

Resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico

Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome

Gilda Monteagudo Peña^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3815-0675>

Roberto González Suárez¹

Manuel Gómez Alzugaray¹ <https://orcid.org/0000-0003-2590-4367>

Gisel Ovies Carballo¹ <https://orcid.org/0000-0002-0027-2044>

Ahmed Menocal Alayón²

Kenia Rodríguez Martínez²

Jorge Puentes Corral³

Yaima M. Bell Hernández¹

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto Nacional de Endocrinología. La Habana, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. Hospital Ginecobstétrico “Ramón González Coro”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: gilda.monteagudo@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina es frecuente en el síndrome de ovario poliquístico, con diferencias entre fenotipos y discrepancias sobre cómo medirla.

Objetivo: Identificar trastornos de la sensibilidad y resistencia a la insulina en mujeres con síndrome de ovario poliquístico, y determinar si es mayor en el fenotipo clásico.

Métodos: Incluyó 152 mujeres: 45 sin síndrome de ovario poliquístico (Grupo I); 46 con síndrome de ovario poliquístico clínico (Grupo II); 61 con síndrome de ovario poliquístico

clásico (Grupo III). Se realizó prueba de tolerancia a la glucosa oral, se calcularon índices de sensibilidad o resistencia a la insulina en ayunas (HOMA-IR, I_0/G_0 , FIRI, ISI, Belfiore, Bennet, Quicki, Raynaud) y en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (Belfiore2, Ribel, Ins2glu2, ATI, IITotal, DATI/DATG, Matsuda, BetaHOMA). Se emplearon las pruebas de Kruskal-Wallis, Mann-Whitney y Chi cuadrado.

Resultados: Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tenían más obesidad global y central ($p < 0,05$), más nivel de glucemia a los 30, 120 y 180 minutos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral ($p < 0,05$) y de insulinemia a los 30, 60 y 120 ($p < 0,0001$), lo que fue mayor en el grupo III. Se diagnosticó intolerancia en ayunas en una mujer de cada grupo y tolerancia alterada en una del II y III. No hubo diferencias significativas entre grupos para los índices de sensibilidad o resistencia a la insulina en ayunas; ni del HOMA entre mujeres normopeso vs. sobrepeso-obesidad ($p > 0,05$). La mediana de los índices de la prueba de tolerancia a la glucosa oral fue menor para los de sensibilidad (Belfiore2, Ribel) y mayor para los de resistencia a la insulina (Ins2glu2, ATI, IITotal) en el Grupo III. El DATI/DATG, Matsuda y BetaHOMA no tuvieron diferencias significativas.

Conclusiones: Las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen mayor respuesta glucémica, resistencia a la insulina e hiperinsulinismo postsobrecarga de glucosa que las mujeres con función ovárica normal, más manifiesta en el fenotipo clásico. Los índices de ayuno son menos sensibles, independientemente del peso corporal. Tienen mayor utilidad: insulinemia a los 60 minutos de la prueba de tolerancia a la glucosa oral, Belfiore2, ATI e IITotal.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; hiperandrogenismo; resistencia a la insulina; índices que miden resistencia a la insulina.

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance is common in polycystic ovary syndrome, with differences between phenotypes and discrepancies on how to measure it.

Objective: To identify disorders of insulin sensitivity and resistance in women with polycystic ovarian syndrome and determine if the latter is greater in the classic phenotype.

Methods: The study included 152 women. 45 of them had no polycystic ovary syndrome (Group I), 46 had clinical polycystic ovary syndrome (Group II) and 61 had classic polycystic ovary syndrome (Group III). Oral glucose tolerance test was performed, fasting insulin sensitivity or resistance indices (HOMA-IR, I_0 / G_0 , FIRI, ISI, Belfiore, Bennet,

Quicki, Raynaud) were calculated and the tolerance test to oral glucose (Belfiore2, Ribbel, Ins2glu2, ATI, IITotal, DATI / DATG, Matsuda, BetaHOMA) was also assessed. Kruskal-Wallis, Mann-Whitney and Chi square tests were used.

Results: Women with polycystic ovarian syndrome had more global and central obesity ($p < 0.05$), more blood glucose level at 30, 120 and 180 minutes of the oral glucose tolerance test ($p < 0.05$) and insulinemia at 30, 60 and 120 ($p < 0.0001$), which was higher in group III. Fasting intolerance was diagnosed in one woman in each group and altered tolerance in one of group II and group III, respectively. There were no significant differences between groups for fasting insulin sensitivity or resistance indices, nor for HOMA among normal weight women vs. overweight-obesity ($p > 0.05$). The median indexes of the oral glucose tolerance test were lower for those of sensitivity (Belfiore2, Ribbel) and higher for those of insulin resistance (Ins2glu2, ATI, IITotal) in Group III. The DATI / DATG, Matsuda and BetaHOMA had no significant differences.

Conclusions: Women with polycystic ovarian syndrome have higher glycemic response, insulin resistance and post-overload glucose hyperinsulinism than women with normal ovarian function, which is more evident in the classical phenotype. Fasting rates are less sensitive, regardless of body weight. Tests such as insulinemia 60 minutes after the oral glucose tolerance, Belfiore 2, ATI and IITotal are most useful.

Keywords: polycystic ovary syndrome; hyperandrogenism; insulin resistance; indices that measure insulin resistance.

Recibido: 02/05/2019

Aprobado: 09/07/2019

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es uno de los trastornos con más presencia en el área de la medicina reproductiva. Adquiere relevancia no solo por su prevalencia, sino también porque las mujeres que lo padecen tienen mayor riesgo de padecer: obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, disfunción endotelial, estado

protrombótico, esteatosis hepática, apnea obstructiva del sueño y enfermedades cardiovasculares.^(1,2,3,4,5)

Su patogenia es compleja, en la que se implica la resistencia a la insulina (RI) y el hiperinsulinismo (HI) compensatorio resultante de esta; que se invocan como responsables de muchas de las alteraciones metabólicas que se asocian al síndrome. La RI afecta de 10-25 % de la población general, y en el SOP se presenta entre 40 y 75 %.^(6,7) Estudios previos aportan resultados no uniformes en cuanto a la utilidad de los diferentes índices que se emplean para evaluar esta.^(8,9)

Se reconocen 4 subfenotipos del SOP: el clásico, que incluye oligoanovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y morfología ecográfica de ovario poliquístico (MOP); el clínico (oligoanovulación más hiperandrogenismo clínico o bioquímico, sin MOP); el ovulatorio (hiperandrogenismo clínico o bioquímico y MOP, sin anovulación); y el normoandrogénico (oligoanovulación y MOP, sin hiperandrogenismo). Se ha demostrado, además, que el fenotipo clásico se caracteriza por tener más RI y más alteraciones metabólicas.⁽¹⁰⁾

Este estudio tuvo por objetivo: identificar trastornos de la secreción de insulina y resistencia a la insulina en mujeres con SOP; y determinar si su magnitud es mayor en el fenotipo clásico del síndrome.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal. Incluyó 152 mujeres entre 18 y 40 años que dieron su consentimiento por escrito. Se asignaron a tres grupos: Grupo I (controles; n=45): sin manifestaciones clínicas, bioquímicas, ni ecográficas de disfunción ovárica; Grupo II (SOP clínico; n = 46): con manifestaciones clínicas y/o bioquímicas de hiperandrogenismo y ecografía ovárica normal; y Grupo III (SOP clásico; n= 61): con manifestaciones clínicas, bioquímicas y ecográficas del SOP, según los criterios de Róterdam.⁽¹¹⁾ Se excluyeron las que tenían confirmación diagnóstica de enfermedades y/o consumían medicamentos que producen hiperandrogenismo o modifican la sensibilidad a la insulina.

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Endocrinología, La Habana, Cuba. La información se obtuvo por entrevista y examen físico. Entre el día tres y cinco del ciclo

menstrual se realizó ecografía ovárica transvaginal, determinaciones hormonales para diagnóstico (o exclusión) del SOP; y prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTG) en la que se midió glicemia e insulinemia en ayunas y a los 30, 60, 120, y 180 minutos post-sobrecarga de glucosa.

Los criterios empleados para diagnóstico del SOP fueron: a) hiperandrogenismo clínico: presencia de hirsutismo (puntaje de la escala de Ferriman-Gallewey > 8) o acné; b) hiperandrogenismo bioquímico: valores séricos de testosterona total, androstenediona o dehydroepiandrosterona, al menos uno elevado; c) trastornos menstruales: ciclos diferentes a una frecuencia de 21-35 días y una duración de 1-11 días; d) signos ecográficos: más de 12 folículos entre 2-9 mm y/o volumen ovárico > 9 mm³, en al menos un ovario.

Se calcularon índices que miden resistencia o sensibilidad a la insulina en ayunas y durante la PTG (cuadro).^(12,13,14,15)

Por la gran dispersión de los valores de insulina se empleó la mediana como medida de tendencia central, y la prueba de Kruskal-Wallis, U de Mann Whitney y Chi Cuadrado como pruebas de hipótesis. Los análisis se hicieron con el paquete estadístico SPSS y se consideró un nivel de significación de $\alpha = 0,05$.

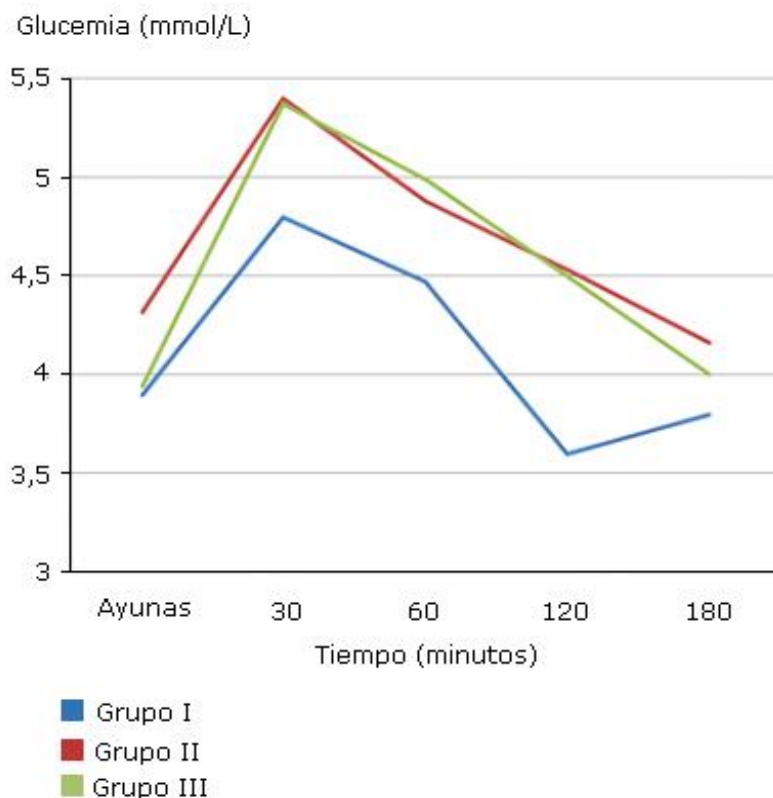
Los grupos fueron similares en cuanto a edad y color de la piel. La media de edad por grupos fue de 28,07, 25,67 y 26,70 años respectivamente. La raza blanca predominó en todos. Las mujeres con SOP tenían mayor frecuencia de sobrepeso u obesidad (IMC > 25 kg/m²): 37,78 % en el Grupo I vs. 63,04 y 63,93 % en los Grupos II y III ($p = 0,031$). El índice cintura/cadera fue > 0,85 en el 40,00 % de las del Grupo I; 19,57 % del Grupo II y 49,18 % del Grupo III ($p = 0,036$).

La glucemia no mostró diferencias en ayunas; pero fue estadísticamente superior en los Grupos II y III a los 30, 120 y 180 minutos post-sobrecarga de glucosa ($p < 0,05$); a los 60 minutos también fue ligeramente mayor, pero sin significación estadística. El Grupo III tuvo valores mayores que el I, a los 30 ($p = 0,04$), 120 ($p = 0,004$) y 180 minutos post sobrecarga de glucosa ($p = 0,03$). Entre los Grupos II y III no se encontraron diferencias significativas. (Fig. 1).

Cuadro – Índices que miden la insulina en ayunas

Índices	Fórmula	Valor de referencia
Resistencia		
HOMA RI (Índice de resistencia a la insulina del modelo HOMA)	$(G_0 \times I_0)/22,5$	$\geq 2,6$
I_0/G_0 (Relación insulina/glucosa en ayunas)	I_0/G_0	$\geq 30,7$
FIRI (<i>Fasting insulin sensitivity index</i>)	$I_0 \times G_0 / 25$	$\geq 20,9$
Sensibilidad		
Belfiore (Belfo)	$2/[I_0/100] \times [G_0/4,251] + 1$	$\leq 0,898$
ISI (<i>Insulin sensitivity index</i>)	$10\ 000/I_0 \times G_0$	$\leq 19,2$
Bennet (BEN)	$1 / \log I_0 \times \log G_0$	$\leq 0,747$
QUICKI (<i>Quantitative insulin sensitivity check index</i>)	$1 / \log I_0 + \log G_0$	$\leq 0,368$
Índice de Raynaud	$40/I_0$	
Índices calculados a partir de la PTG		
DI 0-30 / DG 0-30	$I_{30} - I_0 / G_{30} - G_0$	81,6 - 389
Insulinemia2h / glucemia2h	I_2/G_2	49 - 128
Belfiore (0-2h)	$2/[(I_a/mI_a G_a/mG_a)$	0,781 - 1,37
Ribel PTG	IDEM Belfiore pero (0-3 h)	0,781 - 1,37
ATI	ABC Insulina de 0 - 180	79,5 - 105
ATG	ABC Glucosa de 0 - 180	129,6 - 482
Índice de Matsuda	$1000/ \sqrt{(G_{0x} I_0)(mGx mL)}$	28,5 - 60,4
IITOTAL	ATI/ATG	61,4 - 78,3
DATI/DATG	ABC(Inc)Ins/ABC (Inc)Gluc	
BETA HOMA	$20 \times \text{insulin}/(\text{glucosa}-3,5)$	141 - 720

Nota: G_0 = glucemia de ayunas; I_0 = insulinemia de ayunas, G_{30} = glucemia de los 30 minutos; I_0 = insulinemia de los 30 minutos, G_2 = glucemia de las 2 horas; I_2 = insulinemia de las dos horas, G_a = área de glucemia; I_a = área de insulina; mG_0 = media de las glicemias en ayunas; mG_a = media del área de glucosa; mI_0 = media de las insulinemias en ayunas ; mI_a = media del área de insulina; ABC área bajo la curva, mG = media de las glicemias en toda la PTG; mI = media de las insulinemias en toda la PTG)



* $p < 0,5$ en la comparación de los tres grupos (Prueba de Kruskal-Wallis) a los 30, 120 y 180 minutos

** $p < 0,5$ en la comparación del Grupo III vs. Grupo I (Prueba de Mann-Whitney) a los 30, 60, 120 y 180 minutos

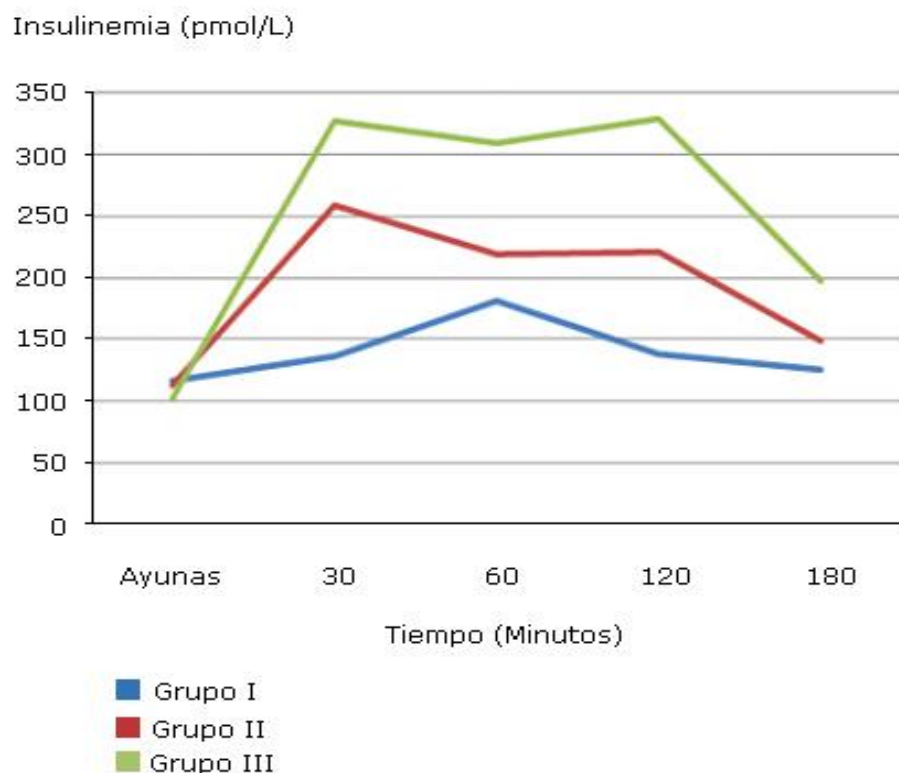
*** $p < 0,5$ en la comparación del Grupo III vs. Grupo II (Prueba de Mann-Whitney) a los 30 y 60 minutos

Fig. 1 - Valores medios de las glucemias (mmol/L) durante la PTG por grupos de estudio.

Tres mujeres (una de cada grupo) tuvieron cifras de glucemia en ayunas entre 5.6 y 6.9 mmol/L, lo que diagnosticó glucemia alterada en ayuno. En dos pacientes, una del Grupo II y la otra del Grupo III, la glucemia de los 120 minutos estuvo entre 7.8 y 11 mmol/L, correspondiente a tolerancia alterada a la glucosa. En ningún caso se diagnosticó diabetes mellitus.

La insulinemia en ayunas no mostró diferencias entre los grupos ($p > 0,05$). A los 30 y 60 minutos de la PTG el Grupo III tuvo valores mucho mayores a los restantes, lo que resultó muy significativo ($p < 0,0001$) en la comparación de los tres grupos y al compararlo con el

Grupo I; las diferencias con el Grupo II fueron significativas solo a los 60 minutos. A los 120 minutos también resultó mayor en el Grupo III, pero con menor significación en la comparación de los tres grupos ($p=0,002$). A los 180 minutos no se detectaron diferencias significativas (Fig. 2).



* $p < 0,01$ en la comparación de los tres grupos (Prueba de Kruskal-Wallis) a los 30, 120 y 180 minutos

** $p < 0,0001$ en la comparación del Grupo III vs Grupo I (Prueba de Mann-Whitney) a los 30, 60 y 120 minutos

*** $p < 0,5$ en la comparación del Grupo III vs Grupo II (Prueba de Mann-Whitney) a los 60 minutos

Fig. 2 - Valores medios de las insulinemias (pmol/L) durante la PTG por grupos de estudio.

Los índices empleados para medir sensibilidad a la insulina en ayunas (ISI, Belfiore, Bennet, Quicki y Raynaud) mostraron valores medios superiores a los puntos de corte en todos los grupos; con excepción de la mediana del ISI en el Grupo II, que fue ligeramente inferior al punto de corte (19,13 vs. 19,2). La comparación no mostró resultados significativos en ninguno de los casos (Tabla 1).

Tabla 1 - Valores de los índices de estimación de la sensibilidad y resistencia a la insulina en ayunas por grupos

Índices	Grupo I N = 45 Mediana (2,5p – 97,5p)	Grupo II N = 46 Mediana (2,5p – 97,5p)	Grupo III N = 61 Mediana (2,5p – 97,5p)	Valor p
Índices de estimación de resistencia				
HOMA ($I_0 \times G_0$)/22,5	2,71 (0,25 – 15,69)	3,23 (0,30 – 214,40)	2,69 (0,46 – 69,43)	0,79* 0,64** 0,82***
I_0 / G_0	30,69 (4,94 - 145,39)	28,61 (2,54 - 1720,26)	22,00 (6,76 - 938,59)	0,96* 0,81** 0,82***
FIRI ($I_0 \times G_0$)/25	17,59 (1,62 - 101,68)	20,91 (1,98 - 1389,37)	17,43 (3,03 - 449,94)	0,79* 0,64** 0,82***
Índices de estimación de sensibilidad				
Belfiore $2 / [(I_0 / I_{0n} \times G_0 / G_{0n}) - 1]$	0,98 (0,30 - 1,82)	0,90 (0,02 – 1,79)	1,79 (0,07 – 1,69)	0,79* 0,64** 0,82***
ISI $10,000 / (I_0 \times G_0)$	22,74 (4,26 - 247,01)	19,13 (0,32 - 202,84)	22,95 (0,89 - 137,65)	0,79* 0,64** 0,82***
BENNET $1 / (\log I_0 + \log G_0)$	0,82 (0,57 - 1,90)	0,76 (0,38 - 1,49)	1,50 (0,45 - 1,54)	0,39* 0,25** 0,75***
QUICKI $1 / [\log I_0 \times \log G_0]$	0,38 (0,29 - 0,62)	0,37 (0,22 - 0,59)	0,38 (0,24 - 0,53)	0,79* 0,64** 0,82***
RAYNAUD $40 / I_0$	0,34 (0,07 - 2,83)	0,36 (0,005 - 3,73)	0,39 (0,01 - 1,75)	0,92* 0,81** 0,95***

* Comparación de los tres grupos (Prueba de Kruskal-Wallis)

** Grupo III vs. Grupo I (Prueba de Mann-Whitney)

*** Grupo III vs. Grupo II (Prueba de Mann-Whitney)

I_0 : insulinemia en ayunas, G_0 : glucemia en ayunas

La comparación específica del índice HOMA, de acuerdo con las categorías del IMC y los grupos de estudio, mostró un incremento ligero de la frecuencia de RI entre las mujeres con sobrepeso/obesidad, sobre todo en el grupo sin SOP; pero en ninguno de los grupos se detectaron diferencias significativas en la distribución de frecuencias entre delgadas, sobrepeso y obesas (Tabla 2).

Tabla 2 - Frecuencia de resistencia a la insulina según el índice HOMA y su distribución de acuerdo con las categorías del IMC, por grupos de estudio

Categorías del IMC y del HOMA	Grupos de estudio		
	Grupo I N = 45 Frecuencia (%)	Grupo II N = 46 Frecuencia (%)	Grupo III N = 61 Frecuencia (%)
Normopeso (IMC 18,5 – 24,99 kg/m ²)			
HOMA < 2,6	15 (53,57)	7 (41,18)	9 (56,25)
HOMA ≥ 2,6	13 (46,43)	10 (58,92)	7 (43,75)
Sobrepeso (IMC 25 – 29,99 kg/m ²)			
HOMA < 2,6	2 (28,57)	6 (37,50)	11 (57,89)
HOMA ≥ 2,6	5 (71,43)	10 (62,50)	9 (42,11)
Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)			
HOMA < 2,6	3 (42,86)	6 (50,00)	8 (47,06)
HOMA ≥ 2,6	4 (57,13)	6 (50,00)	9 (52,94)
Valor de p*	0,477	0,798	0,844

* Prueba Chi cuadrado

Los índices que miden sensibilidad a la insulina en la PTG (Belfiore 2, Ribel PTG y Matsuda) tuvieron valores medios dentro del rango de normalidad en todos los grupos. Las medianas del Belfiore y el Ribel fueron menores en el Grupo III; lo que señaló diferencias altamente significativas en la comparación entre los grupos, así como al contrastar el Grupo III con el I ($p < 0,001$). Las diferencias entre el Grupo II y III resultaron estadísticamente significativas sólo para el Belfiore. El Matsuda tuvo valores ligeramente superiores en el Grupo I en relación con el II y III, sin embargo la comparación no arrojó diferencias a un nivel de $\alpha = 0,05$ (Tabla 3).

En relación con los valores de los índices que miden secreción de insulina en la PTG, el Índice Ins2/Glu2 tuvo un rango muy amplio, sobre todo en los Grupos II y III; la mediana fue mayor en éstos y la diferencia fue significativa al comparar los tres grupos ($p < 0,05$) y el III con el I ($p < 0,01$), pero no entre los Grupos II y III. De igual manera se comportaron el Área Total de Incremento (ATI) y el Índice Insulinémico Total (IITotal), aunque con un mayor nivel de significación en la comparación entre los tres grupos ($p < 0,0001$) y con diferencias estadísticamente significativas entre los Grupos II y III ($p < 0,05$). El cociente DATI/DATG y el BetaHOMA no tuvieron diferencias significativas (Tabla 3).

Tabla 3 - Valores de los índices miden resistencia y secreción de insulina durante la PTG por grupos de estudio

Índices	Grupo I N=45 Mediana (2,5p – 97,5p)	Grupo II N=46 Mediana (2,5p – 97,5p)	Grupo III N=61 Mediana (2,5p – 97,5p)	Valor p
Índices que miden resistencia				
BELFIORE 2	1,42 (0,43 - 1,76)	1,27 (0,05 - 1,88)	1,20 (0,13 - 1,84)	0,001* 0,000** 0,322***
RIBEL PTG	1,55 (0,34 - 1,85)	1,44 (0,18 - 1,87)	1,26 (0,15 - 1,88)	0,000* 0,000** 0,011***
MATSUDA	60,88 (7,34 - 277,96)	50,51 (2,07 - 361,41)	51,97 (2,39 - 314,64)	0,064* 0,024** 0,370***
Índices que miden secreción de insulina				
INS2GLU2	41,74 (6,13 - 269,58)	54,36 (4,45 - 1741,61)	72,28 (6,65 - 1611,66)	0,027* 0,006** 0,151***
ATI (X1000)	32 (8 - 439)	38 (6 - 1071)	58 (6 - 976)	0,000* 0,000** 0,024***
IITOTAL	41,07 (11,56 - 502,78)	45,55 (7,11 - 1542,68)	61,01 (8,94 - 1024,29)	0,000* 0,001** 0,027***
DATI / DATG	80,21 (-268,79 - 2396,82)	69,72 (-3186,18-2062,27)	158,96 -2117,63-4856,36	0,413* 0,370** 0,225***
BETAHOMA	235,55 (-2648,36 – 5425)	413,89 (-6337,77- 13017,84)	394,96 (-18077,14 – 7000)	0,224* 0,105** 0,569***

* Comparación de los tres grupos (Prueba de Kruskal-Wallis)

** Grupo III vs Grupo I (Prueba de Mann-Whitney)

*** Grupo III vs Grupo II (Prueba de Mann-Whitney)

Discusión

La importancia de evaluar el estado de tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina en las mujeres con SOP ha adquirido especial relevancia, sobre todo, por su utilidad en la prevención de los trastornos cardiometabólicos que se le asocian. Puesto que muchas veces

es posible hacer el diagnóstico de RI antes de que aparezcan elementos clínicos o alteraciones bioquímicas, y que siguen existiendo discrepancias sobre los métodos que pudieran ser de mayor utilidad para este grupo particular; se dedican grandes esfuerzos a la investigación y consenso sobre el tema.

Los resultados obtenidos en este estudio aportan evidencia que confirma que las mujeres con SOP tienen más RI que aquellas con función ovárica normal. Demuestran que la RI que acompaña al síndrome se manifiesta de forma predominante en las mediciones postsobrecarga de glucosa, más que en ayunas. Asimismo, permiten destacar que el fenotipo clásico del síndrome tiene más obesidad global y abdominal y más resistencia a la insulina. Estos resultados son congruentes con la hipótesis preestablecida.

Que las mujeres con SOP (Grupos II y III) tuvieran más obesidad global y abdominal es un resultado esperado. Dentro de las alteraciones metabólicas que se asocian al síndrome esta es de las que más se señalan.^(16,17) Estudios basados en registros poblacionales^(18,19) reportan una prevalencia de obesidad entre 13-16 % en las pacientes con SOP vs. 0,4-3,7 % en controles. En mujeres que padecen SOP se ha reportado hasta el 75 % con sobrepeso u obesidad.⁽²⁰⁾

El incremento de la incidencia de diabetes es otra de las alteraciones metabólicas que más ampliamente se reconocen.^(16,17) El SOP se considera como un factor de riesgo no modificable para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2)⁽²¹⁾ y también se ha descrito mayor frecuencia de éste en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.⁽²²⁾ La prevalencia de DM2 en mujeres con SOP es de 4-10 %, ⁽²³⁾ las mujeres que lo padecen tienen 5 a 10 veces más riesgo de desarrollar DM2⁽²⁴⁾ y se conoce que la RI desempeña un papel prominente en la patogenia de esta.^(24,25)

Que las participantes en este estudio no tuvieran mayor frecuencia de diabetes pudiera explicarse porque eran en su mayoría mujeres jóvenes. Existe evidencia que demuestra que las alteraciones del metabolismo de la glucosa asociadas al SOP se relacionan con la edad, y que en las pacientes jóvenes es común que la glucemia se mantenga normal a expensas de la hiperinsulinemia.⁽²³⁾ Asimismo, se conoce que la RI precede a la intolerancia a la glucosa en 5-6 años,⁽²⁶⁾ lo que aporta la utilidad esencial de demostrar la RI de forma precoz en estas.

Hurd⁽²⁷⁾ estudió 125 mujeres con diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam. El 72 % eran obesas (valor medio del IMC en 35 kg/m) y 14 (11,2 %) tenían diagnóstico previo de DM o pre DM. A las 111 mujeres sin alteraciones de la tolerancia a la glucosa se les realizó

PTG oral y hemoglobina glucosilada y se identificó diabetes en el 4 % (5/111) y prediabetes en el 20 % (22/111).

Sobre los índices matemáticos que evalúan la sensibilidad a la insulina y RI y su utilidad en el SOP existen controversias no resueltas. Se reconoce que los que emplean mediciones en estado de ayuno, debido a la heterogeneidad fenotípica del síndrome, tienen resultados no homogéneos^(28,29,30,31,32,33) y pueden subestimar la verdadera frecuencia del fenómeno, sobre todo en mujeres delgadas o en presencia de valores de insulina limítrofes.⁽³²⁾ Sin embargo, se acepta que constituyen una alternativa simple y accesible en la práctica clínica, por lo que suelen ser los que se utilizan con mayor frecuencia.⁽³⁰⁾

Varios estudios han evaluado la utilidad de los índices en mujeres con SOP y reportan resultados divergentes. Por ello, no existe acuerdo generalizado en las opiniones sobre cuál o cuáles de ellos deben recomendarse en estas mujeres. Incluso algunos autores proponen emplear métodos más simples, como el valor de la insulinemia en ayunas o a las dos horas de la PTG, el cociente insulina/triglicéridos (índice de McAuley) o considerar que todas las mujeres con SOP que presenten obesidad tienen RI.^(32,33)

Más recientemente se ha propuesto que pudiera tener mayor valor diagnóstico la medición de diversas proteínas vinculadas a la fisiopatología de la RI u otros mecanismos relacionados. Con base en esto, se encuentran en estudio en la actualidad múltiples candidatos a marcadores de RI en mujeres con SOP, como: la adiponectina, la visfatina, la vaspina, la apelina, la coceptina, la irisina, el PAI-1, la zonulina, la resistina, la leptina, la RBP4, la kisspetina, la ghrelina y otros.⁽³⁴⁾

En este estudio no se evidenciaron diferencias entre grupos para los índices que evalúan RI o sensibilidad a la insulina en ayuno. Este resultado es congruente con lo que señalan otros autores y tiene plausibilidad fisiopatogénica. Se acepta que la RI en ayunas evidencia la incapacidad de la hormona para ejercer su acción de forma eficiente en el bloqueo de la gluconeogénesis hepática, más que en otros órganos diana.⁽¹⁵⁾ Y se conoce que en las mujeres con SOP el defecto primario en la acción de la insulina se da sobre todo en músculo y tejido adiposo,^(35,36,37) lo que se expresa más en las evaluaciones postsobrecarga.

Varios consensos de expertos han reconocido las limitaciones de las mediciones en ayunas para el diagnóstico de RI en el SOP. El *Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome* de la *American Association of Clinical Endocrinologist*, del 2005,⁽³⁶⁾ señaló que los índices que emplean solamente glucemia e insulina en ayunas son imprecisos para determinar RI en mujeres con SOP. De

igual forma, el *Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome*,⁽³⁸⁾ del 2015, ratifica al HOMA y el Matsuda como métodos con baja sensibilidad para medir RI en estas mujeres. Sin embargo, otros grupos recomiendan al HOMA como el método inicial para diagnosticar RI en el SOP.^(39,40)

Varios estudios han demostrado que los índices Quicki y HOMA son poco sensibles en pacientes con SOP. Lewandowski,⁽³³⁾ en 478 mujeres con el síndrome, comparó los índices de ayuno con los de la PTG. Demostró correlación fuerte entre los de cada grupo entre sí; pero la correlación entre los de ayuno y los de la PTG fue variable: fuerte para HOMA/Matsuda y débil para Belfiore/HOMA, Belfiore/QUICKI, o QUICKI/Matsuda. La comparación entre HOMA y Belfiore demostró que sólo el 53 % de las mujeres que tuvieron HOMA > 75 percentil tenían el Belfiore por encima del valor equivalente. En contraposición, otros autores, como Meyer⁽⁴¹⁾ y Cascelle,⁽⁴²⁾ informan valores medios del HOMA en 4,1 y 4,8 respectivamente, en mujeres con SOP.

Hurd, en su cohorte de 125 mujeres con SOP,⁽²⁷⁾ reportó que en las que tenían DM o prediabetes el índice HOMA y la insulinemia elevada en ayunas son igualmente sensibles para diagnosticar RI. Sin embargo, en las mujeres con tolerancia a la glucosa normal, el HOMA deja de diagnosticar una quinta parte de las que se diagnostican con la insulinemia a las dos horas de la PTG.

Ciampelli⁽³⁵⁾ evaluó la validez de los índices de ayunas y pos-PTG en 100 mujeres con SOP y 109 posmenopáusicas y concluyó que para medir RI en mujeres con SOP lo mejor es el cálculo del Área Bajo la Curva de Insulina durante toda la prueba (ATI). Esto es congruente con los resultados de este estudio, y también con el reporte de otra investigación previa en nuestro centro, que incluyó 23 mujeres con el síndrome y se observó incremento de los índices INS2/GLU2, ATI e IITotal, sobre todo en las que tenían hiperinsulinismo en ayunas.⁽⁴³⁾

Concerniente a los índices DATI/DATG y BetaHOMA, se concibe que su utilidad fundamental es en la evaluación de la funcionalidad secretora de las células beta de los islotes pancreáticos.⁽¹⁾ En las mujeres con SOP el trastorno fundamental que determina la IR está en el defecto del receptor de la insulina y no en el islote pancreático.^(44,45) Eso puede explicar que no se encontraran diferencias entre los grupos al comparar estos índices, ni una proporción alta de mujeres con SOP y baja respuesta inicial. No se encontraron estudios que evaluaran éstos en mujeres con SOP y que permitieran comparar los resultados obtenidos.

Respecto a la utilidad diferencial de los índices de ayuno en mujeres delgadas y obesas con SOP, en este estudio no se demostraron diferencias en cuanto al índice HOMA, contrario a lo que señalan otros reportes. Se ha demostrado que las mujeres obesas con SOP tienen RI en ayunas en una proporción mayor que las delgadas,^(28,46) y que la obesidad abdominal se asocia a más alteraciones metabólicas, incluyendo la RI.^(47,48,49)

Diamanti Kandarakis⁽²⁸⁾ estudió 59 mujeres con SOP (20 delgadas, 16 sobrepeso y 23 obesas) mediante clamp euglucémico, en las que comparó los niveles de insulinemia y los índices QUICKI, HOMA e I_0/G_0 . Este estudio reportó diferencias entre delgadas y sobrepeso/obesas en la concentración de insulina y los índices calculados, que resultaron significativamente mayores en las segundas ($p < 0,01$). No se observó correlación del clamp euglucémico con el QUICKI o el HOMA.

Vrblková y otros⁽³⁷⁾ realizaron clamp euglucémico a 83 mujeres con SOP (53 delgadas y 30 obesas) y a 15 controles sanas. Las obesas tuvieron más RI en ayunas que las controles, pero no ocurrió lo mismo con las delgadas. Sin embargo, la secreción de insulina postsobrecarga de glucosa fue mayor que en las controles, tanto en las obesas como en las delgadas. Concluyen que el incremento de la respuesta insulínica posterior a la PTG constituye la alteración más importante en las mujeres con SOP delgadas.

Carmina,⁽⁵⁰⁾ con el propósito de evaluar la utilidad de los métodos para detectar RI en mujeres con SOP, estudió 266 mujeres con el síndrome y 50 controles. Empleó insulinemia en ayunas, G_0/I_0 , HOMA y QUICKI, y comparó las obesas con las no obesas. Del total de mujeres estudiadas tenían RI según el índice G_0/I_0 65,4 %, según el HOMA 77 % y por el QUICKI 79,2 %. En las obesas se detectó RI en el 76,7 % mediante el índice G_0/I_0 y 95,3 % cuando se emplearon el HOMA o el QUICKI ($p < 0,01$). El QUICKI fue el que mostró mejor correlación con la PTG.

Las diferencias en la frecuencia y expresión de la RI en mujeres con SOP obesas y no obesas se explican porque, aunque el defecto en la acción de la insulina se considera intrínseco al síndrome e independiente del índice de masa corporal,⁽⁵¹⁾ cuando se asocia a obesidad ésta se constituye en un factor fisiopatológico independiente, que aporta elementos adicionales y diferentes a los primarios.^(49,50,51) Además, entre hiperandrogenismo, hiperinsulinismo y obesidad existe una relación bidireccional, donde uno agrava a los otros, creando un círculo vicioso.^(25,49,50,51,52)

Lo anterior también permite explicar las diferencias en la frecuencia de RI entre los grupos estudiados. Los resultados concuerdan con lo que señalan otros autores acerca de que las

mujeres con el fenotipo clásico del SOP presentan un perfil metabólico más severo, mayor afectación reproductiva y mayor riesgo de tener RI. Las diferencias se atribuyen a la intensidad del hiperandrogenismo, que es generalmente mayor en las mujeres con la variante clásica del síndrome. Se apoya, además, en resultados que demuestran que el fenotipo normoandrogénico tiene un perfil metabólico similar al de las mujeres sin SOP.^(52,53)

Çelik⁽⁵⁴⁾ en un estudio que incluyó 504 mujeres con SOP clásico y 183 con el fenotipo normoandrogénico, demostraron RI mediante el índice HOMA en 32,8 % de las primeras y 26,3 % de las segundas, con un OR de 1,36 [IC 95 % 0,77-2,58] para la comparación entre los grupos. En las mujeres con el fenotipo clásico fue también mayor la frecuencia de disglucemia (19,9 vs. 10,0 %; $p = 0,01$).

Aunque merece señalarse que los resultados sobre este particular, como en muchos de los aspectos previamente comentados, tampoco son homogéneos. Gameza,⁽⁵⁵⁾ en 130 pacientes con SOP: 107 con hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico y 23 sin hiperandrogenismo, no demostró diferencias significativas para el HOMA, QUICKI e índice glucemia/insulinemia en ayunas entre mujeres con el fenotipo clásico y el normoandrogénico.

En un estudio realizado en Iraq, que incluyó 263 mujeres con diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam, e igual número de mujeres infértiles sin SOP; diagnosticaron RI en el 42,6 vs. 17,2 %. No detectaron diferencias en la frecuencia de RI, intolerancia a la glucosa o síndrome metabólico entre los fenotipos del SOP. El HOMA fue similar entre casos y controles, mientras que la insulinemia de las dos horas fue mayor en las mujeres con SOP ($p < 0,05$).⁽⁵⁶⁾

Panidis⁽⁵⁷⁾ estudió 1223 pacientes con SOP y 277 controles sanos en Grecia. Las mujeres con SOP se dividieron en dos grupos: con fenotipo clásico ($n = 905$) y el resto de los fenotipos ($n = 318$). Se demostraron diferencias significativas en la prevalencia de síndrome metabólico en el grupo con SOP clásico en relación con las controles (15,8 % vs. 10,1 %; $p = 0,021$), pero no con el grupo que incluía al resto de los fenotipos.

Finalmente, se concluye que las mujeres con SOP estudiadas; a pesar de no tener alteraciones de la tolerancia a la glucosa, tienen mayor respuesta glucémica en la PTG que las que no padecen el síndrome. El SOP, independientemente de la forma clínica en que se exprese, se asocia con una menor sensibilidad y mayor secreción de la insulina postsobrecarga de glucosa. Las mujeres que exhiben el fenotipo clásico tienen más IR y más HI que las que tienen morfología ovárica normal. Los índices de estimación de la

sensibilidad y RI en ayunas son menos útiles en este grupo de pacientes, independiente del peso corporal. Tienen mayor utilidad: la insulinemia a los 60 minutos de la PTG, Belfiore², ATI e IITotal.

Referencias bibliográficas

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al.* International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18. doi: 10.1093/humrep/dey256
2. Lizneva D, Kirubakaran R, Mykhalchenko K, Suturina L, Chernukha G, Diamond MP, *et al.* Phenotypes and body mass in women with polycystic ovary syndrome identified in referral versus unselected populations: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2016;106(6):1510-20.
3. Vázquez AK, Delgado AA, Fuentes C, Monroy F. Síndrome de ovario poliúístico. *Rev Med Clin.* 2018;2(2):75-86.
4. McCartney CR, Marshall JC. Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 2016;375(1):54-64. doi:10.1056/NEJMcp1514916.
5. Huang R, Zheng J, Li S, Tao T, Ma J, Liu W. Characteristics and contributions of hyperandrogenism to insulin resistance and other metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94:494-500.
6. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess And PCOS Society Disease State Clinical Review: Guide to the best practices in the evaluation and treatment of Polycystic Ovary Syndrome Part 1. *Endocr Pract.* 2015; 21(11):1291-300.
7. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:4237-45.
8. Lewandowski KC, Skowrońska E, Łukasiak K, Gałuszko K, Dukowicz A, Cedro M, *et al.* How much insulin resistance in polycystic ovary syndrome? Comparison of HOMA-IR and

insulin resistance (Belfiore) index models. Arch Med Sci. 2019 [acceso: 17 Dic 2019];15(3):613-8. Disponible en: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.82672>

9. Szosland K, Lewiński A. In quest for method of insulin resistance assessment in everyday clinical practice – insulin resistance indices. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev. 2016;10S:S120-5.

10. Aziz M, Sidelmann JJ, Faber J, Wissing ML, Naver KV, Mikkelsen AL, *et al.* Polycystic ovary syndrome: cardiovascular risk factors according to specific phenotypes. Acta Obstet Gynecol Scand. 2015;94:1082-9.

11. 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.

12. Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of Measuring Insulin Sensitivity. Biol Res Nurs. 2007;8:305-9.

13. Belfiore F, Iannello S, Volpicelli G: Insulin sensitivity indices calculated from basal and OGTT-induced insulin, glucose, and FFA levels. Mol Genet Metab. 1998;63:134-14.

14. Raynaud E, Perez-Martin A, Brun JF, Benhaddad AA, Mercier J: Revised concept for the estimation of insulin sensitivity from a single sample. Diabetes Care. 1999;22:1003-4.

15. González R, Arranz C. Evaluación de la secreción de insulina y la sensibilidad a la insulina por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa por vía oral. Estudio en sujetos con tolerancia a la glucosa normal. Rev Cubana Endocrinol. 2000;11:23-30.

16. Glintborg D, Andersen M. Morbidity in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2017;176:R53-R65.

17. Orio F, Muscogiuri G, Nese C, Palomba S, Savastano S, Tafuri D, *et al.* Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an update in the management of polycystic ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol. 2016;207:214-9.

18. Hart R, Doherty DA. The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. J Clinical Endocrinol Metabol. 2015;3:911-9.

19. Glintborg D, Hass RK, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Morbidity and medicine prescriptions in a nationwide Danish population of patients diagnosed with polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2015;5:627-38.

20. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2012;6:618-37.

21. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. International Diabetes Federation: a consensus on type 2 diabetes prevention. *Diabet Med.* 2007;24:451-63.
22. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2016;39:639-48. doi: 10.2337/dc15-2577
23. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale H, Futterweit W, *et al.* The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril.* 2009;91(2):456-88.
24. Facio A, Pérez-Palacio M, Molina J, Martínez-Sánchez M. Síndrome de ovario poliquístico y complicaciones metabólicas: más allá del exceso de andrógenos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015;80(6):515-9.
25. Wild R, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, *et al.* Assessment of Cardiovascular Risk And Prevention of Cardiovascular Disease In Women With The Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement By The Androgen Excess And Polycystic Ovary Syndrome (Ae-Pcos) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2038-49.
26. Barber TM, Dimitriadis GK, Andreou A, Franks S. Polycystic ovary syndrome: insight into pathogenesis and a common association with insulin resistance. *Clin Med (Northfield Il).* 2015;15(S6):s72-6. doi:10.7861/clinmedicine.15-6-s72.
27. Hurd WW, Abdel-Rahman MY, Ismail SA, Abdellah MA, Schmotzer CL, Sood A. Comparison of diabetes mellitus and insulin resistance screening methods for women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2011;96(4):1043-7. doi:10.1016/j.fertnstert.2011.07.002
28. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CH, Alexandraki K, Spina G. Failure of mathematical indices to accurately assess insulin resistance in lean, overweight, or obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:1273-76.
29. Gutch M, Kumar S, Razi SM, Gupta JJ, Gupta A. Assessment of insulin sensitivity/resistance. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19:160-4
30. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care.* 2004;27:1487-95
31. Quon MJ. Limitations of the fasting glucose to insulin ratio as an index of insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:4615-17.

32. American Association of Clinical Endocrinologists Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 2005;11:126-34.
33. Lewandowski KC, Plusajska J, Horzelski W, Bieniek E, Lewiński A. Limitations of insulin resistance assessment in polycystic ovary syndrome. *Endocrine Connections.* 2018;7:403-12.
34. Polak K, Czyzyk A, Simoncini T, Meczekalski B. New markers of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:1-8. DOI 10.1007/s40618-016-0523-8
35. Ciampelli M, Leoni F, Cucinelli F, Mancuso S, Panunzi S, De Gaetano A. Assessment of insulin sensitivity from measurements in the fasting state and during an oral glucose tolerance tests in polycystic ovary syndrome and menopausal patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1398-406.
36. Cobin RH, Nestler JE, Jellinger PS, Redmond GP. American Association of Clinical Endocrinologist Position Statement on Metabolic and Cardiovascular Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrine Practice.* 2005;11(2):125-35.
37. Vrblková J, Cibula D, Dvosakova K, Stanicka S, Sindelka G, Hill M, *et al.* Insulin Sensitivity in Woman with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2004;89(6):2942-5.
38. Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev.* 2015;36(5):487-525. doi: 10.1210/er.2015-1018
39. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Síndrome dos ovários policísticos. São Paulo, Série, Orientações e Recomendações FEBRASGO, no.4, 2018. 103p.
40. Milewicz A, Kudła M, Spaczyński RZ, Dębski R, Meczekalski B, Wielgoś M, *et al.* The polycystic ovary syndrome: a position statement from the Polish Society of Endocrinology, the Polish Society of Gynaecologists and Obstetricians, and the Polish Society of Gynaecological Endocrinology. *Endokrynol Pol* 2018;69(4):328-6. DOI: 10.5603/EP.2018.0046

41. Meyer BP, McGrath F, Teede HJ. Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome Have Evidence of Subclinical Cardiovascular Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5711-6.
42. Cascelle T, Palomba S, De Sio I, Manguso F, Giallauria F, De Simone B, *et al.* Visceral fat is associated with cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23:153-9.
43. García Y, Monteagudo G, Padrón RS, González R. Evaluación de la sensibilidad a la insulina en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Rev. Cubana Endocrinol.* 2009 [acceso 20 Mar 2018];20(3) Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532009000300006
44. Azziz R. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance and molecular defects of insulin signaling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; .87:4085-7.
45. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2001;281(2):E392-9.
46. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2007;18:266-72.
47. Saxena P, Prakash A, Nigam A, Mishra A. Polycystic ovary syndrome: is obesity a sine qua non? A clinical, hormonal, and metabolic assessment in relation to body mass index. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16:996-9.
48. Franik G, Bizoń A, Włoch S, Pluta D, Blukacz L, Milnerowicz H, Madej P. The effect of abdominal obesity in patients with polycystic ovary syndrome on metabolic parameters. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21:4755-61.
49. Corbould A, Kim YB, Youngren JF, Pender C, Kahn BB, Lee A, *et al.* Insulin resistance in the skeletal muscle of women with PCOS involves intrinsic and acquired defects in insulin signaling. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(5):E1047-54.
50. Carmina E, Lobo RA. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004; 82:661-5.
51. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev.* 2012;33:981-1030.
52. Nölting M, Lana M. Pautas para el diagnóstico y tratamiento de los grandes síndromes endocrino-ginecológicos. Estados hiperandrogénicos. 3ra ed. Buenos Aires, Argentina: Ed. Ascune; 2016. p. 119-42.

53. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, *et al.* Consensus On Women's Health Aspects of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012;97:28-38.
54. Çelik E, Türkçüoğlu I, Ata B, Karaer A, Kırıcı P, Eraslan S, *et al.* Metabolic and carbohydrate characteristics of different phenotypes of polycystic ovary syndrome. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17(4):201-8.
55. Gameza JM, Abruzzeseb G, Cerronec G, Liloyd G, Mormandia E, Oteroa P, *et al.* Síndrome de ovario poliquístico: fenotipos y enfermedad cardiovascular. *Rev Argent Endocrinol Metab.* 2016;53(4):149-56
56. Jamil AS, Alalaf SK, Al-Tawil NG, Al-Shawaf T. A case–control observational study of insulin resistance and metabolic syndrome among the four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *Reproductive Health* 2015 [acceso 20 Mar 2018)];12:7. Disponible en: <http://www.reproductive-health-journal.com/content/12/1/7>
57. Panidis D, Macut D, Tziomalos K, Papadakis E, Mikhailidis K, Kandaraki EA, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology.* 2013;78:586-92. doi:10.1111/cen.12008

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés.

Contribución de los autores

Gilda Monteagudo Peña. Investigadora principal, participó en la concepción, ejecución, análisis y redacción del informe final.

Roberto González Suárez. Contribuyó en la concepción del estudio, realizó los análisis estadísticos y la revisión crítica del manuscrito.

Manuel Gómez Alzugaray, Gisel Ovies Carballo, Kenia Rodríguez Martínez y Yaima M. Bell Hernández. Participaron en el reclutamiento y atención de las participantes y en la revisión crítica del manuscrito.

Ahmed Menocal Alayón y Jorge Puentes Corral. Realizaron los estudios ecográficos y participaron en la revisión crítica del manuscrito.