

UTILIDAD DE LA PRUEBA DE TOLERANCIA ORAL A LA GLUCOSA PARA EL CÁLCULO DE LOS ÍNDICES DE SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y SU IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA EN EL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS.

*Elsy M Velázquez-Maldonado**, *Yajaira J Monsalve V**, *Vanesa Villarroel***, *Gabriela Arata-Bellabarba***.

*Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y Laboratorio de Neuroendocrinología, Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela.

RESUMEN

Objetivos: Evaluar y comparar algunos índices de sensibilidad a la insulina a partir de los valores de glucemia e insulinemia obtenidos durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO) en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOPQ) categorizadas de acuerdo al índice de masa corporal (IMC).

Métodos: Treinta y cinco mujeres con diagnóstico de SOPQ y 45 controles sanas, en edad comprendida entre 18-35 años, fueron estudiadas. De acuerdo al IMC se categorizaron en normopeso, sobrepeso y obesa. Se calcularon los índices $HOMA_{IR}$, QUICKI e ISI-MF.

Resultados: La glucemia en ayunas y 30 minutos post carga fue significativamente más alta en la categoría SOPQ-Normo peso (NP) comparado con su control ($p>0.001$). El área bajo la curva de glucosa (AUC-G), no mostró diferencias significativas entre las 3 categorías. Comparado con sus controles, la insulinemia en ayunas fue significativamente más alta solo en la categoría SOPQ-Np ($p<0.01$). El área bajo la curva de insulina (AUC-I) aumentó significativamente en función del aumento del IMC tanto en el grupo control como en el grupo SOPQ, con valores significativamente más altos ($p<0,001$) en todas las categorías de este grupo. El $HOMA_{IR}$, aumentó en relación con el incremento del IMC, sin embargo, el grupo SOPQ-Np mostró un valor significativamente más alto que su C-Np. ($p<0,05$). El índice QUICKI disminuyó en relación al incremento del IMC en ambos grupos, sin embargo, las mujeres con SOPQ-Np mostraron un valor significativamente más bajo comparado con su control ($p<0,01$). El índice ISI-MF disminuyó en función del IMC en ambos grupos; valores más bajos se obtuvieron en las 3 categorías de SOPQ. En el grupo control el $HOMA_{IR}$ se relacionó positivamente con el IMC, ICC y la CC mientras que el QUICKI e ISI-MF se relacionaron inversamente con las mismas variables; estas correlaciones no se obtuvieron en las mujeres con SOPQ.

Conclusiones: los índices de resistencia a la insulina, permiten demostrar tempranamente la presencia de resistencia a la insulina en las mujeres con SOPQ tanto obesas como no obesas.

Palabras clave: Prueba de tolerancia oral a la glucosa, índices de sensibilidad a la insulina, SOPQ.

ABSTRACT

Objective: To compare the insulin indexes obtained from oral glucose tolerance (OGTT) in polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: Thirty-five PCOS women aged 18-35 years and 45 healthy control women were studied. Body mass index (BMI), waist circumference (WC), and waist-to-hip ratio were registered. According to BMI, women were categorized as lean (L:19-24.9), overweight (Ow:25-29.9) and obese (Ob:>30). Plasma glucose and insulin were measured at baseline and 30, 60 and 120 minutes after oral glucose load (75g). Homeostasis model assessment ($HOMA_{IR}$), quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) and insulin sensitivity index (ISI-MF) were calculated.

Results: Both fasting glucose and 30 minutes post glucose were significantly higher in lean PCOS women as compared with controls ($p<0.001$). AUC-G did not show any significant difference between patients and controls. Fasting insulin was significantly higher only in lean PCOS women ($p<0.01$). AUC-I, increased significantly as a function of BMI increment in both study groups, although higher values were observed in

Recibido: Agosto 2004; Aceptado: Octubre 2004

Dirigir correspondencia a: Gabriela Arata-Bellabarba: Apartado postal 522, Mérida-Venezuela. Fax:0274 2710436; e-mail:arabella@intercable.net.ve

PCOS women ($p < 0,001$). $HOMA_{IR}$ value increased concomitantly with BMI increase, however, lean PCOS showed a significant higher value than control group ($p < 0,05$). Both patients and controls showed lower values of QUICKI and ISI-MF index related to increments of BMI, however, lean PCOS women had a significant lower value than lean controls. Regression analysis in control group showed that $HOMA_{IR}$ was positively correlated with BMI, waist-to-hip ratio and waist circumference, while QUICKI e ISI-MF were inversely correlated with these variables. These correlations were not observed when analysis was performed in PCOS group. **Conclusions:** insulin sensitivity indexes appear to be useful for early detection of insulin resistance in both lean and overweight women with PCOS.

Key words: Oral glucose tolerance test, insulin sensitivity index, PCOS.

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han demostrado que además de la anovulación crónica e hiperandrogenismo, el síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) frecuentemente se asocia con resistencia a la insulina, la cual es independiente de la coexistencia de obesidad¹⁻⁴; sin embargo, la presencia de la misma aumenta el riesgo de desarrollar intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y dislipidemia⁵⁻⁹. Además, la resistencia a la insulina se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas como la enfermedad cardíaca arterioesclerótica e hipertensión arterial¹⁰⁻¹³. Por tanto, el diagnóstico temprano de la resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ permite el tratamiento precoz de las anormalidades metabólicas.

El *clamp* euglucémico hiperinsulinémico es considerado como el principal método para evaluar la sensibilidad a la insulina in vivo, con una alta sensibilidad y especificidad¹⁴, pero es un procedimiento complicado y costoso; por lo que otros métodos han surgido, tales como: la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTGO), el modelo mínimo de Bergman¹⁵, el índice glucosa/insulina en ayunas¹⁶⁻¹⁷, los cuales han sido comparados y convalidados con una excelente correlación. La PTGO ha sido una de las pruebas de laboratorio más ampliamente utilizada para valorar la sensibilidad a la insulina por ser un método simple y de bajo costo. Además, a partir de esta prueba se han calculado diversos índices como el *Homeostatic Model Assessment* ($HOMA$)¹⁸⁻²⁰, el cual evalúa tanto la resistencia a la insulina ($HOMA_{IR}$) como la función secretoria de la célula β ($HOMA_{\beta}$); el *Quantitative Insulin Sensitivity Check Index* (QUICKI)²¹⁻²⁴ y el índice de sensibilidad a la insulina (ISI) de Matsuda-De Fronzo entre otros²⁵⁻²⁶; estos índices también han mostrado una buena correlación con el *clamp* euglucémico hiperinsulinémico en estudios de comparación y convalidación²⁶.

Si se considera que el SOPQ es una entidad frecuente y que la PTGO es un método de laboratorio sencillo, de fácil aplicación en la práctica clínica ambulatoria,

se justifica su aplicación para la detección y tratamiento precoz de la resistencia a la insulina y las anormalidades de la tolerancia a la glucosa en mujeres portadoras de este síndrome. El objetivo del presente trabajo fue evaluar y comparar algunos índices de sensibilidad a la insulina a partir de datos de glucosa e insulina obtenidos durante la PTGO en mujeres con SOPQ categorizadas de acuerdo al índice de masa corporal (IMC).

MÉTODOS

Sujetos: Treinta y cinco mujeres con diagnóstico de SOPQ, con edades comprendidas entre 18-35 años y 45 controles sanas fueron seleccionadas de la consulta externa de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (Mérida-Venezuela). A todas las mujeres se les registró el índice de masa corporal (IMC) (Kg/m^2), la circunferencia de la cintura (CC) y el índice cintura:cadera (ICC). De acuerdo al IMC las mujeres se agruparon en 3 categorías: normopeso (Np; 18-24,9), sobrepeso (Sp; 25-29,9) y obesa (Ob; >30). El diagnóstico de SOPQ se realizó según los siguientes criterios: oligomenorrea, manifestaciones clínicas y/o bioquímicas de hiperandrogenismo (acne, hirsutismo; testosterona total $>1,1$ ng/mL) y ovarios con apariencia multiquística ($>8-10$ folículos con diámetro <10 mm) a la exploración con ultrasonido abdominal²⁷. Se excluyeron del estudio las mujeres con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hiperplasia adrenal congénita y otras endocrinopatías, así como aquellas que recibían tratamiento con drogas insulino-sensibilizantes o esteroides sexuales en los 2 meses previos al estudio.

Protocolo: A todas las mujeres se les realizó una PTGO estándar con 75g de glucosa, previa preparación con una dieta contentiva de 150g de hidratos de carbono por 3 días. Se tomaron muestras de sangre venosa para determinación de glucosa e insulina a los 0, 30, 60 y 120 minutos post carga de glucosa oral. En el plasma obtenido se cuantificó la glucosa en autoanализador ABA-100 por el método enzimático de glucosa oxidasa y la insulina por

radioinmunoensayo (DPC, USA). Con los resultados de la glucemia e insulinemia obtenidos durante la PTGO se calcularon el área bajo la curva de la glucosa (AUC-G) como expresión integrada de la concentración de glucosa durante la PTGO y el área bajo la curva de insulina (AUC-I) como expresión integrada de la concentración de insulina durante la PTGO según método previamente descrito²⁸; los índices de sensibilidad a la insulina: se obtuvieron de la siguiente forma:

HOMA_{IR}: Glucosa ayunas (mmol/L) x Insulina ayunas (μU/mL)/22,5;

QUICKI: 1/(log insulina + log glucosa).

ISI Matsuda-DeFronzo: 10000/√(Glucosa ayunas x Insulina ayunas) x (GxI)*; * concentración promedio de glucosa e insulina durante la PTGO.

Análisis estadístico: Se calculó el promedio y error estándar de la media (ES) de cada una de las variables. La comparación entre los grupos se realizó por análisis de varianza ANOVA y t de Student. La interrelación entre variables antropométricas y metabólicas y los índices de sensibilidad a la insulina se analizaron por el modelo de regresión lineal. Un valor de p<0,05 fue utilizado para indicar significación estadística.

RESULTADOS

Como se muestra en la tabla I, no se observaron diferencias significativas en la edad e IMC entre SOPQ y control en cada una de las categorías. Las mujeres con SOPQ mostraron un ICC significativamente más alto en las categorías de normopeso y sobrepeso (p<0,05), mientras que en la categoría de obesidad, este valor no mostró diferencias significativas comparado con su grupo control.

La glucosa plasmática tanto en ayunas como 30 minutos post carga de glucosa fue significativamente más alta en el grupo con SOPQ normopeso comparado con el grupo control (p<0.001) mientras que en las categorías de sobrepeso y obesas no se observaron variaciones significativas. La

concentración integrada de glucosa durante la PTGO expresada como AUC-G no mostró diferencias significativas entre los grupos estudiados (Fig. 1).

La insulinemia en ayunas fue significativamente más alta solo en el grupo SOPQ normopeso comparado con su respectivo control (P<0.01). La respuesta de insulina plasmática post carga de glucosa fue más alta en todas las categorías del SOPQ comparado con los controles, sin embargo, la respuesta de insulina a los 30 minutos fue significativamente mas alta en todas las categorías del grupo SOPQ (p<0,001). El AUC-I, como expresión de la secreción integrada de insulina durante la PTGO, aumentó significativamente como una función del aumento del IMC tanto en el grupo control como en las pacientes con SOPQ, con valores significativamente más altos (p<0,001) en todas las categorías del grupo SOPQ comparado con sus respectivos controles (Fig. 2).

Los índices de resistencia a la insulina se presentan en la tabla II. El HOMA_{IR} como expresión de resistencia a la insulina, aumentó en relación con el incremento del IMC tanto en el grupo control como en el grupo SOPQ, sin embargo, comparado con su grupo control, las pacientes con SOPQ normopeso mostraron un valor significativamente más alto (p<0.05). Similar al HOMA_{IR}, el índice QUICKI, como expresión de sensibilidad a la insulina, disminuyó en relación al incremento del IMC en pacientes y grupo control, sin embargo, las mujeres con SOPQ normopeso mostraron un valor significativamente mas bajo comparado con su control (P<0,01). El índice ISI-MF, como expresión de sensibilidad a la insulina, disminuyó en función del incremento del IMC en ambos grupos; valores significativamente más bajos fueron observados en pacientes con SOPQ, no solo en el grupo normopeso sino también, en el grupo con sobrepeso y obesidad (p<0,001; p<0,01; p<0,01 respectivamente).

En las mujeres control el HOMA_{IR} se relacionó positivamente con el IMC, ICC y CC mientras que el QUICKI e ISI-MF se relacionaron inversamente con las mismas variables (Tabla III). Este tipo de

Tabla I. Características antropométricas de las mujeres en estudio

	Np-C (15)	Np-OPQ (10)	Sp-C (10)	Sp-OPQ (12)	Ob-OPQ (21)	Ob-OPQ (19)
Edad (años)	21,30 ± 0,80	21,90 ± 1,20	22,40 ± 1,90	22,70 ± 1,90	25,5 ± 1,30	23,80 ± 1,60
IMC (kg/m ²)	20,93 ± 0,45	22,72 ± 0,79	27,99 ± 0,51	27,58 ± 0,40	32,21 ± 0,40	31,92 ± 0,44
Cintura (cm)	65,70 ± 0,90	72,60 ± 1,50*	79,10 ± 1,50	80,80 ± 1,40	89,80 ± 1,60	90,10 ± 1,60
ICC	0,72 ± 0,01	0,76 ± 0,02**	0,76 ± 0,01	0,81 ± 0,02**	0,79 ± 0,01	0,82 ± 0,02

Np: normopeso • Sp: sobrepeso • Ob: obesa • C: control • OPQ: síndrome ovario poliquístico

*p<0,0001 **p<0,05 Vs. control

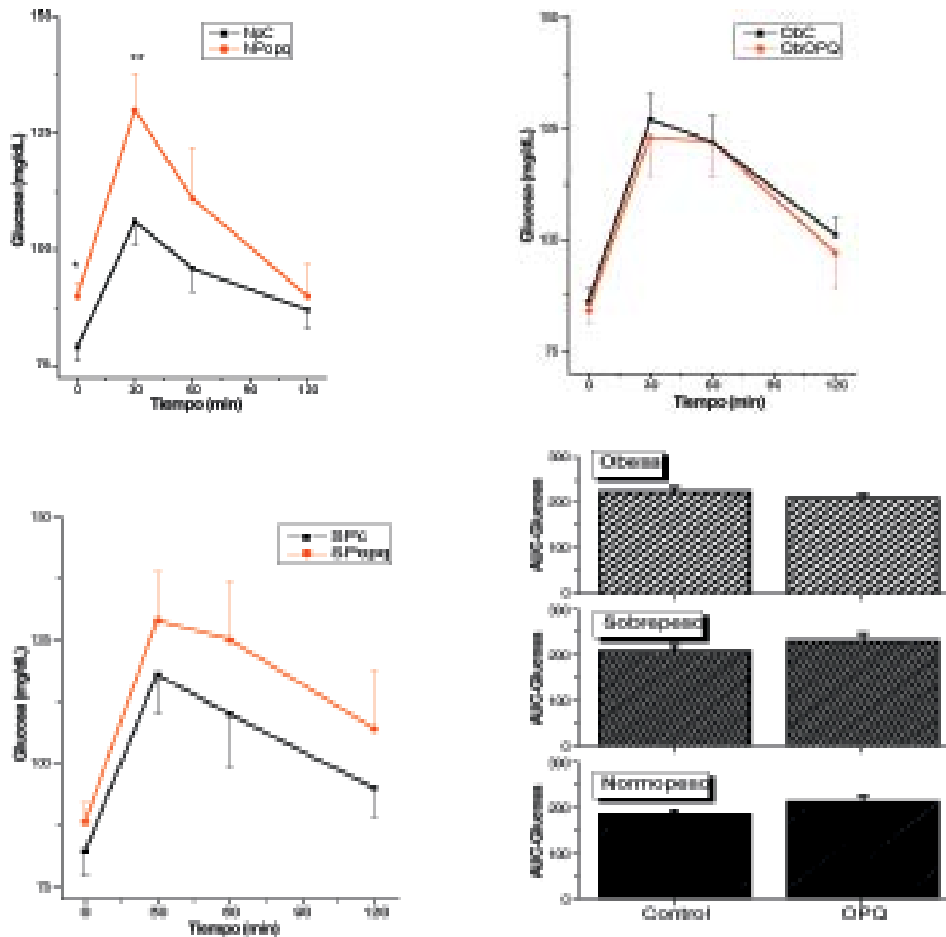


Figura 1. Respuesta de glicemia a la prueba de PTGO en mujeres con normo peso (Np), sobrepeso (Sp) y obesas (Ob) con ovario poliquistico (OPQ) y controles (C). * $p < 0,0001$ ** $p < 0,05$. OPQ vs Control.

Tabla II. Índices de sensibilidad insulínica obtenidos a partir de la PTGO

	Np-C	Np-OPQ	Sp-C	Sp-OPQ	Ob-C	Ob-OPQ
HOMA _{IR}	1,854 ± 0,184	3,460 ± 0,465*	3,151 ± 0,566	3,577 ± 0,449	4,439 ± 0,525	5,723 ± 1,046
QUICKI	0,353 ± 0,005	0,325 ± 0,008*	0,329 ± 0,008	0,321 ± 0,005	0,314 ± 0,005	0,303 ± 0,006
ISI-MF	5,229 ± 0,467	2,599 ± 0,489**	3,309 ± 0,381	2,308 ± 0,238	2,233 ± 0,212	1,683 ± 0,212

$p < 0,005$ ** $p < 0,0001$ - $p < 0,05$ Control vs OPQ

asociación no se obtuvo en las mujeres con SOPQ.

DISCUSIÓN

En el presente trabajo se muestran los resultados de tres índices de sensibilidad a la insulina obtenidos a través de los resultados de glucosa e insulina durante la PTGO en mujeres con SOPQ con diferentes grados de masa corporal. Nuestros resultados confirman que en las mujeres con SOPQ existe una resistencia a la insulina demostrable a través del incremento de los valores de HOMA_{IR} y de la disminución de los índices QUICKI y ISI-MF, de particular importancia en la condición de normopeso en la cual ya se

demuestra un valor significativamente diferente respecto a mujeres sanas con normopeso, lo que apoya lo descrito previamente en otros estudios, indicando que la resistencia a la insulina en esta condición es un hallazgo frecuente independientemente de la coexistencia de obesidad²⁹⁻³². Contrario a nuestros resultados, en el estudio de Vrbíková y cols³³, el valor del HOMA_{IR} fue significativamente más alto solo en las mujeres obesas, sin embargo, en ese estudio, las mujeres consideradas como no obesas tenían un IMC < 27 Kg/m², el cual fue considerado como sobrepeso en nuestro trabajo. Similarmente, otros estudios publicados han fallado en la

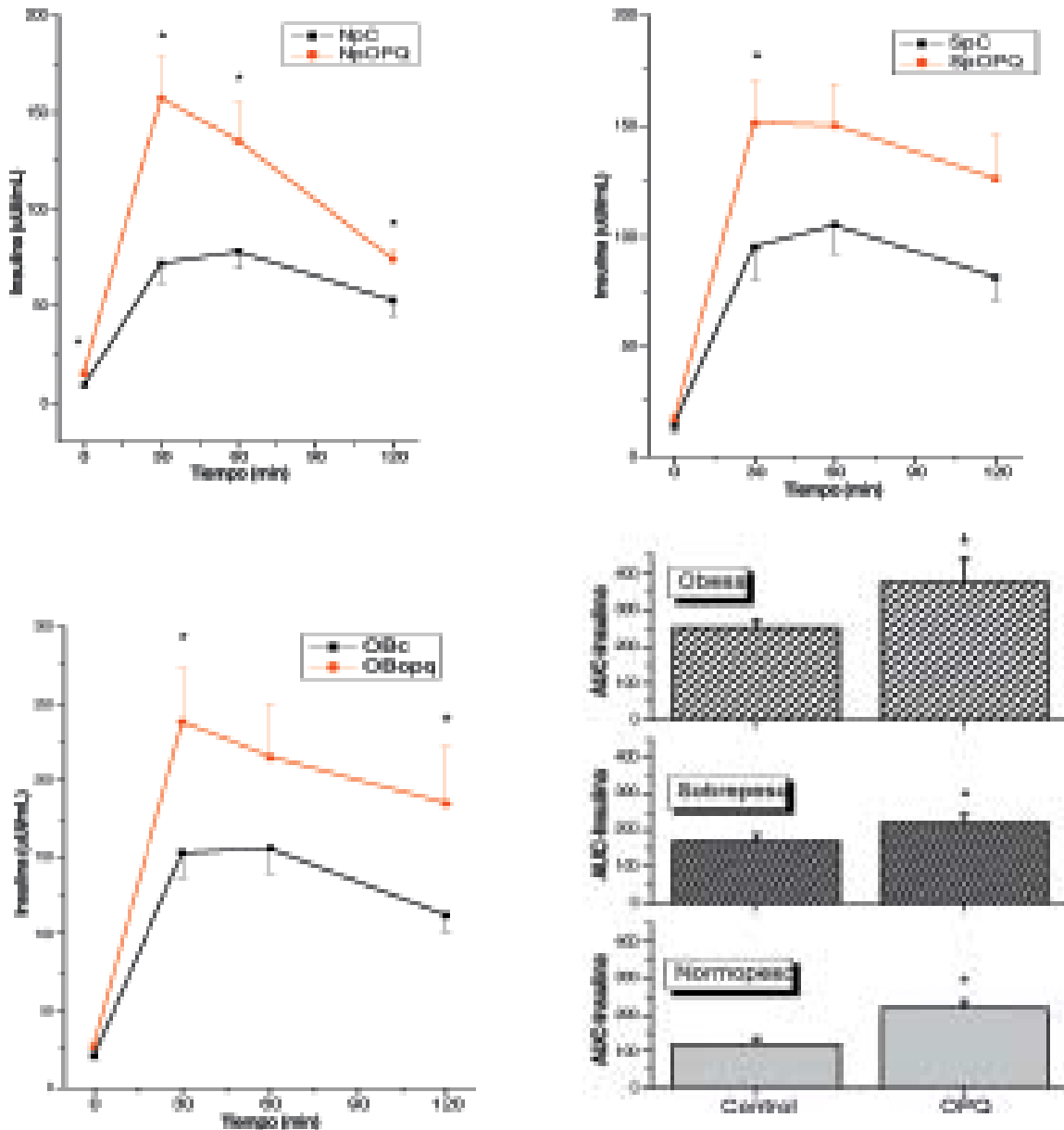


Figura 2. Respuesta de insulina a la prueba de PTOG en mujeres con normo peso (Np), sobrepeso (Sp) y obesas (Ob) con ovario poliquístico (OPQ) y controles (C). * $p < 0,0001$ ** $p < 0,05$. OPQ vs Control.

categorización de las pacientes, particularmente, en la correcta discriminación entre normopeso y sobrepeso³⁴⁻³⁶, lo cual podría ignorar las alteraciones metabólicas tempranas y retrasar su diagnóstico precoz en mujeres con sobrepeso. A pesar de la controversia sobre la aplicación clínica de este índice para el diagnóstico de resistencia a la insulina en mujeres con SOPQ, estudios recientes sugieren su aplicación para la evaluación y seguimiento de pacientes bajo tratamiento con insulinosensibilizantes³⁷⁻³⁸, antiandrógenos³⁹, opioides⁴⁰ y progestágenos⁴¹.

El índice QUICKI, indicador de la sensibilidad a la insulina, ha sido aplicado básicamente para la

Tabla III. Correlaciones entre los índices: $HOMA_{IR}$, QUICKI e ISI-MF con las variables antropométricas en mujeres sin OPQ.

	IMC	ICC	CC
$HOMA_{IR}$	0,645**	0,345*	0,616**
QUICKI	-0,722**	-0,342*	-0,653**
ISI-MF	-0,768**	-0,345*	-0,693**

* $p < 0,05$ ** $p < 0,0001$

evaluación diagnóstica y seguimiento terapéutico de pacientes diabéticos y en mujeres con SOPQ^{23,42}. La aplicación de este índice en nuestro estudio permitió

demostrar una menor sensibilidad a la insulina en mujeres con SOPQ no obesas, facilitando así el diagnóstico temprano de esta anormalidad metabólica. El índice de sensibilidad de Matzuda y De Fronzo difiere de los anteriores porque toma en cuenta el valor promedio de la glucosa e insulina durante la PTGO²⁵⁻²⁶. Poco se conoce de la aplicación de este índice en el SOPQ. En este estudio, este índice permitió demostrar diferencias en la sensibilidad a la insulina tanto en las mujeres con SOPQ normopeso como con sobrepeso. Es interesante señalar que la insulina en ayunas y por ende, el valor del HOMA_{IR} y QUICKI, pueden mostrar valores normales en muchas mujeres con SOPQ y es la respuesta insulinémica a la glucosa lo que permite muchas veces demostrar el hiperinsulinismo secundario a la resistencia insulínica en estas pacientes, por lo tanto, en pacientes a quienes se les realice la PTGO, la aplicación del índice ISI-MF podría tener mayor poder para detectar anormalidades metabólicas precozmente en esta condición patológica, particularmente en las pacientes delgadas y con sobrepeso. Es bien conocido que la obesidad es un factor patogénico para el desarrollo de resistencia a la insulina y cuando coexiste en el SOPQ, magnifica este desorden metabólico, sin embargo, la distribución de la grasa corporal con predominio abdominal ha sido considerado como un marcador clínico de resistencia a la insulina en el síndrome metabólico⁴² y en el SOPQ³⁴. Al considerar la interrelación entre los índices de resistencia a la insulina y variables antropométricas, tanto el IMC como ICC y CC se relacionaron significativamente con los mismos, sin embargo, la CC mostró una correlación tan fuerte como el IMC ratificando que la CC, indicador clínico de la distribución central de la grasa, está estrechamente vinculado con la resistencia a la insulina. Uno de los estigmas físicos de las mujeres con SOPQ, aun en la condición de normopeso, es un exceso de grasa y un déficit de masa magra⁴³. Aún en ausencia de obesidad, este patrón de grasa corporal es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, posiblemente por aumentar la movilización de ácidos grasos determinando resistencia a la insulina⁴⁴ y otras alteraciones metabólicas, principalmente anormalidades en el metabolismo de las lipoproteínas caracterizadas por hipertrigliceridemia en ayunas y en estado post-prandial⁸. En conclusión, la aplicación de los índices de resistencia a la insulina calculados a partir de los resultados de glucemia e insulinemia en ayunas o en respuesta a la carga oral de glucosa, permite demostrar tempranamente la presencia de resistencia a la insulina en las mujeres con SOPQ tanto obesas

como no obesas y podría ser útil no solo para el diagnóstico de resistencia a la insulina sino también, como un medio para evaluar la respuesta terapéutica al tratamiento insulino-sensibilizante en estas pacientes. Algunas pacientes con SOPQ no obesas presentan normoinsulinemia en ayunas, por tanto, el cálculo del índice HOMA_{IR} y QUICKI podría indicar resultados normales. En este grupo de mujeres, el cálculo del índice Matzuda-De Fronzo podría ser útil para demostrar resistencia a la insulina en etapas tempranas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
2. Dunaif A, Hoffmann AR, Scully RE. Clinical, biochemical, and ovarian morphologic features in women with acanthosis nigricans and masculinization. *Obstet Gynecol* 1985;66:545-568.
3. Holte J. Disturbance in insulin secretion and sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Balliere's Clin Endocrinol* 1996;10:221-247.
4. Chang RJ, Nakamura RM, Judd HL, Kaplan SA. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovary disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:356-359.
5. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjanski A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and / or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-510.
6. Holte J, Bergh T, Berne C. Enhanced early insulin response to glucose I in relation to insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome and normal glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:1052-1058.
7. Pirwani IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoproteins fractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol* 2001;54:447-453.
8. Velázquez EM, Bellabarba GA, Mendoza S, Sanchez L. Postprandial triglyceride response in patients with polycystic ovary syndrome: relationship with waist-to-hip ratio and insulin. *Fertil Steril* 2000;74:1159-1163.
9. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome: relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96:520-527.
10. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol* 2000;52:595-600.

11. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956-65: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992;57:505-513.
12. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, Baron AD. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-1415.
13. Goodarzi MO, Erickson E, Port SC, Jennrich R I, Korenman SG. Relative impact of insulin resistance and obesity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2003;52:713-719.
14. De Fronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;237:E214-E223.
15. Bergman R, Finegood D, Ader M: Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrin Rev* 1998;6:45-86.
16. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-2698.
17. Soonthornpun S, Woranwong S, Thamprasit A. A novel insulin sensitivity index derived from oral glucose tolerance test. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1019-1023.
18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-419.
19. Bonora E, Targher G, Alberich M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the valuation of insulin sensitivity. *Studies in subjects with several degree of glucose tolerance insulin sensitivity. Diabetes Care* 2000;23:57-63.
20. Taverna MJ. Homeostatic Model Assessment (HOMA). *Asociación Latinoamericana de Diabetes.* 2002;10:8-17.
21. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-2410.
22. Hrebicek J, Janout V, Malincikova J, Horacova D, Cizek L. Detection of insulin resistance by a simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144-147.
23. Katsuki A, Sumida Y, Gabazza E. QUICKI Is useful for following improvements in insulin sensitivity after therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2906-2908.
24. Quon MJ. QUICKI is a useful and accurate index of sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:949-950.
25. Matsuda M, De Fronzo RA. In vivo measurement of insulin sensitivity in humans. In *clinical research in diabetes and obesity. Part I: methods, assessment and metabolic regulation.* Druznin B, Rizza R, Eds. Totowa, NJ, Humana Press 1997, p 23- 65.
26. Matsuda M, De Fronzo RA. Insulin Sensitivity indexes obtained from oral glucose tolerance testing. Comparison with the euglycemic clamp. *Diabetes Care* 1999;22:1462-1470.
27. The 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* 2004;81:19-25.
28. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP. Hyperinsulinemia in a population at high risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1986;315:220-224.
29. Dunaif A, Segal KR, Futterwet W, Dobrjanski A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989;38:1165-1174.
30. Legro RS, Kunselman 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* 1999;84:165-169
31. Ducluzeau PH, Cousin P, Malvoisin E, Bornet H, Vidal H, Laville M, Pugeat M. Glucose to insulin ratio rather than sex hormone binding globulin and adiponectine levels is best predictor of insulin resistance in nonobese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3626-3631.
32. Creswell J, Fraser RB, Bruce C, Egger P, Phillips D, Barker DJ. Relationship between polycystic ovaries, body mass index and insulin resistance. *Act Obst Gynaecol Scand* 2003;82:61-64.
33. Vrbíková J, Bendlová B, Hill M, Vanková M, Vondra K, Stárka L. Insulin sensitivity and b-cell function in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2002;25:1217-1222.
34. Remsberg KE, Talbott EO, Zborowski JV, Evans R, Mc Hugh- PK. Evidence for competing effects of body mass, hiperinsulinemia, insulin resistance, and androgens on leptin levels among lean, overweight, and obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;78:479-488.
35. Jayagopal V, Kilpatrick ES, Holding S, Jennigs PE, Atkin SL. The biological variation of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1560-1562.
36. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syn-

- drome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1017-1023.
37. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve SL. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002;77:520-525.
38. Ibañez L, Ong K, Ferre A, Amin R, Dunger D, Zegher F. Low dose flutamide-metformin therapy reverses insulin resistance and reduces fat mass in nonobese adolescents with ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;88:2600-2606.
39. Ibañez L, Valls C, Cabré S, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinilestradiol-drospirenona for lipolysis and antiatherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of early, low-dose flutamide. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4716-4720.
40. Fruzzetti F, Bersi Ch, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Effect of long term naltrexone treatment on endocrine profile, clinical features, and insulin sensitivity in obese women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77:936-944.
41. Bagis T, Gokcel A, Zeyneloglu HB, Tarem E, Kilicdag EB, Haydardeoglu B. The effects of short term medroxyprogesterone acetate and micronized progesterone on glucose metabolism and lipid profiles in patients with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4536-4540.
42. Ovalle F, Azziz R. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome, and type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril* 2002;77:1095-1105.
43. Kirchengast S, Huber J. Body composition characteristics and body fat distribution in lean women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2001;16:1255-1260.
44. McFarlane SI, Banergi M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:713-718.

Agradecimiento

Este trabajo fue financiado por el Consejo de desarrollo Científico Humanístico y Tecnológico de la Universidad de Los Andes, proyecto: M-691-00-EM-B.