

**DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN
MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Universidad De Nuestra Señora Del Rosario
Escuela De Medicina Y Ciencias De La Salud
Bogotá, Octubre de 2014

DIAGNÓSTICO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN MUJERES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Abel Merchán Jiménez

Ana María Fidalgo Zapata

Trabajo de grado para optar al título de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

ASESOR TEMÁTICO

Dra. Germán Barón

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Mariana Villaveces

Universidad De Nuestra Señora Del Rosario
Escuela De Medicina y Ciencias De La Salud
Bogotá Octubre de 2014

AUTORES

Abel Merchán Jiménez

Médico cirujano Universidad del Rosario
Estudiante Especialización en Ginecología y Obstetricia
Universidad del Rosario
Email medabel86@gmail.com

Ana María Fidalgo Zapata

Médico cirujano Universidad del Rosario
Estudiante Especialización en Ginecología y Obstetricia
Universidad del Rosario
Email amfz15@hotmail.com

*Dedico a la memoria de mi madre que ha sido mi motor y mi mayor fuente de
inspiración, a mi padre y mi esposo quienes han sido un apoyo incondicional*

Ana María

*Dedico este trabajo a Nohora Cristina Jiménez; mamá, gracias por apoyarme, por
estar conmigo, por enseñarme a salir adelante y sobre todo por ser la persona que día
a día me acompañó y me motivó para alcanzar este gran logro. Te amo.*

Abel

Agradecimientos

Queremos agradecer a todas las personas que hicieron parte de este vertiginoso viaje, a todos los que nos enseñaron a enfrentar nuestros temores, a aquellos que nos tomaron de la mano en los momentos de mayor incertidumbre y nos mostraron que lo más importante son nuestros pacientes.

Gracias a nuestros compañeros residentes, a la dra. Mariana Villaveces y al Dr. Germán Barón por su apoyo incondicional en la redacción y elaboración de este trabajo.

“La Universidad del Rosario, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Tabla de contenido

	pág
1. Introducción	14
2. Planteamiento del problema	16
3. Justificación	18
4. Marco teórico	19
4.1 Epidemiología	19
4.2 Definición	20
4.3 Diagnóstico	21
4.3.1 Criterios de Rotterdam	21
4.3.2 Estudios imagenológicos	22
4.3.3 Fenotipo PCOS	22
4.3.4 Diagnóstico paraclínico de resistencia a insulina	25
4.4 Fisiopatología de síndrome ovario poliquísticos	30
4.4.1 Consideraciones genéticas	32
4.5 Características clínicas	32
4.5.1 Hiperandrogenismo	32
4.5.2 Problemas reproductivos	33
4.6 Complicaciones metabólicas	34
4.7 Tratamiento	35
4.7.1 Intervenciones en estilo de vida	36
4.7.2 Terapia farmacológica	36
4.8 Estado del arte	37
5. Objetivos	40
5.1 Objetivo General	40
5.2 Objetivos específicos	40
6. Metodología	41

6.1	Tipo y diseño del estudio	41
6.2	Estrategia PICOT	42
6.2.1	Tipo de participantes	42
6.2.2	Tipo de exposición	42
6.3	Población de referencia y muestreo	42
6.4	Diagrama del protocolo	43
6.5	Fuentes de información y recolección de datos	43
6.5.1	Estrategia de búsqueda para identificación de estudios	43
6.5.2	Bases de datos	44
6.5.3	Identificación de los estudios	45
6.6	Criterios de selección	45
6.7	Desenlaces a evaluar (Variables)	46
6.8	Control de errores y evaluación de estudios incluidos	47
6.9	Plan de análisis	47
6.10	Extracción de los datos	48
7.	Consideraciones éticas	49
8..	Aspectos administrativos	50
8.1	Cronograma	50
8.2	Presupuesto	51
8.3	Organigrama	52
9.	Resultados	53
10	Discusión	61
11.	Conclusiones y recomendaciones	64
12.	Bibliografía	67
13.	Anexos	70

Lista de tablas

	pág.
Tabla 1 <i>Criterios diagnósticos para síndrome ovario poliquístico</i>	20
Tabla 2 <i>Estrategia PICOT</i>	42
Tabla 3 <i>Tabla de evidencia Escuela Oxford</i>	48
Tabla 4 <i>Cronograma</i>	50
Tabla 5 <i>Causas de exclusión de artículos</i>	54
Tabla 6 <i>Relación de artículos por base de datos</i>	54
Tabla 7 <i>Relación por tipo de artículos y su evidencia</i>	54
Tabla 8 <i>Tipos de métodos diagnósticos</i>	55

Lista de figuras

	pág.
Figura 1 <i>Prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en diferentes estudios</i>	19
Figura 2 <i>Características clínicas del síndrome de ovario poliquístico</i>	35
Figura 3 <i>Esquema de tratamiento para PCOS</i>	37
Figura 4 <i>Diagrama de filtros</i>	53

Lista de siglas

CIGMA	Continuous infusion of glucose with model assessment (de sus siglas en ingles)
DM	Diabetes mellitus
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HOMA-IR	Homeostasis Model Assesment for Insulin Resistance (<i>de sus siglas en ingles</i>)
FISGT	Prueba de tolerancia a glicemia intravenosa frecuente simple (de sus siglas en ingles)
FSH	Hormona folículo estimulante
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LH	Hormona luteinizante
ACO	Anticonceptivos orales
PCOS	Síndrome de ovario poliquístico (de sus siglas en ingles)
SHBG	Globulina de unión a las hormonas esteroideas

Introducción: Diferentes métodos para el diagnóstico de resistencia de insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico han sido propuestos mostrando resultados variables y no se conoce el mejor método para su diagnóstico. Por tanto se pretendió evaluar el mejor método diagnóstico para esta entidad según la evidencia en la literatura.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de literatura incluyendo artículos de los últimos cinco años, en las principales bases de datos y se clasificaron por evidencia.

Resultados Se encontraron un total de 49 artículos relacionados con el tema. Existen múltiples paraclínicos que varían entre mediciones hormonales, variaciones de glicemia, insulina e índices complejos con resultados altos en pruebas diagnósticas y significancia estadística. El índice HOMA IR presenta los mejores resultados para el diagnóstico de resistencia a insulina en pacientes con PCOS con sensibilidad de 95% y especificidad de 84%.

Discusión Actualmente existen múltiples estudios para evaluar la resistencia a insulina como el clamp euglicémico-hiperinsulinémico que se mantiene como patrón de oro, pero el índice HOMA IR, QUICKY y el índice de secreción de insulina se imponen como los mejores métodos para el diagnóstico de esta patología, tanto en mujeres obesas como no obesas. El SHBG se presenta como una muy buena opción en mujeres obesas. Es necesario determinar el verdadero papel de los valores de testosterona como nuevas tendencias en el diagnóstico

Palabras clave: Resistencia a insulina, PCOS, método diagnóstico

Introduction: Different methods for the diagnosis of insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome have been proposed showing variable results but the best method for diagnosis is not known. Therefore we intended to assess the best diagnostic method for this entity based in the best evidence in the literature.

Methods: A systematic literature review was performed including articles during the last five years , found in the main database and classified by the Oxford evidence scale.

Results A total of 49 items related were found related to multiple paraclinical methods. There are ranging from hormonal measurements , changes in glucose and insulin measurements and complex indexes without defining what is the best one .

Discussion There are many studies to evaluate the insulin resistance in patients with PCOS, such as the euglycemic-hyperinsulinemic clamp which remains the gold standard , but HOMA IR , QUICKY index and insulin secretion rate are imposed as the best methods for the diagnosis of this disease, both in obese and non -obese women . THE SHBG is proposed as an excellent option for diagnosis in obese women. It is necessary to determine the true role of testosterone levels as new trends in the diagnosis

Keywords: Insulin resistance , PCOS, diagnostic method

1.Introducción

La resistencia a la insulina definida como una disminución de la respuesta de la glucosa a una determinada cantidad de insulina es un estado que representa un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus, enfermedad coronaria e hipertensión arterial a largo plazo¹, por lo tanto su identificación es de gran importancia para lograr así una intervención prematura que permita disminuir el riesgo de padecer dichas enfermedades¹. La insulina es una hormona que facilita la homeostasis de la glucosa en el organismo humano a través del estímulo activo que ejerce sobre los tejidos blanco; adipocitos, musculo cardiaco y esquelético y suprimiendo la producción de glucosa por parte de los hepatocitos^{2,3}. La intolerancia a la glucosa es uno de los principales problemas clínicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico y puede variar entre 23 – 35%⁴⁻⁵. La prevalencia de intolerancia oral a los carbohidratos reportada por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición II (*National Health and Nutrition Survey II* de sus siglas en inglés NHANES II) es tres veces mayor en los grupos de pacientes PCOS y sobrepeso versus los grupos con PCOS pero con índice de masa corporal normal⁴.

Su evaluación a lo largo de los años se ha realizado a través de diferentes modelos matemáticos complejos cuya especificidad y sensibilidad han sido muy cuestionadas, lo cual ha obligado a los investigadores a descubrir métodos más exactos que permitan un cálculo más sencillo de esta entidad.

Existen diferentes métodos para el diagnóstico de la resistencia a la insulina dentro de los cuales se destacan la insulinemia basal mediante el clamp euglucémico hiperinsulinémico, el minimal model¹⁹, el HOMA²⁰ (*Homeostasis model assessment*, de sus siglas en ingles), el cociente glucosa/insulina plasmático basal, la prueba de tolerancia endovenosa a insulina (*itt*), el índice de secreción insulínica “*air*” (“*acute insulin response*” de sus siglas en ingles), por último, el modelo homeostático con datos dinámicos (*cigma*: “continuous infusion of glucose with model assessment”).

Por otro lado, en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, se observa por lo general un estado de hiperinsulinemia que altera la producción de diferentes proteínas

por parte de las células hepáticas; por tanto la detección de proteínas de origen hepático en sangre es uno de los últimos conceptos para su diagnóstico. Los estados de hiperinsulinemia disminuyen la producción de SHBG, un glucopéptido plasmático producido en el hígado y que funciona como una proteína de transporte de andrógenos y estrógenos, regulando también el metabolismo del beta-estradiol y testosterona⁶. Uno de los primeros estudios fue realizado por Jayagopal y colaboradores en el 2003 el cual demostró que la SHBG podría ser un marcador biológico para evaluar la resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de PCOS y en tratamiento con sensibilizadores a la insulina⁷, pero su muestra fue pequeña y por lo tanto sus resultados poco reproducibles.

2. Planteamiento del Problema

El diagnóstico de la resistencia a la insulina como se ha nombrado previamente se puede realizar a través de diferentes exámenes, que van desde el diagnóstico clínico hasta los modelos matemáticos más complejos. Se sabe que el estándar de oro para el diagnóstico de la resistencia a la insulina es el clamp euglicémico-hiperglicémico y que el FSIGT tiene una muy buena correlación (r^2 0.89) con el clamp, lo que lo hace también un buen modelo para valorar los estados de hiperinsulinemia en las pacientes con PCOS. Sin embargo no existen modelos estandarizados para la aplicación de estos, y debido a la complejidad y el costo de los mismos, se han evaluado otros marcadores o modelos que funcionen como subrogados, siendo menos complejos y costosos como el modelo homeostático con datos basales (HOMA-IR), el ratio insulina-glucosa y el índice cuantitativo de insulina (ITT).

En general los estudios llevados a cabo acerca de la evaluación de la resistencia a la insulina en mujeres con ovario poliquístico son limitados. El porcentaje de mujeres con ovario poliquístico que tienen resistencia a la insulina varía entre el 30-70% y se sabe que el riesgo de desarrollar el síndrome metabólico, es mayor cuando hay resistencia a la insulina (OR 3.00, 95% CI 1.24–6.78)⁸.

En las pacientes con ovario poliquístico, el 16% presentan intolerancia a la glucosa por año, y de este grupo el 2% desarrollará la diabetes mellitus tipo 2⁸. Las mujeres con PCOS tiene una alta prevalencia de obesidad, y las mujeres con obesidad en el cuadrante superior en comparación con las pacientes con obesidad en el cuadrante inferior presentan un aumento en la frecuencia de hiperandrogenismo. Los andrógenos aumentan la cantidad de grasa visceral y de masa muscular total; teniendo en cuenta que este tejido es uno de los principales blancos de la insulina para mediar el consumo de glucosa decimos que hay una mayor predisposición para desarrollar resistencia a la insulina. Hacia mediados de los noventa se demostró que la disposición de glucosa mediada por insulina (IMGD) por medio del clamp

euglicémico, se disminuye de manera sustancial en aproximadamente un 35 - 40% en mujeres con PCOS comparado con mujeres con IMC normales control.

Los múltiples intentos para cuantificar la prevalencia de resistencia a la insulina en mujeres con PCOS han sido limitados por los métodos utilizados para determinar la sensibilidad a la insulina. Las tasas de prevalencia de resistencia a la insulina han sido reportadas de 44 hasta un 70%, utilizando marcadores subrogados que carecen de sensibilidad y especificidad, y aunque la determinación de resistencia a la insulina se realice con el clamp euglicémico está claro que hay una gran parte de esta población que tiene índices de sensibilidad normales. Por lo tanto podemos concluir que los defectos en la acción de la insulina en pacientes con PCOS es una característica definitoria del síndrome, motivo por el cual es necesario entender que hay diferentes fenotipos en la población tal y como se determinó en la reunión de Rotterdam.

En los últimos años, la evidencia científica actual acerca del diagnóstico de la resistencia a la insulina apunta a la utilidad de diferentes métodos diagnósticos, entre ellos, la SHBG como un marcador de resistencia a la insulina en las mujeres con PCOS. Los estudios realizados han incluido muestras poblacionales muy pequeñas y han sido realizadas únicamente en el continente europeo⁷.

Debido a la importancia que tiene la identificación de este estado metabólico es necesario documentar la mejor opción de diagnóstico en nuestro medio, con el fin de realizar una pronta intervención y así disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus⁹ a mediano o largo plazo.

Pregunta de investigación

Cuál es el mejor método diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con ovario poliquístico, según la evidencia basada en la literatura?

3. Justificación

Un diagnóstico oportuno y confiable de resistencia a insulina permite la tamización e identificación de pacientes con resistencia a la insulina con el fin de disminuir el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

Con la ejecución de este estudio se espera identificar cuál es la mejor herramienta diagnóstica para resistencia a la insulina, además si la SHBG es un marcador de la resistencia a la insulina en pacientes con PCOS, para realizar una pronta identificación e intervención terapéutica de aquellas pacientes que puedan estar en riesgo de desarrollar las diferentes patologías asociadas a la resistencia a la insulina.

Sabemos hoy en día que la resistencia a la insulina juega un papel muy importante en las paciente con PCOS, y todas las patologías que se pueden desencadenar, es por esto que este estudio puede aportar información muy valiosa acerca de cuáles el mejor método diagnóstico para escoger en estas paciente, la escogencia entre los diferentes índices y la detección de proteínas plasmáticas

4. Marco teórico

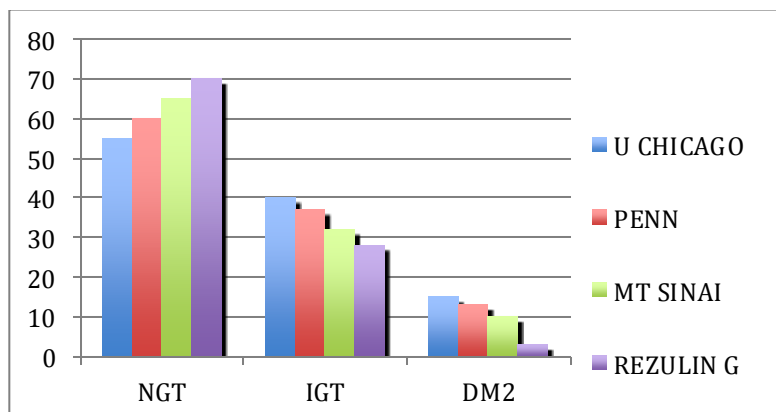
4.1 Epidemiología

El síndrome de Ovario Poliquístico (PCOS) o síndrome hiperandrogénico fue descrito por primera vez en 1935 por Irvin F. Stein y Michael L. Leventhal Ginecólogos graduados por el Rush Medical College de Chicago¹⁰. Ambos describieron un grupo de siete pacientes con amenorrea, hirsutismo y ovarios grandes y poliquísticos, las cuales tras una resección en cuña bilateral de los ovarios recuperaron la menstruación regular y dos de ellas quedaron embarazadas. En reconocimiento a estos dos investigadores la enfermedad fue denominada el síndrome de Stein y Leventhal¹⁰.

Se considera que el PCOS es la endocrinopatía más común en mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia a nivel mundial del 5-8%; afecta del 4-6% de mujeres entre los 18 y 45 años; y al 35-40% de las pacientes con problemas de esterilidad¹¹. En Colombia según la revista colombiana de Obstetricia y Ginecología para el 2005; existe una prevalencia del 5-7%⁵.

Desde mediados de la década de los ochenta se ha identificado la intolerancia a la glucosa como uno de los principales problemas clínicos en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Se ha establecido por medio de grandes estudios de corte transversal en diversas poblaciones que la prevalencia de Intolerancia oral a los carbohidratos y diabetes mellitus tipo 2 en pacientes con PCOS es del 23-35% y del 4 al 10% respectivamente.⁴⁻⁵(Ver figura 1)

Figura 1. Prevalencia de intolerancia a la glucosa en diferentes estudios



Tomada de: Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome Revisited: An Update on mechanisms and Implications. Evanthia Diamanti-Kandarakis and Andrea Dunaif Medical School, University of Athens (E.D.-K.), Athens GR 14578, Greece; and Northwestern University Feinberg School of Medicine (A.D.), Chicago.

La prevalencia de intolerancia oral a los carbohidratos reportada por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición II (*National Health and Nutrition Survey II -NHANES II-* de sus siglas en inglés) es tres veces mayor cuando se compara los grupos de pacientes con PCOS y sobrepeso versus los grupos con PCOS pero con índice de masa corporal normal⁴.

4.2 Definición

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS), es una anovulación persistente con una variedad de causas y manifestaciones clínicas que ahora incluyen la resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo y la presencia de ovarios poliquísticos¹¹.

Para su diagnóstico se han empleado diferentes criterios, descritos a continuación. (Ver tabla 1) La resistencia a la insulina, es una disminución de la respuesta de la glucosa a una cantidad determinada de insulina¹⁰.

Tabla 1. Criterios diagnósticos para síndrome de ovario poliquístico

NIH 1990 (2)	Rotterdam (ESHRE/ASRM) 2003 (3)	Sociedad de Exceso de Andrógenos 2009	Rotterdam (ESHRE/ASRM) 2012 Adolescentes (9)
Oligomenorrea (<10 menstruaciones) o oligoanovulación	Oligomenorrea (<10 menstruaciones) o oligoanovulación	Hiperandrogenism o clínico Hiperandrogenism o bioquímico (testosterona total/testosterona libre o DHEAS) y uno de los siguientes:	Oligomenorrea o amenorrea por 2 años después de la menarquia (amenorrea primaria después de los 16 años)
Hiperandrogenism o clínico	Hiperandrogenism o clínico	Oligomenorrea (<10 menstruaciones) o oligoanovulación	Hiperandrogenismo clínico
Hiperandrogenism o bioquímico	Hiperandrogenism o bioquímico	Ovarios poliquístico por	Hiperandrogenismobioquímico (testosterona

(testosterona total/testosterona libre o DHEAS	(testosterona total/testosterona libre o DHEAS Ovarios poliquístico por ecografía transvaginal presencia de 12 o más folículos en cada ovario de 2-9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico aumentado (mayor 10 ml)	ecografía Transvaginal presencia de 12 o más folículos en cada ovario de 2-9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico aumentado (mayor 10 ml)	total/testosterona libre o DHEAS) Criterio ecográfico definido como un volumen ovárico > a cm ³ en un ovario
Requiere 2 de 2	Requiere 2 de 3	Requiere hiperandrogenismo	Requiere 3 de 3

Tomado de: European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine; NIH/NICH, National Institutes of Health/National Institute of Child Health and Human Disease.2012

4.3 Diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico

4.3.1 Criterios de Rotterdam

Después de una reunión de la Sociedad Europea de Embriología Humana y la Sociedad Americana De Reproducción en Rotterdam en el 2003¹¹, se llegó a la conclusión de los siguientes criterios para realizar el diagnóstico de ovario poliquístico. Se debe cumplir dos de los tres criterios y se deben haber descartado otras causas de irregularidad menstrual e hiperandrogenismo. Estas causas se pueden excluir mediante una historia clínica detallada, un examen físico completo, así como los respectivos exámenes de laboratorio.

Dentro del diagnóstico diferencial están los tumores secretores de andrógenos, los cuales se descartan por medio de la medición de testosterona libre o total cuando se encuentra por niveles superiores a 200 ng/dl; además está el síndrome de Cushing en paciente con ciclos menstruales irregulares, hirsutismo, y exceso de cortisol, al igual que la hiperplasia adrenal congénita que se descarta por medio de la medición de 17-hidroprogesterona, especialmente en pacientes con historia familiar, y judíos Ashkenazi¹².

Otra patología relativamente común causante de oligomenorrea es la hiperprolactinemia

la cual se puede acompañar de galactorrea; esta se descarta solicitando una prolactina; y por último en el perfil de monitoreo diagnóstico diferencial, se debe evaluar pruebas de función tiroidea en la evaluación inicial de toda paciente con oligomenorrea¹³.

4.3.2 Estudio imagenológico

En el *consenso de Rotterdam*, se decidió que dentro de los criterios era importante tener en cuenta el diagnóstico imagenológico, el cual se establece por la “presencia de 12 o más folículos en cada ovario de 2-9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico aumentado (mayor 10 ml)¹²”. Sin embargo, se sabe que tan solo entre 8 y el 25% de las mujeres normales, presentan signos ecográficos de ovarios poliquísticos; por lo tanto no se debe utilizar la ecografía como método diagnóstico¹³.

Las recomendaciones técnicas para realizar el diagnóstico son idealmente, que la ecografía se realice entre el día 3 a 5 del ciclo menstrual en mujeres con ciclos menstruales regulares, y preferiblemente en mujeres que no consuman anticonceptivos orales; ya que el 14% de las mujeres consumidoras de ACOS tienen ovarios poliquísticos¹². También se debe saber que ni la distribución folicular ni el aumento en la ecogenicidad estromal se deben tener en cuenta en la interpretación. Además la ecografía debe ser repetida en el siguiente ciclo si se evidencia un folículo dominante mayor de 10 mm¹³.

4.3.3 Fenotipo PCOS

Debido a la heterogeneidad clínica del síndrome de ovario poliquístico, la definición de Rotterdam, decidió organizar en diversos fenotipos el PCOS, de acuerdo a las características clínicas¹²:

- Síndrome de ovario poliquístico severo

Esta entidad es la más prevalente, afecta al 61% pacientes; se caracteriza por ciclos menstruales irregulares, alteraciones ecográficas de ovarios poliquísticos, hiperandrogenismo e hiperinsulinismo.

- Hiperandrogenismo y anovulación crónica

Es el menos frecuente, con una prevalencia del 7%; las pacientes cursan con ovarios ecográficamente normales, ciclos irregulares, hiperinsulinismo y concentraciones elevadas de andrógenos.

- PCOS ovulatorio

Tiene una prevalencia del 16%. En la mayoría de los casos las mujeres tienen periodos menstruales regulares, con ovarios ecográficamente poliquísticos, y concentraciones elevadas tanto de andrógenos como de insulina.

- PCOS leve

Afecta 16% de las pacientes con PCOS; se presenta como concentraciones normales de insulina, ciclos irregulares, hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos.

4.3.4 Diagnóstico paraclínico de síndrome de resistencia a insulina

- Existen diferentes métodos para el diagnóstico de la resistencia a la insulina dentro de los cuales se destaca la insulinemia basal. El desarrollo de los ensayos bioquímicos para la determinación de insulina en plasma, hizo posible analizar en qué medida la insulinemia, por sí misma o como parte de algunos índices que la utilizan en su cálculo, se correlaciona con las estimaciones de resistencia a la insulina por métodos más complejos, como el clamp^(14,15). Lógicamente a medida que aumenta la resistencia a la insulina, la célula beta responde con un aumento compensador de la secreción de ésta y su determinación basal tiene una gran ventaja: su sencillez, dado que basta una extracción en ayunas¹⁶. Este aspecto hace que haya sido el método más ampliamente utilizado para el estudio de la insulinoresistencia en estudios epidemiológicos hasta la actualidad. Su correlación con índices más complejos es, en general, buena, tanto con el clamp^(14,15) como con el Minimal Model⁽¹⁷⁾ o el HOMA⁽¹⁸⁾. Sus inconvenientes son también claros. Existe un considerable solapamiento entre los resultados de individuos normales e insulinoresistentes⁽¹⁶⁾, por lo que es un método poco útil en muestras pequeñas. Además, el ensayo bioquímico de determinación de la insulina no está estandarizado internacionalmente, por lo que los resultados de los diferentes laboratorios no son comparables, en parte debido a la capacidad de los diferentes ensayos para discernir entre insulina y proinsulina⁽¹⁶⁾.
- Otro método utilizado es el cociente glucosa/insulina plasmático basal. Desde el desarrollo de la técnica para medir la insulinemia se ha estudiado el cociente entre glucemia e insulinemia como una medida de sensibilidad a la insulina. La razón es que a mayor insulinemia para mantener una misma glicemia basal, menor es la

sensibilidad a la insulina (el cociente desciende) y por tanto, mayor la resistencia a esta⁽¹⁹⁾. Ha sido utilizado en diversos estudios⁽¹⁷⁾ y algunos resultados iniciales indicaban una buena correlación con resultados de clamp o “Minimal Model”^(17,19). Sin embargo, es un método que ha recibido numerosas críticas, ya que suma diversos inconvenientes a los propios de la determinación de insulinemia ya comentados. La principal argumentación en contra, es que fisiopatológicamente a medida que aumenta la resistencia a la insulina también aumenta la glicemia basal (aunque se mantenga dentro de límites normales en las primeras fases); y, por tanto, el incremento, tanto del numerador, como del denominador deja sin efecto los cambios^(20,21). A ello se suma que en estudios más recientes sus resultados muestran una correlación escasa o no significativa con los del clamp^(21,22). Por tanto, es un método hoy poco utilizado y los índices que se han ido desarrollando a partir de la glicemia e insulinemia se basan matemáticamente más en el producto que en el cociente de estas en el cual el índice HOMA es un buen ejemplo.

- Existe otro modelo llamado el Modelo homeostático con datos basales (*HOMA: Homeostasis model assessment* de sus siglas en ingles). Fue desarrollado por el grupo de Turner en la primera mitad de los años 80⁽¹⁸⁾. Su base metodológica es un modelo matemático desarrollado a partir de datos conocidos en humanos en cuanto a la relación de interdependencia entre la glicemia y la insulinemia (homeostasis). Este modelo se basa en que cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a expensas de tener una glicemia basal elevada y viceversa, cuando existe resistencia a la insulina, la glucemia basal tiende a mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensadora⁽²³⁾. Un complejo desarrollo matemático lleva al aspecto metodológico más importante de esta técnica: una determinada combinación de insulinoresistencia y defecto secretor de insulina se corresponde con una combinación única de glicemia e insulinemia; con lo que a partir de una muestra simultánea para glucosa e insulina plasmáticas se pueden estimar la resistencia a la insulina (HOMA-R) y la capacidad secretora del individuo⁽²³⁾.

Como es obvio, su gran sencillez (una extracción basal) es su ventaja más importante. Además, para calcular el índice de resistencia se pueden utilizar fórmulas relativamente sencillas derivadas de la original más compleja (p. ej. insulinemia (mU/mL) x glicemia (mmol/L) / 22,5)⁽²⁴⁾. Sus resultados guardan una buena

correlación con el clamp, tanto en pacientes normotolerantes, como en diabéticos tipo 2 de edades y grados de obesidad diferentes^(18,21,22,23,24,25,26). Además, ha demostrado capacidad predictiva en cuanto al desarrollo futuro de intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2 en estudios prospectivos^(27,28). Todo ello hace que sea un buen método para estudios epidemiológicos amplios.

Como inconveniente, se encontró que es un método menos reproducible que otros más complejos, pues su variación intraindividual alcanza niveles del 30% debido a la pulsatilidad de la secreción de insulina y a la influencia del estrés o el ejercicio sobre la misma. Con respecto a esto, aproximaciones determinando la media de tres muestras en 15 minutos no han mejorado mucho los resultados⁽¹⁸⁾. Otro punto en contra es que refleja fundamentalmente la resistencia a nivel hepático que es la que predomina en ayunas y no la muscular⁽²¹⁾. Esto es perfectamente compatible con tener una buena correlación con la insulinoresistencia global determinada por el clamp, ya que habitualmente la resistencia hepática forma una importante parte del total; sin embargo, este aspecto se debe tener en cuenta, dado que la fisiopatología de la intolerancia a la glucosa y la diabetes tipo 2 es heterogénea y el grado de participación de la resistencia hepática a la insulina no es el mismo en todos los individuos y situaciones. Por último, los resultados entre los diferentes centros no son comparables por no estar estandarizado el ensayo de la insulina⁽²⁴⁾.

- Los métodos basados en estímulos endovenosos tal como el clamp euglicémico – hiperinsulinémico, fue descrito por primera vez por Deffronzo y colaboradores. Esta técnica está considerada como el «estándar de oro» del estudio de la insulinoresistencia⁽²⁹⁾. Por tanto, la validación de los métodos surgidos posteriormente para la evaluación de la resistencia insulínica debe pasar necesariamente por la comparación de sus resultados con los obtenidos por el clamp. El método consiste en la infusión endovenosa de insulina para mantener una insulinemia permanentemente elevada por encima de la correspondiente al período de ayuno; simultáneamente se van realizando determinaciones de glucemia cada 2-5 minutos para infundir glucosa a un ritmo tal que permita mantener una glucemia alrededor de 5 mmol/l de forma estable. El ritmo de infusión de glucosa necesario será proporcional a la sensibilidad a la insulina, y por tanto, inversamente proporcional a la insulinoresistencia; el resultado se expresa como mg/kg/min o bien en forma de coeficiente, siendo el valor 1 el resultado del clamp promedio en el grupo

de edad de menos de 35 años y con 90-110% del peso ideal.

Sus ventajas son múltiples; entre ellas, mide la acción de la insulina sin que puedan interferir factores de confusión derivados de la secreción endógena de insulina o de niveles variables de glucemia, su grado de reproducibilidad es el más alto de todas las técnicas disponibles, situándose su coeficiente de variación intraindividual entre el 5 y el 15% según los autores⁽²⁹⁾. Además permite, con un grado mayor de complejidad de la técnica, incorporar trazadores radiactivos como la glucosa tritiada para diferenciar entre los dos grandes componentes de la resistencia a la insulina: la captación muscular de glucosa y la generación de la misma por la neoglucogénesis hepática⁽⁶⁾.

A pesar de ser la técnica más precisa y reproducible, no está exenta de inconvenientes⁽³⁰⁾. La situación que se reproduce es fija en cuanto a la relación entre glucemia e insulinemia, y por tanto nada fisiológica, ya que en realidad son parámetros dependientes entre sí pero en constante cambio en el organismo. Además su complejidad técnica hace que esté al alcance de pocos laboratorios y que no sea factible su uso en grandes muestras de población. Por último, y aunque parezca sorprendente, su uso no está estandarizado con lo que cada laboratorio utiliza su propia variante; estos rasgos diferenciales suelen afectar a la dosis de insulina utilizada (la más habitual es 1 mu/kg/min, pero existen otras, como por ejemplo 50 mu/min/70kg⁽¹⁴⁾), al grado de tecnificación para el cálculo e infusión de glucosa requerida (desde manual hasta utilizando complejos sistemas computarizados), y al período de tiempo escogido para calcular la media de infusión de glucosa necesaria (variando entre los últimos 40 y 100 minutos, aunque lo que parece más fiable son los últimos 60 minutos).

- El clamp hiperglucémico es otro método muy confiable para el diagnóstico, actualmente considerado como estándar de oro. Aunque la principal virtud de este método es el estudio de la respuesta secretora de insulina, estimulada por la infusión endovenosa de glucosa necesaria para mantener una glicemia de alrededor de 10 mmol/l, puede ser utilizado también para la estimación de la resistencia a la insulina. Esta se calcula dividiendo la insulinemia media durante un período de tiempo en el clamp por la tasa de infusión de glucosa del mismo período⁽¹⁴⁾. De esta forma, si con una misma insulinemia la tasa de infusión de glucosa necesaria es mayor, el cociente descende, reflejando una menor insulinoresistencia.

- El minimal model fue desarrollado por Bergman⁽³¹⁾ en un intento por encontrar una forma más simple que el clamp de estudio de la resistencia y secreción insulínicas, los dos grandes componentes responsables de la tolerancia a la glucosa. La base metodológica es una prueba de tolerancia endovenosa a la glucosa, y consiste en una infusión en bolo de una dosis suprafisiológica de glucosa (0,3 g/kg); a partir de ese momento se realizan extracciones seriadas durante 3 horas, hasta el minuto 30 cada 1-2 minutos, después cada 10-20 minutos, en total unas 30 extracciones, para determinación de glucemia e insulinemia. El proceso en conjunto se denomina con frecuencia con las siglas FSIVGTT, Prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa frecuente simplificada, (de sus siglas en inglés *frequently simple intravenous glucose tolerance test*)⁽¹³⁾. Los datos obtenidos son procesados por un programa informático, diseñado a partir de estudios experimentales y clínicos⁽⁹⁾, que calcula el índice de sensibilidad a la insulina, a partir de las relaciones dinámicas entre las curvas de desaparición plasmática de la glucosa y de concentración de insulina⁽⁹⁾.
- Existe otro método, el índice de secreción insulínica “respuesta aguda a insulina –air- (de sus siglas en inglés *acute insulin response*). El modelo parte de tres supuestos básicos para el cálculo⁽⁹⁾: a) la glucosa inhibe su propia producción y aumenta su utilización en función de su nivel plasmático (concepto de efectividad de la glucosa o “glucose effectiveness”), b) la insulina ejerce un efecto sinérgico sobre el efecto de la propia glucosa, y c) el efecto hipoglucemiante de la insulina depende de su concentración no plasmática, sino del espacio intersticial, por lo que el tiempo necesario para el paso transcápilar de la insulina es determinante en el modelo.

En general, sus resultados ofrecen una buena correlación con los del clamp, llegando en algunos estudios a ser el coeficiente de correlación de r^2 0,89, y ha sido un método muy utilizado en diferentes poblaciones^(2,3,5). Sin embargo, también tiene inconvenientes: el más importante es que su precisión y validez decae mucho a medida que desciende la capacidad secretora de insulina del individuo, por lo que es poco útil en personas diabéticas^(32,33). El motivo es que este tipo de pacientes tiene disminuida la secreción inicial de insulina, importante componente del modelo matemático. Aunque en un intento por salvar este obstáculo se han definido variantes añadiendo tolbutamida o insulina exógena durante el test, este aspecto sigue siendo el más serio inconveniente

del método⁽¹⁶⁾. Otra posible fuente de error es la excesiva simplicidad del modelo. Se ha reportado que la distribución monocompartimental de la glucosa no se correspondería con la realidad, ajustándose a ésta mucho más un modelo bicompartimental⁽³⁴⁾. Además sigue siendo un procedimiento complejo que exige extracciones y procesamiento computarizado, aunque no tanto como el clamp.

- El modelo homeostático con datos dinámicos “Infusión continua de glucosa con evaluación modelo –*cigma*– (de sus siglas en inglés “*continuous infusion of glucose with model assessment*”) fue desarrollado por los mismos autores que el índice HOMA y sustentándolo por medio del mismo modelo matemático⁽¹⁴⁾. Esta técnica es un análisis de la relación entre glucemia e insulinemia, pero a diferencia del índice HOMA, consiste en la infusión de 5 mg/kg/minuto de glucosa durante 60 minutos.

En la descripción original se tomaban muestras para glicemia e insulinemia en cada uno de los trece últimos minutos de la prueba, aunque los mismos autores anticipaban que con tres muestras finales a los minutos 50, 55 y 60, se obtenían los mismos resultados ganando en simplicidad⁽¹⁴⁾. Con la media de los resultados para glicemia e insulinemia se aplica el modelo matemático ya comentado.

En un estudio reciente en mujeres con síndrome de ovario poliquístico incluso se sugiere que una única muestra al final sería suficiente⁽³⁵⁾ aunque la validez de esta aproximación no está comprobada en otros estudios. Los autores que lo desarrollaron argumentan que se trata de un modelo más fisiológico de estudio que los otros dinámicos existentes: por un lado, la dosis de glucosa es más fisiológica que la utilizada, por ejemplo en el “minimal model”, y por otro, la insulinemia resultante es endógena, y por tanto es transportada inicialmente por la circulación portal hacia el hígado, a diferencia del clamp en que la insulina se aporta por vía periférica⁽¹⁴⁾.

Sus resultados guardan una buena correlación con el clamp euglucémico tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, con un coeficiente alrededor de r^2 0,85⁽¹⁴⁾ y se ha aplicado a poblaciones diversas^(35,36,37).

Al compararlo con el HOMA, que es un índice más simple, la diferencia fundamental es la precisión, ya que el coeficiente de variación intraindividual es de alrededor del 20%⁽¹⁴⁾. En algunos estudios publicados su precisión es incluso semejante a la del “minimal model” a pesar de la mayor complejidad y elaboración de este último⁽³⁸⁾.

Sus inconvenientes son también variados: en primer lugar, el modelo matemático parte de varias premisas que no son completamente ciertas, la más importante de las cuales es que los componentes hepático y muscular de la insulinoresistencia son iguales en proporción⁽¹⁴⁾. Además, algunos autores han descrito que su correlación con el clamp no es tan buena como la obtenida por los autores de la técnica; por último, aunque no es tan complejo como el clamp o el “minimal model”, requiere una hora de infusión de glucosa y varias extracciones.

- El test de tolerancia a la insulina –itt- (de sus siglas en inglés “*insulin tolerance test*”) consiste en la infusión endovenosa de una dosis de insulina (habitualmente 0,1 u/kg) para medir a partir de entonces el descenso de la glucemia obteniendo una constante denominada *kitt* (constante de descenso de la glicemia)⁽⁶⁾; a mayor descenso de la glicemia, menor es la resistencia a la insulina. Aunque sus resultados guardan correlación con los del clamp, es un método poco utilizado en comparación con otros. Los motivos son, en primer lugar, que el individuo tiene un mayor riesgo de presentar hipoglicemia⁽⁶⁾, a pesar de que recientemente se ha descrito que puede ser reducido utilizando una dosis menor de insulina; y en segundo lugar, que parece ser un método que menos preciso y reproducible que otros más utilizados, como el modelo homeostático (HOMA o el cigma) o el “minimal model”.
- Por otro lado, en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico, se observa por lo general un estado de hiperinsulinemia que altera la producción de diferentes proteínas por parte de las células hepáticas; por tanto la detección de proteínas de origen hepático en sangre es uno de los últimos conceptos para su diagnóstico. Los estados de hiperinsulinemia disminuyen la producción de SHBG, un glucopéptido plásmico producido en el hígado y que funciona como una proteína de transporte de andrógenos y estrógenos, regulando también el metabolismo del beta-estradiol y testosterona⁽⁶⁾. Uno de los primeros estudios fue realizado por Jayagopal y colaboradores en el 2003 el cual demostró que la SHBG podría ser un marcador biológico para evaluar la resistencia a la insulina en pacientes con diagnóstico de PCOS y en tratamiento con sensibilizadores a la insulina⁽⁷⁾.

4.4 Fisiopatología de síndrome ovario poliquístico

Durante muchos años se creyó que la causa de los síntomas era consecuencia de un engrosamiento de la túnica albugínea del estroma ovárico que impedía la maduración normal de los folículos ováricos y por lo tanto la ovulación, procesos que llevaban a la formación de múltiples quistes en ambos ovarios ⁽⁷⁾. Con el pasar de los años y el advenimiento de nuevas técnicas se descubrió que el PCOS es una patología resultado de un trastorno funcional y no de un defecto central o local específico; y surge cuando persiste una situación de anovulación durante un tiempo suficiente⁽⁷⁾.

El PCOS se describió inicialmente como una fluctuación anormal de los niveles hormonales durante el ciclo ovárico que llevaba a una producción diaria aumentada de esteroides sexuales; con mayores concentraciones séricas de testosterona, androstenediona, dehidroepiandrosterona (DHA), 17-hidroxiprogesterona (17-OHP) provenientes casi exclusivamente del ovario; y también sulfato de dehidroepiandrosterona (DHAS), de las glándulas suprarrenal que generaban una anovulación persistente ^(8,14).

En 1988 Berga y col. describieron que la alteración en la secreción pulsátil de hormona luteinizante (LH) estaba directamente relacionada con un aumento en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) consecuencia de una disminución en el tono opioide hipotalámico⁽¹⁶⁾, y más adelante en 1998 Hayes y col respaldaron esta hipótesis utilizando agonistas y antagonistas de la GnRH en pacientes con diagnóstico de PCOS⁽³⁹⁾. Hacia el año 2001 la fisiopatología de la enfermedad estaba muy bien comprendida sabiéndose que el PCOS era una enfermedad consecuencia de una alteración en la secreción pulsátil de GnRH que altera la frecuencia y sobretodo la amplitud de los pulsos de LH lo que a su vez estimula la producción de andrógenos por las células de la teca foliculares⁽⁴⁰⁾.

Estos andrógenos se transforman en los tejidos periféricos aumentando la concentración de testosterona y estrona lo que produce varias alteraciones: la primera es un bloqueo por retroalimentación negativa de la FSH, la segunda es una alteración en la maduración y atresia de los folículos, la tercera es una inhibición de la producción de la SHBG por parte del hígado que a su vez favorece el aumento de las concentraciones de testosterona y estrógenos unidos a la albúmina creando así un círculo vicioso que se perpetua con el tiempo produciendo un estado de hiperandrogenismo y una resistencia a

la insulina e hiperinsulinismo⁽¹⁾ Las consecuencias clínicas de esta estimulación persistente de estrógenos son cáncer endometrial y de mama⁽⁴⁰⁾

Se ha propuesto otra hipótesis que podría explicar la alteración en la esteroidogénesis en los ovarios y en las glándulas suprarrenales que se presenta en el síndrome de ovario poliquístico y consistente en la hiperactividad anormal de la enzima P450c17⁽¹⁹⁾; la cual se puede presentar como un trastorno genético hereditario o secundaria a la situación disfuncional anovulatoria. El análisis genético de pacientes con PCOS, no detectó variaciones de secuencia en las regiones del gen del P₄₅₀C17⁽³¹⁾.

La insulina estimula la actividad del citocromo P₄₅₀c17 en los ovarios y las glándulas suprarrenales lo que conlleva a un aumento en la producción de andrógenos. De acuerdo con la teoría de la fosforilación de los residuos de serina^(12,31), la misma fosforilación de la serina es la responsable de la hiperactividad adrenal y las alteraciones en la transducción de señales en el receptor de la insulina lo que causa el estado de resistencia a la insulina^(9,15,17).

Las alteraciones histológicas clásicas que se presentan en esta patología van desde ovarios aumentados de tamaños, con una capsula lisa perlada hasta la hipertecosis, término que hace referencia a quistes foliculares rodeados de células tecaes hiperplásicas luteinizadas⁽³¹⁾. Sin embargo es importante mencionar que todas los cambios histológicos se pueden presentar en ovarios de tamaño normal ya que el aumento del volumen ovárico se presenta como resultado de una etapa de anovulación persistente. ⁽³¹⁾

Los mecanismo que explican la hiperinsulinemia en las pacientes con PCOS, van desde problemas funcionales en el receptor de la insulina, ya sea por disminución en el número de receptores, reducción de la unión de la insulina o incluso falla postreceptor⁽¹⁰⁾.

Se sabe que la resistencia periférica a la insulina en este grupo de pacientes, obedece a una reducción en la autofosforilación de tirosina en el receptor de la insulina; y un cambio de serina por tirosina; esto conlleva a no solo una reducción en la transmisión de señales sino también en una modificación en la respuesta.; como por ejemplo la disminución en el transporte de glucosa, lo que a largo plazo se manifestará como hiperinsulinemia⁽¹⁰⁾. La fosforilación de serina en la cadena beta del receptor de insulina, produce un aumento en la actividad de la P450c17 liasa; lo que aumentara la producción de andrógenos no solo a nivel suprarrenal sino también a nivel ovárico⁽¹⁰⁾.

4.4.1 Consideraciones genéticas

Diversos estudios en mujeres con síndrome de ovario poliquístico entre hermanas demuestran un elevado nivel de andrógenos, indicando una alteración en esteroideogénesis heredada genéticamente⁽⁹⁾; se han estudiado muchos genes que puedan explicar una relación entre la hiperinsulinemia y el hiperandrogenismo como el gen que codifica P₄₅₀SCC (CYP11), el gen de la insulina y gen del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF); sin embargo se considera que no es un solo gen; sino que son múltiples los genes los que contribuyen a su fisiopatología. Estudios en ovejas y monos Rhesus demostraron que los fetos expuestos *in útero* a alteraciones endocrinas como el PCOS, podrían desarrollar fenotipos como el PCOS⁽⁹⁾.

4.5 Características clínicas

El síndrome de ovario poliquístico, es una condición crónica que se presenta con una amplia variedad de signos y características clínicas⁽¹⁸⁾; que incluyen desde problemas psicológicos como depresión, ansiedad, alteración en la calidad de vida; pasando por problemas reproductivos, como alteraciones del ciclo menstrual, infertilidad, complicaciones obstétricas hasta alteraciones metabólicas, como resistencia a la insulina, síndrome metabólico, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular⁽¹⁸⁾.

4.5.1 Hiperandrogenismo

Es una de las manifestaciones clínicas más frecuente y relevante en el diagnóstico del síndrome de ovario poliquístico; se caracteriza clínicamente por hirsutismo, que se define como el crecimiento del pelo en mujeres con patrón androgénico; es la característica clínica más común de los síntomas, se presenta en el 60% de las mujeres; se puede evaluar por la clasificación de Ferriman-Gallwey; también se presenta con acné, que afecta a un tercio de los pacientes, y alopecia androgénica; que no es tan frecuente, y generalmente se asocia a una predisposición familiar⁽¹⁸⁾.

Otras características clínicas de hiperandrogenismo incluyen virilización, donde se presenta clitoromegalia; y con la cual es importante hacer un diagnóstico diferencial como tumores ováricos secretores de andrógenos o adrenales.

Bioquímicamente; se debe tener en cuenta el grupo étnico; ya que la población de ascendencia caucásica, tiene generalmente niveles más elevados de andrógenos. Se debe

medir testosterona libre (T), globulina de unión a las hormonas esteroideas (SHBG); también se debe calcular la fracción libre de andrógenos (T/SHBGX100). Sin embargo en un 20-40% de los pacientes con PCOS, el hiperandrogenismo no se detecta bioquímicamente; debido a la falta de precisión y reproducibilidad de los ensayos, los cuales están diseñados para niveles de andrógenos más altos.; por lo tanto se necesita que desarrollen métodos de medición más precisos para determinar con exactitud hiperandrogenismo bioquímico⁽¹⁸⁾.

La medición de otros andrógenos como la androstenediona y la DHEAS; en la mayoría de los casos se encuentra elevado en pacientes con PCOS; sin embargo su medición tiene poco valor en la parte clínica y no se recomienda de forma rutinaria en pacientes con PCOS⁽¹⁸⁾.

Se ha evidenciado también que el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina se asocian a acantosis. La acantosis nigricans es una hiperpigmentación gris-marrón de la piel aterciopelada; el cual es un marcador muy importante de resistencia a la insulina; pero es importante tener en cuenta que su presencia no es un marcador absoluto de hiperinsulinemia e hiperandrogenismo. Se sabe hoy en día que la patogénesis del desarrollo de acantosis nigricans no es claro; sin embargo lo que se conoce es la actuación de los factores de crecimiento insulinoide (IGFBP) y similar a la insulina⁽¹⁸⁾.

4.5.2 Problemas reproductivos

La disfunción ovárica, que se presenta en el 70-80% de las pacientes con PCOS⁽²²⁾; se caracteriza por la presencia de oligomenorrea; que se define episodios de sangrado irregulares, que ocurren a intervalos mayores de 35 días o al menos ocho periodos menstruales por año; y por amenorrea; que es la ausencia de menstruaciones por más de tres meses sin evidencia de embarazo. Se sabe que en el 80-90% de los casos de oligomenorreas es secundaria a PCOS; solo el 40% de las pacientes con amenorrea pueden ser diagnosticadas con PCOS; ya que la disfunción hipotalámica es la causa más común⁽²²⁾.

El síndrome de ovario poliquístico es la principal causa de infertilidad anovulatoria; el 60% de las pacientes con PCOS son infértiles; que se asocia a alteraciones en el peso en el 90% de los casos; lo que se conoce actualmente es que la obesidad aumenta el riesgo de abortos, y es un factor limitante en los tratamientos de infertilidad⁽²²⁾.

4.6 Complicaciones metabólicas

La resistencia a la insulina, ocurre en el 50-80% de los pacientes con PCOS, los mecanismos que explican este fenómeno son multifactoriales⁽⁴¹⁾; se han descrito alteraciones en el metabolismo de la insulina, como disminución en la secreción, y en la depuración hepática; así como anomalías en la señalización del receptor de insulina; todas estas cosas conllevan a hiperinsulinemia que se asocia con efectos en el metabolismo de los lípidos, la síntesis de proteínas y la producción de andrógenos⁽⁴¹⁾. En las pacientes con PCOS, la presentación de resistencia a la insulina, depende también en gran parte a la capacidad del páncreas de compensar resistencia periférica a la insulina; inicialmente existe una adecuada compensación y las pacientes solo debutan con hiperinsulinemia; sin embargo algunas pacientes desarrollan una insuficiencia pancreática por que las células β no logran adaptarse a tal situación; provocando al principio intolerancia a la glucosa, y luego diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁽⁴¹⁾. La tasa de conversión de intolerancia a la glucosa a DM2; se demostró en un estudio de cohorte australiano, que demostró una alta tasa de conversión del 8.7% por año, en mujeres con PCOS, durante 6.2 años; además un metanálisis reciente, reportó que estas pacientes, independientemente de tener obesidad, tiene un riesgo elevado de presentar diabetes gestacional: OR 2.94 (IC 95%; 1.45 – 3.56)⁽⁴¹⁾.

En un estudio publicado en el 2010; se evidencia que las mujeres con PCOS, tiene un riesgo de 31.3% de presentar intolerancia a la glucosa; y del 7.5% de presentar DM2 comparado con 14% y el 0% respectivamente; en mujeres de la misma edad y el mismo peso sin PCOS. Por lo tanto según la Federación Internacional de Diabetes el síndrome de ovario poliquístico es un factor de riesgo no modificable de DM tipo 2 y diabetes gestacional⁽⁴¹⁾.

La evidencia actual muestra una asociación no clara entre enfermedad cardiovascular y síndrome de ovario poliquístico; sin embargo en este grupo de pacientes hay un mayor riesgo hiperandrogenemia, aumento en las concentraciones de triglicéridos y disminución de los valores de HDL⁽²⁰⁾; que son marcadores inflamatorios que favorecen estados protrombóticos; y aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular. Además como es bien sabido la hiperinsulinemia causa hipertensión que aumenta el riesgo de enfermedad coronaria a largo plazo en los pacientes con SOP. Igualmente la hiperinsulinemia y el síndrome de ovario poliquístico se asocian a una mayor

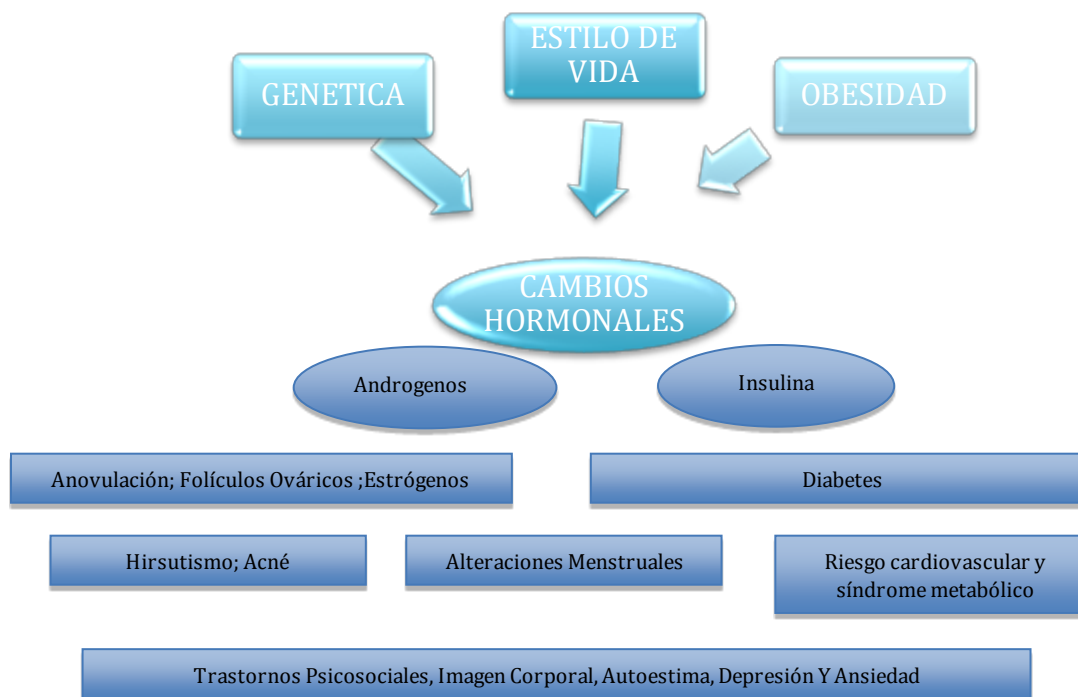
producción del factor inhibidor del activador del plasminógeno tipo I; que provoca una alteración de la fibrinólisis y lleva a un mayor riesgo de enfermedad coronaria, por inducir vasculopatía⁽²⁰⁾.

Se sabe hoy en día que las mujeres con PCOS, desarrollan tempranamente marcadores de aterosclerosis; como lo son disfunción endotelial, alteraciones en la velocidad de la onda pulso, aumento del espesor de la pared de la capa íntima vascular, y la presencia de placas en las carótidas; así como aumento en la calcificación de las arterias coronarias; que aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular⁽²⁰⁾; sin embargo se necesitan más estudios a largo plazo para relacionar el PCOS con el riesgo de enfermedad coronaria⁽²⁰⁾.

4.7 Tratamiento

El objetivo principal del tratamiento incluye la educación a la paciente sobre el diagnóstico de la enfermedad, la explicación de las complicaciones a largo plazo así como las intervenciones que se deben realizar para prevenirlas para minimizar el impacto de la enfermedad ⁽²¹⁾.

Figura 2. Esquema de las características clínicas del síndrome de ovario poliquístico



Tomadode ;Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. Traducido por autores. 2010

Las metas más importantes, que se deben proponer a nuestros pacientes, es la de apoyar las modificaciones en los estilos de vida, para disminuir el IMC, reducir la producción de andrógenos circulantes y con esto sus concentraciones séricas, proteger el endometrio, disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular e inducir la ovulación en las pacientes con deseo de paridad⁽²¹⁾.

4.7.1 Intervenciones en el estilo de vida

Son el pilar en el tratamiento del PCOS; entre las modificaciones que se deben realizar sigue siendo la pérdida de peso; una disminución del 5-10% del IMC, tiene un impacto positivo en los resultados psicológicos, en problemas reproductivos y las complicaciones metabólicas; pero principalmente mejora la resistencia a la insulina^(21,23).

La evidencia actual recomienda que todas estas pacientes se deben someter a una estrategias nutricionales, siempre y cuando sean seguras, nutricionalmente adecuada y sostenibles por la paciente a largo plazo. Se debe además iniciar una rutina de ejercicio de mínimo 30 min/ día basado en las características de cada paciente ^(21,23).

4.7.2 Terapia farmacológica

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales (ACOs) han sido usados ampliamente para tratar los desórdenes del ciclo menstrual, proteger el endometrio y tratar el hiperandrogenismo dado por el acné y el hirsutismo en mujeres con síndrome de ovario poliquístico; después de muchos años de su uso, aún hay muchas dudas sobre las implicaciones en el metabolismo de los carbohidratos y el sistema cardiovascular en las mujeres con PCOS. En la población general; el riesgo de tromboembolismo venoso va en aumento; pero para la aparición de eventos trombóticos arteriales, se requiere de un factor de riesgo adicional concomitante con el uso de los ACOs⁽²⁴⁾.

En cuanto al metabolismo de los carbohidratos y los lípidos no hay estudios que muestren una relación directa o un aumento en la aparición de intolerancia a los carbohidratos o conversión a DM2; lo que si se ha visto es alteración en los niveles sanguíneos de glucosa e insulina en estas pacientes ⁽²⁴⁾.

Otros estudios recientes han concluido que no hay un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad de mujeres premenopáusicas con ACOs.

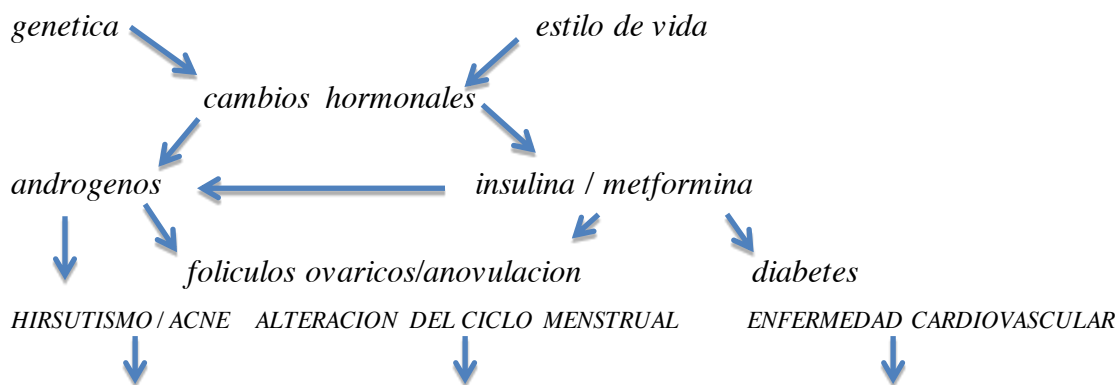
Entre los mecanismos principales de acción de los ACOs; está en aumentar la producción de proteínas hepáticas, entre las más importantes tenemos la SHBG; de esta forma reduce los niveles de andrógenos libres; este efecto se consigue con ACOs combinados, no la preparación que contiene solo progestinas o estrógenos.

Los anticonceptivos orales también reducen la producción ovárica de andrógenos, pueden incrementar la resistencia a la insulina, disminuir las concentraciones de testosterona y con esto mejorando el hirsutismo⁽²⁴⁾.

Metformina

El uso de metformina se ha visto que regulariza los ciclos menstruales, mejora la ovulación y disminuye el nivel de andrógenos circulantes, al igual que favorece la pérdida de peso y disminuye a largo plazo la aparición de complicaciones⁽²⁵⁾. Se sabe que la metformina es una biguanida, que se usó ampliamente como hipoglucémico oral en el manejo de la DM2; su mecanismo de acción es inhibir la producción de glucosa hepática y aumentar la sensibilidad de la insulina a los tejidos periféricos^(25,26).

Figura 3. Esquema de tratamiento para PCOS



ESTILOS DE VIDA / ANTICONCEPTIVOS ORALES / ANTIANDROGENICOS / CLOMIFENO

Tomado de ; Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. Traducido por autores 2010

La metformina tiene un papel importante en inducir la ovulación en pacientes con PCOS, porque disminuye los niveles de insulina y reduce la producción ovárica de andrógenos; en algunos estudios se ha visto que la metformina sola muestra un beneficio en inducir la ovulación, principalmente en mujeres resistentes al citrato de clomifeno; sin embargo la evidencia es limitada en mejorar la tasas de embarazo. Por lo

tanto se considera que la metformina no es tan efectiva como el citrato de clomifeno que es la primera línea para inducir la ovulación en mujeres con PCOS⁽²⁶⁾.

También se ha visto que reduce los niveles circulantes de algunos marcadores de aterosclerosis e inflamación; esto favorece en disminuir a largo plazo el riesgo de DM2 y enfermedad cardiovascular en mujeres con PCOS⁽²⁶⁾.

En mujeres que quedan en estado de embarazo con PCOS, la metformina reduce el riesgo de diabetes gestacional y de otras complicaciones como trastorno hipertensivos; sin embargo aunque la metformina es categoría B durante el embarazo⁽²⁵⁾, la seguridad todavía no ha sido completamente establecida; por lo tanto su uso de rutina no se recomienda durante el embarazo en mujeres con PCOS para prevenir complicaciones, es recomendable suspenderla tan pronto como se tenga una prueba de embarazo positiva en mujeres con PCOS⁽²⁶⁾.

4.8 Estado del arte

En la actualidad, el síndrome de ovario poliquístico es el desorden endocrinológico más frecuente en la edad reproductiva a nivel mundial⁽⁸⁾. Estas mujeres tiene un alto riesgo de desarrollar síndrome metabólico a una temprana edad; secundario a la obesidad y la resistencia a la insulina, y se puede observar hasta en el 30-60% de las pacientes, el cual a su vez aumenta el riesgo de diabetes mellitus tipo 2⁽⁸⁾

Estudios recientes, han estudiado el papel de muchas hormonas del tejido adiposo, involucradas en la patogénesis del PCOS⁽²⁸⁾; como por ejemplo la adiponectina, que se relaciona negativamente con el grado de adiposidad en personas sanas, y tiene efectos anti-inflamatorios, antiaterogénicos, antidiabéticos y efectos sensibilizadores a la insulina⁽²⁸⁾. Además en muchos estudios se ha mostrado que la acción de la insulina y concentraciones séricas de adiponectina están disminuidas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico⁽²⁸⁾.

Sin embargo se debe tener en cuenta que los niveles bajos de esta hormona también se puede atribuir a la obesidad que presentan frecuentemente en esta patología, los estudios demuestran que la baja adiposidad en este grupo de pacientes se relaciona con resistencia a la insulina⁽²⁸⁾. Aunque faltan muchos estudios, que muestren el papel de la adiponectina en mujeres delgadas con PCOS, no se sabe a ciencia cierta si estas pacientes los niveles determinen resistencia a la insulina⁽²⁸⁾.

Por otra parte, estudios han demostrado que la citoquinas, podrían ser responsables de

las alteración metabólicas asociados con la resistencia a la insulina⁽³²⁾; es por estos que algunos marcadores como la proteína C reactiva han sido una de las más estudiadas en pacientes con síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2⁽³²⁾. Una de las teorías que explican el papel de las citoquinas inflamatorias, en esta patología, es que estas sustancias estimulan la producción hepática de proteínas de fase aguda, son principalmente secretadas por el tejido adiposo; y puede llevar a resistencia a la insulina⁽³²⁾, por fosforilación y degradación del receptor de insulina.

Aún no está claro la asociación entre estos marcadores inflamatorios y el síndrome de ovario poliquístico, algunos estudios han mostrado asociación entre la vía del complemento, PCR; la resistencia a la insulina y el síndrome de ovario poliquístico ⁽³²⁾.

La globulina de unión a las hormonas esteroideas es el principal transportador sérico de la testosterona, a la cual se une con una gran afinidad; la insulina sérica es uno de los principales moduladores de las concentraciones séricas de SHBG, se ha demostrado que esta hormona inhibe la producción del transportador. En experimentos in-vivo, la insulina disminuye los niveles séricos de la SHBG, mientras que In-vitro la insulina disminuye la producción de SHBG por los hepatocitos. Por lo tanto se ha inferido que altas concentraciones de insulina resultaría en un aumento en los niveles de andrógenos libres dado la disminución en los niveles séricos de la SHBG en mujeres con PCOS. Es por este motivo que la SHBG ha sido propuesta como un marcador subrogado de la resistencia a la insulina en mujeres con PCOS, por eso su estudio ha captado el interés de muchos investigadores. En el reporte de diferentes estudios como el publicado por Dahan et al en 2006 se reporta que hay coeficientes de correlación estadísticamente significativos entre la resistencia a la insulina y los niveles de SHBG en mujeres con PCOS, pero cuando se compara con los índices HOMA IR y QUICKI la correlación es baja y no permite establecer una relación fuerte entre la resistencia a la insulina y los niveles séricos. Jayayopal y colaboradores, reportó con la variabilidad interindividual que hay un resultado bajo, y que en pacientes con PCOS la SHBG podría ser un marcador integral para identificar aquellas pacientes en riesgo y que por lo tanto serían objeto de tratamiento con sensibilizadores de la insulina.

5 Objetivos

5.7 Objetivo General

Evaluar la evidencia científica disponible relacionada con el diagnóstico de la resistencia a la insulina en mujeres con ovario poliquístico mediante una revisión sistemática de literatura

5.2 Objetivos específicos

- Encontrar evidencia relacionada con diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes con ovario poliquístico, especialmente enfocada a las diferentes pruebas diagnósticas
- Establecer cuál es la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnósticos de resistencia a la insulina en pacientes con ovario poliquístico mediante una búsqueda de artículos
- Identificar la evidencia relacionada con nuevos marcadores biológicos de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico
- Analizar los resultados derivados de los artículos incluidos dentro de la revisión sistemática.
- Analizar los resultados acerca de qué prueba diagnóstica es más sensible y específica para el diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

6 Metodología

6.1 Tipo y diseño de estudio

El presente estudio se configura como una revisión sistemática de la literatura. La naturaleza de este proceso de revisión se refiere al diseño de un estudio secundario a través de estudios primarios que son analizados de forma cuidadosa utilizando una metodología científica previamente establecida.

Se realizó una revisión sistemática de literatura por medio de una búsqueda exhaustiva centrada en estudios de tipo pruebas diagnósticas, transversales o estudios con corte analítico, en base de datos relacionados con el diagnóstico de resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Se incluyeron solo aquellos estudios que fueron relevantes en cuanto a sus resultados, evaluando su calidad por medio de la escala de evidencia de Oxford y sintetizando sus resultados mediante una metodología científica por dos autores por separado. Las diferencias se resolvieron por consenso.

Las Bases de datos fueron Pubmed/Medline, Embase, Tripdatabase, LILACS, Scielo, la Biblioteca Cochrane, al igual que se realizó una búsqueda manual y electrónica de la literatura gris, también en formato de bola de nieve.

Los términos MesH utilizados en cada una de las bases de datos fueron (*"insulinresistance"[MeSHTerms] OR ("insulin"[AllFields] AND "resistance"[AllFields]) OR "insulin resistance"[AllFields]) AND pcos [AllFields]) AND ("2009/01/01"[PDat] : "2013/12/31"[PDat])*) durante un periodo de cinco años

El presente estudio establece como criterios de inclusión artículos científicos en lengua portuguesa, inglesa o española con recorte temporal de enero de 2009 a diciembre de 2013.

Previo al análisis de la evidencia se clasificaron los estudios seleccionados durante la revisión según los niveles de evidencia y se trazó un análisis exhaustivo de los datos obtenidos en cada uno de los estudios seleccionados. Teniendo en cuenta como

principal objetivo analizar detalladamente los diferentes métodos diagnósticos para resistencia a la insulina en paciente con síndrome de ovario poliquístico

6.2. Estrategia PICOT

Tabla 2. Estrategia PICOT

P	I	C	O	T
Pacientes con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a insulina	Pruebas diagnósticas de resistencia a insulina	No aplica	Método diagnóstico más efectivo para el diagnóstico de resistencia a insulina	Estudios de pruebas diagnósticas, observacionales analíticos

Fuente: Autores 2014.

6.2.1 Tipo de participantes

Pacientes con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a insulina en pacientes en edad reproductiva. No hubo restricción en cuanto a raza, nacionalidad o paridad.

6.2.2 Tipo de exposición

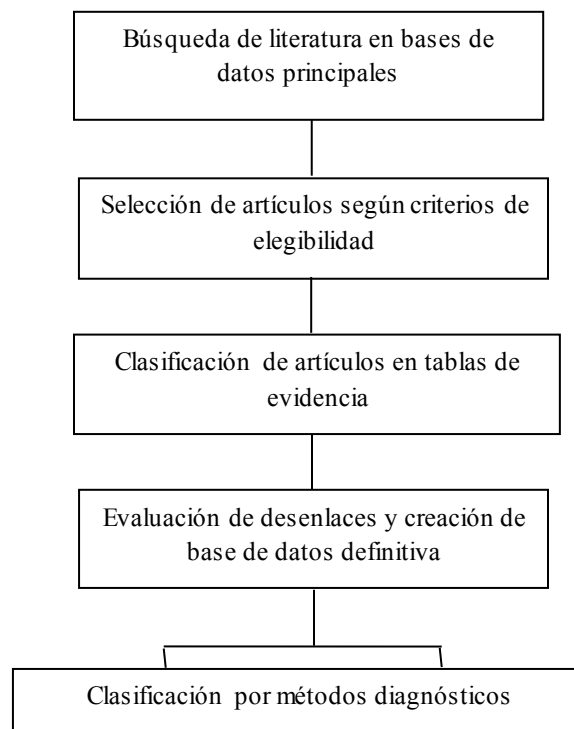
Resistencia a insulina

6.3 Población de referencia y muestreo

La población fueron todos los estudios encontrados entre el periodo de búsqueda 2009 – 2013 en las bases de datos establecidas previamente. Adicionalmente se realizó una búsqueda en formato de bola de nieve y literatura gris.

Se realizó una selección de estudios con base en los criterios de inclusión pues al tratarse de una revisión sistemática de la literatura, la definición formal de una muestra no aplica para la realización de este trabajo.

6.4 Diagrama del protocolo



6.5 Fuentes de información y recolección de datos

Los datos fueron tomados de los artículos encontrados en las diferentes bases de datos, teniendo en cuenta los métodos diagnósticos utilizados en las pacientes con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico encontrados en el periodo comprendido entre enero de 2009 y diciembre de 2013

6.5.1 Estrategia de búsqueda para la identificación de estudios

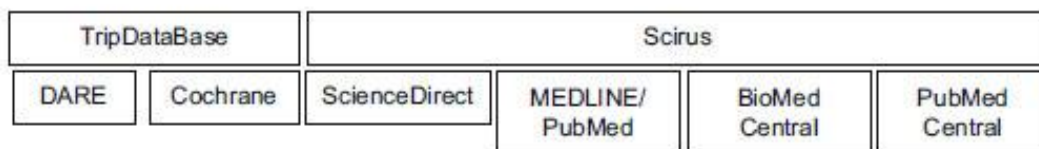
Para identificar estudios de investigación para esta revisión de literatura, se elaboraron estrategias de búsqueda detalladas en las bases de datos MEDLINE con los siguientes descriptores o términos MESH: insulinresistance, PCOS, HOMA-IR, Insuline sensitivity index; SHBG; insuline surrogate markers; dysglycemia; glucose tolerance; Hyperinsulinemia.

Estos términos fueron cruzados en las principales bases de datos así:

((*"insulin resistance"*[MeSH Terms] OR (*"insulin"*[All Fields] AND *"resistance"*[All Fields])) OR *"insulin resistance"*[All Fields]) AND *"PCOS"*[All Fields])((*"hyperinsulinemia"*[MeSH Terms] OR (*"insuline"*[All Fields] AND *"sensibility"*[All Fields]) OR *"HOMA-IR "*[All Fields]) AND *"dysglycemia "*[All Fields])((*" glucose tolerance "*[MeSH Terms] OR (*"glucose"*[All Fields] AND *"tolerance "*[All Fields]) OR *" "*[All Fields]) AND *"PCOS"*[All Fields]) AND (*"2009/01/01"*[PDat] : *"2013/12/31"*[PDat]))

Para COCHRANE, EMBASE, LILACS se realizaron adaptaciones de esta misma estrategia. Se realizaron búsquedas mensuales en MEDLINE para la identificación de artículos recientes. También se hizo una búsqueda complementaria con Google académico para la identificación de literatura gris.

6.5.2 Bases de datos



- Pubmed central/Medline
- Biomed central
- Embase
- LILACS
- Scielo
- Science direct
- DARE

Metabuscadores

- Biblioteca CochraneThe Cochrane Central Register of ControlledTrials (CENTRAL).
- Tripdatabase
- Sistema integrado de búsqueda de la Universidad del Rosario

Las bases de datos se revisaron a través de la biblioteca virtual de la Universidad El Rosario desde las sedes de esta universidad o por medio de acceso remoto con licencia académica de la Universidad.

6.5.3 Identificación de los estudios

Los límites de la estrategia de búsqueda fueron:

- Estudios realizados en humanos.
- Sin restricción de género y raza.
- Publicaciones en idioma inglés, portugués y español.
- Publicaciones en los últimos 5 años (desde 01/01/2009 hasta 31/12/2013).

La identificación de los estudios que cumplieron con los criterios de selección se revisaron de forma independiente por dos revisores. La selección inicial de los artículos fue a partir del título, posteriormente de los seleccionados se realizó la revisión de los resúmenes y a partir de éstos, los textos completos, esta revisión de los artículos fue realizada por ambos autores del trabajo de investigación.

6.5 Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Estudios originales que presenten métodos diagnósticos para resistencia a la insulina
- Estudios en idioma inglés, español o portugués

En cuanto a los criterios de selección que hacen referencia a las pacientes elegibles en los estudios evaluados están:

- Amenorrea: definida como ausencia de los períodos menstruales durante un intervalo equivalente a un total de al menos tres de los intervalos entre los ciclos anteriores o 6 meses de amenorrea en una mujer que ha estado menstruando previamente.
- Hiperandrogenismo clínico: manifestaciones clínicas tales como acné, hirsutismo y hallazgo de ovarios poliquísticos en la ecografía. Definido por los criterios de Rotterdam y el NIH.

- Hiperandrogenismo paraclínico: definido por niveles de testosterona total $>$ a 2.08 nmol/L o un nivel de DHEAS $>$ a 6.6 mmol/l. Niveles definidos por la Sociedad de Exceso de Andrógenos.

Criterios de exclusión

- Narraciones, monografías, trabajos de grado, cartas al editor
- Ensayos científicos o cualquier formato que no correspondieron a un formato original

En cuanto a las pacientes elegibles dentro de los artículos se excluyeron los siguientes.

- Deficiencia de 21 alfa hidroxilasa.
- Neoplasias secretoras de andrógenos.
- Síndrome metabólico.
- Diabetes Mellitus tipo 1 ó 2 .
- Enfermedad de Cushing o Adisson.
- Hepatopatías.
- Fumadoras.
- Embarazo.
- Hiperprolactinemia

6.7 Variables

Índice glicemia/insulina: cociente entre glucemia e insulinemia como medida de sensibilidad a la insulina.

HOMA-IR; Su base metodológica es un modelo matemático desarrollado a partir de datos conocidos en humanos en cuanto a la relación de interdependencia entre la glicemia y la insulinemia (homeostasis). Este modelo se basa en que cuando existe un déficit secretor de insulina, la insulinemia puede mantenerse cerca de lo normal a expensas de tener una glicemia basal elevada y viceversa, cuando existe resistencia a la insulina, la glucemia basal tiende a mantenerse cerca de lo normal gracias a una hiperinsulinemia compensadora

Clamp euglicémico: El método consiste en la infusión endovenosa de insulina para mantener una insulinemia permanentemente elevada por encima de la correspondiente al período de ayuno; simultáneamente se van realizando determinaciones de glucemia cada 2-5 minutos para infundir glucosa a un ritmo tal que permita mantener una glucemia alrededor de 5 mmol/L de forma estable. El ritmo de infusión de glucosa necesario será proporcional a la sensibilidad a la insulina, y por tanto, inversamente proporcional a la resistencia a la insulina. El resultado se expresa como mg/kg/min o bien en forma de coeficiente, siendo el valor 1 el resultado del clamp promedio en el grupo de edad de menos de 35 años y con 90-110% del peso ideal.

Test de tolerancia a la insulina: Consiste en la infusión endovenosa de una dosis de insulina (habitualmente 0,1 U/kg) para medir a partir de entonces el descenso de la glucemia obteniendo una constante denominada KITT (constante de descenso de la glicemia)⁽¹³⁾. A mayor descenso menor es la resistencia a la insulina.

SHBG: Es una glicoproteína sintetizada en el hígado cuya función biológica es el transporte de hormonas sexuales esteroideas, principalmente testosterona y en menor grado de afinidad al estradiol, evitando así la degradación de las hormonas sexuales esteroideas. Sólo la fracción no ligada a la SHBG es la hormona biológicamente activa.

6.8 Control de errores y calidad de los datos

Para el control de sesgos propios de una revisión sistemática, se controlaron los sesgos de publicación y sesgo de selección, además de la evaluación metódica de todas las bases de datos consultadas y de literatura gris, por dos revisores para evitar la pérdida de cualquier información relacionada.

Todos los artículos fueron clasificados por evidencia previo a su análisis, permitiendo establecer una jerarquía en cuanto a la evidencia disponible, mediante la lectura crítica de todos los artículos encontrados por los dos revisores. Se tuvo en cuenta el tipo de estudio, homogeneidad entre las pacientes según criterios de inclusión, rigor metodológico con el que fue realizado y la integridad del estudio.

Con relación al sesgo de publicación, se incluyeron la totalidad de los artículos para su lectura con el fin de incluir la mejor evidencia disponible, y la búsqueda se realizó en bases de datos indexadas, en literatura gris y en metabuscadores para no evitar ninguna publicación.

Con el fin de disminuir el sesgo de investigador en el cual se incluyen únicamente los estudios con resultados positivos, todos los artículos fueron evaluados por los dos investigadores, y las discrepancias se resolvieron por consenso.

6.9 Plan de análisis

El análisis de los datos constó de dos partes. Inicialmente, mediante la búsqueda exhaustiva en las bases de datos con los términos MeSH descritos, los estudios se recolectaron por parte de dos investigadores. Se realizó la lectura del título y del resumen de todos los artículos, con el fin de escoger los estudios elegibles y hacer la lectura completa que no cumplieran criterios de exclusión. Esta lectura se realizó de forma independiente por ambos autores. Se evaluaron los posibles sesgos incurridos en los estudios, la homogeneidad de la población, y su rigor metodológico. Se incluyeron los datos de número de codificación, nombre del autor, año de publicación, revista, tipo de estudio, nivel de evidencia, resultado, observaciones y número de pacientes de cada estudio (Ver anexo 1). Estos datos fueron clasificados en los diferentes métodos diagnósticos para resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Posteriormente fueron clasificados en tablas de evidencia, siendo analizados según la clasificación de la evidencia de US Agency for Health care Research and Quality (Oxford). (Ver tabla 3)

Tabla 3. *Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible.*

Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria.
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria.
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria.
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.
IV	La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.

Tomado de: US Public Health Agency Oxford University, 1995.⁽⁴²⁾

6.10 Extracción de los datos

Se escogieron todos los artículos que estuvieran relacionados con el diagnóstico de resistencia a insulina y ovario poliquístico.

- Diseño del estudio
- Nombre del artículo, revista de publicación y año
- Resultados principales (sensibilidad, especificidad de las pruebas, incidencias, prevalencias, estadísticos).
- Inclusión de los participantes

8. Consideraciones éticas

En la presente investigación no se llevó a cabo ninguna intervención, se realizó una recolección de información basada en registros de estudios publicados.

A lo largo de los años se ha reconocido que los estudio clínicos que permiten el descubrimiento de nuevas técnicas diagnósticas, tienen un impacto positivo e importante sobre la calidad de vida de la población, basado en los principios éticos: beneficencia, no maleficencia, justicia y respeto por las personas.

Según la resolución 008430 de 1993, esta investigación se considera una investigación sin riesgo; no implica ningún tipo de riesgo para la población en estudio, debido a que no se realizó ningún tipo de intervención médica ni quirúrgica, y los datos fueron tomados de bases de datos electrónicas y literatura gris ; y por lo tanto contribuye al descubrimiento de la mejor evidencia en cuanto a los métodos diagnósticos para resistencia a la insulina de las pacientes ginecológicas con síndrome de ovario poliquístico.

9. Aspectos administrativos

9.1 Cronograma

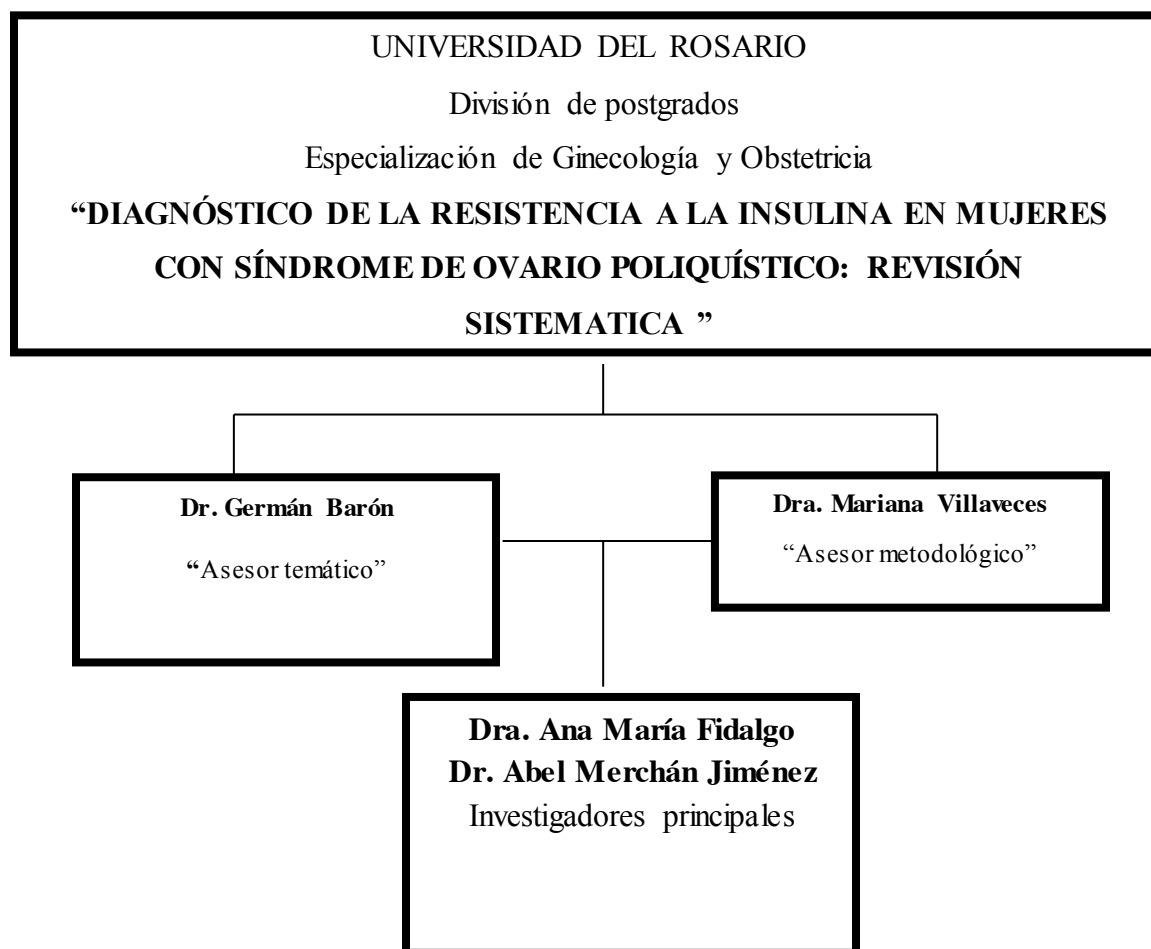
Tabla 4. Cronograma

	AÑO 2012						AÑO 2013												AÑO 2014									
ETAPAS Y ACTIVIDADES	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Selección del tema y elaboración de la pregunta de la investigación																												
Elaboración de protocolo																												
Presentación y aprobación de protocolo UR																												
Búsqueda de artículos en bases de datos																												
Presentación de segundo avance UR																												
Clasificación de los artículos e ingreso a base de datos																												
Presentación de tercer avance UR																												
Junta con tutores y																												

9.2 Recursos y presupuesto

52

9.3 Organigrama



10. Resultados

Se realizó una revisión sistemática de literatura en las principales bases de datos y metabuscadores por medio de los términos Mesh relacionados con resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, de los cuales se filtraron aquellos relacionados con métodos diagnósticos. Se usaron los límites de los últimos cinco años, el idioma, estudios realizados en humanos y el tipo de estudio. Se incluyeron estudios de pruebas diagnósticas, estudios observacionales y con componente analítico, que fueran bien hechos y originales.

La búsqueda arrojó un total de 1352 artículos relacionados en revistas indexadas, 976 en literatura gris y 1 en formato bola de nieve, de los cuales 49 cumplieron criterios de inclusión.

Figura 4. Diagrama de filtros

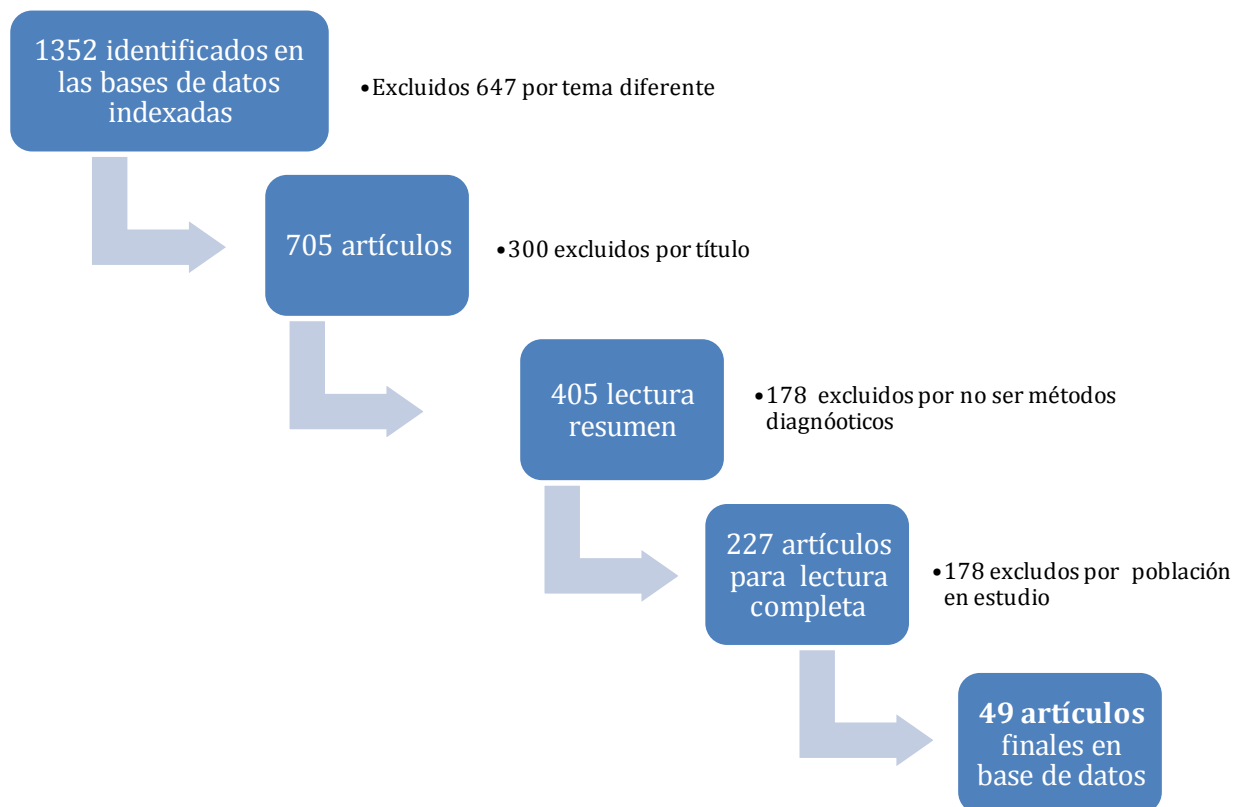


Tabla 5. Causas de exclusión

Causas de exclusión	Cantidad de artículos
Por tema	647
Por título	300
Por no ser métodos diagnósticos	178
Por población incluida	178

Fuente: Autores 2014

Las principales causas de exclusión fueron por tema a tratar (n=647), la mayoría de aquellos que fueron excluidos estaban enfocados a “tratamiento”, y por título (n=300).

Tabla 6. *Relación artículos por base de datos*

Base de datos consultada	Total artículos encontrados	Total de artículos seleccionados
Pubmed/Medline	1057	29
EMBASE	2	0
Lilacs	51	0
Science direct	30	8
Scielo	10	2
Tripdatabase	179	9
DARE	0	0
Cochrane (CENTRAL)	6	0
Google académico (literatura gris)	579	0
Búsqueda en bola de nieve	17	1
		49 artículos

Fuente: Autores 2014

Después de establecer los límites en cada una de las búsquedas, se encontraron 29 artículos en medline/Pubmed, 9 en tripdatabase, 8 en Science direct, 2 en Scielo y 1 en bola de nieve. En la Colaboración Cochrane se encontraron 6 artículos pero todos relacionados con tratamiento y estilos de vida.

De la búsqueda en google académico se encontraron 579 artículos relacionados con el tema pero ninguno cumplió criterios para su inclusión.

Tabla 7. *Relación por tipo de artículos encontrados y su evidencia*

Tipo de estudio	n	%	Clasificación evidencia
Transversal de correlación con corte analítico	16	32.6	IIb
Analítico de casos y controles	13	26.5	IIa
Estudio transversal con exploración analítica	7	14.2	IIa
Estudio de pruebas dx	6	12.2	III
Estudio transversal	5	10.2	IIb
Estudio clínico Controlado	1	2.0	Ia
Analítico de cohorte	1	2.0	IIa
Total general	49	99.9	

En cuanto a la clasificación por tipo de artículos, entre los 49 artículos encontrados, 16 (32.6%) corresponde a estudios transversales de correlación con corte analítico, 13 (26.5%) estudio analítico de casos y controles, 7 (14.2%) estudios transversales con exploración analítica, seis (12.2%) estudios de pruebas diagnósticas, cinco (10.2%) transversales, un estudio controlado (2.0%), un estudio analítico de cohorte (2.0%)

Teniendo en cuenta la clasificación de la Escuela de Salud Pública de Oxford ⁽⁴²⁾ se clasificaron por evidencia y se encontró que la mayoría de artículos fueron clasificación IIa (n=21) y IIb (n=21), seguidos de evidencia III (n=6) y un artículo con evidencia Ia.

En cuanto a los paraclínicos evaluados, se encontraron múltiples métodos en los artículos publicados, tanto mediciones hormonales, como índices que relacionan insulina, glicemia, hemoglobina glicosilada y sus derivados. Se destacan la adiponectina, el test oral de tolerancia a glucosa OGTT, el índice HOMA IR, la medición de glucosa sérica en ayunas, leptina, y el índice de sensibilidad a insulina. Llama la atención tan solo unos pocos artículos relacionados con clamp euglicémico-hiperinsulinémico que actualmente se considera como una prueba estándar de oro para la práctica diaria.. (Ver tabla 8)

Tabla 8. *Tipos de métodos diagnósticos para PCOS*

Tipos de métodos diagnósticos	Número de artículos relacionados
Adiponectina	7
HOMA-IR	4
Test de tolerancia a la glucosa (OGTT)	5
Glucosa sérica en ayunas	2
Leptina	2
Test de tolerancia a la glucosa (2 hrs) 75 gr	2
Índice de sensibilidad insulina	2
CIGMA vs índice de resistencia a la insulina	1
Clamp euglicémico	1
glucosa e insulina en ayunas	1
Grelina vs HOMA2 IR	1
Hemoglobina Glicosilada	1
Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) vs la glucosa en ayunas	1
Índice Matsuda vs QUICKI vs HOMA-IR	1
Metastin (Kisspeptin)	1
Niveles de SHBG	1
Niveles de 25-Hydroxivitamina D	1
Niveles de DHEAS	1
Niveles de Homocisteína	1
Niveles de receptor soluble (sOB-R) y leptina libre	1
Niveles de SHBG	1
Productos de glicación avanzada (AGE)	1
Proinsulina	1
Proteína Unida al Retinol (RBP4)	1
Relación de la glucosa/Insulina en ayunas	1
Resistina y Adiponectina	1
Test de tolerancia a la glucosa (OGTT) vs relación Glu:Insulina vs HOMA	1
Test de tolerancia a la glucosa 100 g a las 2 hrs (OGTT)	1
Test de tolerancia a la glucosa 75 g (OGTT) vs HOMA-IR	1
Test tolerancia a la glucosa IV (FSIGT) vs prueba tolerancia a glucosa oral (OGTT)	1
TXNIP (Tiorredoxina que interactúa con proteína)	1
UrotensinII	1
Total general	49

Con relación a los hallazgos más relevantes de los estudios, en su análisis detallado se encontraron valores variables de prevalencia, de sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas. La población en estudio de los diferentes artículos mostró homogeneidad en cuanto a criterios de inclusión.

Al evaluar la prevalencia de resistencia a la insulina entre los diferentes artículos se encontró una diferencia en pacientes con IMC normal y pacientes con IMC elevado. La prevalencia de resistencia a la insulina fue de 0% en mujeres con IMC normal vs 21% en mujeres con sobrepeso basado en insulina basal y 40%-68% basado en HOMA. El punto de corte para fue estadísticamente significativo para el índice HOMA ($p < 0.005$), y el QUICKI; el HOMA se mostró como un buen predictor de resistencia a insulina. Al encontrar un punto de corte más bajito la prevalencia fue significativamente mayor del 95.3%.

La prevalencia de intolerancia a la glucosa fue del 14,4% en el grupo PCOS y el 11,2% en el grupo control ($P = 0,17$). Las mujeres con PCOS y con intolerancia a la glucosa tenían significativamente mayor IMC, relación cintura-cadera, los niveles de testosterona y los valores de HOMA-IR que aquellos con tolerancia normal a la glucosa.

A diferencia de otro estudio en el cual la prevalencia de la intolerancia a la glucosa (AGT) fue de 45.9%. El IMC, relación cintura-cadera (WHR), la glucosa en ayunas y a las 2 h postcarga fueron mayores en las mujeres con PCOS con intolerancia a la glucosa que aquellos sin AGT ($P < 0,001$). Además, las mujeres con PCOS e AGT tenían resistencia a la insulina más grave (IR) y los niveles de adiponectina más bajos que los que no tienen intolerancia. Sin embargo, el área bajo la curva ROC de la adiponectina y la insulina en la predicción de la AGT era más pequeña que la del (HOMA-IR) ($P < 0,01$). Los puntos de corte arbitrarios a 12 ug / ml de adiponectina, 10 micro iu / ml de FI y 2 de HOMA-IR mostraron una sensibilidad y una especificidad del 80.8%, y 33,7%; 87,2% y 34,8%; y 89,7% y 31,5%, respectivamente. Con estos puntos de corte, 46 (27,1%), 42 (24,7%) y 37 (21,8%) mujeres, respectivamente, podrían ser eliminadas de la realización de la OGTT. Sin embargo, 15 (19,2%), 10 (12,8%) y 8 (10,3%), respectivamente, se perdieron el diagnóstico. Además, con la relación cintura cadera y el ajuste de la acantosis nigricans, HOMA-IR, pero no la adiponectina, era un predictor significativo de la AGT.

Al realizar un estudio con pacientes adolescentes se encontró que los adolescentes con PCOS tienen mayor riesgo de IGT y DM y que el 2-h nivel de glucosa en plasma después de una carga oral de glucosa parece ser la prueba de detección más fiable para estas anomalías.

Otro estudio mostró que las mediciones de leptina total y el índice libre de leptina se correlacionaron significativamente con el IMC en los pacientes con PCOS y en los controles. Hubo una correlación negativa entre DHEAS y los niveles de receptor soluble en pacientes con PCOS. La leptina, SOB-R, y FLI no fueron significativamente diferentes en los dos grupos, y tampoco SOB-R ni FLI correlacionados con los niveles de insulina o glucosa. Los niveles SOB-R aumentó significativamente 3 horas después de la ingestión oral de glucosa, lo que resulta en una disminución significativa de FLI.

En cuanto a los niveles de insulina comparado con la diferencia insulina/glucosa los pacientes obesos presentaron niveles muchos más elevados de insulina, mostrando la obesidad como un predictor importante en la resistencia a insulina ($p < 0,01$). Estos datos se correlacionaron de manera inversa con niveles de SHBG y la insulina en ayunas ya que los pacientes obesos presentaron niveles más bajos de SHBG y de testosterona que los pacientes con IMC normal ($p < 0,01$.)

Las mediciones de adiponectina mostraron variaciones en mujeres obesas y no obesas siendo este marcador menor en pacientes con PCOS en comparación de pacientes sin PCOS. Estas concentraciones se correlacionan inversamente con el peso corporal, glicemia en ayunas, insulina sérica, DHEAS, HOMA pero se correlacionó positivamente con testosterona sérica y relación glucosa/insulina. El análisis de regresión múltiple mostró que el IMC, HOMA y la insulina fueron determinantes independientes de las concentraciones de adiponectina.

En la revisión sistemática, se encontró que los pacientes con síndrome de ovario poliquístico tiene una prevalencia de intolerancia oral a la glucosa del 14.3%; y según criterios de la ADA, de prediabetes 12.8% y de Diabetes Mellitus tipo 2 del 1-2%.

Comparando la hemoglobina glicosilada, con un valor de $HbA1c \geq 5,6\%$, la prevalencia del metabolismo anormal de la glucosa fue del 7,9% en los pacientes con PCOS, por debajo del valor detectado en los pacientes del grupo control (8,5%), que mostró que 20 de 41 pacientes con intolerancia anormal a la glucosa no habrían sido diagnosticado, si se hubiera utilizado la HbA1c solo.

Las mujeres clasificadas como resistentes a la insulina IR tienen un IMC y un FAI mayor mostrando menores niveles plasmáticos de SHBG independientemente de los índices utilizados sin embargo en índice de Matsuda ISI, generalmente detecto un mayor porcentaje de pacientes con IR en mujeres con hiperandrogenismo por eso se

recomienda como método de predilección para el diagnóstico de resistencia a insulina en pacientes con PCOS obesas y los niveles de SHBG sirven como predictores en esta población

Al relacionar los estudios de pruebas diagnósticas se evidenció que la relación glucosa/insulina tuvo una sensibilidad de 95% y especificidad de 84% con un punto de corte de 4.5. El índice HOMA IR presentó una sensibilidad de 95.5% y especificidad de 51.9% con un punto de corte de 73.1%. En otro estudio tipo revisión sistemática, se logró demostrar que comparando los diferentes índices para el diagnóstico de resistencia a insulina, el mejor predictor de resistencia a la insulina fue el Avignon Insulin Sensitivity Basal Index (SibB), con una sensibilidad 78% y especificidad 95% con un punto de corte de menor o igual a 62. Sin embargo también se encontró que la SHBG es un predictor fiable de sensibilidad a la insulina en mujeres delgadas con PCOS, que podría ser también utilizado en la práctica clínica en este grupo de pacientes. Otro estudio mostró que el índice de resistencia a insulina presentó una sensibilidad de 82.9% y especificidad de 93.9%, siendo más bajita que el HOMA-IR con una sensibilidad de 97.9% y especificidad de 89%.

Los valores más bajitos en estudios de pruebas diagnósticas lo obtuvo la glucosa en ayunas con una sensibilidad de 24% y especificidad de 91.8%, concluyendo que la glucosa plasmática en ayunas no es suficientemente sensible.

La sensibilidad normal a la insulina fue definida como niveles de insulina < 12 mU/mL, ratios de glucosa / insulina de > 6.4 , HOMA DE < 47 y QUICKI > 0.333 . En el grupo de PCOS la resistencia a la insulina se diagnosticó en 65.4% usando el ratio glucosa /insulina y 77% Y 79.2% usando HOMA Y QUICKI. En las mujeres obesas IR se presentó en el 76.7 % medido con el ratio de glucosa /insulina y significativamente mayor 95.3% usando los valores de HOMA Y QUICKI ($p<0,01$). Se detectó resistencia a la insulina en aproximadamente 80% de la mujeres con PCOS y en un 95% de las mujeres obesas los resultados del estudio concluyen que la detección de IR es mayor cuando se usan los índices de HOMA Y QUICKI Relacionando las mediciones de glucosa a la hora y tres horas se encontró que los pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen niveles más altos de glucosa a la hora y a las tres horas en la prueba de tolerancia a la glucosa, comparado con paciente

sanas, al igual que los niveles de insulina, proinsulina y péptido C. En otro estudio se evidenciaron niveles más bajos de 25-hidroxivitamina D en pacientes con síndrome de ovario poliquístico, este hallazgo se relacionó con niveles altos de insulina. Diferenciando las pacientes obesas con PCOS de las pacientes con IMC normal con PCOS se encontró que en el primer grupo se presentaron niveles elevados de insulina ($p:0.001$) y mayor ratio glucosa/insulina ($p:0.0012$), además de niveles menores de SHBG ($p:0.0001$) y testosterona ($p:0.0169$) con respecto al segundo grupo.

Los niveles de adiponectina son significativamente disminuidas en las mujeres con PCOS, y se correlacionan inversamente con el índice de masa corporal, niveles de glicemia en ayunas, insulina sérica, DHEA y el HOMA. Pero si se relaciona directamente con la testosterona sérica y la SHBG.

En cuanto a la valoración clínica de valores de circunferencia de la cintura, porcentaje de grasa y el HOMA IR de pacientes con PCOS fueron más altos que los sujetos control. Los valores de área bajo la curva de glucosa también fueron más altos en los pacientes con PCOS. Después de la prueba oral de tolerancia a la glucosa los valores de área bajo la curva de (VLDL), triglicéridos, colesterol total, fueron mayores en los pacientes con PCOS.

Cuando se realizó la medición de hormonas, se evidenció que el grupo de pacientes hiperandrogénicas presentaron hiperinsulinemia en ayuno, un menor ratio FG: I, mayor AUC (insulina) y mayor HOMA-IR en comparación con el grupo de normoandrogénicas. Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativa ($p:0.03$).

11. Discusión

El síndrome de ovario poliquístico (PCOS) es una condición muy común que afecta a un 4% a 18 % de las mujeres, la resistencia a insulina es un estado asociado a esta patología que representa un factor de riesgo adicional para desarrollar otras comorbilidades; adicionalmente el exceso de peso empeora todos los rasgos clínicos de síndrome de ovario poliquístico. Entre las características clínicas se incluyen manifestaciones reproductivas como la reducción de la frecuencia de la ovulación y los ciclos menstruales irregulares, disminución de la fertilidad, ovarios poliquísticos en la ecografía, y valores altos de hormonas masculinas como la testosterona, que puede causar el exceso de crecimiento del vello facial o corporal y el acné. Entre las características más importantes de la resistencia a insulina es su relación con síndrome metabólico que es un factor que predispone a diabetes, enfermedades cardiovasculares entre otros. En los últimos años el diagnóstico certero de la resistencia a insulina ha sido motivo de numerosos estudios debido a que se ha hecho necesario descubrir métodos más exactos que permitan un cálculo más sencillo y certero tanto en mujeres con IMC normal como en mujeres con sobrepeso.

Entre los diferentes métodos se destacan el clamp euglicémico/hiperinsulinémico, la tasa insulina/glicemia, el índice HOMA-IR, la prueba de tolerancia endovenosa a insulina itt, el índice de secreción insulínica air, el índice CIGMA y mediciones hormonales de testosterona, adiponectina, leptina, grelina, andrógenos y la medición de SHBG, como una de las últimas tendencias para su evaluación, dado que es una proteína transportadora de andrógenos y la hiperinsulinemia disminuye sus niveles en sangre.

Entre los resultados más relevantes de la presente revisión se encontró que el índice HOMA tiene una sensibilidad de 95.5% y especificidad de 51.9%, con un punto de corte de 73.1%, siendo de los métodos de mayor sensibilidad, mientras que el índice de sensibilidad basal de insulina de Avignon (SibB) tiene una sensibilidad de 78% y especificidad de 95% siendo de los índices con mayor especificidad, al utilizar un punto de corte de 62. Otro estudio mostró que el índice de resistencia a insulina presentó una sensibilidad de 82.9% y especificidad de 93.9%, siendo más bajita la sensibilidad de

esta prueba que el HOMA-IR con una sensibilidad de 97.9% y especificidad de 89% en el mismo estudio

Hasta hace cuatro años se consideraba el índice glucosa/insulina como la mejor opción de diagnóstico con una sensibilidad de 93% y especificidad de 84% cuando se utilizaba un punto de corte de 4.5. Con puntos de cortes más altos descienden los valores en el estudio de pruebas diagnósticas.

Otras mediciones como la tasa glucosa/insulina presentan una alta variación con factores como el peso corporal, proporción de grasa en el cuerpo e índice de masa corporal, al igual que la testosterona, la adiponectina (con valores más bajitos cuando hay sobrepeso), la leptina, DHEAS y otras hormonas.

La SHBG, entre las últimas tendencias del diagnóstico, se encontró como un buen predictor de resistencia a la insulina, al encontrar niveles más bajitos de esta proteína hepática en pacientes con resistencia a insulina y síndrome de ovario poliquístico, especialmente en las mujeres obesas por lo que se debe considerar como método de predilección en esta población.

Otros métodos como la hemoglobina glicosilada, la glucosa en ayunas, valores de insulina basales mostraron una muy baja detección de resistencia a insulina en los diferentes estudios encontrados, convirtiéndolos en opciones poco aceptables para su uso en la práctica diaria.

En una revisión sistemática realizada por la colaboración Cochrane⁽⁴³⁾, que incluyó seis estudios, se hace énfasis a la modificación de estilos de vida saludables en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina, con especial atención a una nutrición adecuada, práctica deportiva frecuente, con el fin de evitar los riesgos a mediano y largo plazo de esta patología, especialmente por el empeoramiento de los síndromes de ansiedad y depresión que presentan una alta prevalencia en todas las mujeres con PCOS. Mencionan el alto valor de la valoración clínica de todas las pacientes, la relación cintura-cadera (-1.95 cm con un IC95% -3.34 a -0.57, $p = 0.006$), la proporción de grasa corporal, disminución del vello corporal y sus cambios significativos cuando disminuye el peso corporal (-3.47 kg, IC95% -4.94 to -2.00, $p < 0.00001$) no solo en los hallazgos de ecografía sino en las mediciones de la relación insulina/glicemia e insulina en ayunas (-2.02 $\mu\text{U/mL}$, IC95% - 3.28 a -0.77, $p = 0.002$). No mencionan otros métodos diagnósticos. No se encontraron otros estudios comparativos sobre el tema, ya que el presente estudio es uno de los primeros en

resolver la duda sobre cuál es el mejor método diagnóstico, y no hay literatura que abarque la totalidad de las pruebas paraclínicas disponibles actualmente para el diagnóstico de resistencia a la insulina.

La presente revisión tuvo como objetivo determinar el papel de los diferentes métodos diagnósticos en pacientes con resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico sin incluir el manejo y tratamiento de esta patología, que ha estado determinado en los últimos años por el control del peso corporal e IMC, los cuales hacen que un método diagnóstico sea más efectivo y certero que otros. Se han realizado numerosos estudios en los diferentes tipos de pacientes, obesas y no obesas, adolescentes y mayores, incluso pacientes con PCOS y sin PCOS, demostrando que es una patología multifactorial pero que es necesario controlar para evitar riesgos metabólicos y cardiovasculares más adelante. Las mediciones de glicemia, insulina, hemoglobina glicosilada han quedado más obsoletas para darle paso a los nuevos índices que equilibran los factores dependientes, y entre estos se destacan el HOMA-IR, QUICKY, CIGMA mostrando una mejor sensibilidad y especificidad el primero. Solo la medición de SHBG se propone como una nueva tendencia en el diagnóstico de pacientes, siendo el método de predilección para pacientes obesas.

Por otro lado, entre las fortalezas del presente estudio se encuentra el rigor metodológico y revisión exhaustiva de los artículos encontrados en la mayoría de bases de datos de reconocimiento a nivel mundial en temas de salud, la extensa lectura sobre el tema realizada y los hallazgos concluidos de 49 estudios. Además que no se ha reportado una revisión del tema en revistas indexadas hasta la fecha. Entre las debilidades se encontró la diferencia de los tipos de estudios relacionados con el mismo tema a pesar que la inclusión de la población fue homogénea entre los diferentes estudios. Esto no permite conclusiones contundentes en las recomendaciones debido a este hecho. Por tanto se presenta como una herramienta para tener en cuenta al tener que definir el diagnóstico de cualquier paciente en la práctica clínica.

12. Conclusiones y recomendaciones

Los hallazgos de la presente revisión sistemática permiten establecer múltiples y diferentes métodos diagnósticos para resistencia a la insulina en pacientes con síndrome de ovario poliquístico con resultados efectivos y certeros.

La medición de SHBG se presenta como una tendencia actual, y la mejor opción entre las mediciones séricas, especialmente para pacientes obesas en el diagnóstico de resistencia a la insulina y síndrome de ovario poliquístico.

Los diferentes índices, mejoran la sensibilidad y especificidad del diagnóstico al poder equilibrar los diferentes factores dependientes como el peso corporal y proporción de grasa, en el diagnóstico de resistencia a la insulina; siendo el HOMA IR, CIGMA, QUICKY y el índice basal de insulina los mejores y más certeros.

EL HOMA-IR presenta la mejor sensibilidad 97% y especificidad 84% entre los mismos.

Existen diferentes tendencias a nivel mundial para establecer una medición sérica que abarque las variables clínicas más importantes, que varían desde mediciones hormonales de adiponectina, leptina, grelina, DHEAS hasta mediciones que involucran la glicemia y sus derivados, tanto en ayunas como en curva.

Las mediciones de glicemia, insulina y sus variaciones, tanto en mediciones únicas como mediciones repetitivas son menos aceptables frente a los índices de diagnóstico, lo cual las hace menos certeras al momento de diagnosticar una paciente con resistencia a insulina.

Por último, el peso corporal es un factor determinante no solo en el diagnóstico sino en la mejoría de toda pacientes con resistencia a insulina.

Se recomienda el uso de los diferentes índices en la práctica clínica para el diagnóstico de resistencia a la insulina, y, en casos de la toma de paraclínicos séricos, seguir contando con la relación glicemia/insulina por encima de la prueba oral de tolerancia a glucosa que es la que actualmente más se usa.

13. Bibliografía

1. G. Dorte, Andersen M. Update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*, April 2010; 26(4): 281–296. 2010
2. De Fronzo RA Lilly lecture 1987. The triumvirate: α -cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes* 37:667–687. 1988
3. Bergman RN Orchestration of glucose homeostasis: from a small acorn to the California oak. *Diabetes* 56:1489–1501. 2007
4. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 84:165–169. 1999
5. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 22:141–146. 1999
6. Tracy L. Setji, MD, Ann J. Brown, MD, MHS. Polycystic Ovary Syndrome: Diagnosis and Treatment *The American Journal of Medicine* Vol 120, 128-132. 2007
7. Glinborg D. Andersen M. An update on the pathogenesis, inflammation, and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, April 2010; 26(4): 281–296
8. Glinborg D, Andersen M, Richelsen B, Bruun JM. Plasma monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 α are increased in patients with polycystic ovary syndrome and associated with adiposity, but unaffected by pioglitazone treatment. *Clin Endocrinol (Oxford)* Vol 71(5):652-8. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03523.x. Epub 2009 2009
9. Ehrman DAA, Barnes RB; Prevalence of polycystic in first degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril* Vol 75; 53. 2001
10. Stein I, Leventhal M, Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries, *Am J Obstet Gynecol* Vol 29:181, 1935.
11. The ESHRE/ASRM consensus on polycystic ovary syndrome (PCOS) – an extended critical analysis. Vol 14. No 4. pags 522-535 *Reproductive*. 2007

12. BART C.J.M Fauser, Tartlatzis M, Rebart R, Legro R y cols. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* Vol 97 81:19 – 25. 2012.
13. Tracy L. Setji, MD, Ann Polycystic Ovary Syndrome: Diagnosis and Treatment J. Brown, MD, MHS Department of Medicine, Division of Endocrinology, Duke University Medical Center, Durham, NC *The American Journal of Medicine* Vol 120, 128-132. 2007
14. Gilling-Smith C, Story H, Rogers V, Franks S. Evidence for a primary abnormality of the calcell steroidogenesis in the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* Vol 47:93–99. 1997
15. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxford)* Vol;54:447–453. 2001
16. Vivas. Síndrome de ovario poliquístico. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* Vol. 56 No. 4 pags 303-309. 2005
17. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril*; Vol 89:1039–1048. 2008
18. Alvarez-Blasco F, Botella-Carretero JI, San Millan JL, Escobar-Morreale HF. Prevalence and characteristics of the polycystic ovary syndrome in overweight and obese women. *Arch Intern Med*. Vol 166 (19);2081-6. 2006
19. Berga S, Yen S. Opioidergic regulation of LH pulsatility in women with polycystic ovary síndrome. *Clin Endocrinol*. Vol 30 (177). 1989
20. Lakhani K, Prelevic GM, Seifalian AM, Atiomo WU, Hardiman P. Polycystic ovary syndrome, diabetes and cardiovascular disease: risks and risk factors. *J Obstet Gynaecol*. Vol 24(6):613–621 2004
21. Bruner B, Chad K, Chizen D. Effects of exercise and nutritional counseling in women with polycystic ovary syndrome. *Appl Physiol Nutr Metab*. Vol 31(4):384–391. . 2006
22. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Vol 35(1):137–155. 2006

23. Moran LJ, Brinkworth G, Noakes M, Norman RJ. Effects of lifestyle modification in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biomed Online*. Vol 12(5):569–578. 2006
24. Stankiewicz M, Norman R. Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. *Drugs*. Vol 66(7):903–12. 2006
25. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weightloss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol 90(8):4593–4598. 2005;
26. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod*. Vol 17(11):2858–2864. 2002
27. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. Vol 12(6):673–68. 2006;
28. Hammond G. Diverse Roles for Sex Hormone-Binding Globulin in Reproduction. *Biol Reprod*. Vol 85, 431–441. 2011
29. Zawdaki J, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: Towards a rational approach. *Polycystic Ovary Syndrome Current Issues in Endocrinology and Metabolism*. Boston: Blackwell Scientific; pages 377 – 384. 1992.
30. Kajaia N. Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome. *Eur J Endocrinol*. Oct;157(4):499-507. 2007
31. Ehrman DA, Miller MD, Nixon, polycystic ovary syndrome (PCOS) as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocri Rev* 16:332. 1995.
32. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Jennings PE, Hepburn DA & Atkin SL. The biological variation of testosterone and sex hormone-binding globulin (SHBG) in polycystic ovarian syndrome: implications for SHBG as a surrogate marker of insulin resistance. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 88; pages 1528–35. 2003
33. Matthews D, Hosker J, Rudenski A, Naylor B, Treacher D, Turner R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetología* Vol 28: 412-9. 1985
34. Nagami M, Ding TV, Kolver ME. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obst Gynecol*. Vol 153; 834. 1986

35. Haffner S, González C, Miettinen H, Kennedy E, Stern M. A prospective analysis of the HOMA model. The Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* Vol 10: 1138-41. 1996;
36. Dale PO, Tanbo T, Vaaler S, Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovarian syndrome: evidence of two distinct populations. *Fertility and Sterility* Vol 58(3):487-491. 1992.
37. Petra PH. The plasma sex steroid binding protein (SBP or SHBG). A critical review of recent developments on the structure, molecular biology and function. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* Vol 40: 735–753. 1991
38. Amador N, Espinoza G, Guízar JM, González M, Alpízar M. Comparison of HOMA IR with the minimal model for measuring insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Revista de Investigación Clínica; Órgano del Hospital de Enfermedades de la Nutrición* Vol 53(5):407-412. 1995
39. Daniels TL, Berga SL. Resistance of gonadotropin releasing hormone drive to sex steroid-induced suppression in hyperandrogenic anovulation. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol 82 (12):4179–4183. 1997
40. Hayes F, Taylor A, Martin K, Hall J. Use of the gonadotropin releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab.* Vol (83). 23–43. 1997
41. Reaven GM. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr.* Vol 25:391–406. 2005.
42. David Strainer Norman Geoffrey. *Health Measurement scales. A practical guide for its use.* US Public Health Agency Oxford University Press. 4 edición. 2008
43. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Colaboración Cochrane. Issue 7. Art. No.: CD007506. DOI: 10.1002/14651858.CD007506.pub3

Numero de articulo	Nombre del articulo	Revista de publicaci3n	Año de publicaci3n	Autores	prueba dx	Pacientes	n	Tipo de estudio	nivel de evidencia	Resultados
1	Effects of oral fat and glucose tolerance test on serum lipid profile, apolipoprotein, and CRP concentration, and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome	Fertility and Sterility	2007	Bahceci M1, Aydemir M, Tuzcu A	HOMA-IR	Mujeres con PCOS CON 22.7 años +/- 4 años, IMC 23.5 +/- 2.6 kg/m2 y los controles con 22-8 años +/- 4, IMC 23.1 +/- 3.1 kg/m2	20 Mujeres con PCOS y 20 controles sanos	Estudio Clinico Controlado	Ib	Valores de circunferencia de la cintura, porcentaje de grasa, y el HOMA-IR de pacientes con PCOS fueron más altos que los de los sujetos control. Valores de area bajo la curva de glucosa también fueron más altos en los pacientes con PCOS. Despues de test oral de tolerancia a la glucosa los valores de area bajo la curva de (VLDL), triglicéridos, colesterol total, fueron mayores en los pacientes con PCOS.
2	Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance	J soc Gynecol Investig	2005	Sepilian V, Nagamani M.	Adiponectina	30 Mujeres con PCOS y 11 Mujeres control	30 mujeres PCOS y 11 mujeres control	Analítico de casos y controles	Iia	Niveles de adiponectina fueron más bajos ($P < .01$) en mujeres con PCOS (5.6 ± 2.6 microg/mL) comparado con los controles (8.5 ± 3.9 microg/mL). hubo una correlación significativamente negativa entre niveles de adiponectina e insulina basal ($r = -0.40$, $P = .02$).
3	[Insulin release and daily glucose change in polycystic ovary syndrome women with normal glucose tolerance]		2009	Tao MF1, Zhu JP, Zhou J, Lu W, Qin W, Teng YC, Jia WP	Test de tolerancia a la glucosa (OGTT), Radio G:I, HOMA-IR	20 Mujeres PCOS	20 mujeres PCOS	Analítico de casos y controles	Iia	Los niveles de 1-hora y de glucosa en plasma de 3 horas durante OGTT del grupo de PCOS fueron más altos que los del grupo de control ($P < 0.01$ y $P < 0.05$, respectivamente). Los niveles de insulina en ayunas y de insulina 30, 60, 120, y 180 minutos después de la captación de glucosa durante OGTT del grupo de PCOS fueron significativamente más altos que los del grupo de control (todos $P < 0.01$). (2) El diario MBG, SDBG, y MAGE del grupo de PCOS fueron (5.43 ± 0.44), (0.66 ± 0.24), y (1.46 ± 0.47) mmol / L, respectivamente, todos similares a los del grupo de control [(5.3 ± 0.5), (0.67 ± 0.27), y (1.7 ± 0.7) mmol / L, respectivamente, todos los $P > 0.05$]. El tiempo pico de la post-desayuno nivel de glucosa en plasma del grupo SOP era (40 ± 18) minutos, significativamente más largo que del grupo de control [(30 ± 10) min, $p < 0.05$]. El indice de sensibilidad a la insulina, del grupo de PCOS fue 64 (59 a 81), significativamente menor que la del grupo de control [95 (78 a 102), $p < 0.01$].
4	Proinsulin serum concentrations in women with polycystic ovary	Human Reproduction	2003	M.Maliqueol, I.Atwater2, R.Lahsen1, F.PeÁrez-	Proinsulina	Mujeres con PCOS con amenorrea y anovulación	91 mujeres PCOS y 71 mujeres control	Analítico de casos y controles	Iia	La insulina, proinsulina y las concentraciones de C-peptido fueron mayores en las mujeres con PCOS que en las mujeres controles ($P < 0.05$). PI / I y el índice insulínogénico fueron similares en ambos grupos. Concentraciones de proinsulina

	syndrome: a marker of β -cell dysfunction?			Bravo3, B. Angel1 and T. Sir-Petermann		con una edad promedio 23.3 años y un IMC 28 y mujeres control con edad promedio 24.4 años e IMC 27.1				se incrementaron con el índice de masa corporal ($P < 0,05$) sólo en mujeres con PCOS; Por lo tanto, las concentraciones de proinsulina fueron mayores en pacientes con PCOS obesos en comparación con las mujeres de control obesos ($P < 0,05$). Por otra parte, una asociación positiva entre las concentraciones de proinsulina y el diámetro de la cintura ajusta para C-peptido ($P < 0,05$) y una asociación negativa entre las concentraciones de proinsulina y valores compuestos ISI se observaron en pacientes con PCOS ($P < 0,05$).
5	Androgen response to endogenous insulin secretion during the frequently sampled intravenous glucose tolerance test in normal and hyperandrogenic women	J Clin Endocrinol Metab	1990	Falcone T, Finegood DT, Fantus IG, Morris D.	Sensibilidad a la insulina	19 Mujeres PCOS y 9 controles sanos	19 mujeres con PCOS y 9 controles	Análítico de casos y controles	Iia	Sensibilidad a la insulina fue más baja en pacientes con PCOS que en los controles (P menor a 0.02). En pacientes con PCOS la insulina ayunas fue correlacionada con la testosterona T ($r = 0.51$; P menos que 0.05) y DHEA ($r = 0.706$; P menos que 0.01). Sensibilidad a la insulina fue significativamente más bajo en pacientes con PCOS [SI, 68.35 $\pm$ 8.34 min ⁻¹ /(nmol/mL)] que en los controles (SI, 133.36 $\pm$ 21.7 min ⁻¹ /(nmol/mL)]. Una disminución en los niveles DHEA fue observado en los controles 3 h después de la administración de glucosa (from 28.4 $\pm$ 3.0; final, 16.2 $\pm$ 2.4; P menor de 0.02). Mujeres con PCOS con sensibilidad normal ala insulina [SI, mayor a 75.0 min ⁻¹ /(nmol/mL)] mostraron una caída similar en DHEA (desde 20.3 $\pm$ 2.5 to 12.8 $\pm$ 1.8 nmol/L; P menor a 0.02). No cambios significativos ocurrieron en las pacientes con PCOS y resistencia a la insulina [SI, menor a 75.0 min ⁻¹ /(nmol/mL)].
6	[Study on the relationship between serum adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome]	Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.	2006	Yang XF1, Ren FR, Guo SP	Adiponectina	40 mujeres PCOS (19 Grupo obesas IMC $\geq$ 25kg/m ² y 21 grupo control no obesas; 9 Grupo no obesas $<$ 25 kg/m ²) y 16 grupo		Análítico de casos y controles	Iia	Niveles séricos de adiponectina en el grupo de obesas con PCOS (1,6 $\pm$ 0,5) mg / L, el grupo de PCOS no obesas fue (3,0 $\pm$ 0,6) mg / L. Sus valores fueron más bajos que los del grupo de control de obesas (3,2 $\pm$ 0,3) mg / L, y el grupo de control de no obesas (4,9 $\pm$ 0,5) mg / L ($P < 0,05$). los niveles de insulina en ayunas de grupo de PCOS obesas (17 $\pm$ 6) mU / L, El grupo PCOS no obeso fue (14 $\pm$ 6) mU / L. Ellos fueron mayores que las del grupo de control obesas (10 $\pm$ 3) mU / L, y el grupo de control no obesas (7 $\pm$ 3) mU / L ($p < 0,05$). (3) El nivel de glucosa en ayunas en sangre fue de (5,2 $\pm$ 0,7) mmol / L en el grupo de PCOS obesas, síndrome de ovario poliquístico en niños no obesas fue de (5,1 $\pm$ 0,6) mmol / L, en el grupo control

							control no obesas; 25 mujeres sanas			obesos (5,4 +/- 0,5) mmol / L, y el grupo de control no obesos (4,8 +/- 0,6) mmol / L, sin marcada diferencia entre los cuatro grupos. El índice de sensibilidad a la insulina del grupo de PCOS obesos fue -4,5 +/- 0,3, El grupo PCOS SOP no obeso fue -4,1 +/- 0,4. Sus valores fueron más bajos que los del grupo de control de la obesidad -3,6 +/- 0,3, y el grupo control no obesos (-3,1 +/- 0,4) (P <0,05). Niveles de adiponectina en suero de las mujeres con PCOS se correlacionaron negativamente con el IMC (r = -0,56, P <0,05), y se correlacionó positivamente con el ISI (r = 0,49, P <0,05).
7	25-Hydroxyvitamin D levels are related to hyperinsulinemia in polycystic ovary syndrome.	Gynecol Endocrinol	2014	Güdücü N1, Görmüş U, Kutay SS, Kavak ZN, Dünder I	Niveles de 25- Hydroxivi tamina D	58 Mujeres con PCOS	58 Mujeres con PCOS Y 38 controles	Analítico de casos y controles	Iia	No hubo diferencias en los niveles de 25-hidroxivitamina D de las mujeres con PCOS y el grupo control. Los niveles bajos de 25-hidroxivitamina D en las mujeres con PCOS se relacionan con los niveles más altos de insulina (r = - 0,271 y p = 0,042). Más del 90% de los sujetos tenían deficiencia de vitamina D. La relación negativa entre los niveles de 25- hidroxivitamina D y el índice de masa corporal no alcanzó significación estadística. Los niveles bajos de 25- hidroxivitamina D fueron relacionados con la hiperinsulinemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico
8	Sex hormone- binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or Sex hormone- binding globulin as a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance in obese children.	Eur J Endocrinol	2000	Gascón F1, Valle M, Martos R, Ruz FJ, Rios R, Montilla P, Cañete R.	niveles de SHBG	pacientes obesas con PCOS	61 pacientes obesos con PCOS y grupo control de la mismas característic as sin obesidad	Analítico de casos y controles	Iia	el grupo de los pacientes con PCOS obesos presentaron niveles significativamente elevados de insulina (p:0.001) y del radio Glucosa /insulina (p:0.0012) comparados con el grupo control. SHBG (p:0.0001 y testosterona(p: 0.0169) niveles fueron menores cuando se compararon con los niveles en el grupo de los pacientes no obesos . no se encontraron diferencias en cuanto al FAI.. La insulina en ayunas (r: 0.4512; p: <0.001, IMC (R: 0.3185; P<0.05) y testosterona (r: <0.3705; p<001 se correlacionaron de manera inversa con los niveles de SHBG
9	Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome	Fertility and Sterility	2005	Mohamed Salleh M. Ardawi, Abdulrahim A. Rouzi	Adiponect ina	180 Mujeres con PCOS: 45 obesas sin PCOS (IMC mayor 30 kg/m2), 46 con PCOS	180 Mujeres	Analítico de casos y controles	Iia	Se encontró que las concentraciones de adiponectina son significativamente disminuidas en las mujeres con PCOS y en las mujeres obesas sin PCOS en comparación con las mujeres delgadas sin PCOS. Concentraciones de adiponectina se correlacionan inversamente con el peso corporal, índice de masa corporal, glicemia en ayunas, la insulina sérica, Δ4-A, DHEA, DHEAS y HOMA pero se

						(IMC menor 25 kg/m ²); 45 obesas sin PCOS (IMC mayor 30 kg/m ²), 45 sin PCOS (IMC menos 25 kg/m ²)				correlacionó positivamente con la testosterona sérica, SHBG, FAI, y la relación glucosa a la insulina. El análisis de regresión múltiple mostró que el IMC, HOMA, $\Delta 4$ -A, y la insulina fueron determinantes independientes de las concentraciones de adiponectina
10	Elevated serum thioredoxin-interacting protein in women with polycystic ovary syndrome is associated with insulin resistance	Clin Endocrinol (Oxf)	2014	Wu J, Wu Y, Zhang X, Li S, Lu D, Li S, Yang G, Liu D.	TXNIP (Tiorredoxina que interactúa con proteína)	83 mujeres con PCOS	83 Mujeres con PCOS Y 52 controles	Análítico de casos y controles	Ila	Los pacientes con SOP tenían mayor TXNIP en suero, mientras que menor valor M, DI0, DI30 y DI120 que los controles ($p < 0.05$). TXNIP se correlacionó positivamente con el peso, la relación cintura-cadera (WHR), índice de masa corporal (IMC), Ins0, Ins120 y HOMA- β y se correlacionó negativamente con el valor M y DI120 ($P < 0.05$). El análisis de regresión múltiple por pasos indicó que TXNIP se mantuvo asociado con el valor M en sujetos con PCOS, después de ajustar el peso, IMC, ICC, HOMA- β , Ins0, Ins120 y DI120. Sin embargo, no se encontró relación entre TXNIP y función de las células β alterada.
11	Assessment of impaired glucose tolerance prevalence with hemoglobin A1c and oral glucose tolerance test in 252 Turkish women with polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study	Human Reproduction	2013	Cem Celik1*, Remzi Abalil, Ercan Bastu2, Nicel Tasdemir1, Ufuk Goker Tasdemir3, and Abdulaziz Gull	Hemoglobina Glicosilada	Mujeres con PCOS por criterios de Rotterdam con 24.8 años más o menos 5.5 y Mujeres sin signos clínicos ni eco cardiográficos de PCOS con 25.9 años más o menos 5.7	252 Mujeres PCOS y 117 controles sin PCOS	Análítico de casos y controles	Ila	De 252 pacientes con PCOS, 41 tenían intolerancia a la glucosa (IGT 14,3%; DM2 2%) en comparación con 10 de los 117 pacientes del grupo control (IGT 8,5%; DM2 0%; odds ratio de 1/4 2.08, $P 1/4 0.045$) durante la PTOG. Cuando se utilizó un valor de HbA1c $\geq 5,6\%$, la prevalencia del metabolismo anormal de la glucosa fue del 7,9% en los pacientes con PCOS, por debajo del valor detectado en los pacientes del grupo control (8,5%), que mostró que 20 de 41 pacientes con intolerancia anormal a la glucosa no habrían sido diagnosticados, si se hubiera utilizado la HbA1c solo. Cuando se compara con los resultados de OGTT, HbA1c provee una sensibilidad 52,4%, especificidad 74,4%, 67,1% valor predictivo positivo y valor predictivo negativo 60,9%, con un valor de umbral de 5,6% en la prueba de tolerancia anormal a la glucosa. El análisis de las características de funcionamiento del receptor sugirió un valor umbral de 5,35% en la HbA1c (75,6% de sensibilidad y 52,6% de especificidad) para la predicción de la tolerancia anormal a la glucosa
12	Serum soluble leptin	Fertility	2006	Sepilian	Niveles de	40 mujeres	40 mujeres	Análítico	Ila	Leptina total y el índice libre de leptina se correlacionaron

	receptor levels and free leptin index in women with polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and androgens	and Sterility		VP1, Crochet JR, Nagamani M.	receptor soluble (sOB-R) y la leptina libre	PCOS y 15 mujeres controles	PCOS y 15 mujeres controles	de casos y controles		significativamente con el IMC en los pacientes con PCOS y en los controles. Hubo una correlación negativa entre DHEAS y los niveles de receptor soluble en pacientes con PCOS. La leptina, SOB-R, y FLI no fueron significativamente diferentes en los dos grupos, y tampoco SOB-R ni FLI correlacionados con los niveles de insulina o glucosa. Los niveles SOB-R aumentó significativamente 3 horas después de la ingestión oral de glucosa, lo que resulta en una disminución significativa de FLI.
13	Polycystic ovary syndrome and abnormalities in glucose tolerance	Int J Gynaecol Obstet	2009	Bhattacharya SM	Test de tolerancia a la glucosa 75 g (OGTT), HOMA-IR	254 mujeres PCOS y 116 sin PCOS	254 mujeres PCOS y 116 sin PCOS	Análítico de cohorte	Ila	La prevalencia de tolerancia anormal a la glucosa fue del 14,4% en el grupo PCOS y el 11,2% en el grupo control (P = 0,17). Las mujeres con PCOS y con intolerancia a la glucosa tenían significativamente mayor IMC, relación cintura-cadera, los niveles de testosterona y los valores de HOMA-IR que aquellos con tolerancia normal a la glucosa.
14	Assessment of insulin resistance and impaired glucose tolerance in lean women with polycystic ovary syndrome	J Womens Health (Larchmt)	2011	Stovall DW, Bailey AP, Pastore LM	Test de tolerancia a la glucosa 2 hrs	mujeres con PCOS 18-43 años	78 mujeres con PCOS	transversal con exploración analítica	IIfb	la prevalencia de resistencia a la insulina fue 0% entre mujeres magras vs 21% entre mujeres no magras basado en insulina basal y 40%–68% basado en dos diferentes modelos homeostáticos (HOMA) puntos de corte (p<0.005). Todas las mujeres con IR tenían mayor BMI mayor 28. HOMA fue un predictor alto.
15	The correlation of plasma homocysteine with insulin resistance in polycystic ovary syndrome.	J Obstet Gynaecol Res.	2008	Yilmaz N1, Pektas M, Tonguc E, Kilic S, Gulerman C, Gungor T, Mollamahmutoglu L.	Niveles de Homocisteína	pacientes con PCOS grupo control sin PCOS	230 pacientes	Análítico de casos y controles	IIfb	los niveles del índice de resistencia a la insulina en mujeres con PCOS fueron significativamente mayores. La media de los valores de los niveles plasmáticos de homocisteína fueron significativamente mayores en comparación con el grupo de control, se detectó una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de homocisteína el IRS utilizando el método HOMA-IR y niveles basales de insulina en mujeres con PCOS.
16	Low sex hormone-binding globulin as a predictive marker for insulin resistance in women with hyperandrogenic syndrome.	Eur J Endocrinol.	2007	Kajaia N1, Binder H, Dittrich R, Oppelt PG, Flor B, Cupisti S, Beckmann MW, Mueller	Niveles de SHBG	paciente diagnosticada con PCOS según los criterios de la AES (Sociedad de exceso de	214 de las cuales se excluyeron 19 pacientes para un total de 195	Análítico de casos y controles	IIfb	Las mujeres clasificadas como resistentes a la insulina IR tienen un IMC y un FAI mayor mostrando menores niveles plasmáticos de SHBG independientemente de los índices utilizados sin embargo en índice de Matsuda ISI, generalmente detecto un mayor porcentaje de pacientes con IR en mujeres con hiperandrogenismo por eso se recomienda como método de predilección para el diagnóstico de IR en pacientes con PCOS obesas y los

				A.		andrógenos y grupo control				niveles de SHBG sirven como predictores de IR en esta población
17	Fasting glucose measurement as a potential first step screening for glucose metabolism abnormalities in women with anovulatory polycystic ovary syndrome.	Human Reprod.	2013	Veltman-Verhulst SM1, Goverde AJ, van Haeften TW, Fauser BC	Test de tolerancia a la glucosa (OGTT)	Mujeres (edad media: $29,6 \pm 4,3$) con PCOS	226 pacientes con PCOS	Estudio transversal	Iib	Mayoría de mujeres se presentó con una OGTT normal (169 mujeres (75%)). De los 57 (25%) mujeres que presentaban leves a moderadas alteraciones de glucosa, 53 (93%) podría ser identificado por las concentraciones de glucosa en ayunas solamente. La diabetes se diagnostica en un total de ocho mujeres (3,5%). En seis mujeres, el diagnóstico se basa en la glucosa en ayunas $7,0 \text{ mmol / l}$. Los otros dos casos de diabetes inicialmente presentados con la glucosa en ayunas entre $6,1$ y $7,0 \text{ mmol / L}$ y fueron diagnosticados por evaluación OGTT. Ninguna de las mujeres diagnosticadas con diabetes presentaban niveles de glucosa en ayunas por debajo de $6,1 \text{ mmol / l}$. Por consiguiente, concluimos que todos los pacientes con diabetes podrían ser encontrados por la evaluación inicial de la glucosa en ayunas, seguido de la OGTT sólo en pacientes con glucosa en ayunas entre $6,1$ y $7,0 \text{ mmol / l}$.
18	Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: hyperandrogenemia versus normoandrogenemia.	Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.	2001	Yildiz BO1, Gedik O.	Test de tolerancia a la glucosa (OGTT)	17 Mujeres hiperandrogenemia y 14 normoandrogenicas	17 Mujeres hiperandrogenemia y 14 normoandrogenicas	Estudio transversal	Iib	Grupo de pacientes hiperandrogenémicas habían hiperinsulinemia en ayuno, menor radio FG:I, mayor AUC (insulina) y HOMA-IR en comparación con el grupo de normoandrogenémicas. Las diferencias entre los dos grupos fueron estadísticamente significativa
19	Assessment of glucose metabolism in polycystic ovary syndrome: HbA1c or fasting glucose compared with the oral glucose tolerance test as a screening method	Human Reprod.	2013	Lerchbaum E1, Schwetz V, Giuliani A, Obermayer-Pietsch B	Hemoglobina Glicosilada (HbA1c) y la glucosa en ayunas	Mujeres PCOS, definido por criterios de Rotterdam entre 16 y 45 años con IMC medio de 24.2 kg/m^2	671 Mujeres PCOS	Estudio transversal	Iib	De acuerdo con los criterios de la ADA, encontramos la prediabetes y la diabetes tipo 2 en el 12,8% ($n = 76$) y 1,5% ($n = 9$) de las mujeres con PCOS, respectivamente. Al utilizar la HbA1c elevada (5.7 a 6.4%) para la definición de la prediabetes, 19 (3,2%) de todas las mujeres con PCOS tenían prediabetes con un índice κ de 0,36. Cuando use FG elevada (100 - 125 mg / dl) para la definición de la prediabetes, 31 (5,2%) de todas las mujeres con SOP se les diagnosticó prediabetes con κ -índice de 0,05. Además, HbA1c elevada ($\geq 6,5\%$ definir DM2) se encontró en seis (0,9%) mujeres con SOP (κ -índice 0,80), y glucosa en ayunas elevada ($\geq 126 \text{ mg / dl}$ diagnosticar DM2) se encontró en siete mujeres con PCOS (1%; κ -índice de 0,82).
20	Total and High-Molecular Weight	Metabolism	2011	Edmond P. Wickham III,	Adiponectina	Mujeres PCOS y	13 Mujeres PCOS y 13	Estudio transvers	Iib	Adiponectina total ($p < 0,01$), la adiponectina HMW ($p < 0,01$), y la relación de HMW a un total de adiponectina

	Adiponectin in Women with the Polycystic Ovary Syndrome			MD, Kai I. Cheang, Pharm D, MS, John N. Clore, MD, Jean-Patrice Baillargeon, MD, MSC, and John E. Nestler, MD		Mujeres normal con una edad entre 18 y 40 años, IMC menor de 40 kg/m ² , ninguna mujer con diabetes mellitus, ni recibía anticonceptivos oral ni otra medicación	controles normales	al		(SA) (p = 0,03), fueron menores en mujeres con PCOS en comparación con las mujeres normales. Niveles de adiponectina total y adiponectina HMW inversamente correlacionados con la relación cintura cadera (p <0,01) y la testosterona libre (p <0,01) y positivamente con Si (p <0,001). Usando adelante el análisis multivariante por pasos, HMW adiponectina y la relación cintura cadera, pero no el estado PCOS, fueron predictores independientes de sensibilidad a la insulina .
21	Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome	Fertility and Sterility	2004	carmina E, Lobo RA	glucosa e insulina en ayunas	267 mujeres con PCOS y 50 controles	317	Estudio transversal con exploración analítica	IIB	La sensibilidad normal a la insulina fue definida como niveles de insulina < a 12 mU/mL, ratios de glucosa / insulina de > 6.4, HOMA DE < 47 y QUICKI > 0.333, En el grupo de PCOS la resistencia a la insulina se diagnóstico en 65.4% usando el ratio glucosa /insulina y 77% Y 79.2% usando HOMA Y QUICKI. En las mujeres obesas IR se presentó en el 76.7 % medido con el ratio de glucosa /insulina y significativamente mayor 95.3% usando los valores de HOMA Y QUICKI (P< .01) . se detectó resistencia a la insulina en aproximadamente 80% de la smujere con PCOS y en un 95% de las mujeres obesas los resultados del estudio concluyen que la detección de IR es mayor cuando se usan los índices de HOMA Y QUICKI
22	Screening for Abnormal Glucose Tolerance in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome	The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	2002	MARK R. PALMERT*, CATHERIN E M. GORDON, ALEX I. KARTASHOV, RICHARD S. LEGRO,	Test de tolerancia a la glucosa (2 hrs) 75 gr	27 Mujeres PCOS entre 13.9 y 19 años, 8 sujetos tenían intolerancia a la glucosa, 1 diagnóstico diabetes tipo 2.	27 Mujeres PCOS	Estudio transversal con exploración analítica	IIB	Los adolescentes con PCOS tienen mayor riesgo de IGT y DM y que el 2-h nivel de glucosa en plasma después de una carga oral de glucosa parece ser la prueba de detección más fiable para estas anomalías. Nuestros resultados sugieren que adolescentes con PCOS tienen mayor riesgo de intolerancia a insulina y diabetes, pero se requieren estudios más amplios para recomendar su uso en estas anomalías.

				S. JEAN EMANS, AND ANDREA DUNAIF						
23	Insulin responses to the oral glucose tolerance test in women of different ethnicity with polycystic ovary syndrome	J Obstet Gynaecol Can	2005	Al-Fozan H1, Al-Futaisi A, Morris D, Tulandi T	Test de tolerancia a la glucosa (OGTT)	Mujeres PCOS, de origen étnico de Europa Occidental (n = 41), Oriente Medio (n = 18), afroamericano (n = 15), de las Indias Orientales (n = 9), y Sudamérica (n = 9)	92 Mujeres PCOS	Transversal	Iib	No hubo diferencias significativas en la edad o el índice de masa corporal (IMC) entre los diferentes grupos étnicos. Todos los grupos mostraron cambios endocrinos consistentes con PCOS, pero no hubo diferencias en los niveles hormonales entre ellos. Las mujeres de Oriente Medio tuvieron mayor área bajo la curva de niveles de glucosa (P < 0,02; IC del 95% [IC]: 0,5-3,5), y de insulina (P < 0,04, IC 95%, 13,3 a 593,4) que las mujeres de origen de European Occidental.
24	Circulating and cellular adiponectin in polycystic ovary syndrome: relationship to glucose tolerance and insulin action	Fertility and Sterility	2008	Aroda V1, Ciaraldi TP, Chang SA, Dahan MH, Chang RJ, Henry RR	Adiponectina	Controles con ciclos normales	31 Mujeres PCOS y 6 controles sanos	Estudio transversal con exploración analítica	Iib	Acción de la insulina (tasa de eliminación de glucosa, 5,61 + / - 2,90 vs 8,79 + / - 0,81 mg / kg / min, PCOS y control) y los niveles de adiponectina (9,5 + / - 0,77 vs 17,4 + / - 1 microg / ml, PCOS vrs control) se redujeron significativamente en los sujetos con síndrome de ovario poliquístico. Se encontraron correlaciones significativas entre la tolerancia a la glucosa, la acción de la insulina y los niveles circulantes de adiponectina en todos los sujetos. El contenido de adiponectina se redujo en los adipocitos subcutáneos de pacientes con PCOS (252 + / - 31 vs 388 + / - 58 microgramos de proteína unidades/10 arbitraria). Los pacientes con PCOS tenían menos adiponectina circulante organizada en proteínas de alto peso molecular de complejos multiméricos (HMW). Los pacientes con PCOS intolerantes a la glucosa también tenían adiponectina HMW y menos adiponectina intracelular.
25	Screening for insulin resistance in women with polycystic	Gynecological Endocrinology	2005	Adrian H Heald1, Sharon	HOMA		25 Mujeres PCOS y grupo	Estudio transversal con	Iib	El ayuno y los niveles a las 2-h de insulina fueron significativamente mayores en las mujeres con PCOS. La media de HOMA-S (sensibilidad a la insulina) fue aún más

	ovarian syndrome	logy		Whitehead1, Simon Anderson2, Kennedy Cruikshank 2, Lisa Riste2, Ian Laing3, Aram Rudenski1 and Helen Buckler			control	exploraci ón analítica		baja para las mujeres con PCOS con estado normal GTT (media (95% intervalo de confianza): 0,53 (desde 0,34 hasta 0,72) que para los controles (0,94 (0,84-1,04) (F = 4,2, p <0,001). HOMA-B (función de las células β del páncreas) prácticamente se triplicó para las mujeres con PCOS con GTT normal a 273 (205-342) versus 105 (70 a 139) para los controles (F = 6,8, p <0,001).
26	Adiponectin and resistin serum levels in women with polycystic ovary syndrome during oral glucose tolerance test: a significant reciprocal correlation between adiponectin and resistin independent of insulin resistance indices	Mol Genet Metab	2005	Lewandowski KC1, Szoslant K, O'Callaghan C, Tan BK, Randeve HS, Lewinski A	Resistina, Adiponectina	Mujeres PCOS edad 36.4 años mas o menos 11.4 años , IMC 29.3 mas o menos 7.7 kg	19 mujeres PCOS	Estudio transversal con exploración analítica	Iib	No hubo ningún cambio en las concentraciones de resistina (7,31 + / -4,58, 7,47 + / -5,40, 7,22 + / -5,12 pg / ml, a las 0, 60, y 120 min de OGTT, respectivamente, P = 0,77), pero no había un aumento de la adiponectina de 11,32 + / -4,64 microg / ml a la línea de base a 14,78 + / -7,41 microg / ml, a los 120 min de OGTT (P <0,01). La magnitud del aumento general de la adiponectina fue mayor de 60 a 120 min (a partir de 12,31 + / -5,72 a 14,78 + / -7,41 microg / ml, P <0,006). Ni la resistina, ni adiponectina correlacionan con los índices de IR, lípidos, u otros parámetros hormonales del síndrome de ovario poliquístico. Hubo, sin embargo, una correlación negativa significativa entre la resistina y la adiponectina sérica (P = 0,001)
27	Accurate screening for insulin resistance in PCOS women using fasting insulin concentrations.	Gynecol Endocrinol	2013	Lunger F1, Wildt L, Seeber B.	Test de tolerancia a la glucosa (OGTT)	Mujeres con PCOS	Mujeres con PCOS	Estudio transversal con exploración analítica	Iib	La prevalencia de resistencia a la insulina fue de 12,2% a 60,5%, dependiendo del índice de IR utilizado. Sobre la base de mayor área bajo la curva de funcionamiento del receptor (ROC) análisis, los índices dinámicos superaron los índices estáticos con glucosa al cociente insulina y la insulina en ayunas (fInsulin) demostrar las mejores propiedades de diagnóstico. La aplicación de dos valores de corte que representan fInsulin extremos (<7 y> 13 mUI / l, respectivamente) dio el diagnóstico en el 70% de los pacientes con alta precisión. Actualmente los índices utilizados para evaluar IR dan resultados muy variables en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Los índices más precisos basados en la prueba dinámica puede llevar mucho tiempo y mano de obra. Sugerimos el uso del fInsulin como prueba de detección sencilla, que puede reducir el

										número de OGTTs necesarios para evaluar de manera rutinaria resistencia a la insulina en mujeres con SOP.
28	Critical evaluation of the oral glucose tolerance test for the diagnosis of insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome	Medicina (B Aires)	2007	Calvar CE, Bengolea SV, Hermes R, Loyato M	Test de tolerancia a la glucosa 2 hrs	140 Mujeres PCOS y 29 Controles	140 mujeres con PCOS Y 29 mujeres normales	Transversal de correlación con corte analítico	Iib	Una significativa correlación entre test en ayunas y OGTT. Test en ayunas normal con un OGTT anormal se encontró en 9 pacientes. No se encontraron pacientes con niveles de insulina menores a 9.9 UI/ml fueron IR, y todas las mujeres con niveles de insulina en ayunas sobre 18.4 UI/ml fueron clasificados como teniendo resistencia a la insulina. encontraron niveles de glucosa 120 min post carga de glucosa (G 120) > or = 140 mg/dl en 14 pacientes (12.2%). Glucosa ayunas y niveles de insulina y test en ayunas fueron pobres predictores de alteración en la tolerancia de la glucosa (IGT) y diabetes tipo II diabetes.
29	Leptin in patients with polycystic ovary syndorme. Direct correlation with insulin resistance	Medicina (B Aires)	2003	Calvar CE1, Intebi AD, Bengolea SV, Hermes R, Spinedi E	Leptina		49 Mujeres PCOS y 14 mujeres premenopáusicas normales	Transversal de correlación con corte analítico	Iib	No se encontraron diferencias en los niveles de leptina sérica (ng / ml) entre (17,6 + / - 4,9) normales y PCOS (21,9 + / - 2,8) mujeres; 2) en pacientes con PCOS, se encontró una disminución significativa (P<0,01) correlación entre los niveles plasmáticos de LEP, IMC y los índices de sensibilidad a la insulina; y 3) Diecisiete pacientes con PCOS resistentes a la insulina (RI) mostraron niveles más altos de leptina sérica (32,8 + / - 4,3, P<0,01) y LEP: BMI (0,95 + / - 0,09, P<0,05) que los no resistentes a la insulina (no IR) los sujetos con PCOS (16,2 + / - 3,2 y 0,61 + / - 0,08, respectivamente). Nuestros resultados sugieren que el PCOS parece estar asociada con normoleptinemia, sin embargo, si IR se analizan por separado de los pacientes no IR PCOS, existe una relación clara entre IR PCOS y hiperleptinemia, independientemente del índice de masa corporal.
30	Rapid and easy assessment of insulin resistance contributes to early detection of polycystic ovary syndrome	J Endocrinol Invest	2013	Rizzo M, Tyndall EK, Frontoni S, Jacoangel F	Indice Matsuda, QUICKI, HOMA-IR	185 Mujeres, 77 con criterios de inclusión	77 Mujeres con PCOS	Transversal de correlación con corte analítico	Iib	El índice de masa corporal (IMC) fue mayor en el grupo de los pacientes resistentes a la insulina que el grupo sensible a la insulina, la edad media del grupo IR fue menor. HOMA-IR y QUICKI tuvieron buena correlación con el índice de Matsuda en ambos grupos. La prueba de HOMA-IR mostró la mayor sensibilidad y especificidad en la detección de IR cuando se compara con el índice de Matsuda, y ningún beneficio adicional se deriva del uso de una combinación de ambos QUICKI y HOMA-.
31	Prediction of Insulin Sensitivity in	The Journal of	2002	D. CIBULA, J. S. KRHA,	Clamp euglicemi	41 pacientes PCOS con	41 Pacientes	Transversal de	Iib	Hay una relación muy estrecha entre el SHBG y la sensibilidad a la insulina. SHBG es un predictor fiable de la

	Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome	Clinical Endocrinology and Metabolism		M. HILL, M. FANTA, L. HAAKOVA, J. VRBÍKOVA, AND J. ŽIVNÝ	co	IMC menor a 30kg/m ² , mayor de 18 años de edad, sin uso de terapia hormonal durante los 6 meses previos	con PCOS	correlación con corte analítico		sensibilidad a la insulina en mujeres delgadas con PCOS. Teniendo en cuenta su fácil evaluación, que podría ser utilizado en la práctica clínica como un indicador para otras pruebas de sensibilidad a la insulina (principalmente el clamp euglicémico o la prueba de tolerancia a la glucosa iv) y potencialmente para el tratamiento con sensibilizantes a la insulina.
32	The relationship of urotensin II with insulin resistance and hs-CRP in patients having PCOS	Gynecol Endocrinol	2013	Özgür Yilmaz ¹ , Ozlem Calan ² , Tuncay Kume ³ , and Mehmet Calan ⁴	Urotensin II	Pacientes con PCOS y Mujeres sanas sin diferencias significativas en edad e IMC	47 Mujeres PCOS y 42 Mujeres sanas	Transversal de correlación con corte analítico	IIB	Niveles en suero de UrotensinaII, hs-CRP, insulina y el HOMA-IR fueron significativamente mayores en los pacientes con PCOS (p <0,05). Los UII y HOMA-IR mostró correlación estadísticamente significativa, moderadamente fuerte y positiva (r = 0,44, p <0,001). UII y QUICKI-IS mostraron estadísticamente significativa, moderadamente fuerte y negativa correlación (r = -0,44, p <0,001). Además, una correlación significativa entre la UII y hs-CRP (r = 0,51, p <0,001). Nuestros datos sugieren que la UII puede tener un papel en la fisiopatología de la resistencia a la insulina y el aumento de riesgo cardiovascular, que se encuentran comúnmente en pacientes con PCOS
33	Dehydroepiandrosterone sulfate and insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome.	Fertility and Sterility	2009	Brennan K ¹ , Huang A, Azziz R.	Niveles de DHEAS	pacientes con diagnóstico de PCOS	352 paciente con PCOS	Transversal de correlación con corte analítico	IIB	Un análisis bivariado indica que todos los parámetros se asociaron a HOMA-IR excepto los niveles de 17-OHP y la edad y se confirmó una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de DHEAS y HOMA-IR. Por lo tanto
34	Ghrelin levels are suppressed and show a blunted response to oral glucose in women with polycystic ovary syndrome	European Journal of Endocrinology	2008	Thomas M Barber, Felipe F Casanueva ¹ , Fredrik Karpe, Mary Lage ¹ , Stephen Franks ² , Mark I McCarthy and John A	Grelina, HOMA2 IR	Mujeres PCOS (44 criterios de Rotterdam, 21 tomando metformina y suspendida 1 semana antes de tomar los laboratorios) y grupo control con	50 Mujeres PCOS y 28 Mujeres grupo control	Transversal de correlación con corte analítico	IIB	Niveles de grelina en ayunas fueron significativamente menores en los casos de PCOS frente a los controles. Supresión de grelina después de sobrecarga oral de glucosa fue mitigado significativamente en los casos de PCOS en comparación con los controles (supresión de grelina media geométrica (intervalo SD), 160 pg/ ml (88-289) vs 424 pg/ ml (220 a 818), respectivamente, PZ2.0 10K4). Todo el grupo comparado (50 casos frente a 28 controles PCOS) ajustado por la masa grasa y la edad revelaron resultados similares. En los casos de PCOS, hubo una correlación negativa significativa entre la grelina en ayunas y HOMA2 IR (r2ZK0.40, PZ5.7! 10K3).

				H Wass		ciclos mestruales regulares y ovarios normales				
35	Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgen in women with polycystic ovary syndrome	Fertility and Sterility	2006	Panidis D1, Rouso D, Koliakos G, Kourtis A, Farmakiotis D, Votsi E, Diamanti-Kandarakis E.	metastin (Kisspeptin)	28 mujeres con PCOS y control 28 mujeres sin PCOS Y 13 mujeres obesas sin PCOS	61	Transversal de correlación con corte analítico	Iib	Ambos mujeres con peso normal con PCOS y los controles con IMC > 25 tienen menos índices de resistencia a la insulina con mayores niveles plasmáticos de metastina cuando se comparan con mujeres obesas con PCOS los niveles plasmáticos de Kisseptina se correlacionaron de manera negativa con los índices de resistencia a la insulina, el IMC y el índice de Andrógenos libres
36	Insulin sensitivity in women: a comparison among values derived from intravenous glucose tolerance tests with different sampling frequency, oral glucose tolerance test or fasting	European Journal of Endocrinology	2001	Angelo Cagnacci, Serenella Arangino, Antonietta Renzi, Paolo Cagnacci and Annibale Volpe	Test tolerancia a la glucosa IV (FSIGT), Test de tolerancia a glucosa oral (OGTT)	50 mujeres no diabéticas (10 ciclos normales, 10 no obesas con PCOS, 30 posmenopausas) mujeres no diabéticas entre 17 y 63 años, con IMC 20 y 29		Transversal de correlación con corte analítico	Iib	Valor de sensibilidad a la insulina, derivado de FSIGT33 fue altamente correlacionado con esos derivados de FSIGT22 (r:0.965) o FSIGT12 (r:0.955) pero fueron solo débilmente correlacionado con esos derivados de los cálculos en ayunas o OGTT (r por debajo 0.5). Entre Grupo (PCOS vs normal) o dentro del grupo (antes y durante el tratamiento) comparaciones mostraron que la reducciones FSIGTs fueron sólo ligeramente menos potente que FSIGT33 en la detección de diferencias en la sensibilidad a la insulina.
37	Fasting glucose/insulin ratio. An index to differentiate normo from hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome	Rev Invest Clin	1994	Parra A1, Ramírez A, Espinosa de los Monteros A.	Test de tolerancia a la glucosa 100 g a las 2 hrs (OGTT)	mujeres entre 27.8 años mas o menos 3.4 años con anovulación crónica, hirsutismo e hiperandrogenemia, pero sin acantosis (Grupo 1) comparado con mujeres sanas 27 años	25 mujeres (Grupo 1) y 10 mujeres sanas (Grupo 2)	Transversal de correlación con corte analítico	Iib	En el grupo 2, la insulina en ayunas tiene < 16.8 microU/mL, la suma de la insulina sérica (sigma INS) durante la OGTT fue < 385 microU/mL (mean + 3SD) y el ratio G/I en ayuna fue > 4.5. La LH, FSH, free-T, cortisol, e insulina en ayunas fue mayor en el grupo 1 que en grupo 2. En el grupo 1, 11 mujeres tuvieron un sigma INS por debajo y 14 por encima de 385 microU/mL. Insulina en ayunas tuvo una correlación lineal con el sigma INS (r = 0.780) mientras que el ratio en ayunas G/I tuvo una correlación exponencial con sigma INS (r = -0.699). Insulina en ayunas versus el ratio G/I ratio fue best ajustado al modelo de regresión recíproca (r = 0.912). para el tamizaje de hiperinsulinemia durante OGTT, Insulina en ayunas tuvo una sensibilidad 75% y una especificidad 62% mientras que el ratio G/I fue de 79% y

						mas o menos 1.5 años (Grupo 2)				73%, respectivamente.
38	Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyperinsul inemia	J Clin Endocrinol Metab	1997	Laughlin GA1, Morales AJ, Yen SS	Leptina	Mujeres con PCOS rango de edad 17- 36 años, IMC 19-42 kg/m2 y los controles con ciclos mestruales regulares, edad y IMC similar	33 Mujeres con PCOS y 32 ciclos normales	Transvers al de correlaci ón con corte analítico	IIB	Niveles de leptina en suero para PCOS (24.1 más o menos 2.6 ng / mL) no difieren de controles (21,5 más o menos 3,5 ng / ml) y se correlacionaron positivamente con el IMC (r: 0,81) y el porcentaje de grasa corporal (r: 0,91) en los dos grupos (ambos P menor 0,0001). Los niveles de leptina para el grupo PCOS y los controles se correlacionaron positivamente con los niveles de insulina en y a las 24-h (r :0,81, P menor 0,0001 para ambos grupos) y negativamente con los niveles de sensibilidad a la insulina y de SHBG. Las concentraciones de leptina para el grupo de PCOS, pero no de los controles, una correlación positiva con los niveles de glucosa a las 24-h e inversamente con los niveles medios de LH a las 24 horas y de amplitud de los pulsos a las 24 h.
39	Increased levels of serum advanced glycation end- products in women with polycystic ovary syndrome	Clin Endocrinol I (Oxf)	2005	Diamanti- Kandarakis El, Piperi C, Kalofoutis A, Creasas G	Productos de glicacion avanzada (AGE)	Mujeres jóvenes con PCOS y Controles sanos	29 mujeres PCOS Y 22 controles	Transvers al de correlaci ón con corte analítico	IIB	Mujeres con PCOS tenían niveles más altos de proteínas de AGE del suero en comparación con los individuos sanos (9,81 + / - 0,16 vs 5,11 + / - 0,16, p <0,0001), y aumento de la expresión de RAGE se observó en los monocitos de las mujeres con PCOS en comparación con los controles (30,91 + / - 10,11 vs 7,97 + / - 2,61, p <0,02). Se observó una correlación positiva entre las proteínas AGE y los niveles de testosterona (T) (r = 0,73, P <0,0001). La correlación entre las proteínas y los niveles T se mantuvo alta (coeficiente de correlación parcial = 0.61, P = 0.0001) después de controlar el índice de masa corporal (IMC), los niveles de insulina y el área bajo la curva de glucosa (AUCGLU) durante un OGTT también se observó una correlación positiva entre las proteínas y el índice de andrógenos libres (FAI) (r = 0,58, P <0,0001), la relación cintura-cadera (WHR) (r = 0,31, P <0,02), la insulina (r = 0,46, P <0,001), la evaluación de (HOMA) (r = 0,47, P <0,0001), AUCGLU (r = 0,52, P <0,002) y RAGE (r = 0,59, P <0,01). Se observó una correlación negativa entre las proteínas y la relación glucosa / insulina (GLU / INS) (r = -0,35, p <0,01), y el índice de sensibilidad de insulina cuantitativa (QUICKI) (r = -0.50, P <0.01). En el análisis de regresión múltiple T fue el único predictor independiente de los niveles de la edad (p <0.0001, b = 0.044) entre el IMC, la insulina, SHBG y AUCGLU (R2

										ajustado = 0,59, F = 44.41, P <0.0001).
40	Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome	Fertility and Sterility	2003	Enrico Carmina, Rogelio A. Lobo	Glucosa sérica en ayunas	260 Mujeres PCOS y 50 controles	260 mujeres PCOS y 50 controles	Transversal de correlación con corte analítico	IIb	En el grupo PCOS, la resistencia a la insulina fue diagnóstica en 65.4% de las mujeres usando la relación glucosa/insulina en 77% y 79.2% usando HOMA y QUICKI. En mujeres obesas, IR fue 76.7% , medido por relación glucosa/insulina, pero fue significativamente mayor (95.3%) usando valores entre HOMA o QUICKI (P<.01).
41	Elevated serum RBP4 is associated with insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome	Endocrine	2006	Weiping L1, Qingfeng C, Shikun M, Xiurong L, Hua Q, Xiaoshu B, Suhua Z, Qifu L	Proteína Unida al Retinol (RBP4)	39 Mujeres PCOS y 45 controles sanos	39 Mujeres PCOS y 45 controles sanos	Transversal de correlación con corte analítico	IIb	Los niveles de RBP4 fueron elevados en las mujeres con PCOS en comparación con los controles (11,69 + / - 6,72 frente a 7,75 + / - 5,96 microgramos / ml, p = 0,006). Niveles de RBP4 se correlacionaron positivamente con la WHR (r = 0,216, p = 0,048) y el test de tolerancia a la glucosa intravenosa índice células beta (índice IVGTT-beta), que refleja la función de las células beta (r = 0,309, p = 0,028), pero se correlacionaron inversamente con un valor M durante el Bostnia Clamp, lo que representó sensibilidad a la insulina (r = -0,362, p = 0,008). pero se correlacionaron inversamente con el valor M durante la Botnia Clamp, que representa la sensibilidad a la insulina (r = -0,362, p = 0,008)
42	Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome.	Clin Endocrinol (Oxf)	2004	Spranger J1, Möhlig M, Wegewitz U, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser HW, Brabant G, Schöfl C	Adiponectina	62 Mujeres PCOS y 35 controles femeninos sanos	62 Mujeres PCOS y 35 controles femeninos sanos	Transversal de correlación con corte analítico	IIb	Tanto en PCOS y los controles, los niveles de adiponectina fueron más bajos en las mujeres con sobrepeso y obesas que en mujeres de peso normal, sin ninguna diferencia entre el PCOS y controles después del ajuste por el índice de masa corporal (IMC). En el PCOS y en los controles se observó una correlación significativa de la adiponectina con el IMC (r = -0,516, p <0,001), la insulina en ayunas (r = -0,404, p <0,001), la sensibilidad del modelo homeostático (HOMA% S) (r = - 0,424, P <0,001) y testosterona (r = -0,279, p <0,01), pero ninguna correlación con la androstenediona (r = -0,112, p = 0,325), 17-OH-progesterona (r = -0,031, p = 0,784) o la relación de LH / FSH (r = -0,033, p = 0,753). El análisis de regresión lineal múltiple reveló que el IMC y el HOMA% S pero no la testosterona se asociaron de forma independiente con los niveles plasmáticos de adiponectina, que explica el 16% (IMC) y el 13% (HOMA% S) de la variabilidad de la adiponectina, respectivamente. En el PCOS la sensibilidad de las pacientes a la insulina, según lo indicado por la infusión continua de glucosa con el modelo de evaluación (CIGMA% S) se correlacionó significativamente con la adiponectina (r = 0,55, p <0,001),

										el IMC ($r = -0,575$, $p < 0,001$), la cintura--cadera (WHR) ($r = -0,48$, $p = 0,001$), masa grasa corporal evaluado por energía dual de rayos X absorciometría (DEXA) [Dexa en grasa (total) ($r = -0,61$, $p < 0,001$) y DEXA en grasa (tronco) ($r = -0,59$, $p < 0,001$)] y con testosterona ($r = -0,42$, $p = 0,001$)
43	Fasting Glucose to Insulin Ratio Is a Useful Measure of Insulin Sensitivity in Women with Polycystic Ovary Syndrome*	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	1998	Richard S. Legro, Diane Finegood, Andrea Dunaif	Relacion Glucosa: Insulina en ayunas	mujeres PCOS y mujeres control entre 18-40 años	40 mujeres PCOS y 15 mujeres control	Estudio de pruebas dx	III	Relacion Glucosa:Insulina en ayunas (punto de corte menor 4.5) tuvo una sensibilidad 95% y especificidad 84%, valor predictivo positivo 87% y un valor predictivo negativo 94% p como test de tamizaje para predecir resistencia a la insulina en PCOS
44	Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance test in polycystic ovary syndrome and menopausal patients	J Clin Endocrinol Metab	2005	Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano A, Lanzzone A	indice de sensibilidad ad insulina	Pacientes PCOS 18-35 años y Mujeres 45-60 años	100 mujeres PCOS Y 110 menopausicas	Estudio de pruebas dx	III	El mejor índice predictor de resistencia a la insulina fue Avignon insulin sensitivity basal index (SibB) valor de 62 o menos (78% sensibilidad, 95% especificidad) y una área bajo la curva de 7.000 IU/ml o más ($>50,225$ pmol/ liter) por 120 min (83% sensibilidad, 90% especificidad). En la población menopáusica, el mejor predictor fue obtenido por un área bajo la curva de insulina de 10,000 IU/ml o más ($>71,750$ pmol/liter) por 240 min (70% sensibilidad, 88% especificidad).
45	Simplification of continuous infusion of glucose with model assessment in the evaluation of insulin resistance in women with PCOS	Gynecol Endocrinol	2001	Wang Y, Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Abyholm T, Tanbo T	CIGMA, indice de resistencia a la insulina	97 Mujeres PCOS	97 mujeres PCOS	Estudio de pruebas dx	III	El índice de resistencia a la insulina 2 tiene una elevada correlación con índice de resistencia 1, y proveen la mejor combinación de sensibilidad (82.9%), y especificidad (93.9%), valor predictivo positivo (91.9%) y un valor predictivo negativo (86.8%)
46	Can adiponectin predict abnormal glucose tolerance in Thai women with polycystic ovary syndrome?	J Obstet Gynaecol Res	2008	Weerakiet S1, Tingthanatikul Y, Boonnag P, Wansumrith S, Rattanasiri S, Leelaphiwat S.	Adiponectina	170 Mujeres PCOS	170 Mujeres PCOS	Estudio de pruebas dx	III	La prevalencia de la intolerancia a la glucosa (AGT) fue de 45.9%. El IMC, relación cintura-cadera (WHR), la glucosa en ayunas y a las 2 h poscarga fueron mayores en las mujeres con PCOS con intolerancia a la glucosa que aquellos sin AGT ($P < 0,001$). Además, las mujeres con PCOS e AGT tenían resistencia a la insulina más grave (IR) y los niveles de adiponectina más bajos que los que no tienen intolerancia. Sin embargo, el área bajo la curva ROC de la adiponectina y la insulina en la predicción de la AGT era más pequeña que la del (HOMA-IR) ($P < 0,01$). Los puntos de corte arbitrarios a 12 ug / ml de adiponectina, 10 microiu / ml de FI y 2 de HOMA-IR mostraron una

										sensibilidad y una especificidad del 80.8%, y 33,7%; 87,2% y 34,8%; y 89,7% y 31,5%, respectivamente. Con estos puntos de corte, 46 (27,1%), 42 (24,7%) y 37 (21,8%) mujeres, respectivamente, podrían ser eliminadas de la realización de la OGTT. Sin embargo, 15 (19,2%), 10 (12,8%) y 8 (10,3%), respectivamente, se perdieron el diagnóstico. Además, con la relación cintura cadera y el ajuste de la acantosis nigricans, HOMA-IR, pero no la adiponectina, era un predictor significativo de la AGT.
47	The utility of fasting plasma glucose to identify impaired glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome	Gynecol Endocrinol	2014	Jana Vrbikova1, Martin Hill1, and Michael Fanta2	Glucosa serica en ayunas	330 Mujeres con PCOS por criterios ESHRE	330 Mujeres	Estudio de pruebas dx	III	La Glucosa alterada en ayunas estaba presente en 36 mujeres (12%), intolerancia a la glucosa en 29 mujeres (8,8%) y diabetes mellitus en 10 mujeres (3%), 4 de ellos tienen la glucosa en ayunas superior a 7 mmol / l. La combinación de la glucosa en ayunas y la tolerancia alterada a la glucosa se observó en 5 mujeres (1,5%). La sensibilidad de la alteración de la glucosa en ayunas para la detección de la tolerancia a la glucosa fue del 24% y una especificidad del 91,8%. Cuando la glucosa en ayunas estaba por encima de 5,6 mmol / l se utilizó como criterio de selección, 28/35 pacientes es decir el 80% se habría perdido. Se concluye que la glucosa plasmática en ayunas no es suficientemente sensible para la detección de deterioro de la tolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2 en mujeres con PCOS.
48	Predictors of abnormal glucose metabolism in women with polycystic ovary syndrome	Eur J Endocrinol	2006	Möhlhig M, Spranger J, Ristow M, Pfeiffer AF, Schill T, Schlösser y cols	HOMA, HOMA% S	mujeres PCOS promedio de edad 28 años	101 mujeres PCOS	Estudio de pruebas dx	III	un punto de corte de 73.1% HOMA%S; tiene una sensibilidad de 95.5% y una especificidad de 51.9%. La glucosa en ayunas fue el segundo mejor parámetro y tiene una similar especificidad. El valor predictivo negativo de esta estrategia fue de 97%.
49	Comparison of HOMA IR with the minimal model for measuring insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome	Rev Invest Clin	2001	Amador N, Espinoza G, Guízar JM, González M, Alpizar M.	HOMA-IR	Mujeres PCOS edad 22.7 años mas o menos 6.2, IMC 29.1 mas o menos 5.4	33 Mujeres con PCOS	Transversal de correlación con corte analítico	III	17 pacientes (51,5%) tenían sensibilidad a la insulina <1,5 x 10 (-4) min.-1.microU-1.mL-1. Los pacientes con IMC> de 27 era más resistente que el IMC <= de 27 (p = 0,004). La correlación con PCOS entre Si (sensibilidad a la insulina) y HOMA-IR se encontró significativa para todo el grupo (p = 0,0001; rango = -0,76) y aquellas mujeres con IMC> de 27 (rango= -0,77, p = 0,00006), pero correlación no sign se encontró en los pacientes con IMC <= de 27 (rango = -0,43, p = 0,13).

