

Resistencia a la insulina en la mujer: ¿cómo y cuándo evaluarla?

Dras. Liliana Fung¹, Rita Pizzi¹, Indira Centeno^{1,2}, Evelyn Hernández¹

RESUMEN

La obesidad resulta de un desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético, lo que conduce a una acumulación excesiva de tejido adiposo. El aumento del tejido adiposo principalmente visceral, se ha relacionado con alteración de factores proinflamatorios y antiinflamatorios, que junto a los ácidos grasos libres producto de la lipólisis, parecen estar involucrados en el desarrollo de la resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina es muy frecuente en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Aunque la causa exacta del síndrome de ovario poliquístico es aún desconocida, una de las hipótesis más aceptadas en su fisiopatología es la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. Se plantea que la obesidad, resistencia a la insulina e hiperinsulinismo están estrechamente relacionadas y cada una de estas patologías afecta a la otra. La resistencia a la insulina contribuye a la fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y es un marcador de la obesidad, el síndrome metabólico, y las principales enfermedades cardiovasculares. Por tanto, la cuantificación de la resistencia a la insulina es de gran importancia. Se utilizan varios métodos para evaluar la resistencia a la insulina, algunos se basan en el análisis de la glucosa e insulina en condiciones de ayuno, mientras que otros se basan en pruebas dinámicas. Cada uno de estos métodos tiene sus ventajas y limitaciones. Por lo tanto, la elección óptima y el empleo de un método específico dependen de la naturaleza del estudio que se realiza. Métodos directos establecidos para medir la sensibilidad a la insulina in vivo son relativamente complejos. Se necesita la elaboración de un marcador universal en el diagnóstico de resistencia a la insulina que se pueda aplicar en entornos clínicos y ambulatorios. Actualmente, la determinación de insulina plasmática y estimación de resistencia a la insulina no son requeridas en la práctica clínica diaria. Palabras clave: Resistencia a la insulina. Hiperinsulinismo. Síndrome metabólico. Síndrome de ovario poliquístico.

SUMMARY

Obesity results from an imbalance between food intake and energy expenditure, which leads to an excessive accumulation of adipose tissue. The increase mainly visceral adipose tissue, has been associated with impaired pro-inflammatory and anti-inflammatory factors, together with the free fatty acid product of lipolysis, appear to be responsible for the development of insulin resistance. The insulin resistance is very common in patients with Polycystic Ovarian Syndrome. Although the exact cause of Polycystic Ovarian Syndrome is still unknown, one of the most commonly accepted hypotheses for underlying pathophysiologic mechanisms is hyperinsulinemia and insulin resistance. It is suggested that obesity, hyperinsulinemia and insulin resistance are closely related and each of these diseases affect the other. The insulin resistance contributes to the pathophysiology of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and is a marker of obesity, metabolic syndrome and many cardiovascular diseases. Therefore, quantification of insulin resistance is very important. Some methods rely on steady state analysis of glucose and insulin, whereas others rely on dynamic testing. Each of these methods has distinct advantages and limitations. Thus, optimal choice and employment of a specific method depend on the nature of the studies being performed. Established direct methods for measuring insulin sensitivity in vivo are relatively complex. There is a need for elaboration of a universal marker in the diagnosis of insulin resistance that could be applied in both clinical and ambulatory settings. Currently, measurements of serum insulin and estimates of insulin resistance are not required for routine clinical management.

Key words: Insulin resistance. Hyperinsulinism. Metabolic syndrome. Polycystic ovarian syndrome

¹Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Unidad de Endocrinología Ginecológica, Hospital Universitario de Caracas. Caracas, Venezuela.

²Cátedra de Ginecología, Departamento de Obstetricia y Ginecología. Universidad Central de Venezuela. Caracas.

INTRODUCCIÓN

La insulina regula la homeostasis de la glucosa mediante la estimulación de la captación de glucosa en tejidos diana, adipocitos, músculo esquelético y cardíaco, así como por la supresión de la producción hepática de glucosa (1,2). La insulina también suprime la lipólisis, lo que resulta en una disminución en la circulación de ácidos grasos libres (3), que puede mediar la acción de la insulina sobre la producción hepática de glucosa (4-6). Otra acción de la insulina es disminuir la ingesta alimentaria actuando sobre la vía de la fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)-Akt en el hipotálamo y la amígdala (7,8).

Los efectos metabólicos de la insulina están mediados por una compleja red de señalización. La insulina actúa sobre las células mediante unión a su receptor de membrana perteneciente a la familia de los receptores con actividad tirosin-quinasa intrínseca. El receptor de insulina tiene homología estructural especial con el receptor del Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) (9), por lo que algunas de las acciones de la insulina (Ej. en el ovario) también pueden ser mediadas a través del IGF-1.

La señalización se inicia cuando la insulina se une a su receptor en la membrana celular, lo que lleva a la fosforilación en residuos de tirosina para la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS-1 y 2) que se asocia con la activación de la vía de señalización de la PI3K-Akt/proteína quinasa B (PKB), así como, mediante la fosforilación de residuos de serina en el receptor de insulina, se activa la vía de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), siendo estas, las dos principales vías de señalización de la insulina. La vía PI3K-AKT/PKB es importante para las acciones metabólicas de la insulina. El IRS-1, que es fosforilado por el receptor de insulina, activa a la PI3K mediante la unión a su dominio SH2. PI3K genera fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato, un segundo mensajero lipídico, que activa varios fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato serina dependiente/treonina quinasas, incluyendo Akt/PKB. Estos eventos de señalización dan como resultado la translocación del transportador de glucosa 4 a la membrana plasmática, lo que lleva a un aumento en la absorción de glucosa en adipocitos y otros tejidos diana o clásicos para la acción de esta hormona (7).

Las vías de MAPK no están implicadas en la mediación de las acciones metabólicas de la insulina, sino más bien en la estimulación de efectos

mitogénicos y de crecimiento de la insulina (10).

La resistencia a la insulina (RI) ha sido tradicionalmente definida como una disminución de la capacidad de la insulina para mediar sus acciones en la captación de glucosa, la producción de glucosa, y/o la lipólisis, lo que resulta en un aumento de las concentraciones de insulina (11). Los tejidos clásicamente afectados por la RI son el tejido adiposo, músculo esquelético e hígado. También puede afectar otros tejidos incluyendo la glándula tiroidea y ovarios, entre otros. De tal forma, que la RI es un trastorno metabólico en el que las células no responden a los niveles normales de insulina circulante, lo que resulta en hiperinsulinemia compensatoria en un intento de obtener una respuesta fisiológica apropiada (12).

En consecuencia, la RI se caracteriza por el aumento de los niveles de insulina circulantes, basalmente y en respuesta a una carga de glucosa, si la función de las células beta del páncreas está intacta (11,13). La insulina también tiene acciones mitogénicas y reproductivas (14-16), pero se desconoce si los defectos aislados en estas vías provocarían hiperinsulinemia compensatoria o una mayor sensibilidad del receptor para activar estas vías mitogénicas aún a concentraciones normales de insulina.

ACCIONES REPRODUCTIVAS DE LA INSULINA

Las investigaciones han revelado que la insulina es una hormona reproductiva, así como también metabólica (7). Los receptores de insulina se encuentran en todo el tejido ovárico en la granulosa, la teca y los compartimientos del estroma. Los estudios *in vitro* han demostrado que la unión de la insulina provoca la fosforilación de estos receptores o de los residuos de tirosina de las subunidades β (17,18). Las acciones de la insulina en el ovario incluyen (19):

1. Acciones en la esteroidogénesis ovárica: La insulina es parte integral de la fisiología del ovario, especialmente en relación con la esteroidogénesis. Esta hormona produce:
 - 1.1 Estimulación directa de la esteroidogénesis: Activa la proteína Star, estimula la enzima 17α hidroxilasa, estimula o inhibe la aromatasa.
 - 1.2 Actúa sinérgicamente con la LH (Hormona Luteinizante) y FSH (Hormona Folículo-estimulante) para estimular la esteroidogénesis.
 - 1.3 Regulación en alta de los receptores de LH.
 - 1.4 Potencia los efectos de la GnRH (Hormona liberadora de gonadotropinas) en la LH y FSH.

2. Promueve el crecimiento ovárico y la formación de quistes sinérgicamente con LH/Gonadotropina coriónica humana (hCG).
3. Regulación en baja de receptores de insulina.
4. Regulación en alta de receptores de IGF-1
5. Inhibe la producción de la proteína de unión al IGF (IGFBP): Esto ocasiona incremento de los niveles de IGF-1 libres.
6. Regulación en alta del PPAR γ .

ETIOLOGÍA DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

La obesidad está estrechamente asociada con un mayor riesgo de enfermedades metabólicas como la RI, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemia y la enfermedad hepática grasa no alcohólica, entre otras. La principal base de que la obesidad está asociada con DM2 es debido a que induce RI. La obesidad, especialmente la obesidad abdominal, es uno de los factores de riesgo principales para el síndrome metabólico (SM) (20). La RI es una característica central del SM (21), este síndrome se define por la presencia de hiperglucemia, obesidad central, bajo nivel de colesterol HDL, hipertrigliceridemia e hipertensión arterial, todos ellos fuertemente asociados con DM2, aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. La obesidad resulta de un desequilibrio entre la ingesta de alimentos y el gasto energético, lo que conduce a una acumulación excesiva de tejido adiposo. El tejido adiposo es reconocido ahora no solo como un sitio principal de almacenamiento de exceso de energía derivada de la ingesta de alimentos, sino también como un órgano endocrino. Las proyecciones basadas en las tendencias actuales de la obesidad indican que habrá 65 millones más de adultos obesos en EE.UU y 11 millones más de adultos obesos en el Reino Unido en el 2030, por lo tanto se estiman entre 6 a 8,5 millones de casos de diabetes, 5,7 a 7,3 millones de casos de enfermedades cardíacas y eventos cerebrovasculares para EE.UU. y Reino Unido juntos (22). En Venezuela en un estudio realizado por el Instituto Nacional de Nutrición en una población de 7 a 40 años se obtuvo que un 38,06 % presentó malnutrición por exceso, donde el 21,31 % estuvo representado por sobrepeso y 16,76 % por obesidad respectivamente, siendo el grupo de edad de 35-40 años el más afectado y donde el género masculino presentó mayores porcentajes, con diferencia estadísticamente significativa. De acuerdo a la medición de la circunferencia de cintura (CC), se aprecia que el género femenino presenta

mayor riesgo, en contraposición con el masculino (23). La CC, un marcador de RI, es un fuerte predictor independiente de enfermedad cardiovascular (24). En esta línea, las concentraciones elevadas de insulina y glucosa se asocian con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, independientemente de la diabetes (25,26).

Los mecanismos responsables de síndromes de RI incluyen defectos genéticos o primarios de células diana, auto-anticuerpos contra la insulina, y degradación acelerada de insulina (27). Dado que la glucosa y el metabolismo de los lípidos dependen en gran medida de las mitocondrias para generar energía en las células, la disfunción mitocondrial puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de RI y las complicaciones asociadas (28). La RI resulta de las influencias hereditarias y adquiridas. Causas hereditarias incluyen mutaciones del receptor de la insulina, transportador de glucosa, y proteínas de señalización. Las causas adquiridas incluyen la inactividad física, la dieta, los medicamentos, la hiperglucemia (toxicidad de la glucosa), el aumento de los ácidos grasos libres, endocrinopatías y el proceso de envejecimiento, entre otros (29).

En general, se describen 3 tipos de RI: Tipo A: causada por un número reducido y la disfunción de receptores de insulina. Tipo B: por formación de anticuerpos contra los receptores de insulina y Tipo C, que corresponde a un defecto pos-receptor. Las pacientes obesas y con síndrome de ovario poliquístico (SOP) tienen RI tipo A, aunque también se han descrito mecanismos que corresponden a RI tipo C en esta condición (30).

En la obesidad, la expansión del tejido adiposo produce una serie de sustancias bioactivas, conocidas como adipocitocinas o adipoquinas, que desencadenan inflamación crónica de bajo grado e interactúan con una amplia gama de procesos en muchos órganos diferentes. El tejido adiposo puede afectar a muchos otros tejidos, incluyendo el hígado, el músculo esquelético y el corazón, a través de la producción de ácidos grasos libres y factores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios, y por tanto tiene un papel crítico en la patogénesis de la RI. Los ácidos grasos libres y diversas adipocinas y otras sustancias bioactivas liberadas del tejido adiposo se han involucrado en la señalización anormal de insulina (10). En el tejido adiposo de pacientes con obesidad, hay un gran número de macrófagos infiltrados, y este reclutamiento está vinculado a la patogénesis de la inflamación inducida por la obesidad y la RI (31,32). La infiltración

de macrófagos y el desequilibrio de factores pro-inflamatorios y anti-inflamatorios secretados por el tejido adiposo, conducen a la promoción de la inflamación, deterioro de la sensibilidad a la insulina y alteración del metabolismo de los lípidos. Todo esto conlleva a mayor producción de sustancias pro-inflamatorias: proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), factor de necrosis tumoral α (TNF- α), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-18), leptina, resistina, inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), visfátina, proteína de unión a retinol 4 (RBP4) y la proteína similar a la angiopoyetina 2 (ANGPTL2). Se produce también disminución de adipoquinas anti-inflamatorias como la adiponectina (10).

A pesar de varios y largos estudios, el origen y mecanismos patológicos involucrados en la RI no están totalmente esclarecidos. Se propone que existen múltiples factores que contribuyen a esta patología. Se establecen varios fenotipos clínicos tales como, obesidad abdominal, SOP, síndrome de Cushing, lipodistrofias, hiperinsulinemia crónica, acromegalia, infección crónica; todas estas condiciones están asociadas a RI. La relación entre la causa de esta, con estos fenotipos es difícil de determinar, ya que, múltiples vías han sido implicadas en el desarrollo de RI, tales como, hiperlipidemia, niveles elevados de citoquinas pro-inflamatorias y/o inducción de estrés oxidativo o estrés en retículo endoplásmico, vías que pueden ser activadas de manera individual o en conjunto.

Sin embargo, parece claro que los cambios en el estilo de vida con un escaso ejercicio físico y accesibilidad constante a alimentos, especialmente en los países desarrollados y en los económicamente emergentes, junto con factores genéticos, son los que parecen haber disparado el aumento de la incidencia de enfermedades relacionadas con la RI, DM2 y SM (33). Las combinaciones de causas son comunes. Por ejemplo, la obesidad, la causa más común de RI, se asocia principalmente con anormalidades pos-receptor pero también se asocia con una disminución del número de receptores de insulina.

Durante la pubertad la RI aumenta y parece estar relacionada con la acumulación de grasa (34).

En el embarazo normal se produce RI por efecto de hormonas maternas y placentarias, que es más evidente entre el segundo y tercer trimestre del embarazo, si hay factores de riesgo asociados la paciente puede presentar diabetes gestacional (35).

RESISTENCIA A LA INSULINA-HIPERINSULINISMO EN EL SOP

El SOP es la alteración endocrina más frecuente durante la etapa reproductiva, así como la causa más frecuente de hiperandrogenismo y anovulación (36). Aunque muchas áreas del SOP no han sido aun plenamente comprendidas, la RI e hiperinsulinemia tienen un papel importante en la fisiopatología de este síndrome. La hiperinsulinemia se ha asociado con hiperandrogenemia y anovulación. Los efectos descritos para la RI, establecen fenómenos de selectividad, manteniéndose activadas las vías mitogénicas que implican a esta hormona como factor importante de crecimiento y proliferación celular. En la RI e hiperinsulinismo se preservan las acciones de la insulina en la esteroidogénesis ovárica (7).

Las mujeres con SOP tienen marcada RI, independientemente de la obesidad, sin embargo, muchas de estas pacientes en los estudios clínicos tienen sobrepeso u obesidad (7). El SOP y la obesidad actúan sinérgicamente alterando la sensibilidad a la insulina (37). Se plantea que la obesidad, RI e hiperinsulinismo están estrechamente relacionadas y cada una de estas patologías afecta a la otra (38,39). Los estudios realizados hasta el momento indican que la obesidad abdominal empeora el metabolismo y también los aspectos reproductivos del SOP (40). Existe evidencia de alteración de la función de los adipocitos en mujeres con SOP (41,42), lo cual se asocia con alteración de la producción de citoquinas y adipocinas que conllevan a RI y DM2.

La RI, se encuentra en aproximadamente 50 % a 70 % de las mujeres con SOP (43-45). Sin embargo, la verdadera prevalencia de esta alteración en las pacientes con SOP es difícil de calcular, debido a que la interpretación de los estudios disponibles tiene varias limitaciones, particularmente con respecto a los métodos utilizados para evaluar la sensibilidad a la insulina (46). La RI se diagnostica basándose en varios índices debido a la falta de una metodología uniforme para evaluarla, por lo cual la incidencia real de este trastorno depende del método utilizado (47-49). Esto puede dar lugar a discrepancias en la prevalencia de RI, lo que conduce a la terapia inadecuada y conclusiones erróneas de los resultados del tratamiento (50).

La RI en el SOP parece más frecuente en ciertos grupos étnicos, como los de origen latino, el Caribe y Sur de Asia (51), lo cual sugiere diferencias genéticas en la presentación de este síndrome. Se ha postulado

mutaciones que pueden ocurrir en el receptor de insulina, así como también en la vía de señalización (19). El principal defecto descrito en la acción de la insulina en el SOP incluye alteraciones en las señales intracelulares pos-unión al receptor, mecanismo en el cual está involucrado una serina kinasa extrínseca, responsable de la fosforilación anormal del receptor y sus moléculas de señalización, así como del complejo enzimático citocromo P450c17 siendo este uno de los mecanismos implicados en el hiperandrogenismo (7).

La RI tiene un rol muy importante en la susceptibilidad de desarrollar prediabetes y DM tipo 2 (52). Debido a la RI, el riesgo de DM tipo 2 entre pacientes con SOP es de 5-10 veces mayor que en la población general (53). La prevalencia de la intolerancia a la glucosa también se incrementa en comparación con las mujeres sin SOP (31 % -35 %) (54). La intolerancia a la glucosa se presenta en una edad más temprana (en la tercera y cuarta década de la vida) en pacientes con SOP (54). Se ha observado que las mujeres con SOP tienen aumento de la mortalidad por complicaciones de diabetes (55). En el transcurso de tres años, 25 % de las mujeres con SOP con metabolismo normal de la glucosa pueden presentar metabolismo anormal de la glucosa (56). Por tanto, el valor de glucosa sola, no es 100 % sensible para predecir los trastornos metabólicos en pacientes con SOP, por lo que se sugiere que la medición de la RI es importante para evaluar la condición metabólica de estas pacientes.

En vista de estos hallazgos se ha planteado que los principales trastornos metabólicos deben ser abordados en el estudio diagnóstico del SOP. En general se plantea que los fenotipos que cursan con exceso de andrógenos tienen mayor riesgo metabólico y cardiovascular (37).

Los síndromes de RI tipo A y tipo B cursan con severa RI asociada con hiperandrogenismo y alteraciones reproductivas. Hay RI secundaria a la reducción de varios receptores de insulina, o por presencia de autoanticuerpos contra el receptor de insulina. Además, la hiperinsulinemia y su asociación con hiperandrogenismo también están presentes en aproximadamente 5 % de las mujeres obesas (57,58). La causa de su hiperinsulinemia es secundaria a la regulación en baja del receptor de insulina, lo cual se normaliza con la restricción calórica (59,60). Por lo tanto, es razonable proponer que si se descubre el mecanismo detrás de la asociación de RI e hiperandrogenismo, es probable que dentro de esta interacción se pueda deducir la vía de la patogénesis

del SOP.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que aunque las mujeres delgadas con SOP presentan resistencia intrínseca a la insulina, el grado de RI no es comparable con sus pares de control obesos. Por tanto, la obesidad per se parece ser el factor de riesgo crítico para el desarrollo de la RI y se puede plantear la hipótesis de que la aparición de DM tipo 2 en las mujeres con SOP puede ser un epifenómeno debido al aumento de peso corporal, ya que la obesidad y el síndrome muchas veces coinciden (61). Es posible que los factores ambientales tales como el consumo de energía, el gasto energético o la calidad de la dieta, sobre todo la cantidad de productos finales de glicación avanzada (AGE), están involucrados de alguna manera en la patogénesis del SOP (62), pero la falta de una metodología rigurosa y observación directa controlada de la forma de vida de los pacientes deja este aspecto sin resolver.

La presencia de hiperandrogenismo en mujeres delgadas y obesas con SOP está fuertemente correlacionada con la hiperinsulinemia (63). La exacta relación entre la RI e hiperandrogenismo no se ha evidenciado. Es posible que el exceso de andrógenos favorezca la adiposidad abdominal desde edades tempranas, facilitando la RI (64). Una hipótesis sugiere que las características clínicas del síndrome se pueden desarrollar como consecuencia de hipersecreción de andrógenos genéticamente determinada, ya que el bajo peso al nacer y la exposición fetal a los andrógenos pueden contribuir al desarrollo del fenotipo de SOP (65). Además, el peso bajo al nacer se asocia particularmente con RI y obesidad en la edad adulta.

En el hígado la insulina disminuye la producción de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) (66) y aumenta la concentración de testosterona libre. Las mujeres con sobrepeso y obesas con SOP se caracterizan por reducción de la SHBG, sin embargo, esto parece ser predominantemente debido al exceso de grasa corporal en lugar de la asociación entre RI y el exceso de andrógenos (67). Una SHBG baja es un marcador subrogado de RI y del exceso de andrógenos que predice la susceptibilidad para desarrollar SM y diabetes gestacional en mujeres con SOP (68,69).

En pacientes con SOP la irregularidad del ciclo menstrual se ha correlacionado con la RI (70). Se ha reportado que la hiperinsulinemia en estas pacientes puede conllevar a menor tasa de implantación del embrión en el endometrio por deterioro de la acción

del receptor de la insulina (71,72). Además, la alta concentración de insulina en el líquido folicular podría conducir a disminución del porcentaje de embarazo en pacientes con SOP después de la fecundación *in vitro*.

En pacientes con SOP y obesidad, la RI puede ser la etiología común para el desarrollo de carcinoma endometrial (73). En la RI, las acciones mitogénicas de la insulina pueden jugar un rol directo en la carcinogénesis del endometrio y cómo la insulina promueve carcinogénesis a través de sus efectos metabólicos no se ha elucidado.

También se ha planteado asociación entre RI e hirsutismo idiopático. Una explicación posible puede ser el efecto de la insulina/IGF-1 en el crecimiento del folículo piloso. Se ha evidenciado que la insulina/IGF-1 estimula la proliferación de las células del folículo piloso (74). Otra explicación puede ser que la hiperinsulinemia y la RI promueven la expresión de enzimas esteroidogénicas en la unidad pilosebácea, lo cual puede regular la producción local de andrógenos a partir del colesterol o por conversión local de andrógenos débiles a andrógenos más potentes (14). La hiperinsulinemia estimula la conversión de testosterona a dihidrotestosterona al estimular la actividad de la enzima 5- α reductasa. En el estudio de Arduc A. y col. (14) se encontró que la RI ocurre en una alta frecuencia en pacientes delgadas con hirsutismo independientemente de si tienen SOP o hirsutismo idiopático. Estos autores recomiendan la evaluación de RI en pacientes con hirsutismo idiopático ya que puede contribuir a la fisiopatología del mismo además de estar estrechamente relacionada con enfermedades cardio-metabólicas.

EVALUACIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA - HIPERINSULINEMIA

Los síndromes de RI en realidad forman un amplio espectro clínico, que incluye la obesidad, intolerancia a la glucosa, DM2 y el SM, entre otros. Muchos de estos trastornos se asocian con varias afecciones endocrinas, metabólicas y genéticas. Estos síndromes también pueden estar asociados con enfermedades inmunológicas y pueden exhibir características fenotípicas distintas (7). La acantosis nigricans (AN) es una lesión cutánea caracterizada por la presencia de hiperqueratosis e hiperpigmentación (lesiones de color marrón-negro y engrosadas, que dan un aspecto verrugoso y superficie aterciopelada) por lo general en las superficies intertriginosas y cuello. En estas

mismas zonas se aprecian, a menudo, formaciones tipo fibromas blandos (acrocordones). Sin embargo, esta afección se diagnostica definitivamente por el examen histológico de la piel que muestra hiperqueratosis y papilomatosis, frecuentemente con hiperpigmentación (75). Es evidente en el examen clínico de la mayoría de las mujeres obesas con SOP y en controles obesas en el examen histológico. Muchas mujeres delgadas con SOP también muestran evidencia histológica de AN. Su gravedad se correlaciona directamente con el grado de RI. Las endocrinopatías son las principales causas de AN, y la obesidad es el trastorno más común, a menudo asociado con RI, hiperinsulinismo y diabetes mellitus. Otros trastornos endocrinos asociados con la AN son el SOP, síndrome de Cushing, enfermedades de la tiroides, hirsutismo, enfermedad de Addison, acromegalia, entre otros, algunos de los cuales se producen con la RI (76), por lo cual debe investigarse según la historia clínica la causa de la RI y realizar la evaluación según sea el caso.

Con el fin de evaluar la RI/hiperinsulinemia, se necesita entender la relación entre la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina a pesar de su complicada interacción. En general, la regulación de la secreción de insulina corresponde a la reducción en la sensibilidad a la insulina para pacientes sanos con tolerancia normal a la glucosa. Por tanto, la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina están inversamente relacionados entre sí y pueden ser vistos de forma hiperbólica. Estas dos variables aparecen constantemente en humanos con los mismos niveles de tolerancia a la glucosa, conocido como el índice de disposición (77). La evaluación del índice de disposición puede calcularse a partir de la medición de la sensibilidad a la insulina y la secreción de insulina por la técnica de clamp euglucémico hiperinsulinémico en combinación con la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa (77).

El “estándar de oro” para la evaluación de la resistencia metabólica a la insulina *in vivo* es la técnica del clamp euglucémico hiperinsulinémico (13,78). Esta técnica evalúa cuantitativamente la acción de la insulina en todo el organismo, la absorción de glucosa mediante la infusión de una dosis deseada de insulina y mantener la euglucemia utilizando una infusión de glucosa variable donde la tasa se ajusta en función de las determinaciones de glucemia y un principio de retroalimentación negativa. Sin embargo, es un procedimiento que requiere personal altamente entrenado y equipo especializado, por lo cual es muy costoso (13,78).

La sensibilidad a la insulina también se puede medir con precisión en pacientes sin diabetes mediante muestreo frecuente en la prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa (FSIGT) con el análisis de modelo mínimo (13). El modelo mínimo determina la sensibilidad a la insulina (índice de sensibilidad), que refleja acción de la insulina para estimular la captación de glucosa, así como para suprimir la producción de glucosa.

Debido a la complejidad y el costo del clamp y la FSIGT, se han utilizado métodos indirectos más simples para cuantificar la RI. Estas medidas incluyen (79-81):

1. El modelo homeostático (HOMA-IR) = [Insulina en ayunas (μ IU/mL) x Glucosa en ayunas]/ 22.5.
2. Relación Glucosa/Insulina en ayunas: Glucosa en ayunas (mg/dL)/Insulina en ayunas (mIU/L). Glucosa/Insulina en ayunas (mg/10⁻⁴ U) (80).
3. El índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKI)= 1/ [log insulina en ayunas (μ IU/mL) + log glucosa en ayunas (mg/dL)] (82).
4. El índice McAuley, que utiliza insulina en ayunas y triglicéridos provee una herramienta útil y sencilla para evaluar RI en estudios poblacionales, así como también en la práctica clínica. $Mffm/I = \exp[2,63 - 0,28\ln(\text{insulin}) - 0,31\ln(\text{TAG})]$ (83).
5. Insulina recíproca = 1/ Insulina en ayunas (μ IU/mL) (84).
6. Índice de Raynaud = 40/ Insulina en ayunas (μ IU/mL) (85).

Todos ellos se basan en los niveles de glucosa y de insulina en ayunas y esencialmente proporcionan información idéntica (86). La glucemia en ayunas refleja la producción endógena de glucosa, un índice de acción hepática más que de acción periférica de la insulina. Los niveles de insulina en ayunas no solo reflejan la sensibilidad a la insulina, sino también la secreción de insulina y su depuración (86). En consecuencia, los niveles de insulina en ayunas no proporcionan información precisa sobre la sensibilidad a la insulina en individuos con disfunción de células β . Sin embargo, la principal desventaja es que estos métodos no evalúan los sistemas de glucosa y de insulina estimulada. En esencia, proporcionan información solo acerca de lo que está ocurriendo con los mecanismos homeostáticos en el estado de ayuno, en gran medida reflejan el efecto de la insulina sobre la producción hepática de glucosa, no sobre la captación periférica de glucosa, que es el aspecto relativo a la acción de la RI más relevante (87). Por otra parte, la insulina presenta dos aspectos a tener en

cuenta, por un lado, posee una elevada variabilidad biológica (intraindividuo de 21,1 % e interindividuo de 58,3 %) (88) y por otro, su medición aún no se ha estandarizado (89,90). Estos, son dos aspectos que impactan directamente en la estimación de la RI mediante la utilización del índice HOMA-IR y otras fórmulas que han sido desarrolladas empleando el valor de insulina en sus cálculos (84).

A pesar de sus limitaciones, el HOMA-IR, ha sido reconocido como el método más sensible para estimar la sensibilidad a la insulina y riesgo de DM tipo 2. En estudios epidemiológicos el HOMA-IR es aceptado como el método estándar para determinar RI (91). Se han utilizado diferentes puntos de corte, HOMA-IR > 2,5 basada en el trabajo original (92) y HOMA-IR > 3,8 basado en una cohorte de mujeres blancas con SOP (93). En otras poblaciones de mujeres con SOP otros autores han reportado un HOMA-IR > 2 (94). En muchos estudios el punto de corte del HOMA-IR se basa en el percentil (80 o 90 de acuerdo a los estudios) de los valores de la población general (95).

Según Legro y col. (80) el índice de Glucosa/Insulina en ayunas (Punto de corte < 4,5) muestra alta especificidad y sensibilidad (84 % y 95 %, respectivamente) para el diagnóstico de RI en pacientes con SOP.

Otros métodos utilizados para evaluar RI incluyen la PTGO (Prueba de tolerancia a la glucosa oral) con determinación de glucosa y área bajo la curva con varias mediciones de insulina (96). También se han utilizado puntos de corte para insulina en ayunas y poscarga de glucosa para diagnóstico de RI con múltiples valores en la literatura según la población y métodos empleados (93,96).

La RI puede depender de diversos factores, como son el peso corporal, IMC, la raza y la edad, entre otros. Por tanto, existen grandes discrepancias en los resultados obtenidos en diferentes poblaciones, por lo que es necesario ajustar el valor de las normas de RI para los grupos de estudio de los pacientes. Frente a estas dificultades se ha tratado de identificar otros parámetros que pudieran ser de utilidad para evaluarla RI. La evaluación de la RI es un procedimiento complejo y requiere métodos que no están disponibles en la práctica clínica diaria, por ejemplo el cálculo del índice HOMA, requiere la determinación de insulina que no está disponible ni estandarizada en todos los servicios (97). En 2010, Guerrero y col. (98), demostraron que el producto de triglicéridos y glucosa en plasma, denominado índice triglicéridos y glucosa (T y G), podría ser una estimación útil

de RI. Dicho índice fue comparado con el clamp euglicémico hiperinsulinémico, demostrando tener buena sensibilidad y especificidad para la detección de RI y se ha evidenciado su asociación con aterosclerosis carotídea. El índice T y G fue calculado como el logaritmo natural (Ln) del producto de glucosa y TG plasmáticos, según la siguiente fórmula: $\text{Ln}(\text{TG} [\text{mg/dL}] \times \text{glucosa} [\text{mg/dL}]/2)$. En el estudio de Guerrero y col. (98), el valor del índice T y G de 8,8 fue el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad para discriminar SM, y como consecuencia RI, pero se requieren de otros estudios que validen este índice en otras poblaciones para establecer el punto de corte.

De tal forma, que no hay ninguna medida concreta de RI universalmente. Hasta el momento no hay una opinión clara de cuál de estos índices son los más útiles, y la mejor manera para indicar el porcentaje de pacientes con RI.

CUANDO EVALUAR RESISTENCIA A LA INSULINA

Actualmente no existe consenso para evaluar la RI en pacientes con SOP. La determinación de insulina plasmática y estimación de RI no son requeridos en la práctica clínica diaria (99). El porcentaje de RI depende del método aplicado. Es necesario encontrar un método simple más útil para medir RI. En vista de la asociación de RI con enfermedades metabólicas las guías actuales recomiendan el despistaje de alteraciones del metabolismo de glucosa mediante el uso de la PTOG: Glucosa en ayunas y 2 horas Pos-carga 75 g de glucosa oral.

Acorde con las guías recientes de la Sociedad de Exceso de Andrógenos-SOP se debe realizar PTGO en todas las mujeres con SOP independientemente de su índice de masa corporal (100). La PTGO debe repetirse cada dos años, o con mayor frecuencia si la paciente presenta otros factores de riesgo para diabetes, o cada año si los valores de glucosa obtenidos por PTOG indican intolerancia a la glucosa.

La Sociedad Americana de Endocrinología así como otras Sociedades Internacionales (Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, Sociedad Americana de Medicina Reproductiva) también recomienda el uso de PTOG para detectar alteraciones del metabolismo de la glucosa en adolescentes y mujeres adultas con SOP (101).

De acuerdo a las guías de la Asociación Americana de Diabetes (102), se debe realizar despistaje de diabetes o prediabetes en todas las pacientes adultas

de cualquier edad con sobrepeso u obesidad ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ o 23 kg/m^2 en americanas asiáticas) quienes tienen uno o más factores de riesgo para diabetes como son: sedentarismo, familiares de primer grado con diabetes, raza/etnia de alto riesgo (Ej: Latinas), mujeres con antecedentes de tener RN que pesaron $>4,5 \text{ kg}$ o quienes fueron diagnosticadas con DM gestacional, hipertensión arterial, colesterol HDL $< 35 \text{ mg/dL}$, hipertrigliceridemia $> 250 \text{ mg/dL}$, mujeres con SOP, $\text{HbA1c} \geq 5,7 \%$, intolerancia a la glucosa o glucosa alterada en ayunas en exámenes previos, antecedentes de enfermedad cardiovascular y otras condiciones asociadas con RI como por ejemplo obesidad severa y acantosis nigricans.

CONCLUSIONES

La obesidad se ha relacionado con alteración de factores proinflamatorios y antiinflamatorios, que junto a los ácidos grasos libres producto de la lipólisis, conllevan al desarrollo de la RI. El SOP es la alteración endocrina más frecuente durante la etapa reproductiva, así como la causa más frecuente de hiperandrogenismo y anovulación. La RI e hiperinsulinemia son frecuentes en pacientes con SOP, y se han asociado con hiperandrogenismo y anovulación.

El HOMA-IR, ha sido reconocido como el método más sensible para estimar la sensibilidad a la insulina y riesgo de DM tipo 2. En estudios epidemiológicos el HOMA-IR es aceptado como el método estándar para determinar RI. Sin embargo, actualmente no existe consenso para evaluar la RI, por lo que es necesario la elaboración de un método universal en el diagnóstico de la RI que pueda ser utilizado para investigar apropiadamente la epidemiología, los mecanismos fisiopatológicos, los resultados de las intervenciones terapéuticas, y el curso clínico de las pacientes con RI, tanto en estudios clínicos como en la práctica clínica diaria.

Correspondencia a: Liliana Fung, MD. E-mail: lilianafungv@gmail.com

REFERENCIAS

1. DeFronzo RA. The triumvirate: β -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988;37:667-687.

2. Bergman RN. Orchestration of glucose homeostasis: From a small acorn to the California oak. *Diabetes*. 2007;56:1489-1501.
3. Groop LC, Bonadonna RC, Simonson DC, Petrides AS, Shank M, DeFronzo RA. Effect of insulin on oxidative and nonoxidative pathways of free fatty acid metabolism in human obesity. *Am J Physiol*. 1992;263:E79-E84.
4. Bergman RN, Mittelman SD. Central role of the adipocyte in insulin resistance. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 1998;9:205-221.
5. Rebrin K, Steil GM, Getty L, Bergman RN. Free fatty acid as a link in the regulation of hepatic glucose output by peripheral insulin. *Diabetes*. 1995;44:1038-1045.
6. Rebrin K, Steil GM, Mittelman SD, Bergman RN. Causal linkage between insulin suppression of lipolysis and suppression of liver glucose output in dogs. *J Clin Invest*. 1996;98:741-749.
7. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on Mechanisms and Implications. *Endocr Rev*. 2012;33:981-1030.
8. Condes MF, Oliveira P. Mechanisms of insulin resistance in the amygdala: Influences on food intake. *Behav Brain Res*. 2015;282:209-217.
9. Czech MP. Structural and functional homologies in the receptors for insulin and the insulin-like growth factors. *Cell*. 1982;31:8-10.
10. Jung UJ, Choi MS. Obesity and its metabolic complications: The role of adipokines and the relationship between obesity, inflammation, insulin resistance, dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15:6184-6223.
11. Kahn CR. The molecular mechanism of insulin action. *Annu Rev Med*. 1985;36:429-451.
12. Vasques ACJ, Rosado LEFPL, Alfenas RCG, Geloneze B. Análise Crítica do Uso dos Índices do Homeostasis Model Assessment (HOMA) na Avaliação da Resistência à Insulina e Capacidade Funcional das Células β -Pancreáticas. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2008;52:32-39.
13. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocr Rev*. 1985;6:45-86.
14. Arduc A, Saricam O, Dogan BA, Tuna MM, Tutuncu YA, Isik S, et al. Should insulin resistance be screened in lean hirsute women? *Ginecol Endocrinol* 2015 [Epub ahead of print] (doi:10.3109/09513590.2014.994598).
15. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr Rev*. 2009;30:586-623.
16. Benito M. Tissue-specificity of insulin action and resistance. *Arch Physiol Biochem* 2011;117:96-104.
17. Poretsky L, Smith D, Seibel M. Specific insulin binding sites in human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984;59:809-811.
18. Poretsky L, Grigorescu F, Seibel M, Moses AC, Flier JS. Distribution and characterization of insulin and insulin-like growth factor I receptors in normal human ovary. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:728-734.
19. Nandi A, Chen Z, Patel R, Poretsky L. Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2014;43:123-147.
20. Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL, Kodama K, Retzlaff BM, Brunzell JD, et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53:2087-2094.
21. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *Am Heart J*. 2005;149(Suppl 1):33-45.
22. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet*. 2011;378:815-825.
23. Perdomo L, Mendoza C. Sobre peso y obesidad en Venezuela (prevalencia y factores condicionantes) Colección Lecciones Institucionales. Fondo Editorial Gente de Maíz. Instituto Nacional de Nutrición. Disponible en: www.inn.gob.ve/pdf/libros/sobrepeso.pdf p. 48-55.
24. Després JP. Abdominal obesity and cardiovascular disease: Is inflammation the missing link? *Can J Cardiol*. 2012;28:642-652.
25. Purnell JQ, Zinman B, Brunzell JD. The effect of excess weight gain with intensive diabetes mellitus treatment on cardiovascular disease risk factors and atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus: results from the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study (DCCT/EDIC) study. *Circulation*. 2013;127:180-187.
26. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and complication risk in type 1 diabetes: "Double diabetes" in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2007;30:707-712.
27. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev*. 1995;75(3):473-486.
28. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. *Circ Res*. 2008;102(4):401-414.
29. Lutsey PL, Steffen LM, Stevens J. Dietary intake and the development of the metabolic syndrome: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Circulation*. 2008;117(6):754-761.
30. Hermanns-Le T, Scheen A, Pierard GE. Acanthosis nigricans associated with insulin resistance: Pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5:199-203.
31. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ, et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance.

- J Clin Investig. 2003;112:1821-1830.
32. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Investig.* 2003;112:1796-1808.
 33. Ros M, Medina-Gómez G. Obesity, adipogenesis and insulin resistance. *Endocrinol y Nutr (English Edition)* 2011;58(7):360-369.
 34. Greenberg AS, McDaniel ML. Identifying the links between obesity, insulin resistance and beta-cell function: Potential role of adipocyte-derived cytokines in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Eur J Clin Invest.* 2002;32(Suppl 39):24-34.
 35. Catalano PM. Obesity, insulin resistance and pregnancy outcome. *Reproduction.* 2010;140:365-371.
 36. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet.* 2007;370:685-697.
 37. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al on behalf of the ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol.* 2014;171:1-29.
 38. Landay M, Huang A, Azziz R. Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. *Fertil Steril.* 2009;92:643-647.
 39. Ación P, Quereda F, Matallín P, Villarroya E, López-Fernández JA, Ación M, et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: A heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril.* 1999;72:32-40.
 40. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews.* 2013;14:95-109.
 41. Manneras-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, Jennische E, Oden A, Hilme G, et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: Enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2011;96:E304-E311.
 42. Villa J, Pratley R. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Curr Diab Rep.* 2011;11:179-184.
 43. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:141-154.
 44. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004;82:661-665.
 45. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril.* 2005;83:1454-1460.
 46. Moguetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Marc Kaufman J, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E628-E637.
 47. Saxena P, Prakash A, Nigam A. Efficacy of 2-hour post glucose insulin levels in predicting insulin resistance in polycystic ovarian syndrome with infertility. *J Hum Reprod Sci.* 2011;4:20-22.
 48. Teede HJ, Hutchison SK, Zoungas S. The management of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:273-279.
 49. Santana LF, De Sá MF, Ferriani RA, De Moura MD, Foss MC, Dos Reis RM. Effect of metformin on the clinical and metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2004;19:88-96.
 50. Nawrocka-Rutkowska J, Cieciewicz S, Marciniak A, Brodowska A, Wiśniewska B, Kotlega D, et al. Insulin resistance assessment in patients with polycystic ovary syndrome using different diagnostic criteria – Impact of metformin treatment. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(3):528-532.
 51. Legro RS. Phenotype and genotype in polycystic ovary syndrome. En: Kovacs G, Norman R, editores. *Polycystic ovary syndrome.* Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press; 2007.p.25-41.
 52. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010;16:347-363.
 53. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2002;77:1095-105.
 54. Ehmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care.* 1999;22:141-146.
 55. Pierpoint T, McKeigue DM, Isaacs AJ. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow up. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:581-586.
 56. Pesant MH, Baillargeon JP. Clinically useful predictors of conversion to abnormal glucose tolerance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;95:210-215.
 57. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, et al. Antibodies that impair insulin receptor binding in an unusual diabetic syndrome with severe insulin resistance. *Science.* 1975;190:63-65.
 58. Kahn CR, Flier JS, Bar RS. The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man.* *N Engl J Med.* 1976;294:739-745.
 59. Poretsky L, Bhargava G, Kalin MF, Wolf SA. Regulation of insulin receptors in the human ovary: In

- vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;67:774-778.
60. Poretsky L, Bhargava G, Saketos M, Dunaif A. Regulation of human ovarian insulin receptors in vivo. *Metabolism.* 1990;39:161-166.
 61. Pasquali R, Gambineri A. Glucose intolerance states in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:648-653.
 62. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E. Phenotypes and environmental factors: Their influence in PCOS. *Curr Pharm Des.* 2012;18:270-282.
 63. Dunaif A, Segal KR, Futterweil W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance independent of obesity in polycystic syndrome. *Diabetes.* 1989;38:1165-1174.
 64. Welt CK, Carmina E. Lifecycle of polycystic ovary syndrome (PCOS): from in utero to menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4629-38.
 65. Ezeh U, Yildiz BO, Azziz R. Referral bias in defining the phenotype and prevalence of obesity in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:E1088-E1096.
 66. Botwood N, Hamilton-Fairly D, Kiddy D. Sex hormone-binding globulin and female reproductive function. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1995;53:529-531.
 67. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2013;14:95-109.
 68. Moran LJ, Teede HJ, Noakes M, Clifton PM, Norman RJ, Wittert GA. Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2013;36:1004-1010.
 69. Veltman-Verhulst SM, van Haeften TW, Eijkemans MJ, de Valk HW, Fauser BC, Goverde AJ. Sex hormone-binding globulin concentrations before conception as a predictor for gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2010;25:3123-3128.
 70. Strowitzki T, Capp E, von Eye Corleta H. The degree of cycle irregularity correlates with the grade of endocrine and metabolic disorders in PCOS patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010;149:178-181.
 71. Jakubowicz DJ, Seppala M, Jakubowicz S, Rodriguez-Arms O, Rivas-Santiago A, Koistinen H, et al. Insulin reduction with metformin increases luteal phase serum glycodelin and insulin-like growth factor-binding protein 1 concentrations and enhances uterine vascularity and blood flow in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1126-1133.
 72. Fornes R, Ormazabal P, Rosas C, Gabler F, Vantman, D, Romero C, et al. Changes in the expression of insulin signaling pathway molecules in endometria from polycystic ovary syndrome women with or without hyperinsulinemia. *Mol Med.* 2010;16:129-136.
 73. Li X, Shao R. PCOS and obesity: Insulin resistance might be a common etiology for the development of type I endometrial carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2014;4(1):73-79.
 74. Su HY, Hickford JG, Bickerstaffe R, Palmer BR. Insulin-like growth factor I and hair growth. *Dermatol Online.* 1999;5:1.
 75. Beck-Nielsen H. General characteristics of the insulin resistance syndrome: Prevalence and heritability. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Drugs.* 1999;58(Suppl 1):7-10.
 76. Araújo LMB, Viveiros AMC, Lopes RC, Viana AC, Fukui RT. Acanthosis nigricans em mulheres obesas de uma população miscigenada: um marcador de distúrbios metabólicos. *An Bras Dermatol.* 2002;77:537-543.
 77. Færch K, Brøns C, Alibegovic AC, Vaag A. The disposition index: Adjustment for peripheral vs. hepatic insulin sensitivity? *J Physiol.* 2010;588.5:759-764.
 78. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-E223.
 79. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.
 80. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2694-2698.
 81. Hrebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87:144-147.
 82. Katz A, Nambi SS, Mather K. Quantitative insulin sensitivity check index: A simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2402-2410.
 83. McAuley KA, Williams SM, Mann JJ, Walker RJ, Ledwis-Barned NJ, Temple LA, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care.* 2001;24:460-464.
 84. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol.* 2011;11:158.
 85. Raynaud E, Perez-Martin A, Brun JF, Benhaddad AA, Mercier J. Revised concept for the estimation of insulin sensitivity from a single sample. *Diabetes Care.* 1999;22(6):1003-1004.
 86. Hücking K, Watanabe RM, Stefanovski D, Bergman RN. OGTT-derived measures of insulin sensitivity are confounded by factors other than insulin sensitivity itself. *Obesity (Silver Spring).* 2008;16:1938-1945.

RESISTENCIA A LA INSULINA EN LA MUJER

87. Patarrão RS, Lauth WL, Macedo MP. Assessment of methods and indexes of insulin sensitivity. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2014;09:65-73.
88. Westgard QC [portal en Internet], 2009 [actualizado 24 Mar 2014; citado 2 Abr 2014]. Desirable biological variation data-base specifications; [approx. 8 pp.]. Disponible en: <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>.
89. Staten MA, Stern MP, Miller WG, Steffes MW, Campbell SE, for the Insulin Standardization Workgroup. Insulin assay standardization leading to measures of insulin sensitivity and secretion for practical clinical care. *Diabetes Care.* 2010;33(1):205-206.
90. Chen Z, Caulfield MP, McPhaul MJ, Reitz RE, Taylor SW, Clarke NJ. Quantitative insulin analysis using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in a high-throughput clinical laboratory. *Clin Chem.* 2013;59(9):1349-1356.
91. Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med.* 2002;19:527-534.
92. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28:412-419.
93. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol.* 1993;137:959-965.
94. Wongwananuruk T, Rattanachaiyanont M, Leerasiri P, Indhavivadhana S, Techatraisak K, Angsuwathana S, et al. The usefulness of Homeostatic Measurement Assessment-Insulin Resistance (HOMA-IR) for detection of glucose intolerance in Thai women of reproductive age with polycystic ovary syndrome. *Int J Endocrinol.* 2012;57:1035-1041.
95. Gayoso P, Otero A, Rodríguez MX, Gude I F, García F, De Francisco A, et al. Insulin resistance (HOMA-IR) cut-off values and the metabolic syndrome in a general adult population: Effect of gender and age: EPIRCE cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders.* 2013;13:47:1-10.
96. Lunger F, Wildt L, Seeber B. Accurate screening for insulin resistance in PCOS using fasting insulin concentrations. *Ginecol Endocrinol.* 2013;29(6):541-544.
97. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27:1487-1495.
98. Guerrero F, Simental LE, Gonzalez M, Martinez E, Ramos MG, Hernandez SO, et al. The product of triglycerides and glucose, a simple measure of insulin sensitivity. Comparison with the euglycemic hyperinsulinemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3347-3351.
99. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, Alexandraki K, Spina G. Failure in mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;83:1273-1276.
100. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE. Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4546-4556.
101. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:4565-92.
102. Cefalu WT. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2015. *Diabetes Care.* 2015;38(Suppl 1):S9-S10.