

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**“ÍNDICE DE HOMA COMO PREDICTOR DE DESENLACES
METABÓLICOS IMPORTANTES PARA EL PACIENTE - REVISIÓN
SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS”**

POR

DR. JORGE RAFAEL VIOLANTE CUMPA.

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUB ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA CLINICA.**

NOVIEMBRE, 2021

**“ÍNDICE DE HOMA COMO PREDICTOR DE DESENLACES METABÓLICOS
IMPORTANTES PARA EL PACIENTE - REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-
ANÁLISIS”**

Aprobación de la tesis:



Dr. med. René Rodríguez Gutiérrez
Director de la Tesis
Profesor adscrito del Servicio de Endocrinología



Dra. C. Adriana Sánchez García
Co - Directora de Tesis
Profesora adscrita del Servicio de Endocrinología



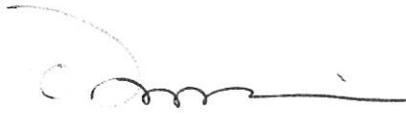
Dr. Fernando Javier Lavallo González
Coordinador de Enseñanza del Servicio de Endocrinología



Dr. Med. René Rodríguez Gutiérrez
Coordinador de Investigación del Servicio de Endocrinología



Dr. med. José Gerardo González González
Jefe del Servicio de Endocrinología



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo a todas esas personas que me apoyaron en mi formación como endocrinólogo en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “José Eleuterio González”.

Los primeros en hacer esto posible son mis queridos padres, Rafael y Charito, que me han dado todas las herramientas para ser una persona honesta y trabajadora, cualidades que me han sido de utilidad en mis años de residente, un agradecimiento a mis hermanas, Silvia y Karla por el apoyo otorgado estos 2 años de formación.

Un agradecimiento a todos mis profesores en el Servicio de Endocrinología ya que todos son padres académicos para mí, pero en especial al Dr. René Rodríguez y al Dr. Gerardo González por permitirme ser parte de este gran proyecto, y darme la oportunidad de seguir desarrollando mis habilidades tanto médicas como en investigación.

Quisiera también agradecer a las y los doctores que trabajan en la unidad KER, jóvenes muy brillantes y sin duda con mucho futuro que me apoyaron con mis dudas durante la elaboración de este trabajo, sobretodo a Erick y a Miguel que fueron mi “mano derecha” en el desarrollo de este trabajo.

Por último, quiero dar un agradecimiento especial a mis dos “Elvitas”. A mi mami que se que mi mira desde el cielo y a Elvita “La piu” que me ha acompañado estos 6 años y me ha permitido seguir creciendo como persona.

Jorge Rafael Violante Cumpa

TABLA DE CONTENIDO

CONTENIDO	PÁGINA
CAPÍTULO I	
RESUMEN.....	7
CAPÍTULO II	
ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO	9
CAPÍTULO III	
OBJETIVOS.....	11
CAPÍTULO IV	
MATERIAL Y METODOS.....	12
CAPÍTULO V	
RESULTADOS.....	17
CAPÍTULO VI	
DISCUSIÓN.....	20
CAPÍTULO VII	
CONCLUSIONES.....	26
CAPÍTULO VIII	
FIGURAS Y TABLAS.....	27
CAPÍTULO IX	
REFERENCIAS.....	34

Lista de Abreviaturas

HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance / Modelo homeostático para evaluar la resistencia a la insulina
DMT2	Diabetes Mellitus tipo 2
RI	Resistencia a la insulina
PHE	Pinza hiperinsulinémica euglucémica
HAS	Hipertensión arterial sistémica
EHGNA	Enfermedad de hígado graso no alcohólico
ENA	Esteatohepatitis no alcohólica
ECM	Eventos cardiovasculares mayores
OR	Odds ratio/ razón de momios
HR	Hazard ratio/ razón de riesgo
IC	Intervalo de confianza
GA	Glucosa en ayuno
HbA1c	Hemoglobina glucosilada
GP	Glucosa plasmática
IAM	Infarto agudo al miocardio
EVC	Evento vascular cerebral

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción. La resistencia a la insulina es la base fisiopatológica de la DM y de otras enfermedades como hipertensión arterial periférica, dislipidemia, hígado graso y enfermedad cardiovascular. El estándar de oro para cuantificar la resistencia a la insulina es la pinza euglucémica hiperinsulinémica, con múltiples subrogados con buena concordancia como lo es el índice de HOMA. Se ha utilizado el índice de HOMA como método epidemiológico y en los últimos años como método de utilidad clínica para intentar asociar desenlaces metabólicos con niveles de HOMA, con resultados discordantes.

Objetivo. Realizar una revisión sistemática y meta-análisis para analizar la asociación entre el índice de HOMA y la incidencia de ECM, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, enfermedad por hígado graso y cáncer en pacientes sanos o con algún componente del síndrome metabólico.

Material y métodos. Se realizó una búsqueda mediante un investigador experto en 4 bases de datos distintas, desde la fecha de la creación de la base hasta el 30 de junio del 2021, para la selección de estudios. Se eligieron estudios, en inglés, que fueran observacionales de pacientes sanos o con algún componente del síndrome metabólico que evaluaran alguna asociación entre el índice de HOMA y desenlace(s) metabólicos. La selección de estudios, extracción de información y el riesgo de sesgo fueron realizados de manera independiente por dos revisores y en duplicados. Se extrajeron título, autor, año de publicación, características basales de los pacientes, puntos de corte del índice de HOMA, estimados de riesgo para desarrollo del desenlace de interés, entre otras variables de interés.

Resultados. Se incluyeron 38 estudios (215,878 pacientes) que cumplían los criterios de inclusión. Se pudo realizar meta-análisis de 5 desenlaces. En tres de ellos se encontraron asociaciones positivas: desarrollo de DMT2 (HR 1.87; IC 1.40 – 2.49, $p < 0.001$), HAS (HR 1.35; IC 1.15 – 1.59, $p = 0.31$) y ECM no fatal (HR 1.46; IC 1.08 – 1.97, $p < 0.001$). No se encontró una asociación entre ECM fatal (HR 1.31; IC 0.91 – 1.11, $p = 0.07$) y cáncer (HR 1; IC 0.91 – 1.11, $p = 0.04$). Por último, no se pudo realizar meta-análisis de dislipidemia y ENA.

Conclusiones. Niveles elevados del índice de HOMA están asociadas de manera positiva con un incremento de riesgo de diabetes, eventos cardiovasculares no fatales e hipertensión; sin embargo, no se encontró una asociación con los eventos cardiovasculares fatales, ni con mortalidad asociada a cáncer. Se requiere mas investigación para determinar el papel que puede tener el índice de HOMA con desenlaces metabólicos y no metabólicos, debido a que existe un gran grado de heterogeneidad en la evidencia actual.

Palabras clave: índice de HOMA; resistencia a la insulina; DMT2; hipertensión; hígado graso; eventos cardiovasculares.

CAPITULO II

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus (DM) es uno de los problemas de salud pública más grandes a nivel mundial en la actualidad, se estimó que 451 millones de personas vivían con diabetes en el 2017 y la prevalencia continúa incrementándose en la mayoría de los países, sobretodo en los países en vías de desarrollo (1). La mejor estrategia para detener la progresión de esta enfermedad sería mediante técnicas de prevención, por lo cual, lo ideal sería concentrarse en estrategias que se enfoquen en la identificación rápida de la resistencia a la insulina (RI), debido a que es la base fisiopatológica de la DM (2) y se ha demostrado que aparece años antes del diagnóstico de DM y sus complicaciones (3). Existen signos clínicos de RI bien descritos en la literatura (5), como lo son la obesidad central, la acantosis nigricans, la queratosis pilaris, acrocordones, hirsutismo en mujeres y alopecia androgenética, estos signos clínicos se pueden utilizar para identificar a un paciente con alta sospecha de resistencia a la insulina. Bioquímicamente, existen múltiples métodos de medición para medir/estimar la RI (5).

El estándar de oro es la pinza hiperinsulinémica euglucémica (PHE); sin embargo, es un método que es costoso, poco reproducible, que requiere personal entrenado para su realización y por lo cual no se realiza en todos los centros, por lo cual, se diseñaron múltiples estimados de la RI que ya tienen validación en su concordancia contra el estándar de oro, como lo son el índice de Matsuda (6), el índice de HOMA (HOMA-IR) y muchos otros (8). El HOMA-IR destaca entre los métodos mencionados previamente debido a que cuenta con múltiples estudios previos, tanto epidemiológicos como clínicos, buscando diferentes desenlaces metabólicos como la hipertensión arterial sistémica (HAS), dislipidemia, enfermedad por hígado graso no alcohólico (EHGNA), cáncer y enfermedades cardiovasculares (9-15), con resultados discordantes, pero la mayoría apuntando a una asociación entre niveles altos de HOMA-IR y estos desenlaces, sobretodo con DM (10). Debido a la discordancia existente entre estudios previos, decidimos realizar una revisión sistemática y meta-análisis para organizar y analizar la evidencia existente entre HOMA-IR y desarrollo de DM, HAS, dislipidemia, esteatohepatitis no alcohólica (ENA), cáncer y eventos cardiovascular mayores (definida como MACE/ECM fatal y no fatal), en pacientes sanos o con algún componente del síndrome metabólico.

CAPÍTULO III

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar la asociación entre valores altos del índice de HOMA con el riesgo en desarrollar DMT2, HAS, dislipidemia, ENA, cáncer, enfermedad cardiovascular fatal y no fatal en pacientes sanos y/o con algún componente del síndrome metabólico.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Análisis de subgrupos según modelo de estimación del riesgo.
- Estimar un punto de corte del índice de HOMA para cada desenlace.

CAPÍTULO IV

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio y diseño

La metodología para la realización de esta revisión se hizo en base a la declaración del PRISMA-DTA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis). Previo al inicio de la revisión sistemática, se registró el protocolo del estudio en PROSPERO (base de datos internacional de revisiones sistemáticas registradas prospectivamente) con el código de registro CRD42020187645.

Criterios de selección.

Estudios observacionales, cohortes de pacientes adultos (≥ 18 años) sanos o con algún componente del síndrome metabólico (HAS, sobrepeso-obesidad, dislipidemia, prediabetes) o de enfermedades con componente de RI como el síndrome de ovarios poliquístico y EHGNA, que evaluaron el índice de HOMA como marcador bioquímico de la RI. Se excluyeron estudios que incluyeran pacientes con DMT, mujeres embarazadas y enfermedad cardiovascular (infarto agudo al miocardio y eventos cerebrovasculares), además de excluir estudios de revisión, ensayos clínicos controlados, revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Identificación de estudios.

La estrategia de búsqueda fue diseñada por un experto en el análisis estadístico con apoyo del investigador principal y el equipo de investigación. Se realizó una búsqueda en las

siguientes bases de datos: MEDLINE, EMBASE, Scopus y Web of Science para encontrar estudios que cumplan los criterios de inclusión. Las búsquedas se realizaron desde la creación de la base de datos hasta el 30 de junio del 2021. Los términos de búsqueda y palabras claves incluidas fueron las siguientes: “homeostasis model assessment”, “Incidence rate”, “diabetes mellitus”, “Non-alcoholic steatohepatitis”, “NASH”, “dyslipidemia”, “essential arterial hypertension”, “malignant neoplasia”, “Acanthosis Nigricans”, “Cardiovascular events” and “Cohort studies”. Los términos previamente descritos se combinaron durante la realización de la búsqueda, para encontrar estudios que evaluaron valores del índice de HOMA y su relación con los desenlaces asociados a RI. Se evaluaron también la lista de referencia de los estudios primarios para valorar la adición de estudios que cumplan los criterios de inclusión y que no se hayan encontrado en la búsqueda inicial.

Selección de estudios.

Dos revisores independientes y por duplicado realizarán el tamizaje para la selección de los estudios, utilizando los abstracts y posteriormente con el texto completo, esto se realizará en el sistema Distiller SR Systematic Review Software (Evidence Partners, Canada). Se realizará una revisión piloto antes de iniciar cada fase para valorar la concordancia entre los revisores, utilizando una prueba de kappa ($k = \geq 0.7$) para demostrar buena concordancia. Los estudios que sean incluidos al menos por un revisor pasarán a la siguiente fase. Al terminar la fase de revisión de los abstracts, los estudios incluidos pasarán a la fase del texto completo donde se evaluará de la misma manera previamente descrita (figura 1), cualquier

discordancia será resuelta por consenso. Cada revisor documentará la razón por la cual decida no incluir un estudio.

Proceso de recolección de datos.

Los datos de los estudios incluidos serán extraídos de manera independiente y en duplicado por dos revisores. Un formato de extracción estandarizado diseñado por los autores se utilizará en este proceso. Los revisores recolectarán la información correspondiente de acuerdo al tipo de estudio, título, nombre del autor, país de origen, año de publicación, años de seguimiento, características generales de los pacientes, puntos de corte del índice de HOMA y estimados de riesgo para desenlace de interés. Discordancias serán resueltas por consenso y si, a pesar de esto no se llega a un acuerdo, un tercer revisor tomará la decisión final.

Información faltante.

Información faltante o poco clara que sea esencial para el análisis de los desenlaces, se contactará al autor por correspondencia por vía correo electrónico para clarificar los datos. Si, posterior a un lapso de 10 días no se encuentra respuesta, se mandará un segundo correo electrónico, si, a pesar de esto no se obtiene respuesta, se contactará a los otros autores. Si, a pesar de esto, aún no se obtiene respuesta, el estudio será excluido.

Riesgo de sesgos y valoración de la calidad del estudio.

Dos revisores trabajaran de manera independiente y por duplicado para valorar la calidad metodológica de cada estudio, utilizando la herramienta de Newcastle-Ottawa para la valoración de riesgo de sesgo en estudios de cohorte. Se valorará la calidad de tres dominios: (1) selección de pacientes; (2) comparabilidad entre los estudios y (3) desenlaces. Las discordancias durante el proceso se resolverán por consenso y si los revisores no pueden llegar a un acuerdo, la decisión se tomará por un tercer revisor.

Análisis de sensibilidad

Para explicar las inconsistencias entre los resultados de los estudios, un análisis de sensibilidad se realizará para excluir los estudios de baja calidad.

Análisis de subgrupos.

Los análisis de subgrupos se realizarán basados en las comorbilidades e historia de enfermedades previas.

Síntesis de información.

Los estudios incluidos serán descritos a manera de una síntesis narrativa en una tabla que incluirá el diseño del estudio, tamaño de la muestra, edad de los participantes, comorbilidades, descripción de la exposición (Valor de HOMA), grupos de estudio, desenlace, riesgo calculado y el riesgo de sesgo.

Análisis estadístico

Se utilizarán pruebas de X^2 e I^2 para valorar la heterogeneidad entre los estudios. El punto de corte de la prueba de X^2 es un valor de $p < 0.10$ y una $I^2 > 50\%$ serán catalogados como estudios con heterogeneidad considerable.

Cuando dos o más estudios sean lo suficientemente homogéneos, se realizará el meta-análisis. Ya que se espera una heterogeneidad inter estudio relevante entre los desenlaces de los estudios, de ser posible se realizará un meta-análisis de los resultados utilizando un modelo de efectos aleatorizados. Si esto no es posible, se resumirá los desenlaces de manera de síntesis narrativa.

CAPÍTULO V

RESULTADOS

El número de estudios que se incluyeron y que se excluyeron en cada fase esta reportado en la figura 1.

Información relevante de los 38 artículos incluidos se resumieron en la tabla 1. Las definiciones utilizadas para categorizar cada desenlace variaban entre los estudios incluidos. Adicionalmente, están reportadas diferentes maneras de reportar los puntos de corte de HOMA que muestran la gran heterogeneidad que existen entre los estudios, ya que varios autores utilizaron la comparación de los puntos de HOMA del primer cuartil contra el cuarto cuartil para calcular un riesgo, otros utilizaron un punto de corte específico para valoración el riesgo, otros utilizaron la variación del HOMA en desviación estándar.

De los estudios seleccionados, 19 incluían la incidencia de DMT2 dentro de sus desenlaces, estos estudios incluían a mas de 161,00 pacientes con una edad media de 51.6 años. De acuerdo a los resultados (figura 2), el efecto de presentar niveles de HOMA-IR altos se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar DMT2 (HR 1.87; 95% IC 1.40 – 2.49; I2 94%; $p = < 0.001$). La asociación de presentar altos niveles de HOMA y el riesgo de desarrollar DMT2 también fue significativo cuando se compararon los niveles de HOMA-IR utilizando razones de momios (OR 3.05; 95% IC 1.87 – 4.97; I2 81%, $p = < 0.001$) ilustrado en la figura 3.

Analizando la relación entre niveles de HOMA-IR e HAS, se encontró un aumento en el riesgo de desarrollar HAS con niveles altos de HOMA-IR con un HR 1.35; 95% IC 1.15-1.59; I² 16%; p=0.31 (figura 4).

Para el desenlace de ECM fatal y no fatal se incluyeron 8 estudios en cada categoría, con una población de 17,000 y 20,000 pacientes respectivamente, al igual que sus edades medias de 58.7 y 50.4 años (tabal 2). El riesgo de presentar un ECM no fatal en el grupo de HOMA-IR con niveles altos era mayor, expresado como un HR 1.46; 95% IC 1.08 – 1.97; I² 84%; p= < 0.001 (figura 5).

No se encontró una relación significativa comparando a los pacientes con ECM fatal con niveles altos de HOMA-IR, resultando en un HR 1.31; 95% IC 0.96 – 1.77; I² 50%; p= 0.07 (figura 6) o en la mortalidad por cáncer (HR 1; 95% IC 0.91 – 1.11; I² 64%; p=0.04) (figura 7). Sólo un estudio demostró riesgo de empeoramiento de fibrosis asociada a ENA en pacientes con enfermedad de hígado graso o alcohólico en 132 pacientes con un OR 1.9; 95% IC 1.6 – 12.1; p=0.004). Adicionalmente, otro estudio que analizó el desarrollo de dislipidemia en 1677 pacientes residentes de Tailandía, demostró una relación entre niveles altos de HOMA-IR con el riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia con un OR 3.58; 95% IC 1.33 – 9.58; p=0.01, estos últimos dos resultados (hígado graso y dislipidemia), al no tener otros estudios con que compararlos, no se pudo realizar el análisis deseado.

Análisis sensitivo.

Los resultados no cambiaron cuando se excluyeron los estudios considerados de baja calidad. En otro análisis, omitir cada estudio de manera individual, no tuvo un efecto significativo sobre la heterogeneidad.

Riesgo de sesgo.

El riesgo de sesgo de cada estudio esta resumido en la tabla 2. La mayoría de los estudios fueron evaluados como de buena calidad/bajo riesgo de sesgo (94.7%). Solo dos estudios se clasificaron como de moderada y baja calidad, esto debido a varios factores: la metodología del estudio, falta de ajustes de variables que no permitieron mantener la comparabilidad entre la población y la falta de un proceso adecuado de validación para determinar el desenlace.

Se encontró que un 26.3% de los estudios tienen un sesgo en el proceso de la comparabilidad de las variables, que tuvieron el potencial de afectar la estimación de los resultados. En cuanto a la valoración de confirmación de los desenlaces, la mayoría de los estudios tienen una correcta validación; sin embargo, 28.9% de los estudios se clasificaron con riesgo de sesgo en cuanto al proceso de seguimiento dentro de los estudios. Por último, el 36.8% de los estudios fallaron en reportar si la población tenía el desenlace al inicio del estudio.

CAPÍTULO VI

DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática y meta-análisis, a pesar de la heterogeneidad de los estudios incluidos, nuestros hallazgos indican que niveles altos de HOMA-IR están asociados con un mayor riesgo de desarrollar diversos desenlaces metabólicos. Niveles altos de HOMA-IR están asociados a un aumento en el riesgo de desarrollar DMT2, ECM no fatal e HAS en personas previamente sanas o con algún componente del síndrome metabólico. Por otro lado, en nuestra revisión no fue posible encontrar asociación entre mortalidad por cáncer y en ECM fatal con niveles altos de HOMA-IR. Comparando estudios previos en la literatura que comparen niveles de HOMA-IR con el riesgo de desarrollar cada desenlace, para la comparación se buscaron estudios de tipo revisiones sistemáticas y meta-análisis para cada desenlace; sin embargo, no se encontraron este tipo de estudios para todos los desenlaces, por lo cual se buscaron estudios de otros diseños los cuales iremos describiendo a continuación.

Estudios observacionales han descrito previamente la relación entre HOMA-IR y el desarrollo de DMT2 en distintas poblaciones, se encuentran reportados diversos niveles de HOMA-IR que se han asociado a desarrollo de DMT2, la mayoría entre 1.7 – 3.8 (16); sin embargo, aún en poblaciones dentro del mismo país pero en diferentes regiones geográficas se han reportado valores distintos de HOMA-IR lo cual explica diversos factores pueden afectar la asociación de HOMA-IR y DMT2 como la edad de la población, sus comorbilidades, factores socioeconómicos y ambientales (17).

No se encontraron estudios de revisión sistemática o meta-análisis que asociaran niveles de HOMA-IR con el desarrollo de DMT2. Por otro lado, el equipo de T. Wang describió en una cohorte de 94,952 pacientes con obesidad y sin diabetes que el incremento de una unidad de desviación estándar en el Z-score de HOMA-IR se asoció con un incremento en la incidencia de DMT2 (18). Los resultados de nuestro estudio apoyan el estudio previamente descrito, encontrando una asociación que entre niveles mas altos de HOMA-IR existe un mayor riesgo de incidencia de DMT2.

Con respecto a la relación de HOMA-IR con eventos cardiovasculares, en diversos estudios observacionales se ha visto una asociación independiente entre niveles altos de HOMA-IR con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares tanto clínicamente evidente (evento cerebrovascular isquémico, cardiopatía isquémica, entre otras) como en enfermedad vascular subclínica representada como un incremento en el grosor de la intima carotidea en poblaciones con y sin diabetes (11, 19,20,21).

Se encontraron 3 meta-análisis previos que estudiaron el efecto pronóstico de los niveles de HOMA-IR con respecto al riesgo de eventos de ECM fatal (22), no fatal (15) y de evento vascular cerebral isquémico (23) en poblaciones con baja prevalencia de DMT2, estos 3 estudios con resultados discordantes. Zhang y colaboradores (22), junto con Gast y colaboradores (15), describieron en sus meta-análisis la asociación positiva entre niveles altos de HOMA con un aumento en el riesgo de ECM fatal y no fatal respectivamente en poblaciones sin diabetes; sin embargo, Gu y colaboradores (23) no encontrar una asociación positiva entre niveles altos de HOMA-IR con el aumento en el riesgo de EVC isquémico. Esto se puede explicar por diversa razones; primero, es que el desenlace era diferente, Gu solo

investigó a pacientes para eventos cerebrovasculares isquémicos, mientras que Zhang y Gast hicieron sus respectivos estudios en poblaciones con distintos eventos cardiovasculares como IAM, EVC, amputaciones, entre otras, además los estudios que Gu y colaboradores describieron en su meta-análisis difieren de las de Zhang y Gast, ya que Gu incluyó pacientes con y sin diabetes, además de que incluyó un estudio donde se valoraban pacientes con enfermedad cardiovascular previa (24), estos factores pudieron haber afectado el resultado de este meta-análisis. Finalmente, nuestro estudio reportó una asociación positiva entre niveles altos de HOMA-IR con un aumento en el riesgo de ECM no fatal, resultados que son concordantes con el estudio de Gast y colaboradores; sin embargo, nuestro estudio presentó resultados discordantes con los estudios de Zhang, Gu y sus colaboradores. Esto se puede explicar en diferencias de metodología y a que en nuestro estudio no separamos y analizamos de manera individual el desenlace de EVC isquémico, como lo hizo Gu.

Con respecto a la HAS, no se encontró estudios de revisión sistemática o meta-análisis que compararán valores de HOMA-IR con el riesgo de desarrollo de HAS en poblaciones de pacientes sanos; sin embargo, Wang y colaboradores en un estudio observacional, incluyendo pacientes de la población general reportaron que niveles altos de HOMA-IR se asociaron con un mayor riesgo de desarrollo de HAS. [1.43 (95% IC 1.27 – 1.62)] (25), lo cual es concordante con nuestros resultados, a pesar de tener criterios de inclusión diferentes. Comparando los estudios incluidos en nuestro meta-análisis con el de Wang, solo coincidieron 2 estudios; a pesar de esto, ambos resultados son compatibles.

Existen dos meta-análisis que analizaron niveles de HOMA-IR alto con riesgo de mayor incidencia en cáncer. El primer estudio investigó el riesgo de desarrollar cáncer de próstata con niveles altos de HOMA-IR; donde, Saboori y colaboradores describieron que no se encontró ninguna asociación entre niveles de HOMA-IR y desarrollo de cáncer de próstata (26). Esta relación también fue investigada por Hernández y colaboradores, en este caso se investigó el riesgo de cáncer endometrial asociado a niveles altos de HOMA-IR, donde se reportó que no se encontró alguna asociación entre estas dos variables (27). Nuestros resultados no analizaron un incremento en el riesgo de incidencia de cáncer de cualquier tipo; sin embargo, estudiamos la asociación entre niveles altos de HOMA-IR y un incremento en la mortalidad asociada al cáncer, donde no encontramos ninguna asociación.

Finalmente, la diferencia de nuestros resultados con los estudios previos puede ser atribuidos a las diferencias en la metodología de cada estudio, los métodos de búsqueda, tamaño de población, criterios de inclusión, característica demográfica de la población en estudio.

Fortalezas y limitaciones.

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio. Primero, no fue posible realizar un meta-análisis de todos los desenlaces primarios como se planeó originalmente (ENA y dislipidemia) debido a la falta de estudios observacionales para realizar el análisis y comparación. Segundo, nuestros resultados derivan de estudios observacionales con un alto nivel de heterogeneidad en cada población. Finalmente, diferentes puntos de corte de HOMA para cada desenlace, junto con diferentes formas de reportarlo en cada población hizo

imposible determinar un nivel único de HOMA-IR para correlacionar con todos los desenlaces primarios.

Como fortalezas, este estudio realizó una búsqueda extensa con una metodología rigurosa que utilizó a dos revisores independientes para el proceso de revisión de los estudios.

Implicaciones para la práctica clínica.

Históricamente, HOMA-IR se ha utilizado como una herramienta para estudios epidemiológicos (28), y para la predicción de ciertos desenlaces metabólicos y no metabólicos con resultados discordantes y con pobre utilidad clínica debido a la alta heterogeneidad ya reportada; sin embargo, es importante recordar que la RI es la piedra angular en la fisiopatología de un gran espectro de enfermedades como la DMT2 y la enfermedad cardiovascular, por lo tanto, teóricamente es ideal detectar de manera temprana la RI (29).

HOMA-IR es un excelente subrogado de la RI (20) y se ha asociado a diversas patologías con alta incidencia y prevalencia como el cáncer (30), dislipidemia (31), enfermedad cardiovascular (11), ENA (32). Esto podría fundamentar lo que se ha encontrado en estudios previos sobre la relación de HOMA-IR alto con enfermedades como ENA/EHGNA y dislipidemia (33-36). En términos de costo-efectividad y reproducibilidad, HOMA-IR puede tener potencial para ser un marcador temprano que pudiera ayudar a predecir enfermedades metabólicas asociados a la RI.

Se requieren mas estudios para apoyar esta hipótesis; sin embargo, los resultados mostrados en nuestro estudio parecen prometedores, al menos para DMT2 y ECM no fatales.

Implicaciones para investigaciones futuras.

Este estudio otorga múltiples oportunidades para distintas áreas sobre la investigación de la RI. Existe una falta de estandarización en cuanto a como reportar los puntos altos o bajos de HOMA-IR (desviaciones estándares, cuartiles o un valor fijo), esto ocasionó un alto índice de heterogeneidad en nuestro estudio. La estandarización o el desarrollo de una herramienta que pueda guiar a los autores cuando se seleccione un valor de HOMA-IR específico por patología puede ser de valor.

De manera interesante, no encontramos estudios que estudiaran la asociación entre un valor predictivo en las dislipidemias, y pocos artículos exploraron la relación de riesgo de incidencia con cáncer.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática y meta-análisis de estudios de cohorte, encontró que los valores de HOMA altos están asociados a mayor riesgo de DMT2, hipertensión arterial sistémica y eventos cardiovasculares no fatales. No se encontró asociación para eventos cardiovasculares fatales y mortalidad de cáncer. Sin embargo, debido a la heterogeneidad en los puntos de HOMA reportados en la literatura internacional, se requieren mas estudios para determinar el valor del índice de HOMA como herramienta de predicción para desenlaces metabólicos y no metabólicos en la práctica clínica.

CAPITULO VIII

Tabla 1. Resumen con las características de todos los estudios incluidos.

Estudios	País	Seguimiento (días)	Población especial	N	Edad (media; DE)	Número de predictores	Método de predicción	Desenlace	Definición de desenlace
Maliszewska (2019)	Polonia	60	Sí	219	49	1	HOMA-IR	DMT2	Criterios de la WHO
Lee (2014)	Corea	55.2	Sí	5354	61.6 (9.3)	1	HOMA-IR	DMT2	Criterios de la ADA (1997)
Morimoto (2013)	Japón	48	No	3059	55.7	1	HOMA-IR	DMT2	GA ≥ 7.0 mmol/l y/o 2 horas posterior a carga ≥ 11.1 mmol/l, o recibiendo tratamiento farmacológico para la DMT2
Ruijgork (2018)	Países Bajos	767.9	No	1349	60.3 (6.9)	1	HOMA-IR	DMT2	GA ≥ 7.0 mmol/l y/o 2 horas posterior a carga ≥ 11.1 mmol/l, HbA1c $> 6.5\%$ o estar recibiendo tratamiento medico para la DMT2
Ghasemi (2015)	Irán	110.4	No	4596	NR	2	HOMA-IR; HOMA2-IR	DMT2	GA ≥ 7.0 mmol/l y/o 2 horas posterior a carga GP ≥ 11.1 mmol/l, o recibiendo tratamiento farmacológico para la DMT2
Derakhshan (2014)	Irán	110.4	No	3753	NR	1	HOMA-IR	DMT2	Criterios de la ADA
Zethelius (2015)	Suecia	108	Sí	1024	NR	1	HOMA2-IR	DMT2; ECMF y ECMNF	GA 7.0 mmol/L (reinvestigado a los 77 años) y/o uso de fármacos antidiabéticos detectado en los registros médicos durante el seguimiento del estudio.
Bonora (2004)	Italia	120	Sí	837	NR	1	HOMA-IR	DMT2	GA ≥ 126 mg/dL y/o Glucosa a las 2 horas posterior a carga ≥ 200 mg/day.
Flores-Guerrero (2019)	Países bajos	102	No	5977	53.1 (12)	1	HOMA-IR	DMT2; Dislipidemia	1 o mas de los siguientes criterios: GA 7.0 mmol/L (126 mg/dL); GP al azar en 11.1 mmol/L (200 mg/dL); reporte de médico tratante de DMT2 durante el estudio e inicio de terapia farmacología para DMT2 confirmado mediante un registro central de fármacos durante el estudio. Criterios de la ADA e historia de angina y/o infarto cerebral..
Venkataraman (2013)	Australia	180	No	3750	38 (7.2)	1	HOMA-IR	DMT2; ECMNF	

Estudios	País	Seguimiento (días)	Población especial	N	Edad (media; DE)	Número de predictores	Método de predicción	Desenlace	Definición de desenlace
Kim (2013)	Corea del Sur	42	No	17878	NR	1	HOMA-IR	DMT2	GA ≥ 7.0 mmol/l, HbA1c ≥ 48 mmol/mol (6.5%) y/o inicio de tratamiento farmacológico para la DMT2 durante el seguimiento del estudio.
Wang (2019)	China	37.2	Sí	94952	NR	2	HOMA-IR; HOMA-s	DMT2	GA ≥ 7.0 mmol/L y/o GP 2 horas posterior a carga ≥ 11.1 mmol/L y/o HbA1c $\geq 6.5\%$ y/o diagnóstico de DMT2 hecho por médico durante el seguimiento.

Lee (2016)	China	180	Sí	2649	43.3 (11.9)	1	HOMA-IR	DMT2	Criterio de la WHO (1998)
Sorrentino (2010)	Italia	6.4	Sí	132	41.5 (9.2)	1	HOMA-IR	ENA	Fibrosis
Estudios	País	Seguimiento (días)	Población especial	N	Edad (media; DE)	Número de predictores	Método de predicción	Desenlace	Definición de desenlace
Vulcan (2017)	Suecia	200.4	No	4910	59.35 (6.45)	1	HOMA-IR	Cáncer	Incidencia de cáncer colorrectal y mortalidad por la misma causa.
Hsu (2013)	Taiwan	134	Sí	2509	59.3 (47.2-72)	1	HOMA-IR	Cáncer	Mortalidad secundaria a cáncer de pulmón
Perseghin (2012)	Italia	180	No	2011	57 (11)	1	HOMA-IR	Cáncer	Mortalidad por cáncer en sistema respiratorio, Sistema urogenital y sistema linfático-hematopoyético.
Kwanbunjan (2018)	Tailandia	NR	Sí	1677	47 (5.94)	1	HOMA-IR	Dislipidemia	Triglicéridos >150 mg/dl

Estudios	País	Seguimiento (días)	Población especial	N	Edad (media; DE)	Número de predictores	Método de predicción	Desenlace	Definición de desenlace
Tatsumi (2019)	Japón	60	No	2210	NR	1	HOMA-IR	HAS	Presión sistólica >140 mmHg, diastólica >90 mmHg, y/o uso reciente de antihipertensivos.
Stamatelopoulos (2019)	Grecia	12-96	Sí	141	54.3 (5.5)	1	HOMA-IR	HAS	Presión sistólica >140, diastólica >90 mmHg, medida en 2 visitas diferentes con diferencia de 2 meses y/o historia de inicio con fármacos antihipertensivos según criterios de guías internacionales.
Arshi (2015)	Irán	106.8	No	4093	40.1/37.2 (13.5/11.7) (M/F)	1	HOMA-IR	HAS; ECMNF	Presión sistólica >140 mmHg, diastólica >90 mmHg, y/o uso reciente de antihipertensivos.
Xun (2012)	Estados Unidos	240	No	3413	25 (4.4)	1	HOMA-IR	HAS	Presión sistólica >140 mmHg, diastólica >90 mmHg, y/o uso reciente de antihipertensivos. Incidencia de HAS se definió como porcentaje de participantes sin HAS al inicio del estudio quienes desarrollaron HAS a los 20 años de seguimiento.

Estudios	País	Seguimiento (días)	Población especial	N	Edad (media; DE)	Número de predictores	Método de predicción	Desenlace	Definición de desenlace
Boyko (2008)	Australia	132	Sí	2071	38.8	1	HOMA-s	HAS	Presión sistólica >140 mmHg, diastólica >90 mmHg
Bruno (2009)	Italia	NA	Sí	2211	62.35 (7.6)	1	HOMA-IR	ECMNF	ECM, IAM, paciente sometido a Bypass coronario de cualquier tipo.
Kouvari (2019)	Grecia	120	Sí	1890	45 (13)	1	HOMA-IR	ECMF y ECMNF	IAM, angina inestable, cardiopatía isquémica, falla cardíaca, síndrome coronarios agudos, arritmias cardíacas crónicas y EVC.

Hellgren (2014)	Suecia	96	No	2563	46 (11)	1	HOMA-IR	ECMNF	IAM no fatal. IAM fatal y EVC.
Wieberdink (2012)	Países Bajos	103.2	Sí	5234	67.9	1	HOMA-IR	ECMNF	EVC.

Estudios	País	Seguimiento (días)	Población especial	N	Edad (media; DE)	Número de predictores	Método de predicción	Desenlace	Definición de desenlace
Rundek (2010)	Estados Unidos	102	Sí	1509	68 (11)	1	HOMA-IR	ECMF y ECMNF	EVC isquémico, IAM y mortalidad CV.
Hedblad (2001)	Suecia	60	No	4748	NR	1	HOMA-IR	ECMF	IAM fatal y ECM fatales.
Ghoshian (2015)	Irán	120	No	3777	45.3	1	HOMA2-IR	ECMF	Enfermedad coronaria, EVC y mortalidad cardiovascular
Nakamura (2010)	Japón	120	Sí	2548	NR	1	HOMA-IR	ECMF	Evento coronario agudo y EVC.

Estudios	País	Seguimiento (días)	Población especial	N	Edad (media; DE)	Número de predictores	Método de predicción	Desenlace	Definición de desenlace
Tohidi (2018)	Iran	144	No	4419	40.6 (13.2)	2	HOMA-IR; HOMA2-IR	DMT2	Cumplir con al menos uno de los criterios: GA ≥ 7 mmol/L; GP 2 h ≥ 11.1 mmol/L; tomando fármacos antidiabéticos.
Han (2018)	Corea	120	No	399	51.6 (11.8)	1	HOMA-IR	DMT2	GA ≥ 126 mg/dL; GP 2 horas posterior a carga ≥ 200 mg; tratamiento con antidiabéticos o insulina.
Wargny (2019)	Francia	46.8	Sí	430	NR	1	HOMA-IR	DMT2	GA > 126 mg/dL GP 2 Hr > 200 mg posterior a una carga.
Arellano-Campos (2019)	México	29.5	Sí	6144	42.6 (11)	1	HOMA2-IR	DMT2	GA < 126 mg/dL al inicio del estudio, Con diagnóstico previo de DMT2, O que haya sido diagnosticado Durante el seguimiento ó ≥ 126 mg/dL en su segunda visita.
Cederholm (2019)	Suecia	96	No	1024	71	1	HOMA-IR	DMT2; ECMNF	GA 7.0 mmol/L (reinvestigado a los 77 años; y/o uso de fármacos antidiabéticos detectado en los registros médicos durante el seguimiento del estudio; ECM fatales y no fatales.
Lee (2020)	Estados Unidos	120	Sí	3219	53.3 (12.5)	1	HOMA-IR	DMT2	GA ≥ 126 mm/dl, HbA1c $\geq 6.5\%$, auto-report de diagnóstico de DM ó uso de antidiabético: 2 semanas previas a la evaluación.

Tabla 2. Calidad de los estudios incluidos.

Autores	Total	Comparabilidad	Desenlace	Calidad
Tohidi M et al.	4	2	3	Buena
Seung JH et al.	4	2	3	Buena
Wargny M et al.	4	2	3	Buena
Arellano-Campos O et al.	4	2	3	Buena
Cederholm J et al.	3	2	3	Buena
Lee S et al.	3	2	3	Buena

Tatsumi Y et al.	4	2	3	Buena
Stamatelopoulos K et al.	4	2	3	Buena
Maliszewska K et al.	4	1	2	Buena
Seung-Hwan L et al.	4	2	3	Buena
Morimoto A et al.	4	2	3	Buena
Hedblad B et al.	4	1	3	Buena
Ruijgrok C et al.	4	2	3	Buena
Ghasemi A et al.	4	2	3	Buena
Ghoreishian H et al.	4	2	3	Buena
Arshi B et al.	4	2	3	Buena
Derakhshan A et al.	3	2	3	Buena
Zethelius B et al.	4	2	3	Buena
Xun P et al.	4	2	3	Buena
Nakamura K et al.	4	2	3	Buena
Boyko EJ et al.	4	1	2	Buena
Bonora E et al.	3	2	3	Buena
Flores-Guerrero JL et al.	3	1	3	Buena
Kwanbunjan K et al.	3	2	3	Buena
Venkataraman K et al.	3	1	3	Buena
Kim CH et al.	3	1	3	Buena
Hsu CN et al.	4	2	3	Buena
Perseghin G et al.	4	2	3	Buena
Bruno G et al.	4	2	2	Buena
Wang T et al.	4	2	2	Buena
Kouvari M et al.	4	2	2	Buena
Vulcan A et al.	2	1	2	Moderada
Lee CH et al.	3	2	2	Buena
Hellgren MI et al.	3	1	2	Buena
Wieberdink RG et al.	3	1	2	Buena
Rundek T et al.	3	1	2	Buena
Sorrentino P et al.	2	1	1	Baja
Castro et al.	3	2	3	Buena

Figuras.

Figura 1. Flujograma

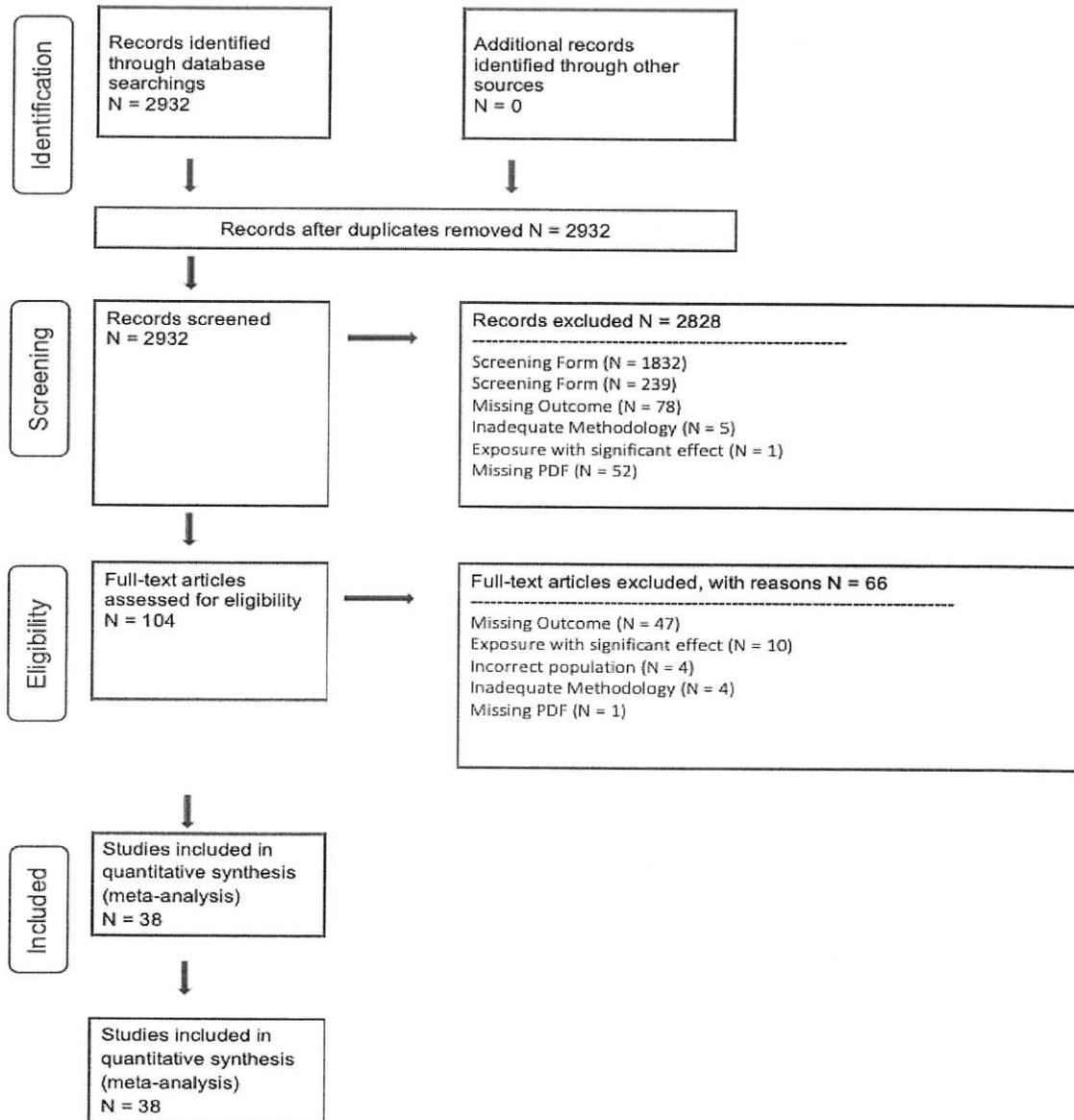


Figura 2. HR de DMT2

Study	Hazard Ratio	95% CI	Weight	Model
Tohidi et al. 2018	1.30	[1.21; 1.39]	10.4%	1 SD increase
Wargny et al. 2019	1.26	[1.07; 1.49]	10.1%	1 SD increase
Arellano-Campos et al. 2019	2.39	[1.88; 3.04]	9.7%	<2.5 vs >2.5
Lee S et al. 2020	1.59	[1.02; 2.47]	8.4%	<2 vs >2
Morimoto et al. 2013	4.90	[2.94; 8.17]	7.8%	<1.6 vs >1.6
Ghasemi et al. 2015 (M)	1.37	[1.23; 1.52]	10.3%	1 unit increase
Ghasemi et al. 2015 (W)	1.15	[1.12; 1.19]	10.4%	1 unit increase
Derakhshan et al. 2014 (M)	2.50	[1.27; 4.91]	6.6%	Q1 vs Q4
Derakhshan et al. 2014 (W)	2.13	[1.29; 3.52]	7.9%	Q1 vs Q4
Flores-Guerrero et al. 2019	1.35	[0.94; 1.94]	8.9%	Q1 vs Q4
Wang et al. 2019	3.98	[3.00; 5.29]	9.5%	Q1 vs Q4
Overall effect	1.87	[1.40; 2.49]	100.0%	
Prediction interval		[0.63; 5.52]		
Heterogeneity: Tau ² = 0.2079; Chi ² = 158.37, df = 10 (P < 0.01); I ² = 94%				

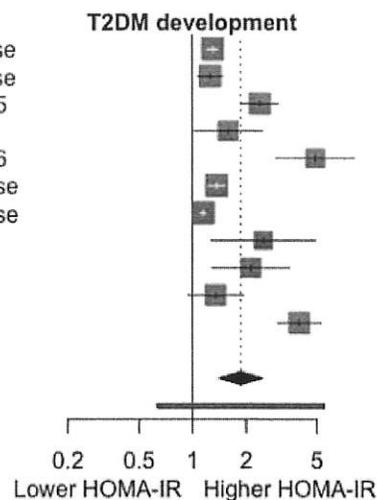


Figura 3. OR de DMT2

Study	Odds Ratio	95% CI	Weight	Model
Cederholm 2019	1.97	[1.47; 2.64]	25.3%	1 SD Increase
Ruijgork 2018	2.40	[1.16; 4.95]	17.3%	Q1 < 2.1 vs Q4 > 4.1
Zethelius 2015	2.30	[1.25; 4.23]	19.4%	Q4 vs Q3-Q1
Bonora 2004	8.50	[2.89; 25.01]	11.8%	Q1 vs Q4
Kim 2013	4.23	[3.35; 5.35]	26.2%	>1.72 vs <1.72 (P75)
Overall effect	3.05	[1.87; 4.97]	100.0%	
Heterogeneity: Tau ² = 0.2231; Chi ² = 20.74, df = 4 (P < 0.01); I ² = 81%				

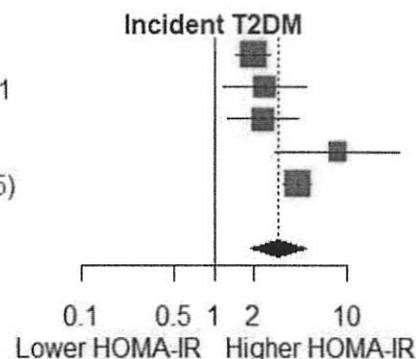


Figura 4. Incidencia de HAS con niveles de HOMA

Study	Hazard Ratio	95% CI	Weight	Model
Tatsumi 2019	1.27	[0.73; 2.20]	12.2%	Less than 1.6 vs Greater 2.5
Arshi 2015 M	1.16	[0.85; 1.59]	26.2%	1.22-1.72 Vs >2.20
Arshi 2015 F	1.80	[1.33; 2.43]	27.7%	1.04-1.54 Vs >2.42
Xun 2012	1.27	[0.99; 1.62]	34.0%	1.88 2.37 >3.14
Overall effect	1.37	[1.10; 1.69]	100.0%	
Prediction interval		[0.63; 2.95]		
Heterogeneity: Tau ² = 0.0201; Chi ² = 4.65, df = 3 (P = 0.20); I ² = 36%				

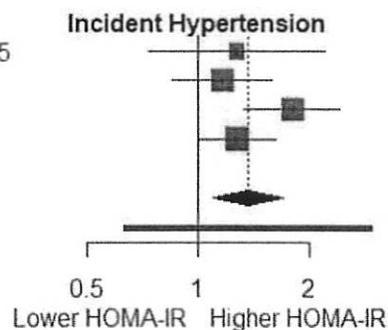


Figura 5. Incidencia de ECM no fatales y relación con HOMA

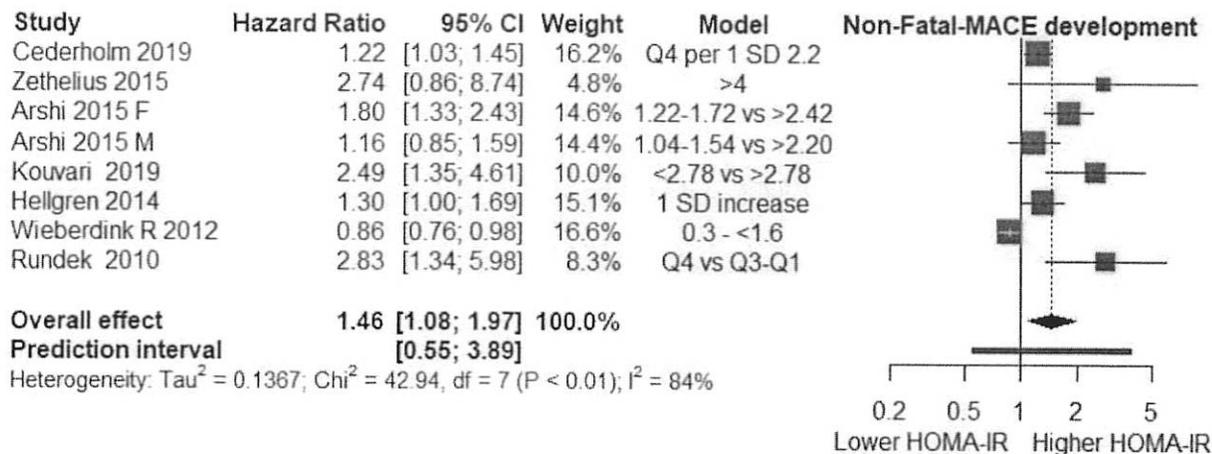


Figura 6. Incidencia de ECM fatales y relación con HOMA.

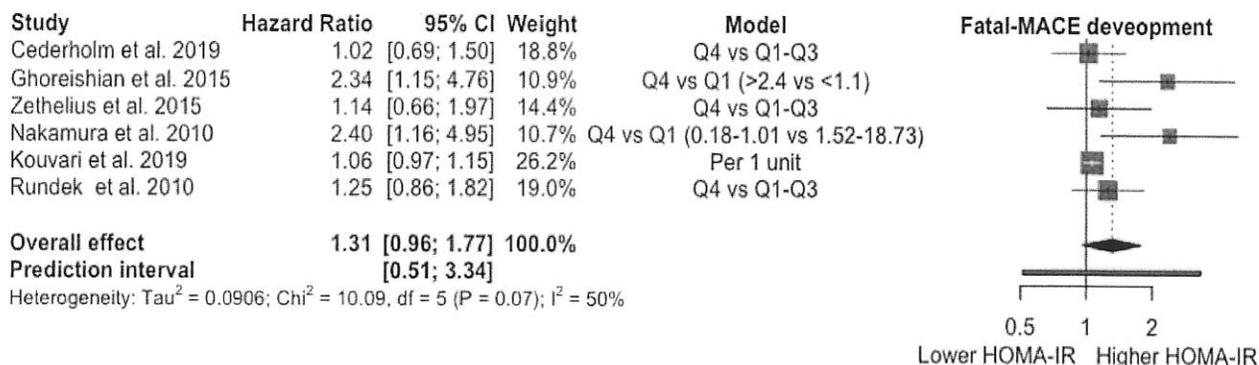
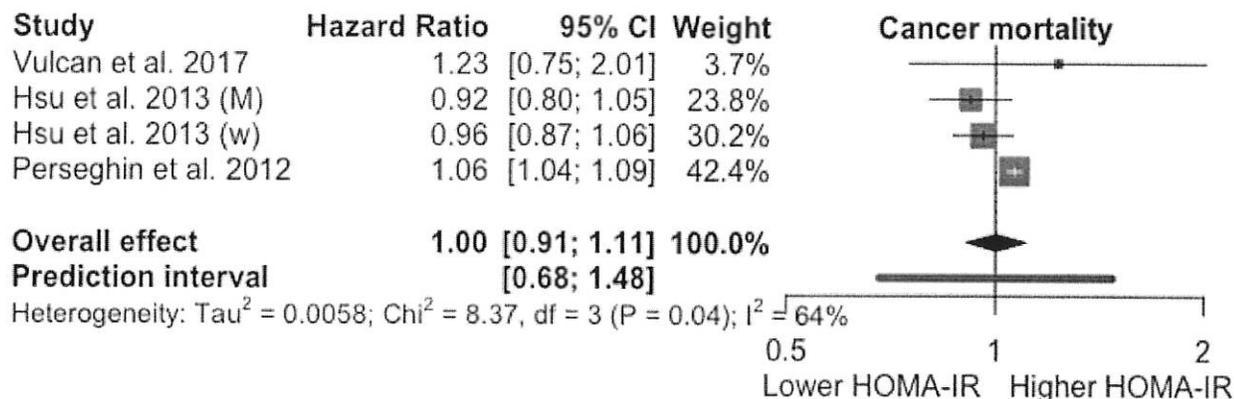


Figura 7. Mortalidad de cáncer y relación con HOMA.



CAPÍTULO X REFERENCIAS

- 1) Lin X, Xu Y, Pan X, Xu J, Ding Y, Sun X, Song X, Ren Y, and Shan PF. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. *Sci Rep.* 2010; 10, 14790. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-71908-9>
- 2) Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev.* 1995 Jul;75(3):473–86.
- 3) Wilcox G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005 May;26(2):19–39.
- 4) González-Saldivar G, Rodríguez-Gutiérrez R, Ocampo-Candiani J, González-González JG, Gómez-Flores M. Skin Manifestations of Insulin Resistance: From a Biochemical Stance to a Clinical Diagnosis and Management. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017;7(1):37-51. doi:10.1007/s13555-016-0160-3
- 5) Borai A, Livingstone C, Kaddam I, and Ferns G. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol* **11**, 158 (2011).
- 6) Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care.* 1999 Sep;22(9):1462–70.
- 7) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985 Jul;28(7):412–9.
- 8) Otten J, Ahrén B, and Olsson T. Surrogate measures of insulin sensitivity vs the hyperinsulinaemic-euglycaemic clamp: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2014;57:1781-1788.
- 9) Gutierrez-Buey G, Núñez-Córdoba JM, Llaverro-Valero M, Gargallo J, Salvador J, Escalada J. Is HOMA-IR a potential screening test for non-alcoholic fatty liver disease in adults with type 2 diabetes? *Eur J Intern Med.* 2017 Jun;41:74–8.
10. Baek JH, Kim H, Kim KY, Jung J. Insulin Resistance and the Risk of Diabetes and Dysglycemia in Korean General Adult Population. *Diabetes Metab J.* 2018 Aug;42(4):296–307.
11. Bonora E, Formentini G, Calcaterra F, Lombardi S, Marini F, Zenari L, et al. HOMA-estimated insulin resistance is an independent predictor of cardiovascular disease in type 2 diabetic subjects: prospective data from the Verona Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2002 Jul;25(7):1135–41.
12. Kurl S, Zaccardi F, Onaemo VN, Jae SY, Kauhanen J, Ronkainen K, et al. Association between HOMA-IR, fasting insulin and fasting glucose with coronary heart disease mortality in nondiabetic men: a 20-year observational study. *Acta Diabetol.* 2015 Feb;52(1):183–6.

13. Boyko EJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Chitson P, Tuomilehto J, Alberti KGMM. A prospective study of glycemia, body size, insulin resistance and the risk of hypertension in Mauritius. *J Hypertens*. 2008 Sep;26(9):1742–9.
14. Robins SJ, Lyass A, Zachariah JP, Massaro JM, Vasan RS. Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease: the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2011 May;31(5):1208–14.
15. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JWA, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12).
16. Lee CH, Shih AZL, Woo YC, Fong CHY, Leung OY, Janus E, Cheung BMY, Lam KSL. Optimal Cut-Offs of Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) to Identify Dysglycemia and Type 2 Diabetes Mellitus: A 15-Year Prospective Study in Chinese. *Plos One*. 2016; 11(9).
17. Carrillo-larco RM, Miranda JJ, Gilman RH, Checkley W, Smeeth L, Bernabe-Ortiz A. The HOMA-IR Performance to Identify New Diabetes Cases by Degree of Urbanization and Altitude in Peru: The CRONICAS Cohort Study. *Journal of Diabetes Research*. 2018.
18. Wang T, Lu J, Shi L, Chen G, Xu M, Xu Y, Su Q, Mu Y... Ning G. Association of insulin resistance and B- cell dysfunction with incident diabetes among adults in China: a nationwide, population-based, prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(2): 115-124.
19. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. *World J Diabetes [Internet]*. 2010 May 15 [cited 2021 Jul 18];1(2):36–47.
20. Sciacqua A, Marini MA, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. Association of Insulin Resistance Indexes to Carotid Intima-Media Thickness. *Plos One*. 2013; 8(1).
21. Ishizaka N, Ishizaka Y, Takahashi E, Unuma T, Tooda E, Nagai R, Togo M, Tsukamoto K, Hashimoto H, Yamakado M. Association Between Insulin Resistance and Carotid Arteriosclerosis in Subjects With Normal Fasting Glucose and Normal Glucose Tolerance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23:295-301.
22. Zhang X, Li J, Zheng S, Luo Q, Zhou C, Wang C. Fasting insulin, insulin resistance, and risk of cardiovascular or all-cause mortality in non-diabetic adults: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2017 Oct 31;37(5).
23. Gu T, Yang Q, Ying G, Jin B. Lack of association between insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment and stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Medical Hypotheses*. 2020; 141.
24. Tanne D, Tenenbaum A, Boyko V, Benderly M, Fisman EZ, Matas Z, Adler Y, Behar S. Increased insulin resistance and risk of incident cerebrovascular events in patients with pre-existing atherothrombotic disease. *Eur J Neurol*. 2009; 16(11): 1217-23.
25. Wang F, Han L, Hu D. Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2017 Jan;464:57–63.

26. Saboori S, Rad EY, Birjandi M, Mohiti S, Falahi E. Serum insulin level, HOMA-IR and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Feb;13(1):110–5.
27. Hernández AV, Pasupuleti V, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, Perez-Lopez FR. Insulin resistance and endometrial cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2015; 51(18): 2747-2758.
28. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1487–95.
29. Rodríguez-Gutiérrez R, Salcido-Montenegro A, González-González JG. Early Clinical Expressions of Insulin Resistance: The Real Enemy to Look For. *Diabetes Ther* [Internet]. 2018 Feb [cited 2021 Jul 18];9(1):435–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5801234/>
30. Pan K, Nelson RA, Wactawski-Wende J, Lee DJ, Manson JE, Aragaki AK, et al. Insulin Resistance and Cancer-Specific and All-Cause Mortality in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Feb 1;112(2):170–8.
31. Zheng S, Xu H, Zhou H, Ren X, Han T, Chen Y, et al. Associations of lipid profiles with insulin resistance and β cell function in adults with normal glucose tolerance and different categories of impaired glucose regulation. *PLoS One*. 2017;12(2):e0172221.
32. Isokuortti E, Zhou Y, Peltonen M, Bugianesi E, Clement K, Bonnefont-Rousselot D, et al. Use of HOMA-IR to diagnose non-alcoholic fatty liver disease: a population-based and inter-laboratory study. *Diabetologia*. 2017 Oct;60(10):1873–82.
33. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Aug 31;17(1):122.
34. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. 2019 Oct;71(4):793–801.
35. Bjornstad P, Eckel RH. Pathogenesis of Lipid Disorders in Insulin Resistance: a Brief Review. *Curr Diab Rep*. 2018 Oct 17;18(12):127.
36. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013 May 10;5(5):1544–60.