

# TFM Paula Vega Martín.pdf

*by* Paula VEGA MARTÍN

---

**Submission date:** 24-Jul-2025 10:24PM (UTC+0200)

**Submission ID:** 2720050145

**File name:** TFM\_Paula\_Vega\_Mart\_C3\_ADn.pdf (1.34M)

**Word count:** 14489

**Character count:** 82269

# **“Impacto de la dieta mediterránea e inositol en la restauración del ciclo menstrual en mujeres con síndrome de ovario poliquístico”**

---

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN  
NUTRICIÓN CLÍNICA

Autora: Dña. Paula Vega Martín  
Tutora: Dra. Marta Alonso Bernaldez  
Curso académico: 2024-2025

---



## ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN .....	5
2.1. Etiopatogenia.....	5
2.2. Fisiopatología .....	6
2.3. Manifestaciones clínicas y consecuencias a largo plazo .....	7
2.4. Diagnóstico.....	9
2.4.1. Tratamiento convencional .....	11
2.5. Nutrición y SOP .....	12
2.5.1. Dieta mediterránea.....	12
2.5.2. Suplementación .....	14
2.5.2.1. Inositol.....	14
3. JUSTIFICACIÓN Y FINALIDAD DEL ESTUDIO .....	15
4. HIPÓTESIS.....	17
5. OBJETIVOS.....	17
6. METODOLOGÍA .....	18
6.1. Diseño de estudio .....	18
6.2. Población de estudio.....	18
6.2.1. Descripción de la muestra.....	18
6.2.2. Muestreo y tamaño muestral.....	19
6.2.3. Procedencia de los sujetos .....	19
1 6.3. Método de recogida de datos y variables del estudio .....	19
6.3.1. Pruebas de laboratorio .....	20
6.3.1.1. Variables bioquímicas.....	20
6.3.2. Registro del ciclo menstrual.....	21
6.3.2.1. Variables del ciclo menstrual.....	21
6.3.3. Adherencia a la dieta mediterránea .....	22

6.3.3.1.	Variable de grado de adherencia a la dieta mediterránea.....	22
6.4.	Intervención y seguimiento .....	22
6.5.	Análisis estadístico .....	25
6.6.	Limitaciones .....	26
6.7.	Consideraciones éticas.....	27
7.	ORGANIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN .....	27
7.1.	Equipo de trabajo y responsabilidades .....	28
7.2.	Cronograma .....	29
7.3.	Presupuesto .....	29
8.	RESULTADOS ESPERADOS Y DISCUSIÓN .....	30
9.	CONCLUSIÓN .....	34
10.	BIBLIOGRAFÍA .....	35
11.	ANEXOS .....	42



## 1. RESUMEN

El SOP es un trastorno endocrino y reproductivo común en mujeres en edad fértil, caracterizado por alteraciones hormonales, metabólicas y reproductivas. La amenorrea es una de sus manifestaciones clínicas más frecuentes, con un impacto negativo significativo en la fertilidad y la calidad de vida. Aunque los tratamientos convencionales incluyen abordajes farmacológicos y cambios en el estilo de vida centrados en dietas hipocalóricas, existe escasa evidencia sobre el efecto de la dieta mediterránea en la restauración del ciclo menstrual sin necesidad de restricción calórica ni uso de fármacos. El Trabajo de Fin de Máster propone un ensayo clínico aleatorizado, abierto y de 12 meses de duración, que incluirá a 183 mujeres con diagnóstico de SOP y amenorrea. Las participantes serán asignadas en tres grupos de intervención: dieta mediterránea, suplementación con inositol (MI y DCI en una proporción 40:1), y combinación de ambas. Se evaluarán parámetros menstruales, hormonales, metabólicos e inflamatorios mediante pruebas bioquímicas, registros del ciclo menstrual y un cuestionario de adherencia a la dieta mediterránea. El objetivo principal es valorar el efecto de la dieta mediterránea y la suplementación con inositol, tanto de forma independiente como combinada, en la recuperación del ciclo menstrual en mujeres con SOP y amenorrea. Este estudio busca ofrecer una alternativa terapéutica no farmacológica y sostenible en el manejo del SOP, basada en estrategias nutricionales aplicables en la práctica clínica. Se prevé que la intervención combinada favorezca de forma significativa la restauración del ciclo menstrual, así como la mejora de parámetros glucídicos y del perfil hormonal. No obstante, se considera que la suplementación con inositol será un factor determinante para alcanzar resultados clínicamente relevantes en la regulación menstrual y la función ovárica.

**Palabras clave:** síndrome de ovario poliquístico, ciclo menstrual, dieta mediterránea, inositol, amenorrea.

## ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine and reproductive disorder affecting women of reproductive age, characterized by hormonal, metabolic, and reproductive alterations. Amenorrhea is one of its most frequent clinical manifestations, significantly impacting fertility and life quality. Although conventional treatments focus on pharmacological approaches and lifestyle habits primarily focused on hypocaloric diets, there is limited evidence on the effect of the Mediterranean diet in restoring the

menstrual cycle with no caloric restriction or the use of pharmacological treatment. The Master's Thesis proposes a randomised, open-label, 12-month clinical trial involving 183 women diagnosed with PCOS and amenorrhoea. The participants will be assigned to three intervention groups: Mediterranean diet, inositol supplementation (MI and DCI in a 40:1 ratio) or a combination of both. Menstrual, hormonal, metabolic, and inflammatory parameters will be assessed through biochemical analyses, menstrual cycle tracking, and a validated Mediterranean diet adherence questionnaire. The main purpose is to determine the effect of the Mediterranean diet and inositol supplementation, both independently and in combination, on the recovery of the menstrual cycle in women with PCOS and amenorrhoea. This study aims to provide a non-pharmacological, sustainable, and clinically applicable therapeutic alternative for the management of PCOS, based on personalized nutritional strategies. The combined intervention is expected to significantly promote menstrual cycle restoration, as well as the improvement of glucidic and hormonal parameters. However, it is considered that inositol supplementation will be a determinant factor in achieving clinically relevant results in menstrual regulation and ovarian function.

Keywords: polycystic ovary syndrome, menstrual cycle, Mediterranean diet, inositol, amenorrhoea.

## 2. INTRODUCCIÓN

<sup>29</sup> El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más comunes en mujeres de edad fértil. Se caracteriza por el conjunto de alteraciones metabólicas, hormonales, reproductivas, obstétricas y psicológicas. Entre ellas, se incluyen irregularidades menstruales, infertilidad, <sup>3</sup> resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y alteraciones en los niveles de andrógenos (1).

Se estima que entre el 4% y 20% de las mujeres en edad fértil están afectadas por esta patología. Además, se considera la primera causa de infertilidad y trastornos de la menstruación (2).

### 2.1. Etiopatogenia

Actualmente la causa exacta de este trastorno sigue siendo desconocida debido a la complejidad de la condición. Sin embargo, se ha identificado que su desarrollo podría estar relacionado con la interacción de <sup>28</sup> factores genéticos y ambientales.

Los factores genéticos asociados al SOP incluyen antecedentes familiares del síndrome en parientes de primer grado, el desarrollo prematuro del feto y la maduración sexual temprana (3). Estudios sobre antecedentes familiares demostraron una mayor prevalencia de SOP en madres y hermanas de mujeres diagnosticadas, lo que sugirió un componente hereditario significativo. Además, la incidencia era más alta en estas familias, en comparación con la población general, lo que reforzó la hipótesis de una influencia genética en el desarrollo del síndrome (4). Estudios iniciales sugirieron una herencia autosómica dominante del SOP, pero investigaciones recientes lo describen como una enfermedad multigénica.(5).

Los factores ambientales como la nutrición durante la infancia también puede contribuir al desarrollo de la patología. <sup>3</sup> La dieta puede afectar a la metilación del ADN de genes involucrados en la síntesis de hormonas sexuales y de crecimiento, como el gen CYP19A1, que codifica la enzima aromatasa clave <sup>9</sup> en la producción de estrógenos, influyendo en el inicio de la pubertad (6).

En conclusión, el SOP no tiene una única causa, sino que es el resultado de múltiples influencias biológicas y ambientales a lo largo del desarrollo.

## 2.2. Fisiopatología

La fisiopatología del SOP es compleja y heterogénea entre pacientes caracterizada principalmente por una disfunción neuroendocrina, trastornos metabólicos y una disfunción de la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica.

En el eje hipotálamo-hipófisis-ovario se presenta una disfunción clave. En el hipotálamo, se produce un aumento de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que provoca la hipersecreción de la hormona luteinizante (LH) y una secreción disminuida o normal de la hormona foliculoestimulante (FSH), lo que incrementa la relación LH:FSH (7). Tanto la LH como la insulina, cuyos niveles también suelen estar elevados, estimulan las células de la teca ovárica activando la expresión de genes que codifican la actividad de las enzimas esteroidogénicas, favoreciendo la producción excesiva de andrógenos (8). Este hiperandrogenismo afecta al desarrollo normal de los folículos ováricos, interrumpiendo la foliculogénesis, deteniendo la maduración de los ovocitos y aumentando la formación de múltiples folículos antrales pequeños que no logran llegar a la maduración y ovular. Como resultado los folículos inmaduros acumulan líquido en su interior, dando lugar a la formación de microquistes y al característico ovario poliquístico (9,10). Este fenómeno también se ve favorecido debido por la deficiencia de secreción de la FSH la cual desempeña un papel clave en la conversión de andrógenos a estrógenos a través de la aromatización, un mecanismo esencial para el desarrollo de los folículos ováricos y la ovulación (11).

Además, cabe destacar que el exceso de andrógenos a su vez altera los pulsos de secreción de la GnRH induciendo el aumento de la LH que a su vez vuelve a estimular la producción de andrógenos. Esto genera un círculo vicioso donde el hiperandrogenismo mantiene y refuerza la disfunción neuroendocrina y ovárica (12,13).

En relación con la disfunción metabólica en el SOP podemos destacar principalmente la resistencia a la insulina lo que resulta en una hiperinsulinemia que afecta a la esteroidogénesis y de la foliculogénesis ovárica. Aunque el mecanismo exacto no se ha esclarecido por completo, se plantea que el problema podría originarse en la cascada de señalización intracelular y no por la alteración de los receptores de insulina (14).

Como se mencionó previamente, la insulina actúa sobre las células de la teca ovárica, donde, junto con la LH, estimula la producción de andrógenos. Además, potencia los efectos de la LH al funcionar como una co-gonadotropina (15). Por otro lado, a nivel de

la corteza suprarrenal también favorece la esteroidogénesis. En el contexto de hiperinsulinemia, estos efectos se ven exacerbados, lo que conduce a una producción excesiva de andrógenos tanto en los ovarios como en las glándulas suprarrenales y una disminución la síntesis de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) en el hígado. El exceso de insulina también estimula la producción de LH y aumenta la sensibilidad de las glándulas suprarrenales, lo que incrementa aún más la producción de andrógenos (10). Como consecuencia, se altera la foliculogénesis ovárica, previamente descrita en este apartado. Adicionalmente, la reducción de SHBG provoca un aumento en la concentración de andrógenos libres como testosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs) en el torrente sanguíneo agravando la sintomatología del SOP (16).

Los mecanismos fisiopatológicos del SOP son difíciles de comprender ya que involucran diversos procesos, los cuales se caracterizan por una retroalimentación positiva. Sin embargo, la forma en que se desarrollan estos mecanismos varía considerablemente de una mujer a otra. Cada mujer presenta una combinación única de factores genéticos, metabólicos y ambientales, lo que hace que las manifestaciones clínicas y complicaciones sean distintos en cada caso.

### 2.3. Manifestaciones clínicas y consecuencias a largo plazo

Las manifestaciones clínicas del SOP presentan una gran heterogeneidad, ya que no todas las mujeres con esta condición experimentan los mismos síntomas ni con la misma intensidad. Los aspectos clínicos más representativos del SOP son las alteraciones en el ciclo menstrual, el hiperandrogenismo y la morfología de ovario poliquístico (1).

Durante la perimenarquia, los primeros signos del SOP suelen manifestarse con ciclos menstruales irregulares, principalmente oligomenorrea o amenorrea, debido a la disfunción de la foliculogénesis y la anovulación. Sin embargo, alrededor del 30% de las pacientes mantienen ciclos regulares (17). El desequilibrio hormonal y la anovulación se han asociado con hiperplasia y cáncer de endometrio (18,19).

El hiperandrogenismo es una manifestación clave del SOP, cuya expresión clínica varía según la magnitud, el tipo y la actividad biológica de los andrógenos (19). El hirsutismo, presente en el 65-75% de las pacientes, es el signo más característico y se manifiesta como un crecimiento excesivo de vello en zonas como el rostro, pecho, espalda y

abdomen (20). Otros síntomas, como acné y alopecia, pueden aparecer, aunque no son indicadores específicos del exceso de andrógenos (21,22).

Otra manifestación clínica del SOP es la morfología ovárica poliquística, que se caracteriza por la presencia de microquistes en los ovarios, resultado de una alteración en la foliculogénesis. Se detecta mediante ecografía transvaginal, donde se observa un aumento del tamaño ovárico por exceso de folículos y engrosamiento del estroma (23).

La alteración metabólica y el exceso de andrógenos en el SOP provocan resistencia a la insulina, una condición frecuente en estas pacientes. En algunos casos, se manifiesta con acantosis nigricans, una hiperpigmentación cutánea de textura áspera en los pliegues de la piel (10). Esta disfunción en el metabolismo de la glucosa aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, dislipidemia, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (24,25).

La hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo también afectan la adipogénesis, favoreciendo la acumulación de grasa abdominal. Se estima que el 50% de las mujeres con SOP tienen sobrepeso u obesidad (26). En el contexto del SOP, la obesidad es tanto una consecuencia como un factor que agrava sus mecanismos fisiopatológicos. Su relación bidireccional con la resistencia a la insulina contribuye a un estado proinflamatorio, al aumento de andrógenos y a la alteración en la secreción de gonadotropinas (27,28).

A largo plazo, el SOP se asocia con problemas que afectan el bienestar físico y emocional, como infertilidad, complicaciones en el embarazo, trastornos del sueño, ansiedad y depresión (29).

Es fundamental considerar que las manifestaciones clínicas SOP varían en función de factores genéticos, hormonales, metabólicos y ambientales. Por ello, resulta esencial un diagnóstico preciso que permita la implementación de un tratamiento personalizado, adaptado a las características individuales de cada paciente.

A continuación, se muestra una figura que ilustra la fisiopatología del SOP, junto con sus manifestaciones clínicas y las consecuencias asociadas, ofreciendo una perspectiva integral de esta condición (Figura 1).



Criterios de Rotterdam para el diagnóstico del SOP			
Se deben presentar al menos 2 de las 3 siguientes características			
Oligoovulación o anovulación	Hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico		Ovarios poliquísticos
Alteraciones del ciclo menstrual	Hiperandrogenismo bioquímico	Hiperandrogenismo clínico	Morfología ovárica
Oligomenorrea (ciclos con >35 días de diferencia o <8 menstruaciones al año) o amenorrea (ausencia de menstruación durante al menos 3 meses consecutivos)	Niveles séricos elevados de TT, ITL y DHEAs	Hirsutismo, alopecia y acné	12 o más folículos de 2-9 mm de diámetro y/o volumen ovárico superior a 10 cm <sup>3</sup>

ITL: índice de testosterona; TT: testosterona total; DHEAs: dehidroepiandrosterona sulfato

**Figura 2.** Criterios diagnósticos del SOP según los criterios Rotterdam. Elaboración propia. Fuente: The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group (2003) (31).

Tras la identificación de alteraciones menstruales e hiperandrogenismo es fundamental descartar otros trastornos endocrinos asociados al exceso de andrógenos como la hiperplasia suprarrenal, hiperprolactemia, síndrome de Cushing, etc. (31).

Estos criterios son ampliamente utilizados a nivel mundial, ya que permite identificar diferentes subfenotipos de SOP lo que contribuye a una mejor clasificación y abordaje personalizado del síndrome. Los subfenotipos basados en los criterios de Rotterdam son los siguientes (31):

- Subfenotipo A: El fenotipo más completo y con mayores alteraciones metabólicas y hormonales, se caracteriza por la presencia de la morfología ovárica poliquística, hiperandrogenismo y oligo-ovulación.
- Subfenotipo B: Se presenta oligo-ovulación e hiperandrogenismo, pero sin la morfología ovárica poliquística.
- Subfenotipo C: Se caracteriza por la presencia de la morfología ovárica poliquística e hiperandrogenismo. En este fenotipo no encontramos alteraciones del ciclo menstrual.
- Subfenotipo D: Se presenta oligo-ovulación y morfología ovárica poliquística, pero sin signos de hiperandrogenismo.

La evaluación de otros parámetros puede ser de gran utilidad para comprender en profundidad la sintomatología del paciente. El análisis de las gonadotropinas proporciona



información clave sobre el equilibrio hormonal y <sup>6</sup> la función ovárica, mientras que la identificación de la resistencia a la insulina permite detectar alteraciones metabólicas que pueden influir en la progresión y gravedad del síndrome (32).

<sup>15</sup> Un diagnóstico precoz del SOP es fundamental para intervenir de manera temprana y mejorar la calidad de vida de la mujer. Además de controlar los síntomas, ayuda a prevenir o disminuir riesgos a largo plazo como la resistencia a la insulina, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares.

#### 2.4.1. Tratamiento convencional

Actualmente el SOP es una condición crónica que no tiene cura, sin embargo, existen variedad de tratamientos para mejorar la sintomatología y las complicaciones asociadas. Entre ellos se incluyen el tratamiento farmacológico, la nutrición, la actividad física, la suplementación y la fitoterapia. <sup>16</sup> El tratamiento del SOP debe ser individualizado, adaptándose a las manifestaciones y características clínicas de cada paciente.

La elección del tratamiento para el SOP depende principalmente de si la paciente tiene o no el deseo de embarazo. En mujeres sin deseos reproductivos, <sup>28</sup> la primera opción suele ser el uso de anticonceptivos orales (ACO) (10), que inhiben la secreción de LH y FSH, reduciendo la producción de andrógenos y mejorando síntomas como hirsutismo, acné y alopecia (33). Sin embargo, pueden causar efectos adversos como náuseas, depresión y mayor riesgo de trombosis. A pesar de ello, también disminuyen el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial al regular la descamación del endometrio (34,35).

Es fundamental recalcar que, en mujeres con alteraciones menstruales como la amenorrea, el tratamiento con ACOs no corrige la disfunción del ciclo, sino que solo la enmascaran. Si bien inducen un sangrado regular, no restauran la ovulación, lo que puede generar una falsa percepción de solución.

Existen tratamientos farmacológicos como los sensibilizadores de la insulina, entre los que destaca la metformina, <sup>17</sup> ampliamente utilizada para tratar la resistencia a la insulina. Se ha observado que la metformina mejora la resistencia a la insulina, favorece la regulación del ciclo menstrual y la pérdida de grasa corporal (36).

Actualmente, las guías clínicas recomiendan que todas las mujeres diagnosticadas con SOP adopten un estilo de vida saludable, ya que esto puede mejorar significativamente su sintomatología y bienestar general (37). Como se ha mencionado, el fenotipo más

común en mujeres con SOP está relacionado con el sobrepeso u obesidad. Tradicionalmente, la primera línea de tratamiento se centra en la pérdida de peso, ya que una reducción del 5-10% del peso corporal mediante una dieta hipocalórica genera múltiples beneficios. Este enfoque no solo ayuda a normalizar la resistencia a la insulina, sino que también mejora el metabolismo de los andrógenos y gonadotropinas, favoreciendo la regulación de los ciclos menstruales (38-40).

## 2.5. Nutrición y SOP

La nutrición desempeña un papel cada vez más relevante en el tratamiento del SOP, debido a su impacto en la regulación hormonal y metabólica de las pacientes.

El papel de los carbohidratos en la dieta es uno de los más estudiados en esta condición, tanto a la cantidad de carbohidratos en la dieta como al tipo de carbohidratos. Se ha observado que las dietas con carbohidratos con un índice glucémico bajo mejoran los niveles de las hormonas reproductivas, el perfil lipídico y la sensibilidad a la insulina mejorando la regularidad menstrual (41,42). La dieta cetogénica, caracterizada por su bajo contenido en carbohidratos y alto en grasas, ha mostrado beneficios en la regulación hormonal y la resistencia a la insulina en pacientes con SOP (43,44). Sin embargo, su carácter altamente restrictivo en carbohidratos dificulta su adherencia a largo plazo, por lo que se recomienda optar por enfoques más sostenibles.

Numerosos estudios han investigado la eficacia de diferentes enfoques dietéticos en el tratamiento del SOP, incluyendo dietas bajas en carbohidratos, bajas en grasas y altas en proteínas. Sin embargo, la Guía Clínica del SOP de 2018 señala que no existe evidencia suficiente para recomendar una dieta específica que ofrezca mayores beneficios sobre otras (37).

### 2.5.1. Dieta mediterránea

El presente estudio, entre otros aspectos, se enfoca el impacto de la dieta mediterránea en la regulación del ciclo menstrual y en la recuperación de mujeres con SOP que presentan amenorrea. Aunque la evidencia directa sobre su relación con la restauración del ciclo menstrual es limitada, diversos estudios sugieren que este patrón dietético puede contribuir a la mejoría de los síntomas del SOP. En este sentido, el estudio de Barrea et al. demostró que las mujeres con SOP y menor adherencia a la dieta mediterránea presentaban niveles más elevados de testosterona, mayor resistencia a la insulina, mayor

inflamación y un porcentaje más alto de grasa corporal, lo que recalca la importancia de una alimentación adecuada en el manejo de esta condición (45).

El mecanismo de ovulación está influenciado por muchos factores, entre ellos la dieta. Los componentes de la dieta afectan a la ovulación a través de su impacto en las vías metabólicas y el equilibrio hormonal. La dieta occidental, caracterizada por una alta ingesta de carbohidratos de alto índice glucémico, ácidos grasos saturados, ácidos grasos trans y un elevado consumo de proteínas de origen animal, se asocia con alteraciones en los procesos de ovulación. En cambio, la dieta mediterránea, que promueve el consumo regular de grasas insaturadas, fibra, carbohidratos de bajo índice glucémico, antioxidantes y vitaminas, así como el consumo moderado de proteínas tanto animales como vegetales, está relacionada positivamente con los mecanismos de ovulación (46,47).

Se ha observado que la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la inflamación crónica característica del SOP están estrechamente relacionados con el mecanismo de anovulación. Estos factores pueden alterar el funcionamiento de los ovarios, interfiriendo en la síntesis y liberación de hormonas sexuales, así como en la maduración folicular y el proceso de ovulación. (47–49). En este aspecto la dieta mediterránea se caracteriza por su gran potencial en disminuir la inflamación y reducir los marcadores de estrés oxidativo, factores que han sido relacionados especialmente en mujeres con SOP, por lo que este tipo de patrón alimentario podría ser beneficioso para las mujeres con esta condición. Además, se ha observado que el ácido linoleico uno de los componentes de la dieta mediterránea al ser precursor de las prostaglandinas desempeña un papel clave en la ovulación (50).

Esto abre la posibilidad de utilizar la dieta mediterránea como una opción terapéutica específicamente para la recuperación de la menstruación en mujeres con SOP que presentan amenorrea, al actuar sobre factores clave como la inflamación, la resistencia a la insulina y el estrés oxidativo. Adicionalmente, esta dieta podría contribuir al tratamiento de otros síntomas clínicos asociados, como el hirsutismo, mejorando así el equilibrio hormonal general y favoreciendo la restauración del ciclo menstrual en estas mujeres. No obstante, es crucial planteamos si la dieta por sí sola sería suficiente para restaurar el ciclo menstrual o si, por el contrario, debería combinarse con otros tratamientos complementarios para lograr los resultados esperados.

### 2.5.2. Suplementación

La suplementación nutricional en el SOP está generando un creciente interés como terapia complementaria. Diversos estudios han asociado el uso de vitaminas, minerales y otros componentes de la dieta como la vitamina D, inositol, zinc, magnesio, ácido fólico u omega-3, con efectos positivos en el manejo de las manifestaciones clínicas del SOP. En particular, se han observado mejoras en el perfil hormonal, incluyendo una reducción del hiperandrogenismo bioquímico, así como en el perfil metabólico, especialmente en la resistencia a la insulina y los niveles de lípidos en sangre (51). No obstante, aunque ciertos suplementos muestran un posible potencial en el manejo del SOP, la evidencia científica actual sigue siendo insuficiente para respaldar su efectividad con certeza.

#### 2.5.2.1. Inositol

La suplementación de inositol se está convirtiendo en un método prometedor de tratamiento del SOP. Conocido comúnmente como vitamina B8, el inositol es un compuesto orgánico de la familia de los polioles presente en las estructuras vegetales. Aunque puede ser adquirido a través de la dieta, mediante el consumo de alimentos como legumbres, cereales integrales, frutos secos y semillas, el organismo también posee la capacidad de sintetizarlo de manera endógena (52). Las isoformas más relevantes y estudiadas en el SOP son el myo-inositol (MI) y D-chiro-inositol (DCI) las cuales están involucrados en la transmisión intracelular de la señal metabólica de la insulina. El MI en el ovario desempeña un papel fundamental en la absorción de glucosa por las células, en la señalización de la hormona FSH y en la actividad aromatasas, esencial para la maduración folicular y, en consecuencia, la ovulación. Por otro lado, el DCI regula la síntesis de andrógenos y la producción de glucógeno inducida por la insulina (53,54). El estudio de Unfer et al. identificó un desequilibrio en la relación MI:DCI en mujeres con SOP. En mujeres sanas esta proporción era de 100:1, en aquellas con SOP se reducía drásticamente a 0,2:1. Este hallazgo sugiere que la alteración en los niveles de inositoles podría estar afectando la función ovárica (55). Además, se plantea que la hiperinsulinemia característica del SOP acelera la conversión de MI a DCI, lo que contribuye a la alteración de esta proporción (56).

El uso de inositol en mujeres con SOP se ha asociado con beneficios en la sintomatología de la condición. El metaanálisis realizado por Unfer et al. observó que la suplementación de MI sola o combinada con DCI redujo los niveles de insulina en ayunas y el índice HOMA-IR y el aumento de la SHGB (57). Otros estudios han investigado el impacto del

inositol en la ovulación y la regularidad del ciclo menstrual, encontrando una mayor tasa de ovulación y una frecuencia menstrual más regular. Además, se observó una mejor relación MI:DCI y una optimización de parámetros hormonales, incluyendo LH, testosterona y progesterona (58).

Es importante señalar que la mayoría de los estudios sobre el efecto del inositol en el SOP comparan su uso con el tratamiento convencional para la resistencia a la insulina, como es el caso de la metformina, mencionada anteriormente. El estudio de Shokrpour et al. la suplementación con MI mostró efectos más beneficiosos que la metformina en el control glucémico y la mejora de los perfiles lipídicos y en mujeres con SOP (59). Además, se ha sugerido que el inositol podría ser más efectivo que la metformina en la regulación del ciclo menstrual, lo que podría hacerlo una opción más adecuada para aquellas pacientes que supuestamente presentan amenorrea (60). Sin embargo, otros estudios como el de Fruzzetti et al. concluye que no hay diferencias significativas entre ambos tratamientos en la resistencia a la insulina y regulación del ciclo menstrual (61). Actualmente, ambos tratamientos parecen ser beneficiosos para las pacientes con SOP. Sin embargo, es fundamental resaltar la necesidad de contar con más evidencia científica para ofrecer un tratamiento lo más individualizado y adecuado posible, teniendo en cuenta las características específicas de cada mujer con SOP.

Esto pone de manifiesto la necesidad de mayor necesidad de investigación para poder proporcionar un tratamiento lo más individualizado y adecuado posible para las características que presentan las mujeres con SOP.

En conclusión, estos hallazgos sugieren que la suplementación con inositol podría mejorar los aspectos metabólicos del SOP como la resistencia a la insulina, así como los aspectos reproductivos, lo que indica que el inositol podría ser un tratamiento útil para regular el ciclo menstrual favoreciendo la fertilidad en mujeres con esta condición. No obstante, el uso de inositol en el tratamiento del SOP es limitada y no concluyente.

### 3. JUSTIFICACIÓN Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

El SOP es un trastorno endocrino frecuente en mujeres de edad fértil y se considera la causa más común de alteraciones en el ciclo menstrual. Más allá de los desequilibrios hormonales, su impacto puede extenderse a la salud metabólica y reproductiva, afectando profundamente a la calidad de vida de las mujeres que lo padecen.

Actualmente, el abordaje convencional para la regulación del ciclo menstrual en mujeres con SOP incluyen tratamientos farmacológicos y cambios en el estilo de vida, principalmente enfocados en la restricción calórica y la pérdida de peso, especialmente en mujeres con sobrepeso u obesidad. Hasta el momento, la mayoría de las investigaciones sobre la relación entre la alimentación y el SOP se centran en la resistencia a la insulina, el perfil lipídico y el hiperandrogenismo. Sin embargo, hay una escasez de estudios que analicen el impacto de la dieta mediterránea en la restauración del ciclo menstrual sin necesidad de reducción calórica extrema o el uso de fármacos.

En este contexto, la dieta mediterránea es reconocida como uno de los patrones alimentarios más equilibrados y saludables, respaldado por una sólida evidencia científica que avala sus beneficios en la salud y el bienestar humano. Además, su amplia variedad de alimentos la convierte en una opción de fácil adherencia y baja restricción, lo que reduce el riesgo de abandono en su implementación. Este aspecto es especialmente relevante, ya que el objetivo no solo es identificar una intervención efectiva, sino también promover hábitos alimentarios sostenibles y duraderos, permitiendo que las mujeres con SOP puedan incorporarlos como parte de su estilo de vida.

Asimismo, el proyecto integra la sostenibilidad desde una doble perspectiva: por un lado, fomenta la dieta mediterránea por ser un modelo respetuoso con el medioambiente, basado en alimentos locales, de temporada y mínimamente procesados; por otro lado, contempla la suplementación con inositol, con el fin de reducir la necesidad de tratamientos farmacológicos más invasivos. De este modo, se propone una estrategia clínica que contribuye a la mejora de la salud metabólica y reproductiva de las mujeres con SOP, al tiempo que apuesta por un enfoque preventivo y sostenible en el ámbito de la nutrición.

El presente estudio pretende aportar información valiosa a las mujeres con SOP que buscan alternativas naturales para mejorar la regularidad de su ciclo menstrual y, con ello, su fertilidad. Los resultados obtenidos podrían sentar las bases para futuras recomendaciones nutricionales y para el desarrollo de guías clínicas que promuevan intervenciones dietéticas eficaces y adaptadas a las necesidades de esta población.

La finalidad del presente Trabajo de Fin de Máster es proponer un proyecto de investigación para evaluar el impacto de la dieta mediterránea como estrategia alternativa en la restauración del ciclo menstrual en mujeres con SOP. Además, se investigará la

posible necesidad de complementar esta intervención con inositol, un suplemento que <sup>1</sup> se ha asociado con efectos positivos en la ovulación y la sensibilidad a la insulina en mujeres con SOP.

#### 4. HIPÓTESIS

Se plantea que una alimentación basada en la dieta mediterránea puede mejorar aspectos metabólicos, como el perfil glucémico, y hormonales en mujeres con SOP que presenten amenorrea. Sin embargo, es posible que la dieta por sí sola no sea suficiente para inducir la ovulación y restaurar completamente el ciclo menstrual. En este sentido, se espera que la suplementación con inositol juegue <sup>15</sup> un papel clave en la regulación menstrual, potenciando los efectos de la dieta. Por lo tanto, se espera que la combinación de ambos enfoques sea clave para alcanzar la ovulación y la regularidad menstrual en mujeres con anovulación.

#### 5. OBJETIVOS

El objetivo general es evaluar el impacto de la dieta mediterránea y la suplementación <sup>13</sup> con inositol en la regulación del ciclo menstrual y la inducción de la ovulación en mujeres con SOP que presentan amenorrea, comparando la eficacia de ambas intervenciones de manera aislada y en combinación para identificar cuál de las estrategias nutricionales ofrece un mayor beneficio en la restauración del equilibrio hormonal y reproductivo en mujeres con SOP y amenorrea.

<sup>2</sup> En correspondencia con el objetivo general, se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar el efecto de la dieta mediterránea, la suplementación con inositol y su combinación en las tasas de ovulación y la frecuencia de ciclos menstruales durante la intervención, comparando su eficacia en la mejora de la función ovárica <sup>16</sup> en mujeres con SOP y anovulación.
- Analizar el impacto de la dieta mediterránea, la suplementación con inositol y su combinación en parámetros metabólicos y hormonales incluyendo el perfil hormonal, glucídico, lipídico y otros marcadores metabólicos relevantes.
- Promover un patrón de alimentación saludable y sostenible basado en la dieta mediterránea, fomentando en las mujeres con SOP la incorporación de hábitos dietéticos que contribuyan a su bienestar y sean sostenibles a nivel ambiental.



## 6. METODOLOGÍA

### 6.1. Diseño de estudio

Se propone llevar a cabo un ensayo clínico aleatorizado de carácter descriptivo, analítico y abierto (open label) con una duración de 12 meses de intervención dentro de un periodo total de 16 meses para la ejecución completa del estudio. Este estudio estará dirigido a mujeres con SOP que presenten amenorrea las cuales serán seleccionadas y asignadas de manera aleatoria a los siguientes grupos de intervención:

- <sup>1</sup> Grupo 1: Dieta mediterránea
- Grupo 2: Suplementación con inositol
- Grupo 3: Dieta mediterránea y suplementación con inositol

### 6.2. Población de estudio

#### 6.2.1. Descripción de la muestra

La población de estudio estará compuesta por <sup>26</sup> mujeres de entre 18 y 40 años diagnosticadas con SOP que presenten amenorrea. La selección de las participantes se llevará a cabo en hospitales públicos y privados que presenten servicio de ginecología en Madrid. Las participantes serán elegidas conforme a los criterios de inclusión y exclusión establecidos que se detallan a continuación.

Criterios de inclusión: Las personas que cumplan con los siguientes criterios serán elegibles para participar en el estudio.

- Mujer de edad comprendida entre 18 y 40 años.
- Diagnóstico confirmado de SOP según los criterios de Rotterdam (31).
- Presentación clínica de amenorrea (ausencia de menstruación durante al menos 90 días).
- Residir en Madrid.
- Disposición a participar en el estudio y firmar el consentimiento informado comprendiendo las intervenciones y el seguimiento del proyecto.

Criterios de exclusión: Las personas que cumplan las siguientes condiciones excluirán serán excluidas para participar en el estudio.

- Presencia de enfermedades o trastornos distintos al SOP.
- Uso de medicación o suplementación en el momento de la inclusión.
- Embarazo o período de lactancia en el momento del estudio.



- Administración reciente de tratamiento hormonal en los últimos tres meses previos a la inclusión en el estudio.

#### 6.2.2. Muestreo y tamaño muestral

Se empleará un muestreo aleatorio simple a partir de la población reclutada que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. La selección de la muestra se llevará a cabo utilizando el software *Statistical Package for the Social Sciences* versión 24.0 (IBM SPSS V.24). Este enfoque garantiza que todas las participantes que cumplan con los criterios tengan la misma probabilidad de ser seleccionadas, lo que minimiza los sesgos y contribuye a mejorar la validez externa de los resultados del estudio.

El tamaño muestral ha sido calculado mediante el software estadístico *G\*Power* versión 3.1.9.7, considerando un nivel de confianza del 95% ( $\alpha = 0,05$ ) y un poder estadístico del 80% ( $\beta = 0,20$ ), lo que ha dado como resultado una muestra de 159 participantes. Sin embargo, se ha considerado una tasa de abandono del 15% al tratarse de un ensayo clínico, el tamaño muestral se ha ajustado a 183 participantes. Dado que el estudio contempla tres grupos de intervención, la muestra se distribuirá equitativamente, asignando 61 participantes a cada grupo mediante un proceso de aleatorización.

#### 6.2.3. Procedencia de los sujetos

La muestra será reclutada en hospitales públicos y clínicas privadas de la Comunidad de Madrid que presten el servicio de ginecología y endocrinología. Mediante la revisión de los registros médicos y las historias clínicas, se identificarán a las pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y no presenten los criterios de exclusión establecidos para el estudio. Una vez que se haya determinado que pacientes cumplen con los requisitos establecidos, el equipo de investigación se pondrá en contacto para proporcionarles información detallada sobre el estudio.

#### 6.3. Método de recogida de datos y variables del estudio

Para la realización del estudio, se llevará a cabo una recopilación estructurada de datos mediante pruebas de laboratorio, el registro del ciclo menstrual de las participantes y la evaluación de adherencia a la dieta mediterránea. A continuación, se detalla el procedimiento de recolección de datos, así como las variables que serán consideradas en el análisis del estudio.

### 6.3.1. Pruebas de laboratorio

Se realizará un control bioquímico a todas las participantes al inicio del estudio (sin intervención), y se repetirá a los 6 y a los 12 meses de intervención. Las extracciones sanguíneas se efectuarán en el laboratorio de referencia, siguiendo un protocolo de ayuno mínimo de 8 horas antes de la toma de muestras. Antes de la extracción, cada paciente será identificada mediante su nombre completo y un código alfanumérico único asignado en el estudio. La extracción de sangre será realizada por personal sanitario capacitado, utilizando un total de 6 tubos de entre 5 y 10 ml. Se garantizará una extracción segura y aséptica, desinfectando la zona de punción y utilizando material estéril. Tras la extracción, el suero se separará por centrifugación (10 minutos a 1500 rpm) y se almacenará en alícuotas a -80 °C para su posterior análisis. Los datos de la muestra se registrarán en la base de datos electrónica prevista seguro y accesible solo para personal autorizado, garantizando la confidencialidad y trazabilidad de la muestra.

Finalmente, los datos de la muestra serán registrados en la base de datos electrónica, que estará protegida y será accesible solo para personal autorizado, garantizando así la confidencialidad y trazabilidad de la muestra.

#### 6.3.1.1. Variables bioquímicas

Las variables bioquímicas son dependientes cuantitativas continuas. Estas variables permitirán evaluar los efectos de la intervención sobre aspectos metabólicos y hormonales de la población de estudio. Las variables bioquímicas a estudiar son las siguientes:

- Perfil hormonal: FSH (mUI/mL), LH (mUI/mL), testosterona libre (ng/dL), testosterona total (ng/dL), DHEA-S (µg/dL), SHBG (nmol/L) y hormona antimuleriana (AMH) (ng/mL).
- Marcadores del metabolismo de la glucosa: glucosa en ayunas (mg/dL), insulina en ayunas (µU/mL), índice HOMA-IR y hemoglobina glicosilada (HbA1c)(%)
- Perfil lipídico: colesterol total (mg/dL), HDL (mg/dL), LDL (mg/dL) y triglicéridos (mg/dL)
- Marcadores inflamatorios: proteína C reactiva (PCR) (mg/L) e interleucina-6 (IL-6) (pg/mL)

### 6.3.2. Registro del ciclo menstrual

Para evaluar la recuperación del ciclo menstrual, se llevará a cabo un seguimiento de los ciclos menstruales de la muestra mediante un calendario menstrual. Este calendario será entregado a las participantes al inicio del estudio, quienes deberán realizar un autoregistro periódico. En él, deberán registrar periódicamente la presencia de menstruación, así como su inicio, final y duración. Al finalizar el tratamiento, las participantes devolverán el calendario para su posterior evaluación. Para garantizar la confidencialidad el calendario estará codificado con el código único que ya ha sido asignado a cada paciente al inicio del estudio.

#### 6.3.2.1. Variables del ciclo menstrual

La variable principal del estudio (resultado) es la recuperación del ciclo menstrual. Esta variable tiene como objetivo evaluar si las participantes logran recuperar su menstruación después de la intervención. Se trata de una variable dependiente cuantitativa ordinal que se expresa en el número total de menstruaciones registradas durante el período de seguimiento. La recuperación del ciclo menstrual se clasificará de acuerdo con los valores de referencia de Fraser et al. (62), de la siguiente manera:

- Recuperación completa del ciclo: 9 o más menstruaciones en 12 meses.
- Recuperación parcial del ciclo menstrual (oligomenorrea): entre 4 y 8 menstruaciones en 12 meses.
- Sin recuperación del ciclo menstrual (amenorrea): menos de 4 menstruaciones en 12 meses.

Para el análisis de resultados, se considerará que las participantes han recuperado el ciclo menstrual si pertenecen a los grupos de recuperación completa o parcial.

Duración del ciclo menstrual: Es una variable dependiente cuantitativa ordinal que se expresa en el número de días transcurridos desde el inicio de la menstruación hasta el comienzo de la menstruación en el siguiente ciclo. Se categorizada según los valores de referencia de Fraser et al. (62):

- Duración del ciclo menstrual corto: < 24 días
- Duración del ciclo menstrual normal: 24-38 días
- Duración del ciclo menstrual largo: >38 días

Duración del sangrado (en días): Es una variable dependiente, cuantitativa, continua, ordinal que se expresa en el número de días en los que se produce el sangrado menstrual. Se categorizada según los valores de referencia de Fraser et al. (62):

- Duración del sangrado corto: < 4.5 días
- Duración del sangrado normal: 4,5-8 días
- Duración del sangrado prolongado: >8 días

### 6.3.3. Adherencia a la dieta mediterránea

14 Para determinar el grado de adherencia a la dieta mediterránea se realizará el cuestionario *Mediterranean Diet Adherence Screener* (MEDAS), compuesto por 14 preguntas cortas. La puntuación oscila entre 0 y 14 puntos, según el consumo de alimentos característicos de este patrón dietético. El cuestionario se aplicará a todas las participantes en tres momentos: al inicio del estudio (sin intervención), a los 6 meses de intervención y al finalizar la intervención, a los 12 meses. El cuestionario se presenta en el Anexo 1.

#### 2 6.3.3.1. Variable de grado de adherencia a la dieta mediterránea

El grado de adherencia a la dieta mediterránea es una variable dependiente, cuantitativa ordinal, y se expresa mediante la puntuación obtenida en el cuestionario MEDAS, con un rango que va de 0 a 14 puntos. Esta puntuación se clasificará de acuerdo con los intervalos establecidos en el estudio PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) (63), de la siguiente manera:

- Baja adherencia: ≤7 puntos
- Media adherencia: 8-9 puntos
- Alta adherencia: ≥10 puntos

### 6.4. Intervención y seguimiento

En primer lugar, una vez obtenida la muestra y realizado el consentimiento informado, así como la asignación aleatoria de las participantes a los respectivos grupos, se procederá a la realización de las pruebas de laboratorio iniciales y posteriormente periódicas a cada participante, tal como se describe en el apartado 6.3.1.

Al inicio del ensayo clínico, todas las participantes serán convocadas a una consulta con el dietista-nutricionista, quien les proporcionará información detallada sobre la intervención que recibirán y cómo se llevará a cabo. Además, se les entregará un

calendario para el registro de su ciclo menstrual, junto con instrucciones claras indicando que datos deben registrar.

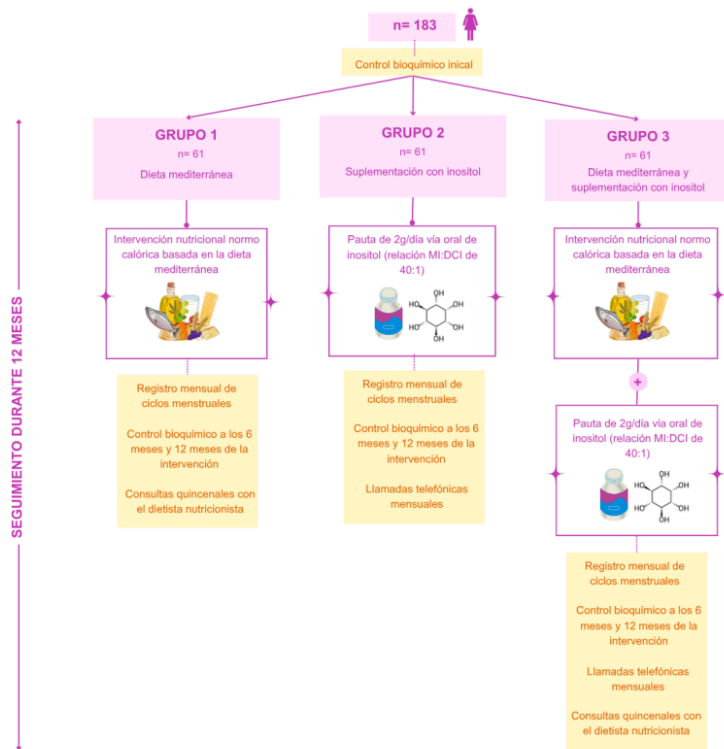
Las participantes asignadas a la intervención con dieta mediterránea, es decir, el Grupo 1 (dieta mediterránea) y el Grupo 3 (dieta mediterránea y suplementación con inositol), recibirán una intervención nutricional que consistirá en la implementación de un plan alimentario normocalórico, adaptado a las necesidades individuales de cada participante. Para ello, se determinará el requerimiento calórico individual de cada paciente mediante un análisis de bioimpedancia eléctrica (BIA) tetrapolar de cuerpo entero, utilizando electrodos colocados en la mano y el pie. Con el fin de garantizar la precisión de la medición, se requerirá un ayuno previo de al menos 4 a 6 horas, así como evitar la ingesta de cafeína, alcohol y la realización de ejercicio físico intenso durante las 12 horas previas a la evaluación. Esta medición permitirá obtener el gasto energético en reposo (GER), cuyos datos serán procesados mediante el software Bodygram®. Posteriormente, el gasto energético en reposo (GER) se multiplicará por el factor de actividad física correspondiente, según las categorías establecidas por la FAO/OMS/UNU de 1985 (64), con el objetivo de estimar el requerimiento calórico total de cada participante. La distribución de los macronutrientes seguirá el perfil característico de la dieta mediterránea, con 50% de hidratos de carbono, 35% de grasas y 15% de proteínas. La pauta alimentaria se basará en los principios fundamentales de la dieta mediterránea, que incluyen el consumo de alimentos frescos y naturales, tales como verduras, hortalizas, frutas, cereales integrales, frutos secos, legumbres y aceite de oliva como principal fuente de grasa. Se promoverá un consumo moderado de productos lácteos y pescado, y se limitará el consumo de carne roja (63).

El seguimiento nutricional se realizará cada 2 semanas y de forma presencial. Durante cada consulta, se ofrecerá educación nutricional centrada en aspectos prácticos, como la construcción de un plato saludable, la interpretación de etiquetas nutricionales y la planificación de menús. Además, se proporcionarán recetas adaptadas a la dieta mediterránea. En cada sesión, se resolverán dudas, se abordarán posibles dificultades y se ajustará el plan alimentario de acuerdo con las necesidades específicas de cada participante.

Por otro lado, las participantes asignadas a la suplementación con inositol, es decir, el Grupo 2 (suplementación con inositol) y el Grupo 3 (dieta mediterránea e inositol), recibirán una dosis diaria de 2 g de inositol por vía oral, utilizando el suplemento Myo &

D-Chiro Inositol Platinum B Life®, con una proporción específica de MI:DCI de 40:1, dado que esta combinación ha demostrado ser la más eficaz (65). El equipo responsable de la investigación proporcionará instrucciones detalladas sobre su correcta administración. Se llevará a cabo un seguimiento mediante llamadas telefónicas mensuales para garantizar la adherencia al tratamiento.

El esquema que ilustra la intervención y el seguimiento de las participantes se presenta en la Figura 3.



**Figura 3.** Esquema del ensayo clínico: asignación de grupos, intervención y protocolo de seguimiento. Elaboración propia.

## 18 6.5. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se empleará el software estadístico IBM SPSS V.24.

2 Previo a la aplicación de las pruebas estadísticas, se comprobará si las variables continuas muestran una distribución normal. Para ello, se aplicará el test de Kolmogorov-Smirnov cuando el número de datos en esa variable fue igual o mayor a 50; y el test de Shapiro-Wilk en el caso de que finalmente fuera menor de 50.

Se realizará una estadística descriptiva comparativa, segmentando la muestra según los grupos de intervención y variables categóricas como la duración del ciclo, el sangrado menstrual y la recuperación del ciclo menstrual, con el objetivo de identificar cuál de los tres grupos ha obtenido mayores mejoras en la regulación del ciclo menstrual. Se realizarán tablas de prevalencia y se aplicará la prueba Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) para conocer si hay evidencia significativa en la recuperación del ciclo menstrual entre los grupos.

Con el objetivo de evaluar si existen mejoras significativas en los valores de las variables bioquímicas después de la intervención dentro del mismo grupo, se realizará un análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas. En caso contrario, si las variables no presentan una distribución normal, se aplicará la prueba de Friedman. Asimismo, Para determinar qué tratamiento ha obtenido mejores resultados en las variables bioquímicas, se utilizará un ANOVA de medidas repetidas factorial cuando se cumpla la normalidad. Si se encuentran diferencias significativas entre los grupos, se procederá con la prueba post-hoc de Bonferroni, considerando un valor de p significativo si es menor o igual a 0,0167. Cuando las variables no sigan una distribución normal, se empleará la prueba de Kruskal-Wallis. En caso de encontrar diferencias significativas entre los grupos, se aplicará la prueba post-hoc de Dunn con corrección de Bonferroni, considerando también un valor de p significativo si es menor o igual a 0,0167.

Por otro lado, se aplicarán modelos estadísticos longitudinales que permiten analizar la evolución temporal de las variables de estudio. En función del tipo de variable, se utilizarán modelos de regresión logística ordinal multinivel para variables categóricas ordinales como la adherencia a la dieta mediterránea, y modelos lineales mixtos para variables continuas como los parámetros bioquímicos. Además, se analizará la asociación entre el grado de adherencia a la dieta mediterránea y la recuperación del ciclo menstrual

mediante modelos de regresión adecuados, teniendo en cuenta el grupo de intervención como variable de control.

<sup>1</sup> Los resultados en todos los test estadísticos descritos se considerarán estadísticamente significativos si  $p < 0,05$ , excepto en los casos señalados.

#### 6.6. Limitaciones

El proyecto de investigación presenta algunas limitaciones. Se ha diseñado un estudio abierto (open label) lo que implica que tanto los investigadores como los participantes conocerán la intervención asignada. Esta falta de cegamiento podría generar un sesgo de expectativa, ya que los participantes, al saber qué tratamiento reciben, podrían experimentar mejoras subjetivas. Con relación a la muestra, su tamaño podría no ser suficiente para generalizar los resultados a todas las mujeres con SOP. Los criterios de inclusión son bastante específicos, ya que se limita a mujeres con SOP que también presentan amenorrea, lo que reduce la validez externa del estudio y, por ende, la capacidad de extrapolar los resultados.

Por otro lado, la intervención se extenderá por 12 meses, un periodo relativamente largo que podría afectar la adherencia tanto a la intervención nutricional como a la suplementación con inositol, aumentando así la tasa de abandono. Asimismo, la adherencia a la intervención puede variar entre los participantes, algunos teniendo alta adherencia y otra baja adherencia lo que podría afectar a la validez interna.

Otro punto importante por resaltar es la limitación en la medición de las variables del ciclo menstrual, ya que serán las propias participantes quienes registren sus ciclos. Esto podría introducir sesgos de memoria y adherencia, afectando la precisión de los datos. No obstante, este sesgo podría minimizarse mediante estrategias de seguimiento periódico.

<sup>2</sup> Por último, el estudio no contempla otras variables que podrían influir en los resultados, como la actividad física, la composición corporal, los hábitos de tabaquismo y la calidad del sueño. Estos factores pueden influir en la regulación hormonal y metabolismo, por lo que no considerarlos podría afectar a la validez del estudio. Es relevante señalar que la BIA se utilizará exclusivamente como herramienta para la estimación de los requerimientos energéticos individuales. No obstante, las estimaciones calóricas derivadas de este procedimiento no serán consideradas como variables de estudio por lo que no se analizará su posible influencia sobre los resultados.



### 6.7. Consideraciones éticas

El presente diseño de proyecto de investigación <sup>2</sup>respetará la Declaración de Helsinki en su versión más actualizada que detalla los principios éticos para las investigaciones clínicas con seres humanos (66). Se solicitará la evaluación y aprobación por el Comité de Ética de la Universidad Europea de Madrid para garantizar que se cumplen con los principios éticos y normativos. Adicionalmente se deberá acatar <sup>2</sup>la ley de protección de datos personales vigente, la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre con texto consolidado el 5 de marzo de 2011 (67).

Previo a la realización del estudio se deberá obtener el consentimiento informado por escrito de todos los participantes asegurando su participación voluntaria y permitiendo su retirada en cualquier momento sin repercusiones. Los participantes podrán interrumpir la intervención o abandonar el estudio por decisión propia o si el investigador determina que su salud podría verse afectada debido a eventos adversos o enfermedades que se desarrollen durante el estudio. Los datos empleados en el estudio serán anónimos y se encontrarán desagregados de información que pueda identificar al sujeto.

El diseño de proyecto de investigación no presenta riesgos significativos asociados a la intervención, dado que la dieta mediterránea cuenta con un amplio respaldo científico que avala sus beneficios para la salud (63). La suplementación con inositol ha demostrado ser segura, sin embargo, se ha observado que dosis de 12g/día podría estar asociado con diarreas, náuseas y flatos (68). No obstante, en el estudio se empleará una dosis de 2 g/día.

La participación en este proyecto de investigación brindará a las participantes diversos beneficios, independientemente del grupo de intervención al que sean asignadas. La intervención y seguimiento nutricional facilitarán la adopción de hábitos de alimentación saludable, los cuales podrán mantener a largo plazo debido a la educación nutricional implementada. En términos de salud, las participantes podrían experimentar mejoras en su estado metabólico. De forma general, la intervención podría favorecer la recuperación y regularización del ciclo menstrual, lo que representaría un beneficio significativo para su salud hormonal.

## 7. ORGANIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

En el siguiente apartado se detallará la organización del proyecto de investigación, así como el equipo de trabajo, las responsabilidades y la distribución del tiempo para las tareas.

### 7.1. Equipo de trabajo y responsabilidades

El equipo de trabajo encargado de la ejecución del estudio estará compuesto por el investigador principal, el asistente del investigador, un grupo de dietistas-nutricionistas, y el servicio de laboratorio, conformado por enfermeras y técnicos de laboratorio.

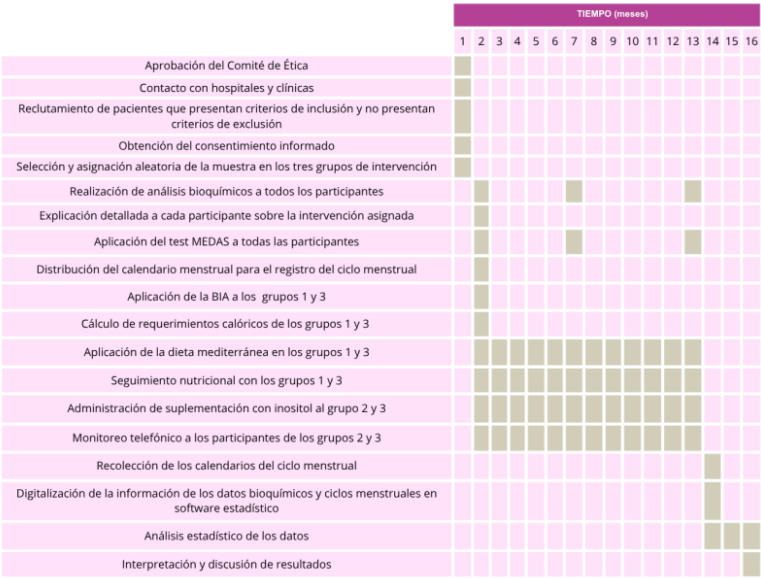
El investigador principal liderará y supervisará el estudio, asegurando su desarrollo conforme a los objetivos y actividades establecidas. Será responsable de la gestión del reclutamiento y selección de la muestra, manteniendo contacto con los centros hospitalarios y el servicio de laboratorio. Además, se encargará de tramitar la aprobación del estudio ante el comité de ética y de gestionar la recopilación del consentimiento informado. Asimismo, coordinará y programará las fechas de extracciones y consultas, supervisará la entrada y gestión de los datos, y llevará a cabo el análisis e interpretación de los resultados. Finalmente, será el encargado de la redacción del estudio y su posterior difusión.

El asistente del investigador colaborará en el análisis e interpretación de los resultados, así como en la redacción del estudio. Además, será responsable de realizar el seguimiento telefónico de las participantes que reciban la suplementación con inositol y de gestionar la distribución del material necesario para la investigación.

El grupo de dietistas-nutricionistas será responsable de la intervención y el seguimiento nutricional de las participantes. Realizarán consultas periódicas, diseñarán y adaptarán los planes alimentarios según las necesidades individuales, y brindarán asesoramiento personalizado. Además, ofrecerán material educativo, recetas y talleres de educación nutricional para fomentar la adherencia a la dieta mediterránea de las participantes.

Por último, las enfermeras serán responsables de realizar las extracciones sanguíneas siguiendo estrictos protocolos de seguridad e higiene. Los técnicos de laboratorio analizarán las muestras extraídas para evaluar las variables bioquímicas del estudio, registrarán los resultados en el sistema de base de datos electrónica y garantizarán la confidencialidad y trazabilidad de la información.

7.2. Cronograma



7.3. Presupuesto

PERSONAL Y SERVICIOS				
	COSTE	UNIDAD	TIEMPO	TOTAL
Investigador principal	1.500-2.000 €	1 trabajador	14 meses	21.000-28.000 €
Asistente del investigador	1.200-1.600 €	1 trabajador	14 meses	16.800-22.400 €
Dietistas nutricionistas (media jornada) • 2 días de consultas cada 2 semanas	800 €	6 trabajadores	12 meses	57.600€
Servicio de laboratorio	100 €	549 extracciones	-	54.900 €
Subtotal de personal y servicio				150.300-162.900 €
MATERIALES				
	COSTE	UNIDAD	TIEMPO	TOTAL
Myo & D-Chiro Inositol Platinum B Life ®	12.92 €	122 frascos	12 meses	€18.915 €
Calendarios menstruales	5 €	183 calendarios	-	915 €
Material educativo nutricional	15 €	122 packs	-	1.830 €
IBMSPSS V.24	110 €	1 software	12 meses	1.320 €
BIA 101 BIVA PRO	6.000 €	1 kit completo	-	6.000 €
Subtotal de los materiales				28.980€
PRESUPUESTO TOTAL		179.280 € – 191.880 €		

## 8. RESULTADOS ESPERADOS Y DISCUSIÓN

En el siguiente se presentan los resultados que se prevén obtener en base a las diferentes intervenciones planteadas, así como los posibles cambios en las variables relacionadas con el ciclo menstrual y los parámetros bioquímicos.

En primer lugar, se abordará la recuperación del ciclo menstrual, la variable principal de resultado. Se espera que, en los tres grupos de intervención, al menos alguna de las participantes logre la recuperación del ciclo menstrual, es decir, una transición desde un estado de amenorrea hacia un patrón menstrual más regular ya sea en forma de oligomenorrea (entre 4 y 8 menstruaciones anuales) o ciclos considerados regulares (9 o más menstruaciones al año). No obstante, se anticipa que el grupo que reciba la intervención combinada de dieta mediterránea junto con suplementación con inositol será el que presente un mayor número de mujeres con recuperación del ciclo menstrual, seguido del grupo con solo inositol. En el grupo tratado únicamente con dieta mediterránea, se anticipa una mejora más modesta, sin diferencias estadísticamente significativas.

Es importante destacar que existen pocos estudios que evalúen la restauración de la ovulación espontánea mediante el uso de inositoles, como se propone en el presente diseño. La mayoría de las investigaciones previas se han enfocado en el uso de tecnologías de reproducción asistida o en la inducción farmacológica de la ovulación.

El ensayo clínico reciente de Gul et.al de 2025 mostró que el 47% de las mujeres con oligomenorrea lograron ciclos menstruales regulares tras tres meses de recibir inositol en proporción 40:1 (69). Asimismo, el estudio de Nordio et al. comparó distintas proporciones de MI y DCI, observando que la ovulación se indujo en el 86% de las participantes, con mejores resultados en la proporción 40:1, lo que sugiere una mayor eficacia de esta ratio para restaurar el ciclo menstrual (65).

Además, la combinación del tratamiento con inositoles y una dieta mediterránea podría potenciar los efectos en la recuperación del ciclo menstrual. En mujeres SOP, una mayor adherencia al patrón dietético mediterráneo se ha asociado con una menor resistencia a la insulina, evaluada mediante el índice HOMA-IR, así como con niveles reducidos de testosterona (70). Como se ha mencionado anteriormente, el hiperandrogenismo puede afectar la foliculogénesis, por lo que reducir los niveles de testosterona puede mejorar este proceso. Asimismo, al disminuir los parámetros glucémicos asociados a la resistencia

a la insulina, se podría reducir la producción de andrógenos, favoreciendo la ovulación espontánea. No obstante, es importante señalar que, si bien la dieta mediterránea contribuye a mejorar la regulación del ciclo menstrual, por sí sola podría no ser suficiente para lograr una recuperación significativa del ciclo menstrual en mujeres con SOP y amenorrea. En estos casos, su efecto parece más relevante como complemento a otras intervenciones, como el uso de inositales, que actúan de forma más directa sobre la ovulación y la función endocrina.

En relación con las variables bioquímicas, se espera que las participantes, independientemente del grupo de intervención al que pertenezcan, experimenten una mejora significativa. Con respecto a todos los parámetros hormonales evaluados, se espera que las mejoras más pronunciadas se observen en los grupos que incluyen la suplementación con inositol. En cuanto a las comparaciones entre grupos, se prevé que existan diferencias significativas al comparar el grupo 1 (dieta mediterránea) con el grupo 3 (dieta mediterránea más inositol) y con el grupo 2 (suplementación con inositol). Sin embargo, no se esperan diferencias significativas entre los grupos 2 y 3 en los parámetros hormonales. Esto se podría deber inositol actúa como el principal agente modulador de los parámetros hormonales evaluados y aunque la dieta mediterránea puede tener su impacto sobre los parámetros hormonales podría no ser lo suficientemente potente como para generar diferencias estadísticamente significativas cuando se añade a una intervención ya efectiva como la suplementación con inositol.

Diversos estudios han demostrado que tanto la dieta mediterránea como la suplementación con inositol pueden influir positivamente en los parámetros hormonales. Un estudio realizado en 2024 evaluó los parámetros bioquímicos de mujeres con SOP subtipo A tras tres meses de suplementación con inositol (40:1) y ácido fólico. Los resultados mostraron una disminución significativa en los niveles de testosterona libre y LH, así como un aumento en SHBG y estradiol, mientras que los niveles de FSH se mantuvieron estables (71). En comparación, el estudio de Gul et al. también reportó un aumento significativo en SHBG, aunque las mejoras en los demás parámetros como testosterona, LH, FSH y AMH no fueron estadísticamente significativas. Esto podría sugerir que un tratamiento de mayor duración sea necesario para observar cambios más pronunciados en estos parámetros (69). Con respecto a la dieta mediterránea, se ha observado que una baja adherencia a este patrón dietético está asociada con un mayor hiperandrogenismo (72). En un estudio en el que se intervino a mujeres obesas con SOP

con una dieta mediterránea hipocalórica, se reportaron resultados beneficiosos, como <sup>13</sup>un aumento en los niveles de FSH y SHBG, así como una disminución en los niveles de LH y testosterona libre (72). Sin embargo, es difícil determinar si estos beneficios se deben principalmente al carácter hipocalórico de la dieta, que podría haber reducido el IMC, o si son atribuibles a las características específicas de la dieta mediterránea.

Respecto a el perfil lipídico, se tiene la expectativa de que podría observarse una mejora en los tres grupos de intervención, aunque con distinta magnitud según el tipo de tratamiento. La dieta mediterránea ha demostrado reducir los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos, así como aumentar el HDL, gracias a su aporte de ácidos grasos monoinsaturados, fibra y compuestos antioxidantes. Por otro lado, el estudio de Mizzoni et al. en mujeres con SOP mostró un aumento significativo del HDL y una disminución significativa del LDL y los triglicéridos tras seis meses de suplementación con inositol en una proporción 40:1, aunque no se observaron cambios significativos en el colesterol total (73). Cabe señalar que las diferencias en los resultados podrían depender en gran medida del perfil lipídico basal de las participantes, ya que, por ejemplo, el estudio de Mizzoni incluyó únicamente mujeres con obesidad, quienes suelen presentar niveles más elevados de colesterol, triglicéridos y LDL en comparación con mujeres con normopeso.

En este sentido, se anticipa que el grupo que reciba dieta mediterránea combinada con inositol experimente el mayor beneficio en estos parámetros, seguido del grupo con dieta mediterránea sola, aunque probablemente sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos. Por último, se espera que el grupo con suplementación exclusiva de inositol también muestre mejoras, aunque de menor magnitud. Esta diferencia podría deberse a que el inositol, si bien ha mostrado efectos positivos sobre algunos lípidos como el HDL y los triglicéridos, tiene una acción más marcada sobre la sensibilidad a la insulina y el equilibrio hormonal que sobre el perfil lipídico. Además, al no acompañarse de cambios en la alimentación, su impacto podría ser más limitado en comparación con la intervención dietética.

<sup>3</sup>En esta propuesta de estudio, se plantea valorar la inflamación a través de parámetros inflamatorios como la PCR y la IL-6. Se anticipa una disminución de estos marcadores inflamatorios en todos los grupos de intervención, especialmente en los grupos 1 y 3, que incluyen la dieta mediterránea. No obstante, es posible que esta disminución no sea estadísticamente significativa, ya que dependerá de los niveles de inflamación iniciales de las participantes. En particular, aquellas mujeres con obesidad y sobrepeso podrían

experimentar los cambios más significativos, dado que la obesidad está asociada con la inflamación crónica de bajo grado. Se ha observado que las mujeres con SOP que tienen menor adherencia a la dieta mediterránea presentan niveles elevados de PCR, lo cual se asocia con un mayor consumo de hidratos de carbono simples y ácidos grasos omega-6, que pueden contribuir a la inflamación (70). Por otro lado, los componentes de la dieta mediterránea, especialmente los ácidos grasos omega-3, los antioxidantes y la fibra, podrían contribuir a la reducción de los marcadores inflamatorios (74). El aceite de oliva, un componente característico de esta dieta ha sido reconocido por sus propiedades antiinflamatorias (72). Asimismo, las frutas y verduras, que contienen compuestos bioactivos como los flavonoides, poseen efectos antioxidantes y antiinflamatorios (75). La fibra dietética también puede modular la respuesta inflamatoria al promover la producción de ácidos grasos de cadena media, que están involucrados en la regulación de genes que codifican citoquinas proinflamatorias (76,77). Finalmente, la ingesta moderada de pescado, fuente de ácidos grasos omega-3 como el EPA y DHA, ha demostrado aumentar la sensibilidad a la insulina y ejercer efectos antiinflamatorios (78)

Finalmente, en relación con el metabolismo de la glucosa, se anticipa que se observan mejoras significativas en los tres grupos de intervención. La dieta mediterránea ha demostrado efectos beneficiosos sobre la sensibilidad a la insulina y el control glucémico, debido a su alto contenido en fibra (79). Como se ha mencionado anteriormente, las mujeres con SOP presentan con frecuencia resistencia a la insulina, por lo que es esperable que una parte importante de nuestra muestra manifieste esta condición. En este contexto, este patrón dietético podría resultar especialmente útil para mejorar los parámetros glucémicos en esta población. Por su parte, el inositol ha sido estudiado en variedad de estudios en relación con el perfil glucídico mostrando mejoras significativas sobre todo en los niveles de insulina en ayunas y el índice HOMA-IR (65). El MI y DCI actúan como segundos mensajeros en la vía de señalización de la insulina: el MI favorece la captación celular de glucosa, mientras que el DCI interviene en el almacenamiento de glucógeno y en la mejora de la sensibilidad a la insulina (80,81). De hecho, se ha sugerido que la resistencia a la insulina podría estar asociada a una menor disponibilidad de DCI (82). Por ello, se plantea que ambos isómeros actúan de manera sinérgica, mejorando el metabolismo glucídico.

Se prevé que la combinación de dieta mediterránea con inositol genere el mayor efecto positivo sobre los parámetros glucémicos, gracias a la acción conjunta de ambos



enfoques. En segundo lugar, la suplementación con inositol por sí sola también debería producir mejoras significativas, debido a su influencia directa sobre la señalización de la insulina. Por último, aunque en menor medida, se espera que la dieta mediterránea por sí sola también contribuya a mejorar el perfil glucídico. Esta diferencia en la magnitud del efecto podría deberse al papel más específico del inositol en el metabolismo de la glucosa, que al combinarse con los beneficios generales de una alimentación saludable, puede generar un efecto complementario más potente.

Es relevante destacar que el mecanismo de acción del inositol en la mejora <sup>11</sup> de la resistencia a la insulina tiene un impacto directo en la restauración del ciclo menstrual. La hiperinsulinemia, característica de la resistencia a la insulina, estimula la producción excesiva de andrógenos, lo que interfiere con la ovulación y provoca ciclos menstruales irregulares. Este desequilibrio hormonal perpetúa a su vez la resistencia a la insulina. No obstante, el inositol, al mejorar la sensibilidad a la insulina, contribuye a la reducción de los niveles de insulina circulante, lo que a su vez disminuye la hiperandrogenemia. Esta regulación hormonal facilita la restauración de la ovulación y la regularización del ciclo menstrual, interrumpiendo así el ciclo vicioso de desequilibrio hormonal que caracteriza al SOP.

Adicionalmente, la dieta mediterránea puede ser una herramienta útil para potenciar la restauración del ciclo menstrual. No solo ha mostrado efectos positivos en la regulación hormonal, sino que también ha <sup>3</sup> demostrado tener un efecto protector contra diversas enfermedades. En este contexto, <sup>3</sup> la dieta mediterránea podría reducir el riesgo de desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares, condiciones que se asocian a largo plazo con la aparición del SOP.

## 9. CONCLUSIÓN

El inositol se perfila como un tratamiento clave para mujeres con amenorrea secundaria asociada al SOP, <sup>17</sup> debido a su capacidad para mejorar la sensibilidad a la insulina, regular los niveles hormonales y favorecer la ovulación. Su efectividad puede potenciarse al combinarlo con una intervención dietética basada en la dieta <sup>3</sup> mediterránea. Este patrón alimentario contribuye a mejorar el perfil lipídico, reducir la resistencia a la insulina y modular la inflamación crónica de bajo grado, factores clave en el manejo del SOP. La sinergia entre ambos enfoques no solo favorecería la recuperación del ciclo menstrual,



sino que también podría disminuir de manera significativa el riesgo de complicaciones a largo plazo como la diabetes tipo 2, la infertilidad y las enfermedades cardiovasculares.

## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Fertilidad S. Síndrome del Ovario Poliquístico / 2ª edición. 2.ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2012.
2. Deswal R, Narwal V, Dang A, Pundir C. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome: A Brief Systematic Review. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(4):261.
3. Siddiqui S, Mateen S, Ahmad R, Moin S. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Assist Reprod Genet.* noviembre de 2022;39(11):2439-73.
4. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* enero de 2001;75(1):53-8.
5. Nautiyal H, Inam SS, Alshehri S, Ghoneim MM, Afzal M, Alzarea SI, et al. Polycystic Ovarian Syndrome: A Complex Disease with a Genetics Approach. *Biomedicine.* 24 de febrero de 2022;10(3):540.
6. Stueve TR, Wolff MS, Pajak A, Teitelbaum SL, Chen J. CYP19A1 promoter methylation in saliva associated with milestones of pubertal timing in urban girls. *BMC Pediatr.* diciembre de 2014;14(1):78.
7. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1 de mayo de 1976;57(5):1320-9.
8. Willis D, Mason H, Gillig-Smith C, Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 1996;81(1):302-9.
9. Webber L, Stubbs S, Stark J, Trew G, Margara R, Hardy K, et al. Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *The Lancet.* septiembre de 2003;362(9389):1017-21.
10. Teresa Sir P, Jessica Preisler R, Amiram Magendzo N. Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Rev Médica Clínica Las Condes.* septiembre de 2013;24(5):818-26.
11. Stocco C. Aromatase expression in the ovary: Hormonal and molecular regulation. *Steroids.* mayo de 2008;73(5):473-87.
12. Rosenfield RL, Ehrmann DA. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. *Endocr Rev.* 1 de octubre de 2016;37(5):467-520.

13. Schachter M, Balen AH, Patel A, Jacobs HS. Hypogonadotropic patients with ultrasonographically detected polycystic ovaries: endocrine response to pulsatile gonadotropin-releasing hormone. *Gynecol Endocrinol.* enero de 1996;10(5):327-35.
14. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev.* 1 de diciembre de 2012;33(6):981-1030.
15. Candia DFA. Fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico. *Rev Obstet Ginecol Venez.*
16. Xing C, Zhang J, Zhao H, He B. Effect of Sex Hormone-Binding Globulin on Polycystic Ovary Syndrome: Mechanisms, Manifestations, Genetics, and Treatment. *Int J Womens Health.* febrero de 2022;Volume 14:91-105.
17. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Andrology: Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* agosto de 1995;10(8):2107-11.
18. Park JC, Lim SY, Jang TK, Bae JG, Kim JI, Rhee JH. Endometrial histology and predictable clinical factors for endometrial disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med.* 2011;38(1):42.
19. De Leo V, Musacchio MC, Cappelli V, Massaro MG, Morgante G, Petraglia F. Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reprod Biol Endocrinol.* diciembre de 2016;14(1):38.
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* febrero de 2009;91(2):456-88.
21. Lin RL, Garibyan L, Kimball AB, Drake LA. Systemic causes of hair loss. *Ann Med.* 17 de agosto de 2016;48(6):393-402.
22. Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primer.* 17 de septiembre de 2015;1(1):15029.
23. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* agosto de 2018;132(2):321-36.
24. Mather KJ, Kwan F, Corenblum B. Hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome correlates with increased cardiovascular risk independent of obesity. *Fertil Steril.* enero de 2000;73(1):150-6.
25. Cibula D. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1 de abril de 2000;15(4):785-9.

26. Fernández-Morales D. Manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliquístico. *Acta méd costarric.* octubre de 2022;47(4):180-5.
27. Dere KAL, Koffi KG, Niamke AG, Bitá DV, Manhan KE, Tiahou GG. Polycystic ovary syndrome: Impact of obesity and aging on the profile of gonadotrophin and adrenal hormones. *Int J Med Med Sci.* 31 de julio de 2018;10(7):79-85.
28. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health.* enero de 2019;13:1179558119874042.
29. Villacis SC, Fernández RA, Agudo M, Lee ÁC, Buele SC. Criterios diagnósticos y tratamiento integral terapéutico del síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* septiembre de 2017;43(3):173-81.
30. Martínez RM, Salas RG, Vela ALA, Iglesias DS. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de ovario poliquístico. *Medisur.* diciembre de 2023;21(6):1338-44.
31. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* enero de 2004;81(1):19-25.
32. Singh JR, Jain A, Wadhwa N, H.R. T, Ahirwar AK. La resistencia a la insulina como factor etiológico en el síndrome del ovario poliquístico: un estudio de casos y controles. *Adv Lab Med Av En Med Lab.* 30 de junio de 2022;3(2):205-9.
33. Givens JR, Andersen RN, Wiser WL, Fish SA. Dynamics of Suppression and Recovery of Plasma FSH, LH, Androstenedione and Testosterone in Polycystic Ovarian Disease Using an Oral Contraceptive. *J Clin Endocrinol Metab.* mayo de 1974;38(5):727-35.
34. Ferlini Montealegre FM, Miranda Muñoz MF, Picado Álvarez AD. Depresión: relación con la terapia anticonceptiva hormonal. *Rev Medica Sinerg.* 1 de enero de 2020;5(1):e333.
35. Shah D, Patil M, On Behalf Of The National Pcos Working Group. Consensus statement on the use of oral contraceptive pills in polycystic ovarian syndrome women in India. *J Hum Reprod Sci.* 2018;11(2):96.
36. Kumar Y, Kotwal N, Singh Y, Upreti V, Somani S, Hari Kumar KvS. A randomized, controlled trial comparing the metformin, oral contraceptive pills and their combination in patients with polycystic ovarian syndrome. *J Fam Med Prim Care.* 2018;7(3):551.
37. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome†‡. *Hum Reprod.* 1 de septiembre de 2018;33(9):1602-18.

38. Guzik DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril*. abril de 1994;61(4):598-604.
39. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod*. octubre de 1995;10(10):2705-12.
40. Pasquali R, Antenucci D, Casimirri F, Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, et al. Clinical and Hormonal Characteristics of Obese Amenorrheic Hyperandrogenic Women Before and After Weight Loss\*. *J Clin Endocrinol Metab*. enero de 1989;68(1):173-9.
41. Kazemi M, Hadi A, Pierson RA, Lujan ME, Zello GA, Chilibeck PD. Effects of Dietary Glycemic Index and Glycemic Load on Cardiometabolic and Reproductive Profiles in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Adv Nutr*. enero de 2021;12(1):161-78.
42. 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*. abril de 2013;113(4):520-45.
43. Mavropoulos JC, Yancy WS, Hepburn J, Westman EC. The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: A pilot study. *Nutr Metab*. diciembre de 2005;2(1):35.
44. Cincione RI, Losavio F, Ciolli F, Valenzano A, Cibelli G, Messina G, et al. Effects of Mixed of a Ketogenic Diet in Overweight and Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 27 de noviembre de 2021;18(23):12490.
45. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients*. 23 de septiembre de 2019;11(10):2278.
46. Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Kreła-Kaźmierczak I. Female Fertility and the Nutritional Approach: The Most Essential Aspects. *Adv Nutr*. noviembre de 2021;12(6):2372-86.
47. Jurczewska J, Szostak-Węgierek D. The Influence of Diet on Ovulation Disorders in Women—A Narrative Review. *Nutrients*. 8 de abril de 2022;14(8):1556.
48. Fontana R, Torre S. The Deep Correlation between Energy Metabolism and Reproduction: A View on the Effects of Nutrition for Women Fertility. *Nutrients*. 11 de febrero de 2016;8(2):87.
49. Velez LM, Seldin M, Motta AB. Inflammation and reproductive function in women with polycystic ovary syndrome. *Biol Reprod*. 4 de junio de 2021;104(6):1205-17.

50. Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, Navarro-Blasco Í, Martínez-González MA, et al. Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case-control study. *Fertil Steril*. noviembre de 2011;96(5):1149-53.
51. Alesi S, Ee C, Moran LJ, Rao V, Mousa A. Nutritional Supplements and Complementary Therapies in Polycystic Ovary Syndrome. *Adv Nutr*. julio de 2022;13(4):1243-66.
52. Clements RS, Darnell B. Myo-inositol content of common foods: development of a high-myo-inositol diet. *Am J Clin Nutr*. septiembre de 1980;33(9):1954-67.
53. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Falcon De Vargas A, 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<sup>1</sup>. *J Clin Endocrinol Metab*. junio de 1998;83(6):2001-5.
54. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod Biomed Online*. diciembre de 2016;33(6):770-80.
55. Unfer V, Carlomagno G, Papaleo E, Vailati S, Candiani M, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to d-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS. *Reprod Sci*. julio de 2014;21(7):854-8.
56. Dinicola S, Chiu TTY, Unfer V, Carlomagno G, Bizzarri M. The rationale of the myo-inositol and D-chiro-inositol combined treatment for polycystic ovary syndrome: The Journal of Clinical Pharmacology. *J Clin Pharmacol*. octubre de 2014;54(10):1079-92.
57. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, Giordani B, Nestler J. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect*. noviembre de 2017;6(8):647-58.
58. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. febrero de 2018;125(3):299-308.
59. Shokrpour M, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Vahedpoor Z, Aghadavod E, Ghaderi A, et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 4 de mayo de 2019;35(5):406-11.
60. Zhao H, Xing C, Zhang J, He B. Comparative efficacy of oral insulin sensitizers metformin, thiazolidinediones, inositol, and berberine in improving endocrine and metabolic profiles in women with PCOS: a network meta-analysis. *Reprod Health*. diciembre de 2021;18(1):171.

61. Fruzzetti F, Perini D, Russo M, Bucci F, Gadducci A. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecol Endocrinol*. 2 de enero de 2017;33(1):39-42.
62. Fraser IS, Critchley HO, Munro MG. Abnormal uterine bleeding: getting our terminology straight. *Curr Opin Obstet Gynecol*. diciembre de 2007;19(6):591-5.
63. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med* [Internet]. 21 de junio de 2018 [citado 8 de mayo de 2025];378(25). Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800389>
64. World Health Organization. Energy and protein requirements : report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation [Internet]. Rome; 1985 p. 220. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40157>
65. Nordio M, Basciani S, Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. junio de 2019;23(12):5512-21.
66. World Medical Association. WMA Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. En Helsinki, Finland; 2024. Disponible en: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
67. BOE. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal [Internet]. 15/1999 dic 13, 1999 p. 43088-99. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-23750>
68. Carlomagno G, Unfer V. Inositol safety: clinical evidences. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. agosto de 2011;(15):931-6.
69. Gul M, Khan H, Rauf B, Bukhari SMS, Ehtesham E, Malik MO, et al. Comparative efficacy of combined myo-inositol and D-chiro inositol versus metformin across PCOS Phenotypes: enhancing ovarian function, ovulation, and stress response in a prospective clinical trial. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* [Internet]. 23 de enero de 2025 [citado 8 de mayo de 2025]; Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00210-025-03813-9>
70. Barrea L, Arnone A, Annunziata G, Muscogiuri G, Laudisio D, Salzano C, et al. Adherence to the Mediterranean Diet, Dietary Patterns and Body Composition in Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *Nutrients*. 23 de septiembre de 2019;11(10):2278.
71. Pustotina O, Myers SH, Unfer V, Rasulova I. The Effects of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in a Ratio 40:1 on Hormonal and Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome Classified as Phenotype A by the Rotterdam Criteria and EMS-Type 1 by the EGOI Criteria. *Gynecol Obstet Invest*. 2024;89(2):131-9.

72. Scannell N, Villani A, Moran L, Mantzioris E. The potential role of the Mediterranean diet for the treatment and management of polycystic ovary syndrome: a review of the pathophysiological mechanisms and clinical evidence. *Proc Nutr Soc.* 19 de noviembre de 2024;1-12.
73. Minozzi M, Nordio M, Pajalich R. The combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17(4):537-40.
74. Çıtar Dazıroğlu ME, Acar Tek N. The Effect on Inflammation of Adherence to the Mediterranean Diet in Polycystic Ovary Syndrome. *Curr Nutr Rep.* 31 de enero de 2023;12(1):191-202.
75. González-Gallego J, García-Mediavilla MV, Sánchez-Campos S, Tuñón MJ. Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br J Nutr.* octubre de 2010;104(S3):S15-27.
76. Upritchard JE, Sutherland WH, Mann JJ. Effect of supplementation with tomato juice, vitamin E, and vitamin C on LDL oxidation and products of inflammatory activity in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1 de junio de 2000;23(6):733-8.
77. Wannamethee SG, Lowe GD, Rumley A, Bruckdorfer KR, Whincup PH. Associations of vitamin C status, fruit and vegetable intakes, and markers of inflammation and hemostasis. *Am J Clin Nutr.* marzo de 2006;83(3):567-74.
78. Bhaswant M, Poudyal H, Brown L. Mechanisms of enhanced insulin secretion and sensitivity with n-3 unsaturated fatty acids. *J Nutr Biochem.* junio de 2015;26(6):571-84.
79. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med.* 27 de febrero de 2014;370(9):886-886.
80. Nestler JE, Unfer V. Reflections on inositol(s) for PCOS therapy: steps toward success. *Gynecol Endocrinol.* 3 de julio de 2015;31(7):501-5.
81. Unfer V, Nestler JE, Kamenov ZA, Prapas N, Facchinetti F. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:1-12.
82. Asplin I, Galasko G, Larner J. chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proc Natl Acad Sci.* julio de 1993;90(13):5924-8.



## 11. ANEXOS

**Anexo 1.** Cuestionario MEDAS para evaluar el grado de adherencia a la dieta mediterránea.

Nº	PREGUNTA	MODO DE VALORACIÓN
1	¿Usa usted el aceite de oliva principalmente para cocinar?	Si =1 punto
2	¿Cuánto aceite de oliva consume en total al día (incluyendo el usado para freír, el de las comidas fuera de casa, las ensaladas, etc.)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto
3	¿Cuántas raciones de verdura u hortalizas consume al día (las guarniciones o acompañamientos contabilizan como ½ ración)?	Dos o más al día (al menos una de ellas en ensaladas o crudas)= 1 punto
4	¿Cuántas piezas de fruta (incluyendo zumo natural) consume al día?	Tres o más al día= 1 punto
5	¿Cuántas raciones de carnes rojas, hamburguesas, salchichas o embutidos consume al día (una ración equivale a 100-150 gr.)?	Menos de una al día= 1 punto
6	¿Cuántas raciones de mantequilla, margarina o nata consume al día (una porción individual equivale a 12 gr)?	Menos de una al día= 1 punto
7	¿Cuántas bebidas carbonatadas y/o azucaradas (refrescos, colas, tónicas, bitter) consume al día?	Menos de una al día=1 punto
8	¿Bebe vino? ¿Cuánto consume a la semana?	Tres o más vasos por semana= 1 punto
9	¿Cuántas raciones de legumbres consume a la semana (una ración o plato equivale a 150 gr)?	Tres o más por semana= 1 punto
10	¿Cuántas raciones de pescado o mariscos consume a la semana (un plato, pieza o ración equivale a 100-150 gr de pescado ó 4-5 piezas de marisco)?	Tres o más por semana= 1 punto
11	¿Cuántas veces consume repostería comercial (no casera) como galletas, flanes, dulces o pasteles a la semana?	Menos de tres por semana= 1 punto
12	¿Cuántas veces consume frutos secos a la semana (una ración equivale a 30 gr)?	Una o más por semana= 1 punto
13	¿Consume preferentemente carne de pollo, pavo o conejo en vez de ternera, cerdo, hamburguesas o salchichas (carne de pollo: una pieza o ración equivale a 100- 150 gr)?	Si= 1 punto
14	Cuántas veces a la semana consume los vegetales cocinados, la pasta, el arroz u otros platos aderezados con una salsa de tomate, ajo, cebolla o puerro elaborada a fuego lento con aceite de oliva (sofrito)?	Dos o más por semana= 1 punto



## ORIGINALITY REPORT

15%

SIMILARITY INDEX

11%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

8%

STUDENT PAPERS

## PRIMARY SOURCES

1	Submitted to Universidad Europea de Madrid Student Paper	5%
2	repositorio.uam.es Internet Source	2%
3	hdl.handle.net Internet Source	2%
4	zagan.unizar.es Internet Source	1%
5	repositorio.uia.ac.cr:8080 Internet Source	<1%
6	revistamedica.com Internet Source	<1%
7	www.aulamedica.es Internet Source	<1%
8	scielo.sld.cu Internet Source	<1%
9	pt.scribd.com Internet Source	<1%
10	www.researchgate.net Internet Source	<1%
11	Submitted to Universidad Internacional de la Rioja Student Paper	<1%
12	repositorio.cinvestav.mx Internet Source	<1%

13	Submitted to UNIBA Student Paper	<1 %
14	rua.ua.es Internet Source	<1 %
15	www.mlsjournals.com Internet Source	<1 %
16	repository.uaeh.edu.mx Internet Source	<1 %
17	Submitted to Ilerna Online Blackboard Student Paper	<1 %
18	core.ac.uk Internet Source	<1 %
19	Submitted to Universidad Catolica San Antonio de Murcia Student Paper	<1 %
20	Submitted to Universidad Europea Miguel de Cervantes Student Paper	<1 %
21	Submitted to Universidad de Sevilla Student Paper	<1 %
22	biblioteca.medicina.usac.edu.gt Internet Source	<1 %
23	Alejandro Tapia López. "Diferencias en los niveles de actividad física, grado de adherencia a la dieta mediterránea y autoconcepto físico en adolescentes en función del sexo (Gender differences in physical activity levels, degree of adherence to the Mediterranean diet, and physi", Retos, 2019 Publication	<1 %

24

Submitted to UPAEP: Universidad Popular  
Autónoma del Estado de Puebla

Student Paper

&lt;1 %

25

Submitted to Universidad Internacional Isabel  
I de Castilla

Student Paper

&lt;1 %

26

Submitted to Universidad del Norte

Student Paper

&lt;1 %

27

es.scribd.com

Internet Source

&lt;1 %

28

idoc.pub

Internet Source

&lt;1 %

29

www.mujerysalud.es

Internet Source

&lt;1 %

Exclude quotes On

Exclude matches < 21 words

Exclude bibliography On