

Síndrome de ovario poliquístico en mujeres con diabetes mellitus tipo 1

Polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus

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

José Arturo Hernández Yero¹ <https://orcid.org/0000-0002-6954-2217>

Rosana R Cobas Guzmán¹ <https://orcid.org/0000-0003-0849-4423>

Manuel Vera González¹ <https://orcid.org/0000-0002-2010-8305>

Juan Carlos Vázquez Niebla¹ <https://orcid.org/0000-0002-7780-4387>

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

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

RESUMEN

Introducción: La resistencia a la insulina e hiperinsulinismo se consideran el nexo que subyace en la relación del síndrome de ovario poliquístico con la diabetes mellitus tipo 2. Sobre esa base se postula que el síndrome pudiera ser también más frecuente en la diabetes tipo 1, pues la administración exógena de insulina podría ser suprafisiológica.

Objetivo: Revisar la evidencia sobre el tema e identificar la frecuencia y características del síndrome de ovario poliquístico en mujeres con diabetes mellitus tipo 1.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica tipo estado del arte y se estudiaron 45 mujeres con diabetes mellitus tipo 1. Se identificaron y se compararon aquellas con o sin síndrome de ovario poliquístico según los criterios de Rotterdam.

Conclusiones: Los estudios sugieren mayor frecuencia del síndrome de ovario poliquístico en mujeres con diabetes mellitus tipo 1. Por su alcance reproductivo y cardiometabólico sería recomendable incluir su pesquisa en todas las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 para poder

hacer recomendaciones basadas en la evidencia. Puesto que los antecedentes personales y familiares parecen estar implicados en la patogenia, la prevención posible debe ser un propósito.

Palabras clave: síndrome de ovario poliquístico; resistencia a la insulina; hiperinsulinismo; diabetes mellitus tipo 1.

ABSTRACT

Introduction: Insulin resistance and hyperinsulinism are considered the link that underlies the relationship between polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus. On this basis, it is postulated that the syndrome could also be more frequent in type 1 diabetes, since exogenous insulin administration could be supraphysiological.

Objective: To review the evidence on the subject and to identify the frequency and characteristics of polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus.

Methods: A state-of-the-art literature review was carried out and 45 women with type 1 diabetes mellitus were studied. Those with or without polycystic ovary syndrome were identified and compared according to the Rotterdam criteria.

Conclusions: The studies suggest a higher frequency of polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. Due to its reproductive and cardiometabolic scope, it would be advisable to include its research in all women with type 1 diabetes mellitus in order to make evidence-based recommendations. Since personal and family history seem to be involved in the pathogenesis, possible prevention must be a goal.

Keywords: polycystic ovary syndrome; insulin resistance; hyperinsulinism; type 1 diabetes mellitus.

Recibido: 29/10/2021

Aprobado: 10/02/2022

Introducción

La asociación entre el exceso de andrógenos y los trastornos en el metabolismo de los

carbohidratos se conoce desde 1921, en que Achard y Thiers describieron la “diabetes de las mujeres barbudas”.⁽¹⁾ Concerniente al síndrome de ovario poliquístico (SOP) son muchos los estudios que han evaluado esta relación y aportan amplia evidencia que lo vincula con la diabetes mellitus tipo 2 (DM2).^(2,3,4) La resistencia a la insulina (RI) y el hiperinsulinismo (HI) resultante de ella son los factores que se argumentan para explicar la etiopatogenia de esta asociación. Se conoce que, por sus efectos metabólicos en la esteroidogénesis ovárica o suprarrenal y en el control neuroendocrino del eje hipotálamo hipófisis ovárico, ya sea como factores primarios o como coadyuvantes de otros trastornos intrínsecos, desempeñan un papel crítico en las alteraciones de la foliculogénesis ovárica, el hiperandrogenismo (HA) y el mecanismo que subyace en las comorbilidades metabólicas del SOP.^(5,6,7)

En general se acepta que las mujeres con SOP tienen mayor riesgo para desarrollar DM2 que aquellas que no aquejan el síndrome.^(8,9,10) Sin embargo, aun cuando algunos autores han reportado mayor prevalencia de SOP en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1),^(11,12,13,14) esta relación ha sido menos estudiada. La hipótesis fisiopatogénica para explicar el posible nexo entre la DM1 y el SOP postula que las dosis farmacológicas de insulina pueden ser superiores a la secreción fisiológica de insulina por el páncreas. Por ende, pudieran condicionar cierto grado de HI exógeno, que puede favorecer el desarrollo de un SOP, como ocurre en otras situaciones en que el ovario y las suprarrenales son expuestos a concentraciones excesivas de insulina.^(11,12) Asimismo, se señala que la posibilidad de que se desarrolle SOP pudiera estar determinada por factores como la dosis diaria de insulina, la forma de administración, la edad de comienzo de la DM, la edad de la menarquía, los antecedentes personales de obesidad o familiares de HA y otros.^(15,16,17,18) También se postula que pudieran existir factores genéticos o epigenéticos aún no identificados que condicionen cierta predisposición para desarrollar HA en algunas de estas mujeres.⁽¹⁹⁾

El SOP se asocia con una alta morbilidad reproductiva, disfunción metabólica y posible incremento del riesgo de enfermedad cardiovascular.⁽²⁰⁾ En mujeres con DM1 no hay razón para suponer que sus consecuencias sean diferentes, por lo que su presencia puede condicionar un riesgo adicional que deberá tenerse en cuenta para el manejo de estas pacientes. Por esa razón, es importante esclarecer si existe relación entre el SOP y la DM1 o si los mecanismos fisiopatogénicos y la expresión fenotípica son similares al SOP clásico.

Con el objetivo de contribuir a ese propósito se revisó la evidencia sobre el tema para identificar la frecuencia y las características del síndrome de ovario poliquístico en mujeres con diabetes mellitus tipo 1.

Métodos

Para la búsqueda bibliográfica se accedió a las bases de datos Google Académico, Pubmed, SciELO y Bireme empleando como motores de búsqueda las frases: síndrome de ovario poliquístico y diabetes mellitus tipo 1 e hiperandrogenismo y diabetes mellitus tipo 1, en español o en inglés. La información obtenida se organizó y clasificó, se seleccionaron los estudios originales y metaanálisis, cuyos resultados se resumieron y se presentan a continuación.

Además, se reportan los resultados de un estudio descriptivo transversal realizado por los autores en 2012, que no se ha publicado con anterioridad, en el que participaron 45 mujeres de edad entre 18 y 40 años con diagnóstico de DM1 atendidas en el Centro de Atención al Diabético (CAD) del Instituto Nacional de Endocrinología (INEN), La Habana, Cuba. Se emplearon como criterios de inclusión: la edad entre 15-40 años y el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1. Como criterios de exclusión: la presencia de otras condiciones que causan hiperandrogenismo o SOP secundario.

El tamaño de la muestra se calculó empleando como supuestos teóricos la prevalencia estimada de SOP en población general y en pacientes con DM tipo 1, un nivel de confianza de un 90 % y una potencia del 80 %. La inclusión se realizó mediante muestreo consecutivo. Se les realizó una entrevista clínica, en la que se llenó un cuestionario que incluyó: edad, antecedentes patológicos personales y familiares, historia menstrual, obstétrica y de la DM, además de un examen físico general en que se determinó: peso, talla, perímetro de la cintura, de la cadera y tensión arterial. A todas las mujeres se les realizaron, determinaciones bioquímicas y hormonales y ultrasonido transvaginal. Se compararon dos grupos: con o sin diagnóstico de SOP según criterios de Rotterdam.⁽²¹⁾ Se determinaron distribuciones de frecuencias y medidas de tendencia central y se emplearon la prueba t de Student, U de Mann-Whitney, de probabilidades exactas de Fisher y la correlación de Spearman para determinar la posible asociación.

Síndrome de ovario poliquístico y la diabetes mellitus tipo 1

Resumen de la evidencia

Diversos artículos coinciden en señalar que la prevalencia de SOP en mujeres con DM1 es superior a la de la población en general.^(8,13,16) La frecuencia varía según el criterio diagnóstico empleado. Con los del *National Institute for Child Health* (NIH) se reporta entre 4-8 % en la población general^(22,23,24) y hasta de 19 % en mujeres con DM1.⁽¹¹⁾ Según los criterios de Rotterdam es de 6-20 %^(22,25,26) y 37 %, ⁽¹⁸⁾ respectivamente. Con los de la Sociedad de Exceso de Andrógenos (AES) de 7-15 %^(22,25,27) y hasta de 41 % en mujeres con DM1.⁽¹³⁾ Igualmente se señala que puede estar influenciada por factores raciales y étnicos, lo que determina diferencias poblacionales.⁽¹⁹⁾

El primer estudio sobre SOP y DM1 se publicó en el año 2000 por *Escobar Morreale* y otros.⁽¹¹⁾ Evaluaron 85 mujeres españolas con DM1, de las que el 33 (38,8 %) tenía manifestaciones clínicas de HA, lo que fue considerablemente mayor que la prevalencia del 6,5 % encontrada en mujeres sin DM de igual población.⁽²⁸⁾ En 16 de ellas (18,8 %), que además presentaban disfunción menstrual, se diagnosticó SOP según los criterios de NIH. En este grupo se demostró aumento de la testosterona total (TT), testosterona libre (TL) y androstenediona, y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y la dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAs) en niveles normales. No se encontraron diferencias significativas entre las mujeres con y sin HA en cuanto a la duración o la edad al diagnóstico de la DM, la dosis media de insulina diaria, el tratamiento intensivo vs. convencional o el grado de control metabólico. Solo el inicio de la DM1 antes de la menarquia tuvo asociación con el HA y el SOP cercana a la significación estadística.

En 2006, *Codner* y otros⁽¹³⁾ reportaron un estudio en que participaron 42 mujeres chilenas jóvenes con DM1 y 38 controles sanas de similar edad. Observaron que el 40,5 % de las mujeres con DM1 tenían SOP de acuerdo con los criterios de Rotterdam, mientras que la frecuencia en el grupo control fue de 2,6 %. El hirsutismo se presentó en 28,6 % y la oligomenorrea en 19 % de las mujeres con DM1. La hiperandrogenemia se detectó en 23,8 % vs. 7,9 % y la morfología de ovario poliquístico (MOP) en 54,8 % vs. 13,2 % ($p < 0,001$). La presencia de SOP o MOP fue significativamente mayor en las que recibían tratamiento insulínico intensivo ($p < 0,05$).

En 2007, este mismo grupo reportó los resultados de otro estudio que comparó las características clínicas, hormonales y ecográficas de 17 mujeres con SOP y DM1, 20 con SOP sin DM1 y 35 sin SOP ni DM1. Los grupos con SOP tuvieron valores medios elevados del índice de hirsutismo, TT, 17 hidroxiprogesterona, índice de andrógenos libres (IAL) y volumen ovárico, en relación con las del grupo de control. En el grupo con SOP sin DM1 la androstenediona, la hormona

antimulleriana (AMH) y el número de folículos fue mayor y la SHBG menor que en las mujeres con DM1 y del grupo de control.⁽¹⁴⁾

En 2009, *Miulescu* y otros⁽²⁹⁾ publicaron un estudio que determinó la prevalencia de hirsutismo y SOP en 24 mujeres rumanas con DM1. El hirsutismo se presentó en 14 (58,33 %), algunas de las cuales tenían andrógenos séricos normales. El índice de hirsutismo tuvo valores entre 8-17 puntos y una media en 12,6 puntos. El SOP se diagnosticó en 4 pacientes (16,66 %) según los criterios de Rotterdam, las que tuvieron TT, TL y androstenediona en valores medios superiores a las que no tenían SOP, pero se detectaron diferencias en cuando a edad e índice de masa corporal (IMC). Todas las pacientes con SOP tenían tratamiento insulínico intensivo y la dosis media fue 62U/día. En relación con los posibles factores condicionantes del desarrollo del SOP en mujeres con DM1, *Bizzarri* y otros, 2011⁽¹⁶⁾ estudiaron 54 mujeres italianas entre 15-25 años con DM1 que recibían dosis múltiples de insulina o utilizaban sistemas de infusión continua y 150 controles sanas pareadas por edad. La media de la testosterona sérica fue significativamente más alta en el grupo de estudio ($68,8 \pm 23,4$ vs. $46,1 \pm 20,8$ ng/dL). Se diagnosticó SOP según criterios de Rotterdam en cuatro mujeres con DM1 (7,4 %). No se demostró correlación entre la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y los niveles de andrógenos, ni diferencias entre los dos tipos de terapia insulínica. La regresión lineal multivariable mostró relación directa de los niveles de testosterona con la edad y el IMC e inversa con el peso al nacer.

Samara Boustani y otros, 2012⁽³⁰⁾ compararon el desarrollo puberal, el perfil hormonal y la prevalencia de hirsutismo o trastornos menstruales en 96 adolescentes francesas con obesidad y 78 con DM1. La prevalencia de hirsutismo fue mayor en las que tenían obesidad (36,5 % vs. 21 %; $p < 0,05$) pero la intensidad fue mayor en las que tenían DM1 (índice en $13,4 \pm 4,3$ vs. $10,6 \pm 2,9$; $p < 0,05$). La frecuencia de trastornos menstruales fue de 42 % y 44 %, respectivamente ($p > 0,05$). El IAL se encontró elevado en las mujeres con hirsutismo o trastornos menstruales de ambos grupos, en las mujeres con obesidad se asoció a disminución de SHBG y en las que tenían DM1 a aumento de la TT.

Miyoshi y otros, 2013⁽³¹⁾ estudiaron 21 mujeres japonesas con DM1 controlada, sin obesidad, edad media 34,2 años y evolución de la DM de 19,5 años. Identificaron MOP en 11 pacientes (52,4 %) y SOP en 3 (27,2 %). No encontraron diferencias significativas entre mujeres con y sin MOP en cuanto a las características clínicas y antropométricas, las concentraciones de hormona luteinizante (LH), niveles de testosterona sérica o la dosis diaria de insulina. En las mujeres con

MOP fueron mayores las concentraciones de DHEAs y más prevalentes los trastornos menstruales ($p < 0,05$).

Zachurzok y otros, 2013⁽¹⁷⁾ evaluaron el perfil hormonal en 47 adolescentes polacas con DM1 y trastornos hiperandrogénicos, de las cuales 9 (19,2 %) cumplían los criterios del SOP. Las compararon con 21 con SOP sin DM1 y 19 adolescentes sanas. En las que tenían DM1 y SOP la media de HbA1c desde el diagnóstico fue significativamente mayor que en las que tenían DM1 sin SOP [6,7 (6,6-7,2) vs. 7,3 (6,4-7,8), $p=0,049$]. La HbA1c media en el momento del estudio y de los últimos 12 meses se correlacionó negativamente con el nivel de SHBG ($r=-0,5$, $p=0,006$; $r=-0,04$, $p=0,02$). El IAL fue significativamente menor [3,0 (2,6-4,3) vs. 8,6 (6,5-10,8), $p=0,04$] y el volumen ovárico menor [4,6 (2,7-5,2) vs. 7,4 (4,3-10,0) mL, $p=0,007$] que en aquellas con SOP sin DM1.

Concerniente a la expresión clínica del SOP en mujeres con DM1, Amato y otros, 2014⁽¹⁸⁾ evaluaron 103 pacientes italianas con DM1, edad media 26,83 años. Según criterios de la AES identificaron 38 (36, 89 %) con SOP y las parearon por IMC con 38 controles sanas. No se detectaron diferencias en el tratamiento o el control glucémico entre las mujeres con DM con y sin SOP. En las que tenían SOP fue significativamente mayor la adiposidad abdominal y no se demostraron diferencias fenotípicas entre aquellas con o sin DM, ni en el patrón hormonal, excepto para la androstenediona que tuvo valores medios superiores en las mujeres con SOP y DM1.

Con el propósito de esclarecer las características del perfil hormonal y los niveles séricos de hormona antimulleriana (AMH) en mujeres con SOP y DM1, Lebkowska y otros, 2016⁽³²⁾ estudiaron 89 mujeres polacas: 16 con SOP y DM1, 21 con DM1 sin SOP, 36 con SOP sin DM1 y 16 mujeres sanas pareadas por edad e IMC. Las concentraciones séricas de AMH, el volumen ovárico y el recuento de folículos ováricos no fueron diferentes entre ambos grupos con SOP, y fueron significativamente mayores en las mujeres con SOP y DM1 que en las que tenían DM1 sin SOP ($p < 0,001$). La AMH se correlacionó positivamente con la LH, la testosterona, el volumen ovárico y el recuento de folículos en ambos grupos con SOP. En la regresión logística multivariante la AMH sérica fue el único factor predictivo del SOP en las mujeres con DM1 (OR=1,73; IC 95 %: 1,07-2,79; $p=0,023$). Concluyen que las mujeres con DM1 y SOP tienen un perfil hormonal y concentraciones séricas de HAM similares a los del SOP clásico.

Busiah y otros, 2017⁽³³⁾ realizaron un estudio transversal que incluyó 53 adolescentes con edad

ginecológica >2 años remitidas para una evaluación rutinaria de la DMT1. Compararon las diferencias según el criterio diagnóstico de SOP. Según los criterios de NIH se diagnosticó SOP en el 26,4 % y según los de Rotterdam en el 47,9 %. Tenían HA, oligomenorrea y MOP el 66,7 % de las diagnosticadas según los criterios NIH y el 33,3 % de las que se diagnosticaron según Rotterdam. Los antecedentes familiares de DM2 fueron más frecuentes en las que tenían SOP, independientemente de los criterios utilizados. El desarrollo puberal tardío y el diagnóstico de DM1 cerca de la pubertad fueron factores asociados al SOP-NIH.

Las posibles consecuencias del SOP en mujeres con DM se evaluaron en un estudio anidado en una cohorte prospectiva alemana/austriaca, 2017.⁽³⁴⁾ Se compararon las pacientes con DM1 y SOP documentado (n=76) con 32,566 controles en edad reproductiva con DM1 sin SOP. En las pacientes con SOP la edad de manifestación de la DM1 fue más tardía (14,9±8,2 vs. 11,8±7,0 años, $p<0,001$). Tenían un IMC más elevado ($p<0,001$) y utilizaban con más frecuencia metformina y anticonceptivos orales ($p<0,001$). Los niveles de HbA1c fueron significativamente más bajos y las necesidades de insulina menores ($p<0,05$), lo que podía explicarse parcialmente por el tratamiento adicional con metformina, y se observaron tasas más elevadas de dislipidemia ($p<0,05$) y de trastornos tiroideos ($p<0,001$).

En 2016, *Escobar Morreale y Roldán Martín* publicaron una revisión y metanálisis de 9 estudios que sumaban 475 mujeres con DM1.⁽¹⁹⁾ La prevalencia global de SOP en las mujeres estudiadas fue de 24 % (95 % CI 15-34), con gran variabilidad según la población de referencia y los criterios diagnósticos empleados. El menor valor (7 %) se reportó en adolescentes italianas⁽¹⁶⁾ y el mayor (40,5 %) en la serie chilena.⁽¹³⁾ La prevalencia fue menor cuando se emplearon los criterios de NIH que cuando se usaron los de la AES, los de Rotterdam o se empleó la presencia de los tres criterios para el diagnóstico de SOP. La hiperandrogenemia se reportó en el 25 % (95 % CI 17-33) de las pacientes, el hirsutismo en el 25 % (95 % CI 16-36), la disfunción menstrual en el 24 % (95 % CI 17-32) y la MOP en el 33 % (95 % CI 24-44).

Los estudios que comparaban mujeres con SOP con y sin DM mostraron un menor valor medio del índice de hirsutismo en las mujeres con DM1, sin diferencias en el resto de las manifestaciones clínicas o los hallazgos ecográficos. La TT fue similar en las mujeres con o sin DM y la TL menor en las mujeres con DM1, para lo que se argumentó que los mecanismos específicos de la DM1 determinan que no exista disminución de SHBG. Por ello no se incrementa la fracción libre de la hormona, como ocurre en el SOP clásico. El HA suprarrenal

solo se demostró en dos estudios.⁽¹⁹⁾

Con respecto a los posibles contribuyentes al desarrollo de SOP en las mujeres con DM1, la mayoría de los estudios no mostraron relación del control glucémico y la dosis diaria de insulina con la presencia o no del síndrome. Solo en uno se detectaron dosis de insulina superiores en mujeres con SOP y en otro una asociación positiva con los valores medios de HbA1c. Varios estudios no encontraron diferencias en cuanto a la edad al inicio de la diabetes o la historia personal de pubarquia prematura. Factores como la duración de la diabetes, esquema de tratamiento empleado o la edad ginecológica no fue posible analizarlos porque se refirieron en solo un estudio cada uno.⁽¹⁹⁾

Los autores concluyen que el SOP probablemente sea la comorbilidad más frecuente y comúnmente no diagnosticada en mujeres con DM1. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada, por lo que los mecanismos que explican esta asociación y sus consecuencias a largo plazo permanecen desconocidos. Recomiendan la necesidad de realizar grandes estudios multicéntricos enfocados a determinar la prevalencia, factores relacionados y consecuencias del SOP en mujeres con DM1 o el efecto específico en estas pacientes de los anticonceptivos hormonales, antiandrógenos, sensibilizadores a la insulina o inductores de la ovulación, así como de estudios genéticos y epigenéticos que pudieran aportar luz a algunos aspectos aún no esclarecidos.⁽¹⁹⁾

Resultados propios

De las 45 mujeres con DM1 que participaron en el estudio, 13 (28,8 %) cumplían con los criterios diagnósticos de SOP propuestos en Rotterdam. De ellas, 12 presentaron anovulación (92,3 %), la morfología de ovario poliquístico se encontró en 10 (76,9 %), el HA clínico en 7 (53,8 %) y el incremento de la TT en 1 (7,7 %) (Fig.).

El fenotipo normoandrogénico fue el más frecuente (46,1 %). La proporción con fenotipo clásico y clínico fue 23,1 % en ambos casos y una paciente era normovuladora.

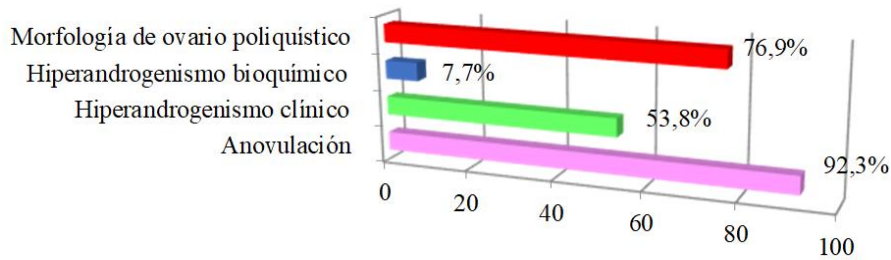


Fig. - Manifestaciones de SOP en las 13 mujeres con diagnóstico del síndrome.

El peso, la circunferencia abdominal, la circunferencia de la cintura y el IMC fueron superiores en el grupo con SOP ($p < 0,05$). De las manifestaciones clínicas (Tabla 1), la irregularidad menstrual tipo oligomenorra fue la más frecuente (76,9 %) en las mujeres con SOP, significativamente mayor que en las mujeres sin SOP ($p < 0,001$). El acné se presentó en un 38,5 %, el hirsutismo en 23,1 % y la infertilidad en 15,4 %, sin diferencias significativas con el grupo de pacientes sin SOP ($p > 0,05$).

Tabla 1 - Manifestaciones clínicas sugestivas de SOP en las mujeres estudiadas

Manifestaciones clínicas sugestivas de SOP		Mujeres con SOP n (%)	Mujeres sin SOP n (%)	Valor <i>p</i>
Hirsutismo		3 (23,1)	2 (6,25)	0,136
Acné		5 (38,5)	4 (12,5)	0,063
Irregularidad menstrual	Oligomenorra	10 (76,9)	7 (21,8)	0,0001
	Amenorrea	2 (15,38)	0 (0)	
Infertilidad		2 (15,4)	3 (9,4)	0,680

Prueba exacta de Fisher.

El volumen ovárico mayor de 10 ml se observó tanto en mujeres con o sin SOP, pero en mayor proporción entre las del grupo con SOP. El ovario derecho estuvo aumentado más frecuentemente que el izquierdo (69,2 vs. 61,5 % de las integrantes de ese grupo). En 10 de las 13 mujeres con SOP se observaron más de 10 folículos en ambos ovarios, mientras que en las que no tenían SOP no hubo pacientes con incremento del número de folículos (Tabla 2).

Tabla 2 - Características ecográficas de los ovarios en las mujeres con DM1 estudiadas, en relación con la presencia o no de SOP

Características ultrasonográficas		Mujeres con SOP n (%)	Mujeres sin SOP n (%)	Valor <i>p</i>
Ovario	Volumen > 10ml	9 (69,2)	7 (24,1)	0,008

derecho				0,0001
	>10 Folículos	10 (7,92)	0 (0)	
Ovario izquierdo	Volumen > 10ml	8 (61,5)	10 (34,4)	0,097
	>10 Folículos	10 (76,9)	0 (0)	0,0001

Prueba exacta de Fisher.

La mediana de las determinaciones bioquímicas: glucemia, HbA1c y variables lipídicas fueron similares en las mujeres con y sin SOP. En la tabla 3 se aprecian los resultados de las variables hormonales estudiadas. Los valores medios de la LH y la testosterona fueron mayores, mientras que los de la hormona folículo estimulante (FSH) y la progesterona fueron menores en las mujeres con SOP, con diferencias significativas ($p < 0,05$) en todos los casos, excepto para la prolactina (PRL).

Tabla 3 - Determinaciones hormonales en mujeres con DM1 en relación con la presencia o no de SOP

Determinaciones hormonales	Mujeres con SOP	Mujeres sin SOP	Valor <i>p</i>
	Mediana (rango)	Mediana (rango)	
PRL (mU/L)	384 (106 - 1117)	352 (155 - 1463)	0,6946
FSH (UI/L)	4,17 (2,96 - 6,92)	5,65 (1,87 - 11,9)	0,0331
LH (UI/L)	6,9 (0,96 - 16,2)	3,96 (1,13 - 12,5)	0,0343
Progesterona (nmol/l)	1,97 (0 - 53,6)	12,8 (0 - 60)	0,0452
Testosterona (nmol/l)	2,56 (1,1 - 5,78)	1,7 (0,33 - 5,47)	0,0183

Prueba U de Mann-Whitney.

La relación entre insulinemia matinal y la presencia o no del SOP se muestra en la tabla 4. La mediana de la insulinemia matutina en las que no tenían SOP fue ligeramente mayor que la de las pacientes con SOP (12,05 vs 10,43 pmol/l), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El análisis por cuartiles mostró que en ninguno de los grupos existió una distribución predominante hacia valores bajos o altos, sino que la mayoría de las mujeres se encontraron en las categorías de valores bajos y las diferencias entre los grupos no resultaron estadísticamente significativas ($p = 0,410$).

Tabla 4 - Relación entre la insulinemia matinal en mujeres con DM1 en relación a la presencia o no de SOP

	Mujeres con SOP		Mujeres sin SOP		Valor <i>p</i>
	Mediana	mín - max	Mediana	mín - max	
Insulinemia matinal (pmol/l)	6,9	4,2 - 50,9	8,6	3,4 - 386,3	0,8665*
Análisis por cuartiles					

	Frec.	(%)	Frec.	(%)	
Primer cuartil (3,4 – 5,5 pmol/l)	3	23,08	9	32,14	0,410**
Segundo cuartil (5,51 – 7,1 pmol/l)	5	38,46	4	14,29	
Tercer cuartil (7,71 – 16,3 pmol/l)	2	15,38	8	28,57	
Cuarto cuartil (16,31-386,3 pmol/l)	3	23,08	7	25,00	

* Prueba U de Mann y Whitney

** Prueba exacta de Fisher

La dosis diaria de insulina promedio fue similar en las integrantes de ambos grupos e inferior a 1 U/Kg/día. La distribución de proporciones por cuartiles también resultó uniforme. Las pruebas de hipótesis realizadas no demostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p > 0,05$).

En la tabla 5 se muestra que el 69,2 % de las pacientes con SOP se diagnosticó la DM antes de la menarquia, mientras que en el mayor por ciento de las integrantes del grupo de pacientes sin SOP fue después de la menarquía (75 %). Esta diferencia resultó estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

Tabla 5 - Distribución de las pacientes en cuanto al debut de la enfermedad antes o después de la menarquia en mujeres con DM1 según la presencia o no de SOP

Diagnóstico de la diabetes	Mujeres con SOP	Mujeres sin SOP	Valor <i>p</i>
	n %	n %	
Antes de la menarquia	9 (69,2)	8 (25)	0,008
Después de la menarquia	4 (30,8)	24 (75)	

Prueba exacta de Fisher.

Conclusiones

Aunque la evidencia disponible no es amplia y aún quedan muchos aspectos por esclarecer, los estudios realizados sugieren una mayor frecuencia de SOP en mujeres con DM1. Por el posible alcance reproductivo y cardiometabólico, sería recomendable incluir la pesquisa de SOP en todas las mujeres con DM1 en la atención clínica habitual. Esto permitirá avanzar en el conocimiento del tema y hacer recomendaciones basadas en la evidencia. Del mismo modo, puesto que los antecedentes personales y familiares parecen estar implicados en la patogenia del SOP en estas mujeres, la prevención posible debe ser un propósito.

Referencias bibliográficas

1. Achard C, Thiers J. Le virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barb). Bull Acad Natl Med. 1921 [acceso: 05/10/2021];86:51-64. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/achard-thiers-syndrome/>
2. Gambineri A, Pelusi C. Sex hormones, obesity and type 2 diabetes: is there a link? Endocr Connect. 2019;8(1):R1-9. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0450>
3. Yang R, Yang S, Li R, Liu P, Qiao J, Zhang Y. Effects of hyperandrogenism on metabolic abnormalities in patients with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. RB&E. 2016 [acceso: 05/10/2021];14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5069996/>
4. Lo JC, Yang J, Gunderson EP, Hararah MK, Gonzalez JR, Ferrara A. Risk of Type 2 Diabetes Mellitus following Gestational Diabetes Pregnancy in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Hindawi J Diabetes Research.2017;5250162:5. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/5250162>
5. Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, Doknić M. Insulin and the polycystic ovary syndrome. Diabetes Res Clin Prat. 2017;130:163-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.06.011>
6. Nolan CJ, Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: Time for a conceptual framework shift. Diab Vasc Dis Res. 2019;16(2):118-27. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>
7. McEwen B, Hartmann G. Insulin resistance and polycystic ovary syndrome (PCOS): Part 1. The impact of insulin resistance. J Austral Tradit Med Soc. 24, No. 4, Summer 2018 [acceso: 05/10/2021];24(4):214-9. Disponible en: <https://search.informit.com.au/documentSummary;dn=079531226146584;res=IELHEA>
8. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, *et al.* Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary síndrome. Hum Reprod. 2018;33(9):1602-18. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dey256>
9. Ollila MM, West S, Keinänen Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, *et al.* Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective, population-based cohort study. Hum Reprod. 2017;32(2):423-31. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dew329>
10. Rubin KH, Glintborg D, Nybo M, Abrahamsen B, Andersen M. Development and risk factors

of type 2 diabetes in a nationwide population of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3848-57. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-01354>

11. Escobar Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, *et al.* High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11):4182-7. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.85.11.4182>

12. Codner E, Escobar Morreale HF. Hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1209-16. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2641>

13. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Ávila A, Eyzaguirre FC, *et al.* Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2250-6. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0108>

14. Codner E, Iñiguez G, Villarroel C, Lopez P, Soto N, Petermann T, *et al.* Hormonal profile in women with polycystic ovarian syndrome with or without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4742-6. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1252>

15. Roldán B, Escobar Morreale HF, Barrio R, de La Calle H, Alonso M, García Robles R, *et al.* Identification of the source of androgen excess in hyperandrogenic type 1 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001;24(7):1297-9. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.7.1297>

16. Bizzarri C, Benevento D, Ravà L, Patera IP, Schiaffini R, Ciampalini P, *et al.* Ovarian hyperandrogenism in adolescents and young women with type I diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertil Steril.* 2011;96(6):1497-1502.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.09.023>

17. Zachurzok A, Deja G, Gawlik A, Drosdzol Cop A, Małeczka Tendera E. Hyperandrogenism in adolescent girls with type 1 diabetes mellitus treated with intensive and continuous subcutaneous insulin therapy. *Endokrynol Pol.* 2013 [acceso: 05/10/2021];64:121-8. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/34291/32349

18. Amato MC, Guarnotta V, Ciresi A, Modica R, Panto F, Giordano C. No phenotypic differences for polycystic ovary syndrome (PCOS) between women with and without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):203-11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2669>

19. Escobar Morreale HF, Roldán Martín MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome:

Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2016;39(4):639-48. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc15-2577>

20. Glintborg D, Andersen M. Morbidity in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2017;176: R53-65. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0373>

21. ESHRE/ASRM - Sponsored 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. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.10.004>

22. Yildiz BO, Bozdog G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27(10):3067-73. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/des232>

23. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2745-9. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032046>

24. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(4):274-80. DOI: <https://doi.org/10.1159/000277640>

25. March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010;25(2):544-51. DOI: <https://doi.org/10.1093/humrep/dep399>

26. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2011;9:39. DOI: <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-39>

27. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(01):6-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.05.003>

28. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Ávila S, Escobar Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(7):2434-8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.85.7.6682>

29. Miulescu RD, Musat M, Margina D, Poiana C, Danoiu S. The prevalence of hirsutism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *Gineco Ro*. 2009 [acceso:

- 05/10/2021];5:17-182. Disponible en: <http://gineco.eu/system/revista/7/178-182.pdf>
30. Samara Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V, *et al.* High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(2):307-16. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0670>
31. Miyoshi A, Nagai S, Takeda M, Kondo T, Nomoto H, Kameda H, *et al.* Ovarian morphology and prevalence of polycystic ovary syndrome in Japanese women with type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2013;4(3):326-9. DOI: <https://doi.org/10.1111/jdi.12040>
32. Łebkowska A, Adamska A, Karczewska Kupczewska M, Nikolajuk A, Otziomek E, Milewski R, *et al.* Serum anti-Müllerian hormone concentration in women with polycystic ovary syndrome and type 1 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2016;65(5):804-11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.02.005>
33. Busiah K, Colmenares A, Bidet M, Tubiana Ruffi N, Levy Marchal C, Delcroix C, *et al.* High prevalence of polycystic ovary syndrome in type 1 diabetes mellitus adolescents: is there a difference depending on the NIH and Rotterdam criteria? *Horm Res Paediatr.* 2017;87:333-41. DOI: <https://doi.org/10.1159/000471805>
34. Reinauer C, Bollow E, Fröhlich Reiterer E, Laubner K, Bergis D, Schöfl C, *et al.* Polycystic ovary syndrome (PCOS) in juvenile and adult type 1 diabetes in a german/austrian cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(10):661-8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0043-104701>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.