



Correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo*

Luis Pablo López Rivero,* Imelda Hernández Marín,** Hería Pascacio Sarmiento,*** Karla Gordillo Méndez,* Gustavo Nazik Cadena Alfaro,* Renata Melina Madrid Zavala***

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de ovario-poliquistico es un trastorno endocrino frecuente que aparece en 4-7% de las mujeres en etapa reproductiva. Se asocia con insulino-resistencia (40%), hiperandrogenemia (75%) y síndrome metabólico, que son las alteraciones que condicionan que la causa sea heterogénea.

Objetivo: determinar la correlación entre insulino-resistencia e hiperandrogenismo-hiperandrogenemia.

Pacientes y método: estudio retrospectivo efectuado con base en la información de expedientes del servicio de Ginecología-endocrina del Hospital Juárez de México. Se incluyeron 95 pacientes con síndrome de ovario poliquistico por criterios Rotterdam y glucosa-insulina.

Resultados: el promedio de edad de las pacientes fue de 26.1 años y el de las concentraciones de glucosa de 93.5 mg/dL, de insulina de 19.2 UI/mL, insulino-resistencia por HOMA-IR 48%, QUICKY 91 y 74% tuvieron sobrepeso u obesidad o hiperandrogenemia-suprarrenal 46.3%. La correlación de Pearson HOMA-insulina resistencia-testosterona total tuvo una p de 0.049 (IC 95%), 58% fenotipo A y de Ferriman-Gallwey ≥ 8 en 59%.

Conclusiones: la correlación entre insulino-resistencia y otros andrógenos no fue significativa.

Palabras clave: síndrome de ovario-poliquistico, insulino-resistencia, hiperandrogenemia, hiperandrogenismo.

ABSTRACT

Background: Polycystic ovary syndrome is a common endocrine disorder that occurs in 4-7% of women of reproductive age. It is associated with insulin resistance (40%), hyperandrogenemia (75%) and metabolic syndrome, which are the condition that the cause is heterogeneous.

Objective: To determine the correlation insulin resistance, hyperandrogenism, hyperandrogenemia.

Patients and methods: retrospective study based on information from service records of Gynecology-endocrine Juarez Hospital of Mexico. We included 95 patients with polycystic ovary syndrome and glucose-Rotterdam criteria insulin.

Results: The mean age of patients was 26.1 years and the glucose concentrations of 93.5 mg/dL, insulin of 19.2 IU/mL, insulin resistance by HOMA-IR 48%, QUICKY 91 and 74% had overweight or obese and 46.3%-adrenal hyperandrogenemia. The Pearson correlation of HOMA-insulin resistance, total testosterone had a p of 0.049 (95%), 58% phenotype A and Ferriman-Gallwey score of ≥ 8 in 59%.

Conclusions: The correlation between insulin resistance and other androgens was not significant.

Key words: polycystic ovary syndrome, insulin resistance, hyperandrogenemia, hyperandrogenism.

RÉSUMÉ

Antécédents: Le syndrome des ovaires polykystiques est un trouble endocrinien commune qui se produit dans 4-7% des femmes en âge de procréer. Elle est associée à l'insulino-résistance (40%), hyperandrogénémie (75%) et le syndrome métabolique, qui sont la condition que la cause est hétérogène.

Objectif: déterminer la résistance à l'insuline de corrélation, l'hyperandrogénie, hyperandrogénémie.

Patients et méthodes: étude rétrospective basée sur des informations provenant des dossiers du service de gynécologie-endocrines Hôpital Juarez de Mexico. Nous avons inclus 95 patients présentant un syndrome des ovaires polykystiques et le glucose-Rotterdam critères d'insuline.

Résultats: L'âge moyen des patients était de 26,1 ans et les concentrations en glucose de 93,5 mg / dL, l'insuline de 19,2 UI / mL, résistance à l'insuline par le HOMA-IR de 48%, QUICKY 91 et 74% avaient en surpoids ou obèses et 46,3%-surrénalien hyperandrogénémie. La corrélation de Pearson des HOMA-résistance à l'insuline, testostérone totale avait un p de 0,049 (95%), le phénotype 58% A et Ferriman-Gallwey score ≥ 8 chez 59%.

Conclusions: La corrélation entre la résistance à l'insuline et d'autres androgènes n'est pas significative.

Mots-clés: syndrome des ovaires polykystiques, résistance à l'insuline, hyperandrogénémie, hyperandrogénie

RESUMO

Antecedentes: síndrome do ovário policístico é um distúrbio endócrino comum que ocorre em 4-7% das mulheres em idade reprodutiva. Ela está associada com resistência à insulina (40%), hiperandrogenemia (75%) e síndrome metabólica, que são a condição de que a causa é heterogêneo.

Objetivo: determinar a resistência à insulina correlação, hiperandrogenismo, hiperandrogenemia.

Pacientes e métodos: estudo retrospectivo baseado em informações de registros do serviço de Ginecología Endócrina-Juarez Hospital do México. Foram incluídos 95 pacientes com síndrome dos ovários policísticos e glicose-insulina Rotterdam critérios.

Resultados: A idade média dos pacientes foi de 26,1 anos e as concentrações de glicose de 93,5 insulina mg / dL, de 19,2 IU / mL, resistência à insulina pelo HOMA-IR de 48%, Quicky 91 e 74% tinham sobrepeso ou obesidade e 46,3% hiperandrogenemia-adrenal. A correlação de Pearson de HOMA insulino-resistência, testosterona total teve um p de 0,049 (95%), fenótipo de 58% A e Ferriman-Gallwey pontuação de ≥ 8 em 59%.

Conclusões: A correlação entre resistência à insulina e outros andrógenos não foi significativa.

Palavras-chave: síndrome dos ovários policísticos, resistência à insulina, hiperandrogenemia, hiperandrogenismo

En 1935 Irving Stein y Michael Leventhal publicaron un artículo titulado “Amenorrea asociada con ovario poliúístico bilateral” en donde describieron siete casos de mujeres con trastornos menstruales, hirsutismo e infertilidad. En ese artículo se mostró que la glándula mamaria de distribución central, con escaso desarrollo del cuadrante superior externo y la predisposición a la obesidad de distribución androide, son expresiones de anovulación y de insulino-resistencia, respectivamente.¹

El síndrome de ovario poliúístico es una alteración endocrina heterogénea, más frecuente en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia de 5-10%.² Para algunos investigadores constituye una alteración endocrino-metabólica que se define como una disfunción ovulatoria causada por hiperandrogenismo, hiperandrogenemia o ambos.³

- La FEMECOG otorgó a este trabajo el segundo lugar del Premio Luis Castelazo Ayala en la categoría de investigación clínica del concurso celebrado durante el 62 Congreso Mexicano de Ginecología que tuvo lugar en el puerto de Veracruz el pasado octubre de 2011.
- * Residente del quinto año de Biología de la Reproducción Humana.
- ** Jefa de Servicio y tutora del curso de Biología de la Reproducción Humana.
- *** Residente de sexto año de Biología de la Reproducción Humana.
Hospital Juárez de México, Clínica de Ginecología Endocrina, Servicio de Biología de la Reproducción Humana, México, DF.

Correspondencia: Dra. Imelda Hernández Marín. Hospital Juárez de México. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, México 07760, DF. Recibido: octubre 2011. Aceptado: diciembre 2011.

Este artículo debe citarse como: López-Rivero LP, Hernández-Marín I, Pascacio-Sarmiento H, Gordillo-Méndez K, Cadena-Alfaro GN, Madrid-Zavala RM. Correlación insulino-resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliúístico. Ginecol Obstet Mex 2012;80(1):30-35.

DIAGNÓSTICO

El síndrome de ovario poliúístico no tiene un perfil hormonal constante; la medición de las hormonas circulantes con los métodos analíticos actuales ofrece resultados muy variables, en muchos casos difíciles de interpretar. Por eso ha sido necesario consensar los criterios diagnósticos. Los primeros que se establecieron fueron los del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH) en 1994; posteriormente en Rotterdam 2003 y el más reciente, el de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliúístico (AE-PCOS), en el año 2006.⁵ (Cuadro 1)

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del síndrome de ovario poliúístico

<i>Instituto Nacional de Salud (1990)</i>	<i>Rotterdam (2003)</i>	<i>Sociedad de Exceso de Andrógenos en Síndrome de Ovario Poliúístico (2009)</i>
Anovulación crónica	Oligo-anovulación o ambos. Clínica o signos bioquímicos de hiperandrogenismo. Ovarios poliúísticos (positivo con 2 criterios)	Oligo-anovulación u ovarios poliúísticos o ambos.
Exceso (clínico ó bioquímico) de andrógenos	Signos clínicos ó bioquímicos de hiperandrogenismo	Hiperandrogenismo clínico ó bioquímico. Excepto transtomos relacionados
Exclusión de otros transtornos	Ovarios poliúísticos (positivo con dos criterios)	Síndrome sin evidencia de hiperandrogenismo

Fuente: Hernández VM, Rosas MH, Zárate A. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliúísticos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616.

Los cambios que caracterizan al síndrome de ovario poliquístico afectan al sistema endocrino, expresado con hiperandrogenismo o hiperandrogenemia, o ambos. Debido a la hiperandrogenemia puede aparecer: acné, hirsutismo y piel grasa, cambios antropométricos y alopecia androgénica. El hirsutismo se califica con la escala de Ferriman-Gallwey que comprende nueve regiones (bigote, submandibular, interescapular, cara interna de antebrazos, tórax superior, abdomen, área genital, cara interna de los muslos y región lumbar corporales) con puntuación máxima de 36. El diagnóstico se realiza con calificación mayor de 8 puntos.^{3,4}

En el Cuadro 2 se muestran los límites normales de los diferentes andrógenos y el origen de producción, que se alteran debido a la hiperandrogenemia en sus diferentes orígenes.³

Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor riesgo de que la tolerancia de la glucosa (RTG) sea mayor y de padecer diabetes mellitus tipo 2.^{1,5}

El conocimiento de la acción de la insulina y los factores de crecimiento insulinoides en el ovario modificó el concepto de especificidad en la acción de la insulina que antes sólo se creía que afectaba al hígado, los músculos y el tejido adiposo.^{2,3}

Cuando existe resistencia a la acción de la insulina sobreviene el hiperinsulinismo compensatorio que trata de superar esa resistencia; sin embargo, posteriormente se expresa como una alteración de la esteroidogénesis ovárica debido al exceso en la estimulación de receptores en el ovario, marcada por una estimulación energética de

la enzima citocromo P450c-17 dentro del ovario, con una desviación de la vía metabólica hacia la producción de andrógenos.^{4,7}

En algunos casos se alteran varios genes relacionados con las enzimas que conducen a la esteroidogénesis, como el gen CYP 11 alfa hidroxilasa y los efectos genéticos que aumentan la actividad de fosforilación de la serina que, a su vez, incrementa la actividad de fosforilación de la serina, que aumenta la actividad de 17-20 liasas y, en consecuencia, produce hiperandrogenismo e hiperinsulinismo.^{4,6,7}

Los criterios diagnósticos utilizados (Rotterdam) generan en las pacientes una subdivisión del síndrome de ovario poliquístico.⁸ (Cuadro 3)

Fisiopatología de la resistencia a la insulina

La resistencia a la insulina es un factor importante en la aparición del síndrome de ovario poliquístico. El hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina los describieron por primera vez Achard y Thiers, en 1921. Muchas de las complicaciones tardías del síndrome de ovario poliquístico, como la diabetes, la dislipidemia y las enfermedades cardiovasculares están relacionadas con la resistencia a la insulina y se ha demostrado que en la cuarta década entre 20 y 40% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen alteración en las concentraciones de glucosa en ayuno y 10% manifestaciones de diabetes mellitus tipo 2.

Entre 45 y 70% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen insulino resistencia.¹⁻⁴

La resistencia a la insulina es una disminución de la función biológica de la insulina caracterizada por requerir

Cuadro 2. Origen y límites normales de andrógeno

Andrógeno	Origen ovárico	Origen suprarrenal	Origen periférico	Valor normal de referencia
Testosterona	25%	25%	50%	0.2-0.8 ng/mL 20-80 ng/dL
A 4 androstenediona	50%	40%	10%	0.2-2.5 ng/mL 20-250 ng/dL
DHEA	2%	98%	0	130-980 ng/dL
(De-hidro-epi-androsterona)				1.3-9.8 mcg/L
S-DHEA	2%	98%	0	50-2800 ng/mL
(Sulfato de De-hidro epi-androsterona)				*50-1000ng/mL
17 a OH progesterona	2%	98%	0	0.5-2 ng/mL
(17-alfa-hidroxiprogesterona)				50-200 ng/dL

Fuente: Stancsyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism: Biochemical criteria. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2008;2 (20):177-191.

Cuadro 3. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico, según Rotterdam

Crterios	A	B	C	D
Disfunción ovulatoria	X	X		X
Hirsutismo-hiperandrogenemia	X	X	X	
Ovarios poliquísticos	X		X	X
NIH1990	X	X		
Rotterdam 2003	X	X	X	X

Fuente: Carbajal RO, Herrera CR, Porcile AR. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico. Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia 2010;75 (2):124-132.

altas concentraciones de insulina plasmática para mantener la homeostasia metabólica.^{5,6}

Se han propuesto dos mecanismos por los que se incrementa la insulina en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico:

- 1) Aumento de su síntesis por parte de las células beta del páncreas, como consecuencia de mecanismos celulares y moleculares de resistencia a la insulina.
- 2) Disminución de la depuración de insulina.

Las altas concentraciones de insulina asociadas con la resistencia incrementan en los ovarios las de andrógenos e insulina que, a su vez, dan lugar al decremento de las concentraciones de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y de proteína transportadora de factores de crecimiento insulinoide (IGF-I y II) y aumento de las de andrógenos libres y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).

Las altas concentraciones de insulina también actúan en el sistema nervioso central con incremento de la secreción de hormona luteinizante (LH) que, a su vez, favorece la secreción de andrógenos ováricos y el estímulo del apetito.^{5,8,9} La resistencia a la insulina es un concepto, pues no existe alguna prueba de laboratorio que pueda aplicarse clínicamente para detectarla. La pinza “clamp” euglucémica y la prueba de tolerancia a la glucosa, tienen aplicación clínica limitada.^{8,9}

El modelo de la homeostasis, denominado como HOMA-IR, estima la resistencia a la insulina y lo desarrolló Matthews. Se ha comparado con el patrón de referencia clamp euglucémico; sin embargo, el cálculo con HOMA-IR ha resultado más conveniente. Se calcula multiplicando la concentración de insulina (mUI/mL) por la de glucosa (mmol/mL), y el resultado se divide entre una constante de 22.5. El mejor punto de corte en la población México-Americana debe ser más o menos mayor

de 3.8, con una sensibilidad de 0.616 (61.6%) y especificidad de 0.778 (77.8%). Cuando el punto de corte disminuye se detecta a 44.8% de los pacientes con resistencia a la insulina.¹²

Por lo que se refiere al índice cuantitativo de sensibilidad a la insulina (QUICKY) se realiza con el modelo matemático: $1/\log$ insulina (mUI/mL) más logaritmo de glucosa (mg/dL). La detección de insulino-resistencia es con cifras más o menos menores de 0.357.^{5,6,9}

La asociación entre hiperandrogenismo y resistencia a la insulina la describieron por primera vez Achard y Thiers en 1921. En 1980 Burghen y colaboradores reportaron una asociación entre mujeres obesas con síndrome de ovario poliquístico con estados de resistencia a la insulina. Posteriormente, Dunaif y sus colaboradores, en 1987, encontraron en su estudio que la insulino resistencia en pacientes con síndrome de ovario poliquístico era un hallazgo independiente de la obesidad.

Hughesdon también encontró aglomerados (islas) de hipertecosis asociados en pacientes con síndrome de ovario poliquístico e insulino resistencia.^{8,10}

La resistencia a la insulina se relaciona con hiperandrogenemia por los siguientes mecanismos:

- 1) Actúa como co-gonadotropina, sinérgicamente con la LH para estimular la producción de andrógenos ováricos.
- 2) Unión al receptor del factor de crecimiento insulinoide (IGF) tipo I de las células del ovario.

La activación de estos receptores por la insulina aumenta la producción de andrógenos por las células de la teca.

Al inhibirse la síntesis hepática de globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG), la principal proteína fijadora de la testosterona, aumenta la proporción de testosterona libre, que es la forma biológicamente activa. La globulina fijadora de las hormonas sexuales está disminuida en 50% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

El objetivo de este estudio se dirige a determinar la correlación entre la insulino resistencia y el hiperandrogenismo e hiperandrogenemia mediante el índice de Pearson (IC 95%) en pacientes con síndrome de ovario poliquístico.

PACIENTES Y MÉTODO

Estudio descriptivo y retrospectivo efectuado con base en la información de los expedientes clínicos de pacientes que

consultaron en la clínica de endocrinología ginecológica del Hospital Juárez de México entre los meses de enero de 2010 y mayo de 2011 con diagnóstico de síndrome de ovario poliquístico.

Criterios de exclusión: síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperprolactinemia y disfunción tiroidea.

Se analizaron las mediciones basales (día 2-5 del ciclo, fase folicular) de andrógenos: SDHEA, DHEA, testosterona total, 17a-OH progesterona, D4 androstenediona y de glucosa e insulina para establecer la resistencia a la insulina de acuerdo con el cálculo de HOMA-IR con punto de corte ≥ 3.8 y QUICKY con cálculo ≤ 0.357 .

Se analizó el reporte del estudio de ultrasonido pélvico endovaginal (efectuado durante la fase folicular del ciclo) en relación con los volúmenes ováricos y la presencia o ausencia de patrón poliquístico de acuerdo con los criterios de Adams y de la Escala de Ferriman-Gallwey y trastornos del patrón menstrual.

Del total de pacientes (150) con criterios Rotterdam para síndrome de ovario poliquístico se excluyeron 52 porque sus datos estaban incompletos y otras tres debido a hiperprolactinemia.

El análisis estadístico de las 95 pacientes se realizó en el programa de cómputo Excel y con el sistema SPSS Versión 18.

Cuadro 1. Características clínicas y bioquímicas de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico

Variable	Promedio (IC 95%)	Mediana	Límites
Edad (años)	26.13	26	15-41
Peso (kg)	74.11	73	41.5-115
IMC (kg/m ² SC)	30.2		19.1-46.2
Glucosa (mg/dL)	93.54	89	67-114
Insulina (mUI/mL)	19.21	17	2.8-89.73
HOMA-IR	4.57	3.7	0.72-25.7
Escala Ferriman-Gallwey	8.99	8	0-28
SDHEA	1452.56	1299.4	113-5271
DHEA	10	9	0.9-26
Testosterona total	0.564	0-48	0.06-1.8
17a-OH-P4	1.377	1.3	0-3.9
D4 androstenediona	2.62	2.1	0.4-9.2

Fuente: Archivo Clínico. Hospital Juárez de México 2010-2011.

RESULTADOS

- * 60 pacientes tuvieron valores de SDHEA elevados (>1000 ng/mL) con una mediana de 1641, límite de 4198, con valor mínimo de 1073 y máximo de 5271.
- * Los 32 pacientes con valores elevados de SDHEA resultaron con alteración en la fórmula HOMA-IR (>3.8).
- * 19 pacientes (20%) con HOMA-IR alterada (23.8) no presentaron una relación directamente proporcional con SDHEA.
- * La prueba de HOMA-IR fue >3.8 en 52 pacientes (44 con hiperandrogenemia), mientras que tuvo un resultado <3.8 en 43 (37 con hiperandrogenemia). Aplicando fórmulas de predicción se obtuvo un valor predictivo positivo de 84.61% y un valor predictivo negativo de 13.95%.
- * Del total de 95 pacientes la prueba de HOMA-IR fue ≥ 3.8 en 50 pacientes con hiperandrogenismo (Ferriman Gallwey ≥ 8), mientras que se obtuvo un resultado <3.8 en 45 pacientes. Aplicando fórmulas de predicción, se establece que HOMA-IR tiene un valor predictivo positivo para hiperandrogenismo de 68% y un valor predictivo negativo de 44.44%.
- * El coeficiente de correlación de Pearson sólo determinó una correlación significativa entre HOMA-IR y concentraciones de testosterona $p: 0.049$ (IC 95%). Las demás correlaciones no mostraron significación, (Ver anexos).

ANEXOS

Cuadro 1. Distribución por índice de masa corporal de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Índice de masa corporal (kg/m ² SC)	Pacientes
Normal	24 (26%)
Sobrepeso	23 (24%)
Obesidad I	21 (22%)
Obesidad II	22 (23%)
Obesidad III	5 (5%)
Total	n = 95 (100%)

Fuente: Archivo Clínico. Hospital Juárez de México. 2010-2011.

Cuadro 2. Cálculo de resistencia a la insulina

Modelo matemático	Pacientes detectadas	Porcentaje
HOMA- IR $\geq 2.5.2$	30	30.5
HOMA-IR ≥ 3.8	46	48.0
QUICKY ≤ 0.357	86	91.0

n=95 pacientes

Fuente: Archivo Clínico. Hospital Juárez de México, 2010-2011.

Al evaluar la sensibilidad a la insulina con el modelo matemático HOMA-IR se encontró que la correlación más fuerte de resistencia a la insulina e hiperandrogenemia fue con la testosterona total plasmática ($p = 0.049$; IC 95%). Hubo correlación significativa entre HOMA-IR y el índice de masa corporal ($p = 0.001$; IC 95%), del mismo modo entre HOMA-IR y el índice de cintura cadera ($p = 0.015$; IC 95%).

Con respecto a los dos diferentes puntos de corte HOMA-IR utilizados, con el índice ≥ 5.2 se realizó el diagnóstico en nuestra población de estudio sólo en 30%, en cambio con un punto de corte ≥ 3.8 se incrementó el diagnóstico 18% más en comparación con el cálculo ≥ 5.2 . Por la sensibilidad del punto de corte más bajo se evita el infradiagnóstico; en cambio, el índice QUICKY detectó resistencia a la insulina en 90% de la población. Por eso es importante agregar este cálculo a la práctica diaria con la finalidad del diagnóstico oportuno y evitar las complicaciones a largo plazo inherentes a la resistencia a la insulina, como la diabetes mellitus, dislipidemia y riesgo cardiovascular.

REFERENCIAS

1. Calderón BR, Yanes QM, Lugones BM. Síndrome de insulinoresistencia y síndrome de ovarios poliquísticos: ¿existe relación entre ambos? Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología 2009;1(35):1-8.
2. Okan YB, Gedik OL. Resistencia a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico: hiperandrogenemia frente a normoandrogenemia. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2002;2:114-118.
3. Stanczyk FZ. Diagnosis of hyperandrogenism biochemical Criteria. Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism 2006;2(20):177-191.
4. Del Río MJ, Ramírez JP, Cortés ME, Martí GE, Godoy RA, Vigil PP. Análisis de resistencia insulínica, tolerancia a la glucosa y testosterona en mujeres jóvenes con síndrome de ovario poliquístico agrupadas por índice de masa corporal. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. 2006;71(5):299-306.
5. Hernández VM, Rosas MH, Zárate A. Atención de la resistencia a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. Ginecol Obstet Mex 2010;78(11):612-616.
6. Venkaten AM, Dunaif IF, Corbould AN. Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Progress and Paradoxes. Endo-journals.Org. 2011;Mayo.
7. Blumel BE, Flores MA, Gonzáles JA, Arraztoa JA. ¿Es el HOMA un instrumento adecuado para diagnóstico de insulino resistencia en pacientes con SOP? Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología. 2005;70(5):346-351
8. Carvajal RO, Herrera CR, Porcile AR. Espectro fenotípico del síndrome de ovario poliquístico. Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia 2010;75(2):124-132.
9. Fog SP, Madsbad ST, Nilas LI. The insulin-resistant phenotype of polycystic ovary syndrome. Fertility and Sterility August 2010;3(94):1052-1058.
10. Ulluturk UG, Harmanci AY, Kocaefe CE, et al. The Genetic Basis of the Polycystic Ovary Syndrome: A Literature Review Including Discussion of PPAR- γ . 2007;23:24-42.
11. Dunaif AN. Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis. Endocrine Reviews 1997;18(6): 774-800.
12. Ardhana M, Dunaif AN, Corbould AN. Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome progress and paradoxes. Endo-journals. 2001;295-307.
13. Qu HQ, Li QU, Rentfo AR, et al. Definit on of Insulin Resistance Using HOMA-IR for Americans of Mexican Descent Using Machine Learning. Mayo Clinic 2011;6:1-4.