comorbilidades frequentes, mas sim traços inerentes à sua fisiopatologia ³⁷. Estudos que utilizam a técnica de *clamp* euglicémico hiperinsulinémico – o *gold standard* para a avaliação da sensibilidade à insulina – demonstram que este distúrbio metabólico afeta entre 75% a 95% das pacientes, independentemente do IMC ³⁷. Ademais, foi demonstrado que mulheres magras com SOP apresentam uma hiperfunção compensatória das células β pancreáticas ³⁸. Mais relevante ainda, observou-se que, mesmo quando comparadas com controlos emparelhados pela função das células β , as mulheres com SOP mantêm uma sensibilidade à insulina significativamente menor (avaliada pelo *índice Stumvoll*), confirmando um defeito inerente na ação da insulina que persiste independentemente da obesidade ³⁸.

Fisiopatologicamente, a resistência à insulina define-se por uma resposta comprometida à insulina nos tecidos-alvo (como o músculo esquelético, o tecido adiposo e o fígado), manifestando-se, predominantemente, pela redução na utilização de glicose decorrente de defeitos no seu transporte transmembranar facilitado pelo GLUT4 ^{39, 40}, e contribui para a patogénese da DM tipo 2, hipertensão, aterosclerose, hiperlipidemia e outras síndromes metabólicas ⁴¹. Tal como na DM2 tipo 2, a sequência de eventos mais frequentemente proposta inicia-se com a IR periférica como o principal mecanismo desencadeador, o que leva a uma hiperinsulinemia compensatória pelas células β pancreáticas ⁴², de forma a manter a normoglicemia ³⁹. Para além da resistência periférica, Herman *et al.* (2023) destacam que este estado não depende apenas da hipersecreção pancreática, mas que o metabolismo da insulina na SOP é também afetado por uma diminuição na sua *clearance*, sugerindo que a hiperinsulinemia é sustentada duplamente pelo aumento da produção e por um défice na sua eliminação metabólica ³⁹. Com a progressão da doença, a deficiência relativa ou absoluta de insulina pode evoluir para pré-diabetes ou diabetes ³⁹.

No entanto, a resistência à insulina na SOP apresenta uma particularidade descrita como "seletividade tecidular" ¹³. Enquanto os tecidos-alvo clássicos da insulina apresentam alterações significativas na sinalização da insulina e no metabolismo da glicose, o ovário não parece partilhar esta resistência ¹³.

Esta preservação da sensibilidade ovárica caracteriza-se, porém, por uma dicotomia nas vias de sinalização. Estudos experimentais indicam que, embora o ovário possa manifestar resistência à captação de glicose (semelhante ao músculo), mantém-se intacta a sensibilidade às vias de sinalização que controlam a produção hormonal ⁴³.

Estudos *in vitro* têm demonstrado consistentemente que a insulina aumenta diretamente a produção de androgénios nas células da teca ^{43, 44}. Este fenómeno, denominado "Paradoxo da Insulina na SOP", cria um cenário onde os tecidos-alvo resistem à insulina, mas o ovário permanece sensível à sua ação estimulatória ³⁶.

Neste contexto, a insulina atua como uma potente co-gonadotrofina. A hiperinsulinemia compensatória, desencadeada para colmatar a resistência periférica, submete o ovário a concentrações suprafisiológicas desta hormona, levando-a a atuar em sinergia com a LH e potenciar a esteroidogénese. Portanto, a resistência periférica à insulina acaba por amplificar a sinalização da LH no ovário, criando um ambiente de hipersensibilidade endócrina que não se verifica noutros órgãos ⁴⁵.

Consequentemente, a hiperinsulinemia induz uma superprodução ovárica de androgénios ³³ e reduz a síntese hepática de SHBG, criando um ciclo autoperpetuante que exacerba as manifestações clínicas da SOP ³⁶.

A sensibilidade do ovário à ação trófica da insulina tem também repercussões morfológicas diretas. A hiperinsulinemia crónica estimula a proliferação das células do estroma ovárico, conduzindo a um estado de hipertecose e aumento do volume ovárico. Este espessamento estromal é uma característica ecográfica clássica da SOP ⁴⁶.

SINALIZAÇÃO DA INSULINA NO OVÁRIO COM SOP

CÉLULAS DA GRANULOSA

As células da granulosa (GCs) envolvem o oócito e desempenham um papel crítico no desenvolvimento folicular e na conversão de androgénios em estrogénios (aromatização), sendo essenciais para a maturação oocitária. Durante a transição do folículo pré-antral para o antral, as GCs diferenciam-se em duas subpopulações distintas: as GCs murais e as células do cúmulo. As GC murais consistem na camada externa que reveste o folículo, enquanto as células do cúmulo aderem ao oócito em desenvolvimento ⁴⁷.

Para compreender a regulação destas células, é fundamental analisar a sua sinalização basal. As CGs contêm recetores de FSH e, quando a FSH se liga a estes recetores, inicia-se uma cascata de eventos intracelulares. Isto inclui a ativação da *adenylate cyclase*, que conduz à produção de cAMP.

Subsequentemente, o cAMP ativa a Protein Kinase A (PKA), a qual fosforila uma gama de substratos a jusante através de diversas vias, impactando, em última instância, a transcrição genética. Para além da via de sinalização primária da FSH, foram identificadas várias vias suplementares nas CGs, alargando o âmbito das suas respostas à FSH ^{48, 49}. Estas vias adicionais englobam vias independentes de cAMP, tais como PI3K/Akt e PKC, e vias MAPK, incluindo ERK e c-Jun N-terminal kinase (JNK), que podem ser ativadas nas CGs pela FSH. As células da teca e as GCs luteinizadas contêm recetores de LH. De forma semelhante à FSH, quando a LH se liga a estes recetores, inicia uma cascata que inclui a produção de AMPc e a fosforilação da PKA. É nestas vias de sinalização partilhadas, a PI3K e MAPK, que a insulina interfere na SOP, criando um conflito de sinalização ³⁰.

Na SOP, as GCs exibem uma resistência à ação metabólica da insulina (via PI3K), traduzida por uma redução da síntese de glicogénio ^{43, 50}. No entanto, paradoxalmente, estas células apresentam uma resposta mitogénica exacerbada (via MAPK), com síntese de DNA aumentada, demonstrada pela maior incorporação de timidina (indicador de síntese de DNA) ⁴³. Este perfil funcional sustenta a existência de uma divergência nas vias de sinalização intracelular/de um defeito pós-recetor, com resistência restrita à via metabólica e preservação, ou até aumento da via mitogénica, cujos mecanismos moleculares serão detalhados mais à frente ^{43, 50}.

CÉLULAS DA TECA

As células da teca são células endócrinas que se diferenciam do estroma interfolicular em resposta a fatores secretados pelos folículos em crescimento ⁴⁷. Estas células constituem o local primário da produção de androgénios ováricos. A insulina exerce uma ação direta sobre estas células ao aumentar a atividade do CYP17, uma enzima fundamental na regulação da biossíntese de androgénios. Através da via de sinalização PI3K, a insulina potencia a atividade da 17 α -hidroxilase do P450c17, estimulando a síntese de androgénios, um efeito que é amplificado na presença da LH. É relevante notar que as células da teca de mulheres com SOP apresentam uma sensibilidade superior aos efeitos hiperandrogénicos da insulina comparativamente às de mulheres sem esta patologia ⁴⁴.

CÉLULAS ESTROMAIS

As células estromais ováricas constituem o compartimento de suporte do ovário, e inclui o estroma interfolicular que envolve os folículos em desenvolvimento ⁵¹. Para além da sua função estrutural, estas células possuem função endócrina e, em sinergia com as células da teca, representam um local importante de produção de androgénios ováricos. ^{52, 53}. Na SOP, há hiperplasia estromal e aumento do volume do tecido estromal, que pode ser detetado ecograficamente.

MECANISMOS MOLECULARES DA RESISTÊNCIA SELETIVA

A resistência à insulina característica da SOP é seletiva, visto que afeta as vias de sinalização metabólicas, mas não as mitogénicas, o que poderá explicar o paradoxo da manutenção dos efeitos reprodutivos da insulina, apesar da resistência sistémica ⁶.

Os mecanismos subjacentes a este paradoxo ainda não são totalmente compreendidos ⁴⁷. Existe uma hipótese que defende que, no ovário, a insulina possa atuar não só através do seu recetor clássico (IR), mas também através da interação com o recetor do fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1R). Este mecanismo poderá envolver a sinalização mediada por IGF-1Rs homodiméricos ou por recetores híbridos compostos por uma subunidade IR e uma subunidade IGF-1R. No entanto, essa explicação não é suficiente. Estudos experimentais demonstraram que o bloqueio do IGF-1R com anticorpos específicos não inibe a produção de estradiol e progesterona estimulada pela insulina nas células da granulosa de mulheres com SOP ⁵⁴. Assim, a ação da insulina nos ovários é mediada pelo seu próprio recetor ⁵⁴, o que sugere que outros sistemas de recetores ou vias de sinalização a jusante deverão contribuir para este fenómeno. A hipótese central é que a sinalização da insulina ovárica na SOP ativa preferencialmente vias mitogénicas (nomeadamente a via MAPK), enquanto as vias metabólicas (mediada pela via PI3K/AKT, responsável pela captação de glicose e síntese de glicogénio) se encontram comprometidas ⁵⁵.

A evidência atual sugere que o defeito primário não reside no recetor de insulina *per se* (cuja expressão, afinidade de ligação e estrutura se encontram, geralmente, preservadas), mas sim em anomalias na transdução de sinal pós-recetor. A explicação mais consensual para justificar esta dualidade funcional baseia-se na teoria da divergência das vias de sinalização intracelular pós-recetor ¹².

Um dos fatores determinantes para o bloqueio específico da via PI3K reside na disfunção dos IRS, em particular o IRS-1. Em condições fisiológicas, o IR ativado fosforila o IRS-1 em resíduos de tirosina, o que permite o acoplamento e ativação da enzima PI3K. Contudo, na SOP, verifica-se um aumento patológico da fosforilação do IRS-1 em resíduos de serina (especificamente Ser312 ou Ser636). Esta fosforilação inibitória altera a conformação espacial da proteína e impede a transmissão do sinal metabólico, bloqueando a via PI3K sem comprometer a via MAPK ⁵⁶. Adicionalmente, fatores genéticos contribuem para este defeito. O polimorfismo Gly972Arg no gene do IRS-1 tem sido consistentemente associado à SOP em diferentes grupos étnicos. Esta variante genética resulta numa proteína IRS-1 com menor capacidade de ativar a PI3K, constituindo uma base hereditária para a resistência à insulina observada nestas doentes ⁵⁷.

Para além dos defeitos gerais na via de sinalização, o microambiente ovárico na SOP expressa

reguladores negativos específicos que amplificam a resistência local, particularmente nas células da granulosa. Na SOP, as células da granulosa apresentam uma sobreexpressão da proteína reguladora *lymphocyte adapter protein* (LNK). A LNK atua como um regulador negativo direto, que se liga à via de sinalização e impede a fosforilação da Akt. A supressão da atividade da Akt, por um lado compromete o metabolismo da glicose, e por outro inviabiliza a inibição do fator de transcrição *forkhead box O3* (FOXO3). Na ausência da ação inibitória da Akt, o FOXO3 transloca-se livremente para o núcleo, onde promove a transcrição de genes pró-apoptóticos (como o FasL), o que culmina na atresia folicular descrita no capítulo anterior. Consequentemente, ao inativar esta via, a LNK não só induz a resistência à insulina local, como também desencadeia a apoptose das células da granulosa. Face a estas evidências, a LNK emerge como um potencial alvo terapêutico para a abordagem clínica da SOP ⁵⁸.

Um mecanismo adicional de resistência tecido-específico foi descrito na literatura ⁵⁹. As células da granulosa na SOP exibem uma atividade aumentada da enzima *11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1* (11 β -HSD1), responsável pela conversão de cortisona inativa em cortisol ativo. O aumento dos níveis locais de cortisol induz a expressão do *Phosphatase and Tensin Homolog* (PTEN), um regulador negativo que inibe a via PI3K/Akt. A acumulação intracelular de cortisol interfere diretamente com a cascata da insulina, reduzindo a translocação do GLUT4 para a membrana. Este mecanismo gera um estado de hipercortisolismo local que agrava a resistência à insulina e a privação energética do folículo, independentemente dos níveis de cortisol sistêmico ⁵⁹ (Figura 2).

A Tabela I compara estudos que investigaram os mecanismos ação da insulina no ovário com SOP.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E TERAPÊUTICAS

METFORMINA

A metformina é classicamente reconhecida pelo seu efeito sistêmico na redução da resistência à insulina, essencialmente através da inibição da gliconeogénese hepática ⁶⁰. Todavia, a evidência científica demonstra que este fármaco exerce efeitos diretos e independentes no microambiente ovárico ⁶¹. No contexto do "Paradoxo da Insulina" inerente à SOP, a metformina evidencia a capacidade de intervir nas vias divergentes de sinalização intracelular ao nível das células da granulosa ⁶².

Ao nível da teca ovárica, estudos *in vitro* com células humanas demonstraram que a metformina inibe diretamente a esteroidogénese ovárica, reduzindo a produção de esteroides ováricos (estradiol, progesterona e androgénios) ^{61, 63}. Este efeito anti-androgénico local é mediado

pela inibição da expressão da proteína StAR e da CYP17, ambas fundamentais na cascata de produção de androgénios ⁶³.

Nas células da granulosa, o impacto da metformina é particularmente relevante na modulação da sinalização intracelular. Para além de reduzir a esteroidogénese e a produção de esteróides ovários ⁶¹, este fármaco ativa a AMPK, o que induz uma redução, dose e tempo-dependente, na fosforilação das proteínas da via mitogénica MAPK (especificamente a MAPK3/MAPK1). Ao exercer um efeito inibitório sobre a hiperativação patológica da via MAPK, a metformina desempenha um papel essencial na restauração da homeostasia e no equilíbrio funcional das células da granulosa ⁶².

Estudos recentes expandiram a compreensão da ação da metformina no ovário para lá da sinalização insulínica e esteroidogénica. Demonstrou-se que o ambiente hiperandrogénico induz *stress* no retículo endoplasmático nas células da granulosa, no entanto, a administração de metformina inibe este stress através da inativação da via p38 MAPK, protegendo as células da apoptose precoce ⁶⁴. Adicionalmente, a investigação em modelos animais de SOP demonstrou que a metformina atua através da via PI3K/AKT/mTOR, reduzindo a autofagia excessiva nas células da granulosa ⁶⁵. Esta modulação previne a degradação celular e cria um ambiente favorável ao correto desenvolvimento e maturação folicular ⁶⁵.

Para além da sua ação intracelular, a metformina parece atuar no ovário via *organic cation transporters* (OCTs), regulando o metabolismo celular e a expressão de *vascular endothelial growth factor* (VEGF), com impacto na angiogénese ovárica anómala típica desta síndrome ⁶⁶.

Do ponto de vista clínico, a metformina associa-se ao aumento da frequência de ovulação, melhoria da regularidade menstrual e ao aumento das taxas de gravidez clínica em comparação ao placebo. No entanto, o efeito sobre nados vivos permanece modesto, sendo a qualidade global da evidência entre baixa e moderada ⁶⁷.

De acordo com as recomendações de 2023 para a avaliação e tratamento da SOP, a metformina está recomendada principalmente para melhoria de características metabólicas (IMC ≥ 25 kg/m²), podendo ser considerada para IMC < 25 kg/m², apesar de evidência limitada ⁶⁸. As evidências atuais não recomendam o uso da metformina como tratamento de primeira linha para a perda de peso, indução da ovulação ou tratamento de sintomas de hirsutismo ou acne ⁶⁹.

A Tabela II sistematiza a literatura experimental mais relevante sobre o impacto da metformina no microambiente ovárico.

INOSITÓIS

Os inositóis, particularmente os estereoisómeros Mio-inositol (MI) e D-qui-ro-inositol (DCI), pertencem à família dos polióis e atuam como mensageiros secundários intracelulares

fundamentais na transdução do sinal da insulina, tendo também benefícios na infertilidade associada à SOP ^{70, 71}. Apesar de ambos mimetizarem a ação insulínica, desempenham funções biológicas distintas e tecido-específicas. Enquanto o MI é fundamental para a captação de glicose e sinalização da FSH, o DCI medeia a síntese de glicogénio e a esteroidogénese ^{72, 73}.

Em condições fisiológicas, o rácio intracelular de MI:DCI é rigorosamente controlado por uma enzima dependente de insulina, a epimerase, responsável por converter o MI em DCI. Num ovário saudável, este rácio é extremamente elevado (atingindo quase 100:1 a favor do MI, no fluido folicular), o que reflete a elevada dependência do ovário face a este isómero para a correta maturação ovocitária ⁷⁴. No entanto, na SOP ocorre o fenómeno de resistência seletiva à insulina e, consequentemente, a hiperinsulinemia sistémica compensatória induz uma hiperativação de forma anómala a atividade da epimerase no tecido ovárico ^{70, 74}.

Do ponto de vista clínico, verificou-se que a suplementação com MI melhora a função ovulatória, promove a regularização dos ciclos menstruais em mulheres com SOP ^{70, 75}, e melhora a resistência à insulina ⁷⁵, com um excelente perfil de segurança ⁷⁰. Adicionalmente, existe evidência de que as preparações farmacológicas formuladas para a SOP devem privilegiar a dose de MI face à de DCI, com estudos a recomendar a dose de MI:DCI de 40:1 ⁷⁶, de forma a contornar a depleção folicular deste isómero ⁷⁰. De salientar que a monoterapia com DCI deve ser usada com cautela ⁷⁷.

O MI assume também um papel de relevo como potencial estratégia de pré-tratamento em técnicas de PMA, existindo evidência de que a suplementação com MI prévia à hiperestimulação ovárica afeta positivamente a dose e a duração do uso de gonadotrofinas, melhorando concomitantemente a qualidade dos ovócitos e embriões, as taxas de fertilização e as taxas de gravidez clínica ⁷⁸.

No que concerne à sua eficácia comparativa com a metformina, uma meta-análise apurou a inexistência de diferenças significativas na eficácia sobre as alterações endócrinas entre os dois fármacos. Contudo, enfatiza-se que a melhor tolerabilidade do MI o torna numa opção clinicamente mais aceite para a recuperação dos perfis androgénico e metabólico nas mulheres com a síndrome ⁷².

Não obstante a robustez destes mecanismos, a interpretação global exige sentido crítico. Embora a evidência sugira benefícios do MI e do DCI, a evidência que apoia o seu uso generalizado e isolado na SOP é ainda considerada por alguns autores como limitada e inconclusiva no que toca a outros desfechos clínicos a longo prazo ⁷⁹, e a benefícios clínicos na ovulação, hirsutismo e peso ⁶⁸. A evidência atual recomenda uma decisão partilhadas relativamente à utilização do inositol no tratamento da SOP ⁷⁹.

Também é considerado que a metformina deve ser preferida em relação aos inositóis para o hirsutismo e adiposidade central, apesar desta primeira apresentar mais efeitos secundários do que

os inositóis⁶⁸.

A Tabela III sintetiza a literatura experimental mais relevante sobre o impacto dos inositóis no microambiente ovárico.

THIAZOLIDINEDIONES

As tiazolidinedionas (TZDs), como a pioglitazona e, historicamente, a rosiglitazona e a troglitazona, constituem uma classe de fármacos sensibilizadores de insulina que têm sido estudados na terapêutica da SOP⁸⁰⁻⁸². As TZDs atuam como agonistas seletivos do recetor ativado por proliferador de peroxissomas gama (PPAR- γ), um recetor nuclear que atua como fator de transcrição que regula o metabolismo lipídico e a homeostasia da glicose⁸³. A nível sistémico, a ativação do PPAR- γ pelas TZDs promove a diferenciação dos adipócitos e melhora a sensibilidade periférica à insulina no tecido adiposo e no músculo esquelético, reduzindo a hiperinsulinemia compensatória sem estimular a secreção pancreática de insulina^{80, 84}.

Contudo, a relevância das TZDs na SOP prende-se com a sua ação direta e independente no microambiente ovárico. Por um lado, o recetor PPAR- γ encontra-se amplamente expresso nas células da granulosa, onde a sua ativação modula a homeostasia folicular^{85, 86}. Por outro lado, demonstrou-se que a pioglitazona exerce ação inibitória direta das enzimas esteroidogénicas CYP17 e a 3 β -HSD tipo II (HSD3B2), tanto a nível enzimático como transcrricional^{87, 88}. Esta supressão bloqueia a hiperprodução de androgénios ao nível das células da teca, ocorrendo de forma independente do PPAR- γ , pelo menos em parte, através da modulação da via MAPK/ERK⁸⁸.

Durante as últimas décadas, múltiplos ensaios clínicos e meta-análises compararam diretamente a eficácia das TZDs com a metformina. Uma meta-análise de 2012 demonstrou que a pioglitazona é significativamente mais eficaz do que a metformina na redução da insulina em jejum e na melhoria do *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR)⁸⁹. No entanto, um estudo evidenciou que ambos os fármacos melhoram a sensibilidade à insulina e o hiperandrogenismo de forma semelhante⁹⁰. Em relação ao perfil androgénico, um estudo sugeriu que as TZDs seriam superiores à metformina na redução dos níveis séricos de testosterona livre e de DHEA⁹¹. Porém, uma meta-análise mais recente de 2024 concluiu que a metformina foi superior à rosiglitazona na redução da testosterona, sem diferença significativa quando comparada à pioglitazona⁹². Para além disso, demonstrou-se uma eficácia comparável na restauração da regularidade menstrual e na melhoria da ovulação⁹¹, não se identificando diferenças clara entre ambos os fármacos⁶⁷. É importante notar que existe alguma heterogeneidade nestes estudos, o que limita a qualidade da evidência⁹¹.

As TZDs estão associadas a aumento do peso, IMC e rácio cintura-anca^{82, 90}, o que é uma desvantagem na SOP, ao contrário da metformina, que está associada a uma diminuição do peso corporal⁸⁹. O atual consenso clínico estabelece que a metformina deve permanecer o tratamento sensibilizador de insulina de primeira linha em adultos com SOP, e que a adição de tiazolidinedionas parece oferecer pouco benefício adicional⁹².

Devido à sua significativa toxicidade hepática, a troglitazona, foi retirada do mercado⁸⁰. Adicionalmente, a rosiglitazona foi sujeita a restrições devido ao risco cardiovascular, particularmente o aumento do risco de insuficiência cardíaca e possível aumento do enfarte agudo do miocárdio.

A Tabela IV resume a literatura experimental sobre a ação das TZDs no microambiente ovário.

CONCLUSÃO

A SOP além de uma patologia ginecológica é também uma patologia endócrino-metabólica complexa e intimamente relacionada com alterações na dinâmica da insulina. O reconhecimento oficial desta componente culminou, recentemente, num consenso internacional que propõe a alteração da nomenclatura para Síndrome Ovária Metabólica Poliendócrina.

A base da sua fisiopatologia é conhecida como o “paradoxo da insulina”, um fenómeno de resistência seletiva a esta hormona. Enquanto os tecidos-alvo clássicos, como o músculo esquelético e o fígado apresentam uma diminuição na captação da glicose, o ovário mantém a sua sensibilidade à insulina. Consequentemente, a hiperinsulinemia compensatória atua como uma potente co-gonadotrofina, trabalhando em sinergia com o LH ao promover e perpetuar o hiperandrogenismo ovário.

A base deste paradoxo tecido-específico parece ter origem numa divergência das vias de sinalização intracelular pós-recetor. No ovário com SOP, a via metabólica PI3K/Akt encontra-se comprometida, devido a alterações moleculares específicas, tais como a fosforilação patológica da serina da IRS-1 e a sobreexpressão local da proteína reguladora LNK. Em contrapartida, as vias mitogénicas e esteroidogénicas MAPK/ERK permanecem inalteradas ou até hiperestimuladas. Esta dicotomia molecular justifica como é que os efeitos mitogénicos da insulina são preservados, e até mesmo exacerbados, apesar da resistência metabólica sistémica.

A elucidação destes mecanismos intracelulares específicos proporcionou uma mudança de paradigma na abordagem clínica da SOP. De facto, compreender este paradoxo revela-se crucial para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que sejam mais eficazes e específicas. Os agentes sensibilizadores de insulina não são apenas considerados para prevenir a DM tipo 2 ou reduzir o risco cardiovascular, mas sim são reconhecidos como moduladores específicos do microambiente ovário. Ao atuarem diretamente nas GCs e nas células da teca, estes medicamentos desempenham um papel importante na interrupção do ciclo auto-perpetuante de hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e anovulação.

Relativamente às opções farmacológicas atualmente disponíveis, destacam-se diferentes estratégias. A metformina continua a ser a terapêutica metabólica de primeira linha, demonstrando-se eficácia na inibição da hiperativação patológica da via MAPK. Os inositóis (especificamente os estereoisómeros MI e DCI) surgiram como uma abordagem direcionada e com grande tolerabilidade, embora sejam necessários mais dados clínicos a longo prazo para consolidar

a sua utilização padrão. As TZDs, apesar de demonstrarem um efeito supressor direto sobre as enzimas produtoras de androgénios independentemente do metabolismo sistémico, enfrentam limitações clínicas significativas devido ao seu perfil de segurança, nomeadamente o aumento do peso e a potencial toxicidade.

Numa perspetiva futura, a identificação de mecanismos moleculares específicos como a via LNK ou o hipercortisolismo local induzido pela 11 β -HSD1, abre novos horizontes terapêuticos. Contudo, é importante reconhecer os limites do conhecimento atual. A complexidade da SOP exige que a investigação futura transcenda a análise isolada de mecanismos individuais, destacando-se a necessidade premente de estudos integrados que avaliem o *crosstalk* entre as múltiplas vias endócrinas e metabólicas envolvidas. A adaptação destas terapias aos fenótipos metabólicos e reprodutivos distintos de cada paciente será essencial para um tratamento mais eficaz e abrangente da SOP.

APÊNDICE

Tabela I. Comparação de estudos que investigaram os mecanismos de ação da insulina no ovário com SOP.

AUTOR, ANO	OBJETIVOS DO ESTUDO	PRINCIPAIS ACHADOS
Wu et al., 2003 43	Investigar se existe resistência à insulina no próprio ovário de mulheres com SOP.	Demonstrou-se que existe um defeito seletivo na ação da insulina nas células da granulosa de mulheres com SOP, com diminuição da incorporação de glicose estimulada pela insulina no glicogénio (ação metabólica), mas com aumento da resposta ao IGF-1 na síntese de DNA (ação mitogénica).
Kong et al., 2017 55	Investigar o efeito da resistência à insulina no metabolismo e função das células da granulosa e analisar o estado funcional da via MAPK nestas células.	A resistência à insulina potencia a via de sinalização MAPK nas células da granulosa, levando a um aumento da expressão de CYP17, o que pode favorecer a elevação dos níveis de testosterona.
Tan et al., 2021 58	Investigar o papel da LNK na apoptose das células da granulosa em mulheres com SOP e a sua relação com a resistência à insulina, através da via Akt/FOXO3.	Demonstrou-se que a sobreexpressão de LNK nas células da granulosa de mulheres com SOP inibe a via Akt/FOXO3 estimulada por insulina, promovendo a apoptose.
Zhu et al., 2016 59	Investigar a relação entre a resistência à insulina das células da granulosa e os níveis de cortisol no líquido folicular, bem como as enzimas 11 β -HSD1 e 11 β -HSD2 nas células	As células da granulosa na SOP exibem uma atividade aumentada da 11 β -HSD1, o que causa aumento da concentração de cortisol no líquido folicular. Este excesso de cortisol pode contribuir para a resistência à insulina nas células da granulosa através da diminuição a fosforilação da Akt, este efeito

	da granulosa em mulheres com SOP.	exacerbado pela indução adicional de 11 β -HSD1.
Weidner et al., 2026 ⁹³	Elucidar a sinalização insulínica no ovário na SOP com a utilização um modelo de rato SOP induzida por DHT.	O ovário com SOP permaneceu sensível à insulina apesar da resistência à insulina sistêmica. A insulina potenciou a ação das gonadotrofinas na produção de androgénios ováricos.
Poretsky et al., 2001 ⁹⁴	Investigar se existem vias de sinalização de insulina independentes da PI3K no ovário que possam explicar o paradoxo da insulina na SOP.	Parece haver evidência de aumento da esteroidogénese mediado pela insulina independente da ativação da via da PI3K.

11 β -HSD1: *11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 1*; 11 β -HSD2: *11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase 2*; Akt: *V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog*; CYP17: Citocromo P450 17; DHT: di-hidrotestosterona; DNA: Ácido Desoxirribonucleico; FOXO3: *Forkhead Box O3*; IGF-1: Fator De Crescimento Semelhante À Insulina Tipo 1; LNK: *Lymphocyte Adapter Protein*; MAPK: *Mitogen-Activated Protein Kinases*; PI3K: *Phosphatidylinositol 3-Kinase*; SOP: Síndrome Do Ovário Poliquístico.

Tabela II. Resumo da evidência experimental dos efeitos da metformina no ovário.

AUTOR, ANO	MODELO UTILIZADO	PRINCIPAIS ACHADOS
Di Pietro et al. (2015) ⁹⁵	Modelo de rato com SOP induzido por DHEA	A metformina restaurou os níveis alterados de fatores angiogênicos nos ratos com SOP, e melhorou angiogênese ovárica. Também reduziu a percentagem de folículos pequenos e quistos, e aumentou a percentagem folículos antrais e corpos lúteos.
Di Pietro et al. (2020) ⁶⁶	Modelo <i>in vitro</i> com células da granulosa de ratos + modelo <i>in vivo</i> com células do cúmulo humanas	As células da granulosa expressam transportadores OCT 1-3. A metformina ativa AMPK e reduz o VEGF diretamente nas células ováricas via OCTs, pelo que atua diretamente nas células ováricas, para além dos seus efeitos sistêmicos no metabolismo da glicose.
Rice et al. (2011) ⁹⁶	Células da granulosa-luteais humanas	A metformina aumentou o IRS-1/IRS-2, ativou o Akt, sendo que esta ativação foi dependente da PI3K, e promoveu a translocação de GLUT4 para a membrana, melhorando captação de glicose nestas células.
Zhang et al. (2025) ⁹⁷	Modelo <i>in vivo</i> rato com SOP induzida por letrozol e dieta hiperlipídica + modelo <i>in vitro</i> com células da granulosa humanas derivadas de tumor	A Metformina restaurou a glicólise através da regulação do SIRT2, o que parece poder melhorar o desenvolvimento folicular.
Velazquez et al. (2024) ⁹⁸	Ratos saudáveis	A metformina alterou ciclo éstrico, desenvolvimento folicular precoce, níveis de estradiol/progesterona e expressão de enzimas esteroidogénicas.

Akt: V-Akt Murine Thymoma Viral Oncogene Homolog; AMPK: AMP-activated protein kinase; DHEA: Desidroepiandrosterona; GLUT4: Transportador De Glicose 4; IRS-1: *Insulin Receptor Substrates 1* IRS-2: *Insulin Receptor Substrates 2* OCT: *Organic Cation Transporters*; SIRT2: *Sirtuin 2*; SOP: Síndrome Do Ovário Poliquístico; VEGF: *Vascular Endothelial Growth Fator*.

Tabela III. Resumo da literatura experimental do impacto dos inositóis no microambiente ovário.

AUTOR, ANOS	MODELO UTILIZADO	PRINCIPAIS ACHADOS
Giuliani <i>et al.</i> (2025) ⁹⁹	Modelo <i>in vitro</i> de células da granulosa humanas derivadas de tumor	DCI regula negativamente expressão génica e proteica de aromatase, resultando numa redução da secreção de estradiol; MI não afetou aromatase nem a produção de estrogénios; DCI e MI mostraram efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes
Korai <i>et al.</i> (2026) ¹⁰⁰	Folículos ovários de ratos <i>in vitro</i>	DCI aumentou o diâmetro folicular e a taxa de formação de antro; MI não afetou a formação de antro; sem diferenças na expressão de aromatase ou recetor FSH.
Sacchi <i>et al.</i> (2016) ¹⁰¹	Culturas de células da granulosa humanas	DCI reduz a expressão dos genes CYP19A1, CYP11A1 e IGF-1R nas células da granulosa humanas.
Bevilacqua <i>et al.</i> (2021) ¹⁰²	Modelo animal <i>in vivo</i> com rato	Efeitos ovários negativos dose-dependentes com a administração de doses elevadas de DCI isolado em ratos, nomeadamente o aumento dos níveis séricos de testosterona, e redução da expressão da enzima aromatase ovária com indução de um fenótipo tipo SOP. Os autores recomendam cautela na administração da DCI a pacientes com SOP em doses elevadas (≥ 1200 mg/dia).

CYP11A1; *Citocromo P450 11A1*; CYP19A1 *Citocromo P450 19A1*; DCI: D-Quiro-Inositol; FSH: *Follicle-Stimulating Hormone*; IGF-1R: Recetor Do Fator De Crescimento Semelhante À Insulina-1; MI: Mio-Inositol.

Tabela IV. Resumo da literatura experimental sobre a ação das TZDs no microambiente ovário.

AUTOR, ANO	MODELO UTILIZADO	PRINCIPAIS ACHADOS
Seto-Young <i>et al.</i> (2005) 103	Células ovárias humanas	Rosiglitazona/pioglitazona estimularam a produção de progesterona, e inibiram a produção de testosterona e a estimulação de testosterona induzida pela insulina.
Seto-Young <i>et al.</i> (2007) 83	Células ovárias humanas	Rosiglitazona/pioglitazona aumentou a expressão de PPAR- γ , de recetor de insulina, de IRS-1 e da proteína StAR.
Arlt <i>et al.</i> (2001) ⁸⁷	“Leveduras humanizadas” (humanized yeast)	As TZDs inibem diretamente CYP17 e 3 β HSD-II (enzimas-chave da síntese de androgénios). A metformina não tem efeito direto nestas enzimas.
Kempná <i>et al.</i> (2007) ⁸⁸	Células adrenais humanas NCI-H295R	A pioglitazona inibe a produção de androgénios e expressão dos genes CYP17 e HSD3B2, pelo menos em parte, através da modulação da via ERK, independente de PPAR- γ .
Brettenthaler <i>et al.</i> (2004) ⁸⁰	Ensaio clínico randomizado, duplamente cego, controlado por placebo	A pioglitazona 30mg/dia aumentou taxas de ovulação, reduziu índice de androgénios livres e melhorou sensibilidade insulínica.

3 β HSD-II: 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 2; CYP17: Citocromo P450 17; ERK: *Extracellular Signal-Regulated Kinase*; HSD3B2: *3beta-hydroxysteroid dehydrogenase*; IRS-1: *Insulin Receptor Substrates*; PPAR- γ : Proliferador De Peroxissomas Gama; StAR: Proteína Reguladora Aguda Da Esteroideogénese; TZDs: Tiazolidinedionas.

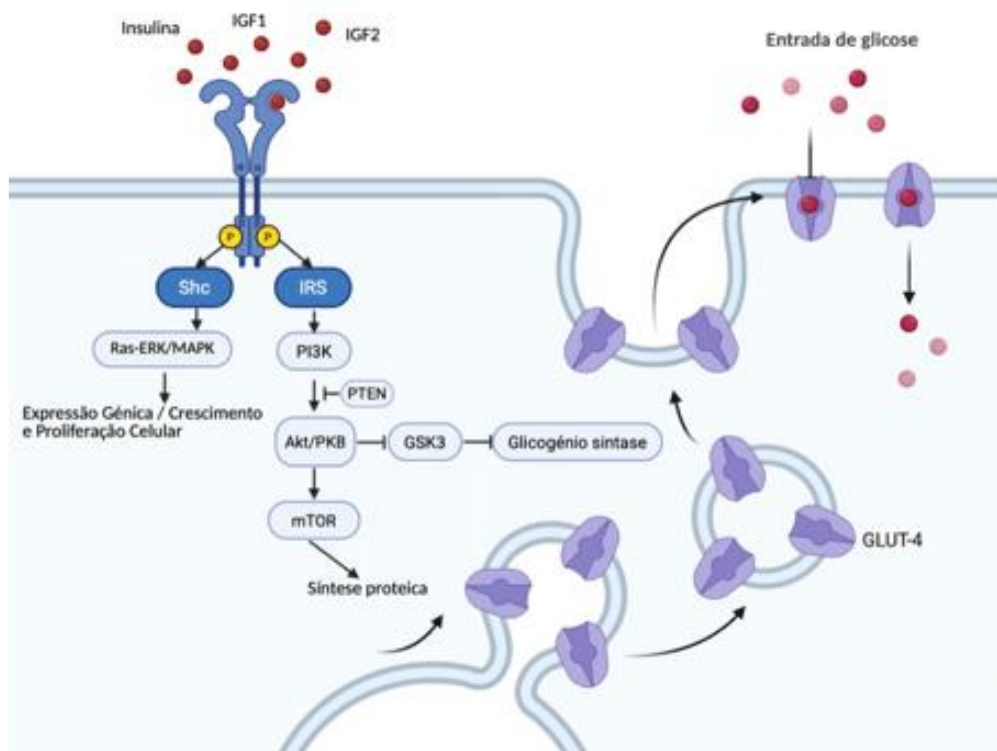


Figura 1: Sinalização basal da insulina através das vias metabólicas (PI3K/Akt) e mitogénicas (Ras/MAPK). Created with BioRender.com

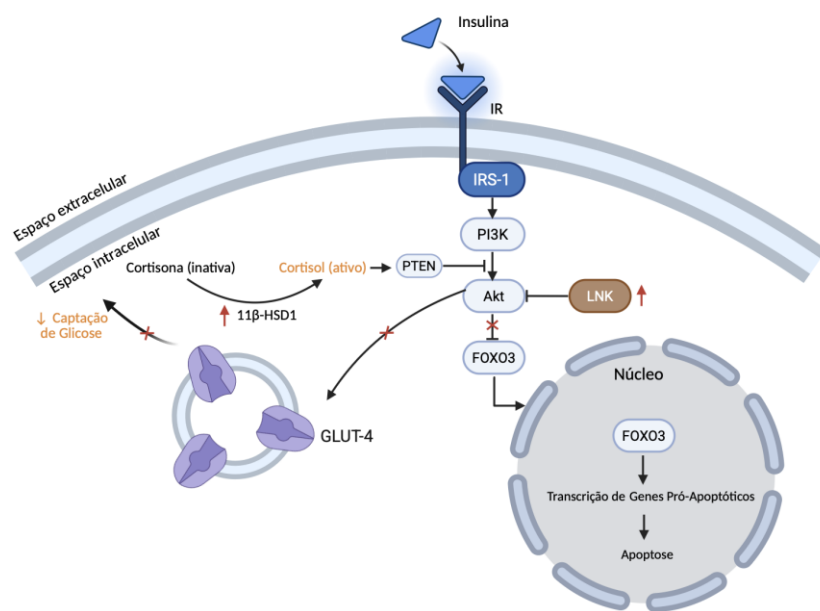


Figura 2: Mecanismos moleculares da resistência metabólica seletiva, com ilustração dos defeitos pós-recetor e indução de apoptose. Created with BioRender.com

REFERÊNCIAS

1. Shukla A, Rasquin LI, Anastasopoulou C. Polycystic Ovarian Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1):41–7.
3. Vale-Fernandes E, Pignatelli D, Monteiro MP. Should anti-Müllerian hormone be a diagnosis criterion for polycystic ovary syndrome? An in-depth review of pros and cons. *Eur J Endocrinol*. 2025;192(4):R29–r43.
4. Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a Syndrome: Genomic Insights Into PCOS Causal Mechanisms and Classification. *Endocrine reviews*. 2022;43(6):927–65.
5. Harada M. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome revisited: Current understanding and perspectives regarding future research. *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):e12487.
6. Azziz R, Carmina E, Chen Z, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057.
7. Amisi CA. Markers of insulin resistance in Polycystic ovary syndrome women: An update. *World J Diabetes*. 2022;13(3):129–49.
8. Toosy S, Sodi R, Pappachan JM. Lean polycystic ovary syndrome (PCOS): an evidence-based practical approach. *J Diabetes Metab Disord*. 2018;17(2):277–85.
9. Barbieri RL, Ehrmann DA. Clinical manifestations of polycystic ovary syndrome in adults. In: Snyder PJ, Welt CK, editors. UpToDate2026.
10. Book CB, Dunaif A. Selective insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(9):3110–6.
11. Zhao H, Zhang J, Cheng X, Nie X, He B. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome across various tissues: an updated review of pathogenesis, evaluation, and treatment. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):9.
12. Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F, Kandaraki E, Koutsilieris M. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome (PCOS). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;109(3-5):242–6.
13. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocrine reviews*. 2012;33(6):981–1030.
14. Teede HJ, Khomami MB, Morman R, et al. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. *Lancet*. 2026.
15. Chen X, Wan Y, Xie L. Insulin Resistance in PCOS: Pathophysiological Mechanisms of Menstrual Dysfunction and Evidence-Based Treatment Strategies. *Biol Reprod*. 2025.
16. Chang KJ, Chen JH, Chen KH. The Pathophysiological Mechanism and Clinical Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Molecular and Cellular Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2024;25(16).
17. Li L, Shi X, Shi Y, Wang Z. The Signaling Pathways Involved in Ovarian Follicle Development. *Frontiers in physiology*. 2021;12:730196.
18. Prosperi S, Chiarelli F. Insulin resistance, metabolic syndrome and polycystic ovaries: an intriguing conundrum. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025;16:1669716.

19. Moller DE, Flier JS. Insulin resistance--mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med*. 1991;325(13):938–48.
20. Lawrence MC, McKern NM, Ward CW. Insulin receptor structure and its implications for the IGF-1 receptor. *Current opinion in structural biology*. 2007;17(6):699–705.
21. Siddle K, Ursø B, Niesler CA, et al. Specificity in ligand binding and intracellular signalling by insulin and insulin-like growth factor receptors. *Biochemical Society Transactions*. 2001;29(4):513–25.
22. Varendijk AJ, Janssen JAMJL. Insulin and its analogues and their affinities for the IGF1 receptor. *Endocrine-Related Cancer*. 2012;19(5):F63–F75.
23. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocrine reviews*. 2009;30(6):586–623.
24. Soos MA, Field CE, Siddle K. Purified hybrid insulin/insulin-like growth factor-I receptors bind insulin-like growth factor-I, but not insulin, with high affinity. *The Biochemical journal*. 1993;290 (Pt 2)(Pt 2):419–26.
25. De Meyts P. The Insulin Receptor and Its Signal Transduction Network. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Copyright © 2000-2023, MDText.com, Inc.; 2000.
26. Hall C, Yu H, Choi E. Insulin receptor endocytosis in the pathophysiology of insulin resistance. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020;52(6):911–20.
27. White MF. Insulin Signaling in Health and Disease. *Science*. 2003;302(5651):1710–1.
28. Myers MG, Jr., White MF. The new elements of insulin signaling. Insulin receptor substrate-1 and proteins with SH2 domains. *Diabetes*. 1993;42(5):643–50.
29. Das D, Arur S. Conserved insulin signaling in the regulation of oocyte growth, development, and maturation. *Mol Reprod Dev*. 2017;84(6):444–59.
30. Dupont J, Scaramuzzi RJ. Insulin signalling and glucose transport in the ovary and ovarian function during the ovarian cycle. *The Biochemical journal*. 2016;473(11):1483–501.
31. Louhio H, Hovatta O, Sjöberg J, Tuuri T. The effects of insulin, and insulin-like growth factors I and II on human ovarian follicles in long-term culture. *Molecular Human Reproduction*. 2000;6(8):694–8.
32. Ipsa E, Cruzat VF, Kagize JN, Yovich JL, Keane KN. Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factor Action in Reproductive Tissues. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:777.
33. Genazzani AD, Genazzani AR. Polycystic Ovary Syndrome as Metabolic Disease: New Insights on Insulin Resistance. *touchREV Endocrinol*. 2023;19(1):71–7.
34. Zhang G, Garmey JC, Veldhuis JD. Interactive Stimulation by Luteinizing Hormone and Insulin of the Steroidogenic Acute Regulatory (StAR) Protein and 17 α -Hydroxylase/17, 20-Lyase (CYP17) Genes in Porcine Theca Cells*. *Endocrinology*. 2000;141(8):2735–42.
35. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980;50(1):113–6.
36. Szkodziak P, Szkodziak F, Trzeciak K, Woźniak S, Młynarczyk M, Paszkowski T. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome phenotypes and the vicious cycle model in its etiology. *Sci Rep*. 2025;15(1):42649.

37. Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):668–80.
38. Song DK, Hong YS, Sung YA, Lee H. Insulin resistance according to β -cell function in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *PLoS One.* 2017;12(5):e0178120.
39. Herman R, Sikonja J, Jensterle M, Janez A, Dolzan V. Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).
40. Ciaraldi TP, Aroda V, Mudaliar S, Chang RJ, Henry RR. Polycystic ovary syndrome is associated with tissue-specific differences in insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):157–63.
41. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(4):219–31.
42. Dunaif A, Finegood DT. Beta-cell dysfunction independent of obesity and glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81(3):942–7.
43. Wu XK, Zhou SY, Liu JX, et al. Selective ovary resistance to insulin signaling in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003;80(4):954–65.
44. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(6):2001–5.
45. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocrine reviews.* 2016;37(5):467–520.
46. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine reviews.* 1997;18(6):774–800.
47. Jozkowiak M, Piotrowska-Kempisty H, Kobylarek D, et al. Endocrine Disrupting Chemicals in Polycystic Ovary Syndrome: The Relevant Role of the Theca and Granulosa Cells in the Pathogenesis of the Ovarian Dysfunction. *Cells.* 2022;12(1).
48. Richards JS. New Signaling Pathways for Hormones and Cyclic Adenosine 3',5' - Monophosphate Action in Endocrine Cells. *Molecular Endocrinology.* 2001;15(2):209–18.
49. Wayne CM, Fan H-Y, Cheng X, Richards JS. Follicle-Stimulating Hormone Induces Multiple Signaling Cascades: Evidence that Activation of Rous Sarcoma Oncogene, RAS, and the Epidermal Growth Factor Receptor Are Critical for Granulosa Cell Differentiation. *Molecular Endocrinology.* 2007;21(8):1940–57.
50. Rice S, Christoforidis N, Gadd C, et al. Impaired insulin-dependent glucose metabolism in granulosa-lutein cells from anovulatory women with polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2005;20(2):373–81.
51. Kinnear HM, Tomaszewski CE, Chang AL, et al. The ovarian stroma as a new frontier. *Reproduction.* 2020;160(3):R25–r39.
52. Candelaria NR, Padmanabhan A, Stossi F, et al. VCAM1 Is Induced in Ovarian Theca and Stromal Cells in a Mouse Model of Androgen Excess. *Endocrinology.* 2019;160(6):1377–93.
53. Magoffin DA. Ovarian theca cell. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(7):1344–9.
54. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(12):3788–90.

55. Kong L, Wang Q, Jin J, et al. Insulin resistance enhances the mitogen-activated protein kinase signaling pathway in ovarian granulosa cells. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188029.
56. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, et al. Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288(5):E1047–54.
57. Tang W, Wang Y, Jiang H, et al. Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) rs1801278G>A polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome susceptibility: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17451–60.
58. Tan M, Cheng Y, Zhong X, et al. LNK promotes granulosa cell apoptosis in PCOS via negatively regulating insulin-stimulated AKT-FOXO3 pathway. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(3):4617–33.
59. Zhu Q, Zuo R, He Y, et al. Local Regeneration of Cortisol by 11 β -HSD1 Contributes to Insulin Resistance of the Granulosa Cells in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(5):2168–77.
60. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017;60(9):1577–85.
61. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril*. 2003;79(4):956–62.
62. Tosca L, Chabrolle C, Uzbekova S, Dupont J. Effects of metformin on bovine granulosa cells steroidogenesis: possible involvement of adenosine 5' monophosphate-activated protein kinase (AMPK). *Biol Reprod*. 2007;76(3):368–78.
63. Attia GR, Rainey WE, Carr BR. Metformin directly inhibits androgen production in human thecal cells. *Fertil Steril*. 2001;76(3):517–24.
64. Jin J, Ma Y, Tong X, et al. Metformin inhibits testosterone-induced endoplasmic reticulum stress in ovarian granulosa cells via inactivation of p38 MAPK. *Hum Reprod*. 2020;35(5):1145–58.
65. Xu B, Dai W, Liu L, et al. Metformin ameliorates polycystic ovary syndrome in a rat model by decreasing excessive autophagy in ovarian granulosa cells via the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Endocr J*. 2022;69(7):863–75.
66. Di Pietro M, Velazquez C, Matzkin ME, et al. Metformin has a direct effect on ovarian cells that is dependent on organic cation transporters. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;499:110591.
67. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11(11):Cd003053.
68. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, et al. Recommendations From the 2023 International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(10):2447–69.
69. Saadati S, Mason T, Godini R, Vanky E, Teede H, Mousa A. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): Opportunities, benefits, and clinical challenges. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27 Suppl 3(Suppl 3):31–47.
70. Lete I, Martínez A, Lasaga I, Centurión E, Vesga A. Update on the combination of myo-inositol/d-chiro-inositol for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2024;40(1):2301554.

71. Laganà AS, Forte G, Bizzarri M, et al. Inositols in the ovaries: activities and potential therapeutic applications. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2022;18(2):123–33.
72. Facchinetti F, Orrù B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol.* 2019;35(3):198–206.
73. Bizzarri M, Monti N, Piombarolo A, Angeloni A, Verna R. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as Modulators of Ovary Steroidogenesis: A Narrative Review. *Nutrients.* 2023;15(8).
74. Unfer V, Dinicola S, Laganà AS, Bizzarri M. Altered Ovarian Inositol Ratios May Account for Pathological Steroidogenesis in PCOS. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19).
75. Kachhawa G, Senthil Kumar KV, Kulshrestha V, Khadgawat R, Mahey R, Bhatla N. Efficacy of myo-inositol and d-chiro-inositol combination on menstrual cycle regulation and improving insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome: A randomized open-label study. *Int J Gynaecol Obstet.* 2022;158(2):278–84.
76. Facchinetti F, Unfer V, Dewailly D, et al. Inositols in Polycystic Ovary Syndrome: An Overview on the Advances. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(6):435–47.
77. Duan M, Yang M, Li C, Wu X, Yin X, Zhu H. Effects of inositol in women with polycystic ovary syndrome: an umbrella review of meta-analyses from randomized controlled trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2026;17:1741509.
78. Wdowiak A, Bakalczuk S, Filip M, Laganà AS, Unfer V. The Clinical Use of Myo-Inositol in IVF-ET: A Position Statement from the Experts Group on Inositol in Basic and Clinical Research and on PCOS (EGOI-PCOS), the Polish Society of Andrology, and the International Scientific Association for the Support and Development of Medical Technologies. *J Clin Med.* 2025;14(2).
79. Fitz V, Graca S, Mahalingaiah S, et al. Inositol for Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis to Inform the 2023 Update of the International Evidence-based PCOS Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(6):1630–55.
80. Brettenthaler N, De Geyter C, Huber PR, Keller U. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistance, hyperandrogenism, and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3835–40.
81. Bloomgarden ZT, Futterweit W, Poretsky L. Use of insulin-sensitizing agents in patients with polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2001;7(4):279–86.
82. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, et al. The Effect of Thiazolidinediones in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Adv Ther.* 2024;41(6):2168–95.
83. Seto-Young D, Avtanski D, Strizhevsky M, et al. Interactions among peroxisome proliferator activated receptor-gamma, insulin signaling pathways, and steroidogenic acute regulatory protein in human ovarian cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2232–9.
84. Aroda VR, Ciaraldi TP, Burke P, et al. Metabolic and hormonal changes induced by pioglitazone in polycystic ovary syndrome: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(2):469–76.
85. Qu F, Wang FF, Yin R, et al. A molecular mechanism underlying ovarian dysfunction of polycystic ovary syndrome: hyperandrogenism induces epigenetic alterations in the granulosa cells. *J Mol Med (Berl).* 2012;90(8):911–23.

86. Chen MJ, Chou CH, Chen SU, Yang WS, Yang YS, Ho HN. The effect of androgens on ovarian follicle maturation: Dihydrotestosterone suppress FSH-stimulated granulosa cell proliferation by upregulating PPAR γ -dependent PTEN expression. *Sci Rep*. 2015;5:18319.
87. Arlt W, Auchus RJ, Miller WL. Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *J Biol Chem*. 2001;276(20):16767–71.
88. Kempná P, Hofer G, Mullis PE, Flück CE. Pioglitazone inhibits androgen production in NCI-H295R cells by regulating gene expression of CYP17 and HSD3B2. *Mol Pharmacol*. 2007;71(3):787–98.
89. Du Q, Wang YJ, Yang S, Wu B, Han P, Zhao YY. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing pioglitazone versus metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(5):723–30.
90. Ortega-González C, Luna S, Hernández L, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1360–5.
91. Li XJ, Yu YX, Liu CQ, et al. Metformin vs thiazolidinediones for treatment of clinical, hormonal and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):332–9.
92. Melin JM, Forslund M, Alesi SJ, et al. Effects of different insulin sensitizers in the management of polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2024;100(2):149–63.
93. Weidner AE, Vann K, Hodowanec AI, et al. Ovarian Insulin Signaling Is Intact Despite Systemic Insulin Resistance in a Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinology*. 2026.
94. Poretsky L, Seto-Young D, Shrestha A, et al. Phosphatidyl-inositol-3 kinase-independent insulin action pathway(s) in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):3115–9.
95. Di Pietro M, Parborell F, Irusta G, et al. Metformin regulates ovarian angiogenesis and follicular development in a female polycystic ovary syndrome rat model. *Endocrinology*. 2015;156(4):1453–63.
96. Rice S, Pellatt LJ, Bryan SJ, Whitehead SA, Mason HD. Action of metformin on the insulin-signaling pathway and on glucose transport in human granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E427–35.
97. Zhang Z, Huo P, Lei X, et al. Metformin activates SIRT2 to improve insulin resistance and promote granulosa cell glycolysis in a rat model of polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online*. 2025;50(5):104750.
98. Velazquez C, Bordaquievich M, Herrero Y, et al. Elucidating metformin action on the ovary and fertility in healthy mice. *Reproduction*. 2024;168(5).
99. Giuliani C, Casoli G, Di Emidio G, Tatone C, Bevilacqua A. D-Chiro-Inositol and LPS Induce a PCOS-Like Hyperandrogenic Response in Human KGN Granulosa Cells. *J Cell Mol Med*. 2025;29(17):e70779.
100. Korai A, Baba T, Kasuga-Yamashita F, et al. Myo-inositol versus D-chiro-inositol in murine in vitro follicular development: An experimental study relevant to polycystic ovary syndrome. *PLoS One*. 2026;21(3):e0346159.
101. Sacchi S, Marinaro F, Tondelli D, et al. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):52.

102. Bevilacqua A, Dragotto J, Lucarelli M, Di Emidio G, Monastra G, Tatone C. High Doses of D-Chiro-Inositol Alone Induce a PCO-Like Syndrome and Other Alterations in Mouse Ovaries. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11).
103. Seto-Young D, Paliou M, Schlosser J, et al. Direct thiazolidinedione action in the human ovary: insulin-independent and insulin-sensitizing effects on steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 production. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(11):6099–105.