Documentos

¿ES EL HOMA UN INSTRUMENTO ADECUADO PARA EL DIAGNÓSTICO DE INSULINO RESISTENCIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO?

Bernardita Blümel M.^a, Mariana Flores F.^a, José Antonio González G.¹ José Antonio Arraztoa V.¹

¹Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes.

^aInterna de Medicina, Universidad de los Andes.

RESUMEN

Un hallazgo fisiopatológico frecuente en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP) es la insulino resistencia, presente hasta en un 70% de estas mujeres. El patrón de oro para su diagnóstico lo constituye el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, sin embargo lo engorroso de su realización ha hecho preferir clínicamente el uso del HOMA (Homeostasis Model Assessment) que tiene la ventaja de su simplicidad y bajo costo. Esta revisión tiene por objeto verificar la validez del HOMA como instrumento de diagnóstico de insulina resistencia en pacientes con SOP. Para esto se realizó una búsqueda detallada de la bibliografía médica al respecto en diferentes bases de datos. Aplicando distintos criterios se seleccionaron finalmente 4 artículos que constituyen la base de esta revisión. Fundamentados en la evidencia se concluye que el HOMA constituye una alternativa válida como método diagnóstico de insulina resistencia. Su correlación con el clamp euglicémico hiperinsulinémico varía de acuerdo a la patología estudiada y al estado nutricional, siendo la asociación más fuerte en el subgrupo de pacientes obesas o con sobrepeso.

PALABRAS CLAVES: *HOMA, insulino resistencia, SOP*

SUMMARY

Insulin resistance is present in 70% of patients with PCOS, thus being a common physiopathology finding in women who suffer this condition. The gold standard technique for the diagnosis of this metabolic disorder is the euglycemic-hyperinsulinemic clamp. However, an alternative method exists, which has the advantage of being simpler and less expensive: the HOMA (Homeostasis Model Assessment). The purpose of this study is to confirm the validity of HOMA as an approach for the diagnosis of insulin resistance in PCOS. To achieve this, a systematic review was conducted in medical literature, applying different criteria. From the data collected, four articles were selected, which met with the established criteria. Based on the evidence found, HOMA appears to be an accurate, alternative method for the diagnosis of insulin resistance. Its correlation with the euglycemic clamp varies according to the different pathologies and nutritional condition of the patient, with obesity and overweight being the strongest association.

KEY WORDS: *HOMA, insulin-resistance, PCOS*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP), es una entidad clínicamente compleja y una de las endocrinopatías más comunes, afectando aproximadamente al 10% de las mujeres en edad fértil (1, 2). El SOP representa un síndrome de disfunción ovárica cuyas manifestaciones cardinales son el hiperandrogenismo y la oligoanovulación crónica. Sus manifestaciones clínicas pueden incluir: irregularidades menstruales, infertilidad, signos de exceso androgénico y obesidad. Para realizar el diagnóstico de SOP se requiere la presencia de al menos 2 de los siguientes criterios: oligo/anovulación crónica, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y el hallazgo ultrasonográfico de ovarios poliquísticos, habiendo excluido otras etiologías (hiperplasia adrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing, disfunción tiroidea, disfunción ovárica central, hiperprolactinemia) (3).

Dentro de las alteraciones endocrino metabólicas asociadas a este síndrome, es importante destacar que aproximadamente un 50 a 70% de las mujeres con SOP tienen algún grado de insulino resistencia, independientemente de la obesidad (3, 4). La resistencia insulínica se define como una disminución de la función biológica de la insulina caracterizada por requerir altos niveles de insulina plasmática para mantener la homeostasis metabólica (5). Se ha descrito que esta anormalidad contribuiría al estado de hiperandrogenismo y anovulación crónica propio de las mujeres con SOP a través de una variedad de mecanismos, estos incluyen: estimulación de la biosíntesis de andrógenos ováricos y adrenales; la disminución de los niveles sanguíneos de globulinas transportadoras de hormonas sexuales; y, posiblemente, a través de un efecto hipotalámico-hipofisiario directo alterando el patrón de gonadotropinas a favor de la LH (4). La detección y tratamiento oportuno de esta alteración, podría reducir la infertilidad y a más largo plazo, la incidencia o severidad de diabetes mellitus (DM), dislipidemia, hipertensión arterial (HTA) y enfermedad cardiovascular, en mujeres con SOP (4). Este hecho justifica la necesidad de contar con un método que permita identificar a las pacientes con insulina resistencia.

En los últimos 20 años, el clamp euglicémico hiperinsulinémico ha sido el patrón de oro para la determinación de insulina resistencia, mediante la cuantificación de glucosa metabolizada por los tejidos periféricos durante la estimulación con insulina. No obstante, el clamp cuenta con algunas

desventajas que no permiten aplicarlo a grandes estudios poblacionales ya que involucra instrumental sofisticado y adiestramiento especial, es una técnica laboriosa, cara e invasiva pues requiere acceso endovenoso continuo para la infusión de glucosa e insulina y para la toma de muestras (4, 6), lo que lo hace sólo aplicable en el contexto de la investigación científica.

Durante las dos últimas décadas han sido propuestos varios métodos alternativos: las pruebas de modelo mínimo, particularmente la prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO) y la prueba de tolerancia iv a la glucosa (PTIVG), que requieren la administración únicamente de glucosa, no requieren acceso iv continuo, pero sí de varias punciones venosas y de una disponibilidad de tiempo de 2-4 horas. Los modelos homeostáticos requieren de una única punción para toma de muestra en estado de ayunas, lo cual es particularmente atractivo tanto para el paciente como para el clínico (4). Se realizan en base a la medición de insulina y glucosa en ayunas y al uso de fórmulas matemáticas. Algunos de estos son la relación insulina/glucosa en ayunas, Homeostasis model assessment (HOMA), Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI) (4). Matthews y cols, presentaron el modelo matemático HOMA IR, $(\text{insulina}_{\text{ayunas}} \times \text{glucosa}_{\text{ayunas}}) / 405$, expresada la insulina en uU/ml y la glucosa en mg/dl (405 debe ser reemplazado por 22,5 cuando la glucosa es expresada en mmol/L). Este modelo permite realizar estimaciones de resistencia insulínica mediante las concentraciones de glucosa y la insulina plasmática en ayunas (7). En los últimos años este método ha sido ampliamente utilizado en estudios clínicos por su simplicidad y bajo costo. Se ha descrito una relación directa entre el grado de insulino resistencia y el valor de HOMA, el cual se incrementa en aquellos pacientes con sensibilidad a la insulina disminuida (4). Esto ha sido demostrado en distintas entidades clínicas que cursan con insulina resistencia, como la DM tipo 2, la intolerancia a la glucosa, el síndrome metabólico, entre otros (8).

El objetivo de esta revisión sistemática es verificar la hipótesis de que el HOMA es un instrumento adecuado para el diagnóstico de insulina resistencia en pacientes con SOP.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una búsqueda detallada en una base de datos bibliográfica electrónica, que correspondió a PUBMED, EBSCO y Medline. La

búsqueda se extendió a artículos publicados entre los años 1985 y 2004, realizados en humanos del sexo femenino. Se realizaron 3 búsquedas, utilizando en forma independiente las siguientes palabras claves: PCOS, "Hiperinsulinemic glucose clamp" y HOMA. Con la primera de ellas se obtuvo 1327 artículos, con la segunda 1806 y 483 con la tercera. Cada búsqueda fue almacenada en el Link "History" de Pubmed, permitiendo posteriormente realizar un cruce con las tres búsquedas. Esto dio como resultado sólo dos artículos: uno de ellos fue excluido por corresponder a un artículo de revisión. El segundo artículo, que cumplía con los criterios de inclusión, fue seleccionado y utilizado para ampliar la búsqueda por medio del Link "Related Articles", dando como resultado 127 artículos. Además se realizó una revisión de las referencias citadas en los distintos artículos.

Dada la gran heterogeneidad y amplitud de los artículos encontrados, se restringió la búsqueda según los siguientes criterios: que estuvieran publicados en inglés o castellano y que correspondieran a estudios clínicos. Se excluyeron las revisiones bibliográficas. Se exigió que los grupos poblacionales correspondieran a mujeres en edad fértil, con el diagnóstico de SOP y excluida cualquier otra entidad clínica relacionada con insulina resistencia e hiperandrogenismo, que no estuvieran en tratamiento con insulina ni ninguna otra droga que alterara el perfil metabólico y hormonal. Según lo anteriormente descrito, de los 127 artículos sólo 4 cumplían con los criterios de inclusión. Para evaluar la validez de sus resultados, cada artículo fue sometido a un esquema de siete preguntas, formuladas a partir de un programa de habilidades en lectura crítica CASPe (9). Las siete preguntas se detallan a continuación:

1) ¿Fue el HOMA comparado con una prueba de referencia adecuada?

Clamp (2 puntos) u otra prueba que estuviera validada con el clamp (1 punto).

2) ¿Tuvo la muestra un número adecuado de pacientes? $n \geq 30$ (1 punto).

3) ¿Los grupos estudiados están correctamente seleccionados y bien descritos? (1 punto).

4) ¿Las pruebas diagnósticas que se comparan están realizadas con una metodología correcta? (1 punto).

5) ¿Son adecuados los análisis de laboratorio para la determinación de la glicemia y la insulinemia? (Glucosa oxidasa y Radioinmunoanálisis respectivamente) (1 punto).

6) ¿El análisis estadístico está realizado con una metodología correcta? (1 punto).

7) ¿Se pueden calcular los cocientes de Probabilidad? (1 punto).

Para que los estudios fueran finalmente incluidos en esta revisión, se les exigió un puntaje mayor o igual a 6 de un total de 8 puntos, que corresponde a más del 75% del total. Las 4 publicaciones seleccionadas fueron: Skrha y cols (10), Diamanti-Kandarakis y cols (11), Rabasa-Lhoret y cols (8), y Amador y cols (5).

RESULTADOS

Skrha y cols (10) estudiaron la correlación del clamp euglicémico hiperinsulinémico con el HOMA y el QUICKI para evaluar la resistencia a la insulina y luego comparar sus resultados en entidades clínicas con diferentes desórdenes endocrinológicos. Para esto evaluaron una población de 168 sujetos, de los cuales 47 individuos eran sanos (32 sujetos con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ y 15 obesos con $IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), 41 diabéticos tipo 2, con y sin obesidad, 20 pacientes con insulinoma, 12 con hipertensión esencial hiperreninémica, 16 con hipertensión secundaria a hiperaldosteronismo y 32 mujeres con síndrome de ovario poliquístico (22 pacientes con $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ y 10 con IMC entre 25 y 32 kg/m^2). En este análisis sólo nos referiremos a este subgrupo. Todas las mujeres fueron evaluadas con el IMC, la presión arterial y sometidos a pruebas de laboratorio para determinar en plasma nivel de triglicéridos, colesterol, glucosa e insulina de ayunas y realizar la prueba del clamp euglicémico hiperinsulinémico. A partir del clamp se definió el índice de sensibilidad normal a la insulina en el grupo control, sanos y delgados; correspondiendo a valores superiores a $9,8 \text{ ml/kg-min per mU/liter} \times 100$. Esto equivale a un HOMA menor a 3,2. Los resultados de insulino resistencia para pacientes con SOP fueron de $11,2 \pm 6,5 \text{ ml/kg-min per mU/liter} \times 100$ para el índice de sensibilidad a la insulina, y de $3,6 \pm 1,4$ para el HOMA. También se calculó la sensibilidad y la especificidad del HOMA en SOP, correspondiendo a valores de 76% y 67% respectivamente. Los resultados del índice de insulino sensibilidad evaluados con el clamp y correlacionados con el HOMA, muestran una correlación significativa entre los dos instrumentos de medición en el grupo control ($r = -0,66$), en mujeres con SOP ($r = -0,65$) y en diabéticos ($r = -0,68$), todos ellos con un $p < 0,0001$. Por lo tanto clamp y HOMA sí se correlacionan en mujeres con SOP.

Diamanti-Kandarakis y cols (11) evaluaron la correlación de los modelos homeostáticos QUICKI

y HOMA, con el valor M (utilización media de la glucosa) medido a través del clamp euglicémico hiperinsulinémico, comparando las mujeres delgadas, con sobrepeso y obesas que tuvieran el diagnóstico de SOP. Para esto seleccionaron 59 mujeres con SOP, de las cuales 20 eran delgadas y/o normales (IMC entre 16-24,9 kg/m²), 16 con sobrepeso (IMC entre 25-29,9 kg/m²) y 23 eran obesas (IMC mayor de 30 kg/m²). A todas se les realizó el clamp euglicémico hiperinsulinémico, se les calculó el QUICKI y HOMA, se les midió testosterona, glucosa e insulina de ayunas y se les estimó el índice Glucosa/Insulina. No se encontraron diferencias en los niveles de testosterona y glucosa de ayuna entre los tres grupos. El valor de QUICKI y HOMA no difirió al comparar las mujeres delgadas y con sobrepeso ($0,316 \pm 0,003$ vs $0,315 \pm 0,003$; $3,9 \pm 0,4$ vs $3,8 \pm 0,2$ respectivamente), pero hubo diferencias estadísticamente significativas cuando las mujeres delgadas fueron comparadas con las obesas ($0,316 \pm 0,003$ vs $0,302 \pm 0,003$; $p < 0,008$; $3,9 \pm 0,4$ vs $5,6 \pm 0,5$; $p < 0,01$ respectivamente). La utilización de la glucosa (M) durante el clamp, mostró diferencias estadísticamente significativas cuando las mujeres delgadas fueron comparadas con las que tenían sobrepeso ($p < 0,002$) o con las obesas ($p < 0,0001$), sin embargo no hubo diferencia estadística entre las mujeres con sobrepeso y obesas. No se encontró una correlación significativa entre M y QUICKI ($r = 0,1$ y $p = \text{ns}$) y entre M y HOMA ($r = -0,1$ y $p = \text{ns}$) en todo el grupo o al comparar cada subgrupo.

Rabasa-Lhoret y cols (8) intentaron determinar el comportamiento correlativo de los índices homeostáticos QUICKI y HOMA con el clamp euglicémico hiperinsulinémico, al incorporar a sus fórmulas la medición de ácidos grasos libres o glicerol plasmáticos en ayunas, en grupos de individuos con diferentes estados de insulinorresistencia. Esto, pues los grupos de pacientes no diabéticos, no obesos y con grados intermedios de resistencia a la insulina, presentan normalmente menor correlación entre los índices homeostáticos y el clamp que en grupos diabéticos. El estudio fue realizado entre los años 1995 y 2002. El total de la muestra fue de 148 sujetos, entre 18 a 70 años, de los cuales 46 sujetos eran sanos, con un promedio de edad de $35,3 \pm 2,7$ años y un IMC de $22,6 \pm 0,4$ kg/m²; 12 sujetos obesos (IMC > 30 kg/m²), con un promedio de edad de $35,2 \pm 3,5$ años y de IMC de $34,0 \pm 1,7$ kg/m² y 16 pacientes con diagnóstico de SOP, con un promedio de edad de $22,8 \pm 1,1$ años y un IMC de $23,7$

$\pm 0,8$ kg/m². Además se estudiaron familiares de primer grado de pacientes diabéticos y a pacientes con intolerancia a glucosa y diabéticos tipo 2. A todos ellos se les midió glucosa, insulina, ácidos grasos libres y glicerol plasmáticos en ayuna. A su vez, fueron evaluados con el clamp euglicémico hiperinsulinémico. Al analizar los índices de correlación entre el clamp y las pruebas homeostáticas entre los grupos estudiados, se ve que el grupo peor correlacionado es el de los sujetos sanos ($r = -0,406$ con $p < 0,035$), seguidos por el grupo de pacientes con SOP ($r = -0,579$ con $p < 0,025$). Se evidenció un incremento en el índice de correlación en los grupos con mayor insulina resistencia. Entre ellos, los intolerantes a la glucosa ($r = -0,655$ con $p < 0,0007$), y por último, los grupos mejor correlacionados correspondieron a los diabéticos ($r = -0,754$ con $p < 0,0001$) y los obesos ($r = -0,790$ con $p < 0,088$). Por otro lado, se puede observar que al agregar a las fórmulas de los modelos homeostáticos la medición de ácidos grasos libres o glicerol en ayunas, en particular al QUICKI, aumentan su correlación con el clamp en los grupos de insulina resistencia intermedia, incluyendo el SOP.

Amador y cols (5) compararon la medición de la sensibilidad a la insulina entre el modelo homeostático (HOMA-IR) y el modelo mínimo de Bergman (prueba de tolerancia iv a la glucosa) ya validado con el clamp de glucosa, con la finalidad de utilizar una técnica sensible, de aplicación en la clínica, que requiera menos tiempo, menos costo y un número menor de determinaciones en sangre. Seleccionaron 33 pacientes, entre 16 y 45 años de edad, todas con el diagnóstico de SOP y a quienes se les realizó la prueba de tolerancia iv a la glucosa y se les calculó el HOMA-IR a partir de la muestra basal sanguínea de la técnica del modelo mínimo. Los parámetros estudiados fueron: edad, antecedentes familiares de DM e HTA, presión arterial, IMC, índice Cintura/Cadera, determinación de prolactina, testosterona, estradiol, LH, FSH, insulina y glucosa plasmática de ayunas. El promedio de edad fue de $22,7 \pm 6,2$ años y de IMC de $29,1 \pm 5,4$. El 60,6% del grupo estudiado presentó sobrepeso u obesidad (IMC > 27). El grupo con IMC > 27 , presentó mayor resistencia a la insulina que aquellas con IMC ≤ 27 ($p = 0,0004$). La correlación entre sensibilidad a la insulina (SI) del modelo mínimo y HOMA-IR fue significativa para todo el grupo ($p = 0,0001$ y $r = -0,76$), la que se incrementó en aquellas con IMC > 27 ($p = 0,00006$ y $r = -0,77$), y se perdió en el grupo de mujeres con IMC ≤ 27 ($p = 0,136$ y $r = -0,43$).

DISCUSIÓN

En la presente revisión realizamos una búsqueda orientada a determinar la validez del HOMA como método diagnóstico de insulinoresistencia en pacientes con SOP. Podemos concluir en general que sí existe correlación entre HOMA y el patrón de oro considerado para determinar este estado de resistencia a la insulina, el clamp euglicémico-hiperinsulinémico. Sin embargo es necesario observar qué es lo que ocurre con subgrupos de pacientes evaluados de acuerdo a su índice de masa corporal (IMC).

El trabajo de Skrha y cols (10) tiene alto peso al momento del análisis por contar con el puntaje máximo exigido de 8 y tener un "n" total de 168 y específico (pacientes con SOP) de 32. Se concluye que existe correlación entre HOMA y clamp euglicémico-hiperinsulinémico. Diamanti-Kandarakis y cols (11), con un "n" también importante y un puntaje máximo, no encuentran correlación en ningún subgrupo (delgadas, sobrepeso y obesas). Rabasa-Lhoret y cols (8) analizan un número menor de pacientes con SOP lo que disminuye su puntaje a 7. Encuentra correlación entre HOMA y clamp euglicémico-hiperinsulinémico en pacientes con SOP con un IMC promedio de 23; además agregan a la fórmula de HOMA la determinación de glicerol y ácidos grasos libres en ayunas con lo que logra aumentar la correlación, esto se explica por el efecto inhibitorio de los ácidos grasos libres sobre el ingreso de glucosa a la célula a través de sus metabolitos oxidativos (12), la capacidad oxidativa depende a su vez del contenido de lípidos citosólicos y de la estructura molecular del ácido graso. Los ácidos grasos estimulan además la producción hepática de glucosa contribuyendo así a la insulina resistencia, por otro lado en el tejido adiposo existe sobreexpresión de $\text{TNF-}\alpha$ que bloquea la acción de la insulina a nivel de su receptor. Los lípidos citosólicos a su vez, en el tejido muscular, a través de la estimulación de la proteína quinasa C inhiben la señal de la insulina y bloquean la translocación de los transportadores GLUT 4.

El trabajo de Amador y cols (5) pierde fuerza en el análisis final al no comparar el HOMA con el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, esto resta su puntaje a 7. Logra demostrar correlación entre HOMA y la prueba de Bergman en el subgrupo de pacientes con $\text{IMC} > 27$ pero no en aquellas con $\text{IMC} < 27$.

Es importante considerar los valores normales en población sana de HOMA para establecer pun-

tos de corte válidos para la población estudiada (4). En nuestro país Acosta y cols midieron HOMA en una población sana con IMC en rangos normales, determinando un rango de normalidad entre 0.5 y 3 (9).

No existe en la literatura nacional estudios en que se compare HOMA con clamp euglicémico-hiperinsulinémico para validarlo en el uso de la insulina resistencia en pacientes con SOP. Sin embargo, Sir y cols (13, 14) ya han validado previamente el test de tolerancia a la insulina en mujeres sanas, obesas e hiperandrogénicas correlacionándolo positivamente con la prueba de tolerancia a la glucosa endovenosa descrita por Bergman, logrando así introducir un método más fácil y de menor costo a la práctica clínica.

Existen series extensas actuales publicadas en que se determina insulinoresistencia en pacientes con SOP sólo utilizando HOMA, validando de esta forma su uso, teniendo en cuenta su variación con la edad, la raza y el IMC, y considerando siempre valores de normalidad de acuerdo a la población local (15, 16).

Por lo tanto, podemos decir que el HOMA es una buena alternativa como método diagnóstico para la insulina resistencia, en cuanto es un método sencillo, de bajo costo y poco invasivo. Sin embargo, es importante destacar que en mujeres con SOP la mayor correlación se da en el subgrupo de pacientes obesas y con sobrepeso, mientras que en el grupo de pacientes delgadas la correlación se pierde o los resultados son contradictorios. Como consecuencia, en este último grupo de pacientes el diagnóstico de insulina resistencia mediante el uso de HOMA debe ser tomado con cautela.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hahn S, Quadbeck B, Elsenbruch S, Gartner R, Finke R, Mann K, Janssen OE. Metformin, an efficacious drug in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129(19): 1059-64.
2. Hopkinson Z, Naveed Sattar, Fleming R, Greer I. Polycystic Ovarian Syndrome: The Metabolic Syndrome Comes to Gynaecology. *Br Med J* 1998; 317: 329-32.
3. 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(1): 19-25.
4. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome:

- purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59(2): 141-54.
5. Amador N, Espinoza G, Guizar JM, González M, Alpizar M. Comparison of HOMA IR with the minimal model for measuring insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *Rev Invest Clin* 2001; 503(5): 407-12.
 6. Acosta AM, Escalona M, Maiz A, Pollak F, Leighton F. Determination of the insulin resistance index by the Homeostasis Model Assessment in a population of Metropolitan Region in Chile. *Rev Med Chil* 2002; 130(11): 1227-31.
 7. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS *et al.* Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28(7): 412-9.
 8. Rabasa-Lhoret R, Bastard JP, Jan V, Ducluzeau PH, Andreelli F, Guebre F, Bruzeau J, Louche-Pellissier C, Maltrepierre C, Peyrat J, Chagne J, Vidal H, Laville M. Modified quantitative insulin sensitivity check index is better correlated to hyperinsulinemic glucose clamp than other fasting-based index of insulin sensitivity in different insulin-resistant states. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(10): 4917-23.
 9. Guía CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. 2005, Cuaderno I. CASPe (edes). www.redcaspe.org. Hallado en: www.redcaspe.org/herramientas/lectura/10diagnóstico
 10. Skrha J, Haas T, Sindelka G, Prazny M, Widimsky J, Cibula D, Svacina S. Comparison of the insulin action parameters from hyperinsulinemic clamps with homeostasis model assessment and QUICKI indexes in subjects with different endocrine disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1): 135-41.
 11. Diamanti-Kandarakis E, Kouli C, 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(3): 1273-6.
 12. Galgani J, Díaz E. Obesity and fatty acids in the etiology of insulin resistance. *Rev Med Chil* 2000 Dec; 128(12): 1354-60.
 13. Sir T, Castillo T, Muñoz S, Candia M, López G, Calvillán M. Insulin tolerance test. A useful test to determine insulin resistance in obese hyperandrogenic women. *Rev Med Chil* 1996; 124(8): 931-7.
 14. Sir T, López G, Castillo T, Muñoz S, Durruty P, Calvillán M. Biochemical markers and methods to assess insulin resistance in normal, obese and hyperandrogenic women. *Rev Med Chile* 1997; 125: 977-85.
 15. Azziz R, Sánchez A, Knochenhauer S, Moran C, Lazenby J, Stephens K y cols. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 453-62.
 16. DeUgarte, CM, Bartolucci AA, Azziz R. Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment. *Fertil Steril*, 2005. 83(5): 1454-60.
-