

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Prevalencia de hiperandrogenismo en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en control en el servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología para optar al grado y título de Especialista en Endocrinología

HERNÁN BOLAÑOS RODRIGUEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

Dedicatoria

A mi esposa Ileana, mis hijos Sebastián y Sofía por ser el motor que me ha impulsado estos cuatro años a conseguir esta meta.

A mis padres por ser parte fundamental en mi formación como médico y han estado siempre durante este largo camino.

A mi abuelos Luis y Rosa, quienes me observan desde otra perspectiva y a los que se le hubiese gustado ser parte de este logro.

Agradecimientos

Al Dr. Alejandro Cob Sánchez, Coordinador de la Unidad de Posgrado de Endocrinología de la Universidad de Costa Rica.

Al Dr. Chih Hao Chen Ku por su ayuda como tutor en este trabajo.

A los(as) coordinadores de la Unidad de Posgrado de Endocrinología en los respectivos hospitales: Dra. Grace Yung Li(Hospital México), Dr. Chih Hao Chen Ku(Hospital San Juan de Dios), Dra. Maricel Quirós Campos(Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia).

A los médicos endocrinólogos del Hospital Nacional de Niños: Dr. Erick Richmond, Dr. Orlando Jaramillo, Dr. Fred Cavallo, Dr. Roberto Bogarín.

A todos los asistentes de Endocrinología de los hospitales mencionados por sus enseñanzas y consejos.

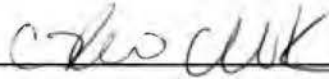
A los actuales residentes del posgrado, cuyo apoyo siempre es fundamental.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Endocrinología.”

Cecilia Díaz Oreiro

Decana

Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Chih Hao Chen Ku

Director de Tesis



Dr. Alejandro Cob Sánchez

Asesor de Tesis



Dr. Alejandro Cob Sánchez

Director

Programa de Posgrado en Endocrinología



HERNÁN BOLAÑOS RODRIGUEZ

TABLA DE CONTENIDOS

PARTE	PAGINA
Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de Aprobación	iv
Tabla de contenidos	v
Resumen Ejecutivo	vi
Lista de Tablas	ix
Lista de figuras	x
Lista de abreviaturas	x
Introducción	11
Justificación	11
Planteamiento del problema	11
Antecedentes	11
Marco teórico	12
Materiales y métodos	32
Características del estudio	32
Tipo de estudio	32
Propósito del estudio	33
Población de estudio	33
Objeto de estudio	33
Comparaciones	33
Objetivo General	33
Objetivos Específicos	33
Universo y muestra	34
Resultados esperados	34
Características de los elementos(variables)	34
Criterios de inclusión de los participantes:	35
Criterios de exclusión de los participantes:	35
Pacientes estudiados.	35
Limitaciones del estudio.	36
Fundamento del tipo de estudio.	36
Fundamento del tipo de recolección de datos.	37
Análisis de datos	38
Reporte de Conflicto de Intereses	38
Resultados	39
Discusión de resultados	60
Conclusiones	65
Recomendaciones	67
Bibliografía	68
Anexos	74

RESUMEN EJECUTIVO

Desde hace más de 75 años se ha relacionado el hiperandrogenismo con las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y, aunque los mecanismos no se han esclarecido por completo, la resistencia a la insulina juega un papel importante en la patogenia de estas dos enfermedades. El síndrome del ovario poliquístico (SOP) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en mujeres en edad fértil y se caracteriza por hiperandrogenismo, oligo o anovulación crónica, hiperinsulinismo y resistencia a la insulina. El hiperinsulinismo puede contribuir al hiperandrogenismo estimulando la síntesis de andrógenos en las células tecales del ovario, reduciendo la síntesis hepática de SHBG (aumentando por tanto la fracción libre de andrógenos circulantes) e interfiriendo en el normal funcionamiento del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal, dando lugar de esta manera a hiperandrogenismo, alteraciones menstruales y anovulación. Además de la resistencia a la insulina y de la frecuente asociación con obesidad, existe una alteración en la función de la célula beta, incluso en ausencia de intolerancia hidratos de carbono, siendo éste un defecto más frecuente en pacientes con historia familiar de diabetes. Este hecho, sumado a la resistencia a la insulina característica del SOP, hace que la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 sea más frecuente en este tipo de pacientes. Por otro lado, también existe evidencia a favor de un riesgo aumentado de SOP en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Aunque la diabetes mellitus tipo 1 se caracteriza por una deficiencia absoluta en la secreción de insulina, puede existir un cierto grado de hiperinsulinismo exógeno como resultado de las dosis suprafisiológicas de insulina necesarias para mantener un control metabólico estricto. Como consecuencia de este hiperinsulinismo, podría producirse un aumento en la producción de andrógenos, de tal forma que se ha observado una prevalencia aumentada de manifestaciones hiperandrogénicas en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

En la actualidad se conoce la asociación clínica existente entre el hiperandrogenismo y la alteración de la tolerancia a la glucosa o la diabetes mellitus tipo 2. Durante muchos años se maneja la tesis que prevalencia de síndrome de ovario poliquístico y trastornos hiperandrogénicos está aumentada en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1, demostrándose una elevación de las concentraciones circulantes de andrógenos, de origen posiblemente ovárico, en las pacientes hiperandrogénicas. El hirsutismo y las alteraciones de

la esteroidogénesis son más leves en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 que en hirsutas no diabéticas, probablemente porque la administración de la insulina por una vía no portal no produce la disminución de los niveles de la globulina transportadora de hormonas sexuales, protegiendo a las pacientes frente al exceso de andrógenos a nivel tisular. El mecanismo fisiopatológico que favorece el hiperandrogenismo en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 es difícil de establecer, pero se sugiere que la hiperinsulinización exógena facilite la síntesis ovárica de andrógenos, siendo importante el diagnóstico de la diabetes a edades tempranas en la aparición de los trastornos hiperandrogénicos. Los datos presentados en varios estudios a lo largo del tiempo no permiten implicar, pero tampoco excluir, al sistema de los factores de crecimiento similares a la insulina en la patogénesis del hiperandrogenismo de este grupo de pacientes. Dado que el síndrome de ovario poliquístico parece ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo la elevada prevalencia de este síndrome en mujeres con diabetes mellitus tipo 1 hace recomendable hacer un control estricto de los requerimientos de insulina de las pacientes diabéticas, control del peso y tratamiento de la obesidad, así como el tamizaje de hipertensión arterial y dislipemias.

Los avances en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 han permitido que el desarrollo puberal y la talla final de las niñas y adolescentes con diabetes sean normales aun cuando puedan presentar un discreto retraso en el inicio y la progresión de la telarquia y en la edad de la menarquía. El hirsutismo y las irregularidades menstruales, síntomas asociados al hiperandrogenismo, son identificados con frecuencia y la prevalencia de hiperandrogenismo y de síndrome de ovario poliquístico son mayores en las adolescentes y mujeres con diabetes tipo 1 que en las poblaciones control. Se ha sugerido que el uso de insulina exógena a dosis suprafisiológicas en el tratamiento de la diabetes tipo 1 pueda contribuir al desarrollo del hiperandrogenismo, especialmente por la administración de la insulina por una vía no fisiológica, como es la subcutánea. Por ello resulta obligatoria la identificación de los síntomas y signos relacionados con el hiperandrogenismo en el grupo de mujeres con diabetes tipo 1 controladas en nuestras consultas y la introducción de hábitos de vida saludables y la prevención del sobrepeso con objeto de evitar la insulinoresistencia y la utilización de dosis excesivas de insulina en las adolescentes y mujeres jóvenes.

Actualmente en Costa Rica se desconoce la prevalencia de hiperandrogenismo en la población de pacientes femeninas con diabetes tipo 1, el afán del presente estudio es definir la relación entre la enfermedad como tal y altos niveles de andrógenos junto con sus manifestaciones clínicas así como establecer relaciones entre la dosis total diaria de insulina y la aparición de hiperandrogenismo tanto clínico como bioquímico.

LISTA DE TABLAS

TITULO DE LA TABLA	PAGINA
Tabla 1. Evolución en la definición de los criterios diagnósticos del PCOS	21
Tabla 2. Distribución geográfica de las pacientes analizadas.	40
Tabla 3. Características basales de la población estudiada.	41
Tabla 4. Uso de Anticonceptivos orales y su relación con el valor de andrógenos	42
Tabla 5. Relación entre el uso de anticonceptivos orales(ACO) y la aparición de acné	43
Tabla 6. Relación entre el uso de ACO (anticonceptivos) orales e hirsutismo.	45
Tabla 7. Relación entre los ciclos menstruales y la aparición de acné.	46
Tabla 8. Relación entre la los anticonceptivos y los ciclos menstruales	47
Tabla 9. Relación entre el nivel de testosterona total y acné	47
Tabla 10. Relación entre el nivel de testosterona total y uso de anticonceptivos orales(ACO).	48
Tabla 11. Relación entre el nivel de testosterona total y las variables medidas	49
Tabla 12. Relación entre la aparición de acné y embarazo	50
Tabla 13. Relación entre el uso de anticonceptivos orales(ACO) y embarazo	51
Tabla 14. Relación entre el hirsutismo y embarazo	51
Tabla 15. Relación entre el nivel de testosterona total(testo total) y embarazo.	53
Tabla 16. Relación entre el uso de acné y el estado nutricional.	53
Tabla 17. Relación entre el uso de anticonceptivos orales(ACO) y el estado nutricional.	54
Tabla 18. Relación entre el hirsutismo y el estado nutricional.	54
Tabla 19. Relación entre el nivel alto de testosterona y el estado nutricional.	55
Tabla 20. Relación entre el embarazo y el estado nutricional.	55
Tabla 21. Relación entre el estado nutricional con promedio de hemoglobina glicosilada y antecedentes ginecoobstétricos	55
Tabla 22. Dosis de insulina por kilogramo de peso y su relación con el grupo etario.	56
Tabla 23. Dosis de insulina por kilogramo de peso y su relación con embarazo.	57
Tabla 24. Dosis de insulina por kilogramo de peso y su relación al nivel de testosterona total.	57
Tabla 25. Dosis de insulina por kilogramo de peso y su relación al estado nutricional por índice de masa corporal.	57
Tabla 26. Control metabólico con frecuencia de aparición y grupo etario	58
Tabla 27. Relación entre el control metabólico y las variables medidas	58

LISTA DE FIGURAS

TITULO DE LA FIGURA	PAGINA
Figura 1. Escala de Ferriman y Gallway para definir hirsutismo	22

LISTA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
DM1	Diabetes mellittus tipo 1
PCOS	Síndrome de ovario poliquístico
DHEA	Dehidroepiandrosterona
DHEAS	Dehidroepiandrosterona sulfatada
LH	Hormona luteinizante
FSH	Hormona folículo estimulante
IGF	Factor de crecimiento insulínico
17 OHP	17 Hidroxiprogesterona
GnRH	Hormona liberadora de gonadotropinas
NICHD	National Institute Of Child Health And Human Development
SHBG	Globulina fijadora de hormonas sexuales
ACO	Anticonceptivos orales
HbA1c	Hemoglobina glicosilada

INTRODUCCION

Justificación

Este estudio incluye elementos de índole hospitalario que revisten aspectos de interés en la práctica de la Endocrinología, la Salud Pública y la Gerencia de Servicios de Salud. En la actualidad no se tiene muy claro en la literatura si las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tienen o no una alta prevalencia de cursar con hiperandrogenismo tanto clínico como bioquímico. Se conoce que cursar con hiperandrogenismo puede impactar de forma importante la fertilidad de estas pacientes así como de presentar rasgos físicos no deseados por la paciente que se suman a lo ya difícil que es conllevar esta enfermedad. El presente estudio tiene como intención identificar si el fenómeno del hiperandrogenismo tiene una relación directa con la diabetes mellitus tipo 1 y a su vez identificar si el cursar con el fenómeno descrito ha tenido alguna relación significativa sobre los antecedentes ginecoobstétricos de las pacientes. Identificando de forma prematura la relación hiperandrogenismo/diabetes tipo 1 se podrían a futuro desarrollar estrategias para mejorar la influencia que podrían llegar a tener los andrógenos sobre la función ovárica de estas pacientes. Es importante además poder establecer si el tratamiento con insulina a altas dosis puede tener influencia sobre la aparición de hiperandrogenismo en las pacientes con diabetes tipo 1.

Planteamiento del problema

Cuál es la prevalencia del hiperandrogenismo en las pacientes en control en el servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios?

Antecedentes.

No hay estudios anteriores realizados en Costa Rica sobre el tema propuesto.

Marco Teórico

En 1921, Achard y Thiers^{1,3} publicaron por primera vez la relación entre el hiperandrogenismo y el metabolismo de los hidratos de carbono con la descripción de "la diabetes de la mujer barbuda". En 1947, Kierland² et al describieron la acantosis nigricans que aparecía en mujeres con hiperandrogenismo y diabetes mellitus. Durante muchos años se han ido identificando otros síndromes diferentes con distintos rasgos fenotípicos, como acantosis nigricans, hiperandrogenismo y diabetes mellitus con resistencia a la insulina. La posterior descripción en 1976, por Kahn et al^{4,5}, de la asociación de virilización en mujeres adolescentes y síndromes de resistencia a la insulina grave dio lugar a nuevas investigaciones sobre la secreción de insulina en mujeres hiperandrogénicas. En 1980, Burghen et al⁷ publicaron que las mujeres con hiperandrogenismo presentaban concentraciones elevadas de insulina, tanto basales como tras estímulo con glucosa, comparadas con un grupo control de mujeres pareadas por el peso, sugiriendo la existencia de resistencia a la insulina en estas pacientes. Estos autores demostraron una clara relación entre la insulinemia y las concentraciones de andrógenos, y sugirieron una misma significación etiológica, lo que ha sido posteriormente confirmado por otros grupos⁸.

La causa más frecuente de hiperandrogenismo femenino es el síndrome de ovario poliquístico (SOP)⁹. Es, probablemente, la enfermedad endocrinológica más prevalente en mujeres en edad fértil. La prevalencia en España se ha estimado en torno al 6,5% de las mujeres premenopáusicas³⁶, similar a la observada en los Estados Unidos⁶ y Grecia(únicos países donde se ha evaluado). Según los criterios diagnósticos derivados de la reunión auspiciada por el National Institute of Child Health and Human Development de Estados Unidos en 1990, el SOP se caracteriza por alteraciones menstruales debidas a oligo o anovulación, evidencia de hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné, etc.) y/o bioquímico (aumento de las concentraciones séricas de andrógenos), una vez descartadas otras causas, como hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita o tumor productor de andrógenos^{10,11}.

Aunque en un primer momento se planteó como teoría fisiopatológica el exceso de estrona, proveniente de la aromatización de la androstenediona secretada por la glándula suprarrenal, actualmente se acepta como fenómeno primario en el SOP un exceso en la síntesis de andrógenos por parte del ovario, aunque la glándula suprarrenal puede también contribuir al

exceso de testosterona. El exceso de andrógenos ováricos causaría la disfunción ovulatoria crónica característica del síndrome¹³.

En la producción excesiva de andrógenos pueden actuar uno o más factores extraováricos, de los cuales el mejor conocido es el hiperinsulinismo, resultante generalmente de la resistencia insulínica. El papel potencial de la insulina en el ovario se descubrió al estudiar la asociación entre SOP y síndromes con resistencia a la insulina grave. Barbieri et al^{14,15} publicaron que la insulina estimulaba la producción in vitro de andrógenos en la estroma ovárica procedente de mujeres hiperandrogénicas, tras haber descrito la existencia de receptores de insulina y de factores de crecimiento similares a la insulina en el estroma, en la teca y en la granulosa ovárica. La insulina, de esta forma, actuaría estimulando la producción de andrógenos en el ovario, bien a través de su propio receptor, o bien sobre otros receptores, como el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, o sobre receptores híbridos, facilitando la secreción tecal de andrógenos mediada por LH¹⁶. Además de los efectos directos sobre el ovario, la insulina inhibe la producción hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin [SHBG]), lo que supone una disminución de SHBG circulante y un aumento de las concentraciones séricas de andrógenos biológicamente disponibles^{17,18}.

Cuando se demostró la relación entre el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo, se planteó el dilema de si el hiperandrogenismo era el resultado de la hiperinsulinemia o viceversa. Los estudios realizados in vitro apoyaban la primera posibilidad como la más probable, pero ha resultado difícil demostrar la acción de la insulina sobre la esteroidogénesis en humanos in vivo, ya que no es posible administrar insulina a pacientes no diabéticos durante largos períodos¹⁹. Sin embargo, existe suficiente evidencia indirecta, ya que numerosos estudios demuestran que, al disminuir las concentraciones circulantes de insulina con agentes que reducen la secreción de insulina, como diazóxido o somatostatina, o bien con fármacos que mejoran la sensibilidad a la insulina, como metformina o troglitazona, se observa una disminución significativa de las concentraciones de andrógenos y una elevación de la concentración sérica de SHBG²⁰.

Además, la resistencia a la insulina es más grave en las mujeres con SOP que en las que son igualmente hiperandrogénicas pero mantienen la ovulación, sugiriendo que la resistencia a la

insulina contribuye significativamente a la anovulación²¹. Por último, existe evidencia clínica apoyando que la hiperinsulinemia puede estimular la secreción de andrógenos in vivo, como sugiere el caso de una mujer de 24 años con un insulinoma quien desarrolló, de forma simultánea, oligomenorrea, hirsutismo y acné, los cuales se resolvieron con la resección quirúrgica del tumor. La presencia de hiperinsulinemia en mujeres con SOP es independiente de la obesidad, aunque se agrava con la aparición. Dunaif et al^{22,23} demostraron que la reducción en la sensibilidad a la insulina en SOP no se puede explicar por la obesidad ni por la intolerancia a las concentraciones hidrocarbonadas, de forma que las mujeres con SOP no obesas son un modelo único en el que se puede estudiar la resistencia a la insulina per se. Sobre esta resistencia a la insulina intrínseca al SOP, la obesidad actúa como factor agravante, y de hecho, aproximadamente el 60% de las pacientes con SOP son obesas, aunque este porcentaje puede variar según las distintas poblaciones²⁴.

En los últimos años, numerosas publicaciones han abordado la relación existente entre el hiperandrogenismo y la diabetes mellitus tipo 2. Muchas mujeres con SOP desarrollan diabetes. Además, cada vez hay mayor evidencia de que pacientes jóvenes con diabetes tipo 2 muestran signos de SOP y, aunque los mecanismos no se conocen con exactitud, parece ser que la resistencia a la insulina juega un papel importante en el desarrollo de ambas patologías^{30,31}.

La diabetes mellitus tipo 2 es una alteración metabólica heterogénea caracterizada por hiperglucemia, resultante de la combinación de resistencia a la acción de la insulina y una respuesta inadecuada en la secreción de la misma²⁶. Se considera que la resistencia a la insulina es un factor necesario en el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 (por definición, tiene una prevalencia de 100% en los pacientes con esta enfermedad).

La tolerancia a la glucosa en pacientes con hiperandrogenismo no fue investigada hasta 1987, cuando Dunaif et al^{32,33} demostraron que las mujeres obesas con SOP tenían una respuesta de glucemia a la sobrecarga oral de glucosa superior a la encontrada en mujeres con ovulación normal pareadas por edad y peso.

En un estudio longitudinal se observó que mujeres a las que se les había realizado una resección en cuña entre los años 1956 y 1965 por padecer SOP^{25,34}, el 16% desarrolló diabetes tipo 2 en la menopausia. Posteriormente, y ya en un estudio prospectivo realizado con 254

mujeres con SOP, se obtiene que el 40% de estas mujeres presentaba algún tipo de intolerancia a la glucosa (el 31% intolerancia a los hidratos de carbono y el 7,5% diabetes tipo 2). Además, se demostró que no sólo las obesas con SOP presentaban estas alteraciones, ya que el 10,5% de las delgadas presentaban intolerancia hidrocarbonada y el 1,5% diabetes^{26,28}. Estas prevalencias eran significativamente mayores que las encontradas en un estudio poblacional realizado en mujeres de Estados Unidos de la misma edad, en el que sólo el 7,8% de las mujeres presentaba intolerancia hidrocarbonada y el 1% diabetes tipo 2 no diagnosticada³¹.

La proporción de alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono era similar a pesar de los diferentes orígenes raciales de estas mujeres, sugiriendo que el SOP per se es un factor de riesgo más importante para esta patología que la raza o la edad^{36,37}.

En este estudio también se observó que la glucemia en ayunas, criterio diagnóstico sugerido por la American Diabetes Association (ADA)⁴⁰, era un mal marcador para el diagnóstico de diabetes en estas mujeres. Usando los criterios de la ADA, sólo el 3,2% de las mujeres con SOP habrían sido diagnosticadas de diabetes, mientras que utilizando la sobrecarga oral de glucosa, como recomienda la Organización Mundial de la Salud, el 7,5% de las pacientes presentarían diabetes. Resultados similares se han descrito en adolescentes con SOP, donde en algunas pacientes que presentaban cifras normales de glucemia en ayunas se encontraban alteraciones en la respuesta a la sobrecarga oral, recomendándose por este motivo evaluaciones periódicas con sobrecarga oral de glucosa en estas pacientes^{28,42}.

Otro estudio publicado en 1999 en una serie de 122 mujeres con SOP, usando la sobrecarga oral de glucosa, encontraba porcentajes similares de intolerancia hidrocarbonada y diabetes tipo 2 (35 y 10%, respectivamente) antes de alcanzar la cuarta década de la vida. Además, el porcentaje de conversión de intolerancia hidrocarbonada a diabetes tipo 2 está aumentado en 5-10 veces en estas mujeres⁴³.

Un factor que puede influir en esta elevada prevalencia de intolerancia hidrocarbonada en el SOP es la obesidad, y en particular la obesidad visceral, que es frecuente en estas pacientes. La obesidad parece actuar de forma sinérgica con la resistencia a la insulina, aumentando el riesgo de diabetes. Se observó que el 83% de las pacientes con SOP y diabetes tipo 2 tenían una historia familiar positiva para diabetes mellitus, mientras que sólo el 31% de las pacientes

con tolerancia a la glucosa normal presentaban estos antecedentes. De tal forma que una historia familiar de diabetes y la obesidad son marcadores de riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2 en el SOP⁴².

Considerando que sólo una proporción de mujeres con SOP desarrollan diabetes, se supone que son necesarios otros factores, genéticos y/o ambientales, además de la resistencia a la insulina son necesarios, para el desarrollo de diabetes tipo 2³⁴. La elevada prevalencia de la intolerancia hidrocarbonada en el SOP no se puede achacar únicamente a la resistencia a la insulina, ya que dicha intolerancia a la glucosa traduce la existencia de un defecto en la secreción y la acción de la insulina. En muchas de las pacientes con SOP, tanto obesas como no obesas, la secreción de insulina es insuficiente para compensar la resistencia a la insulina, sugiriendo la presencia de disfunción de la célula beta pancreática. Esta disfunción de la célula beta puede detectarse previamente a la aparición de intolerancia hidrocarbonada o diabetes tipo 2.

En un estudio realizado a 34 mujeres con SOP y a 48 de sus familiares de primer grado⁴⁷, a los que se les realizó una prueba de tolerancia a la glucosa, se observó que había una correlación familiar para la respuesta de insulina en respuesta a la glucosa intravenosa, sugiriendo un origen genético en la disfunción de la célula beta pancreática. Por lo tanto, no es descabellado concluir que en el desarrollo de trastornos de la tolerancia a la glucosa en mujeres con SOP colaboran diversos factores de índole genética que, por un lado, facilitan la aparición de resistencia a la insulina y, por otro, determinan un defecto en la secreción de insulina que conduce a la intolerancia hidrocarbonada y la diabetes tipo 2.

Si se mira desde la otra perspectiva, es decir, si asumimos que los pacientes con diabetes mellitus presentan hiperinsulinemia, y que ésta se asocia con SOP, se podría pensar que en las mujeres con diabetes tipo 2 se esperaría un mayor riesgo de presentar SOP que la población general. Varios grupos han encontrado un aumento de prevalencia de ovarios poliquísticos, ciclos menstruales irregulares e hirsutismo en mujeres que habían presentado diabetes gestacional, comparándolas con un grupo control⁴⁴. También al estudiar mujeres premenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2, una de cada cuatro de estas mujeres presentaba SOP, cifra que supera con creces a la de la población general, en torno al 4-6%⁵. Estos datos tienen importancia porque estas mujeres con diabetes tipo 2 se podrían beneficiar de un

tratamiento con sensibilizadores de la insulina para, de esta forma, además de lograr una disminución de la resistencia a la insulina, reducir las concentraciones de andrógenos y la morbilidad ginecológica y reproductiva que conlleva el SOP. Pero no todas las mujeres con hiperinsulinemia causada por la diabetes presentan este síndrome, lo que sugiere que la hiperinsulinemia por sí misma no es suficiente para el desarrollo del SOP siendo necesaria una mayor capacidad de secreción androgénica en estas mujeres, sobre la cual actuaría el hiperinsulinismo como desencadenante^{40,41}.

HIPERANDROGENISMO Y SU RELACIÓN CON LA DIABETES MELLITUS TIPO 1

Aunque el déficit de insulina es el defecto metabólico primario en esta enfermedad, un gran número de estudios sugiere que la resistencia a la insulina es un factor importante y puede, al menos en parte, contribuir a la alta tasa de enfermedades cardiovasculares en este grupo de pacientes. Existen factores que pueden contribuir al aumento de resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1. Es posible que la diabetes tipo 1 se asocie a un defecto en el ajuste periférico de la glucosa, sobre todo debido a una reducción en el transporte de la glucosa en el músculo periférico⁵⁰. En las pacientes con mal control metabólico existe un aumento de producción de glucosa hepática por el deterioro de la sensibilidad hepática a la insulina, lo cual también contribuiría a la insulinoresistencia, aunque sabemos que este defecto revierte con una terapia adecuada con insulina y una mejora del control glucémico. La contribución del mal control glucémico a la resistencia a la insulina se ha demostrado en pacientes con diabetes tipo 2, en los cuales la reducción en la hiperglucemia se asociaba a una mejoría en la captación de glucosa mediada por insulina⁵¹.

En otros estudios^{47,55} se ha observado una mayor resistencia a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 mediante clamp euglucémico-hiperinsulinémico en comparación con un grupo control de mujeres no diabéticas pareadas por el peso. Sin embargo, el estudio de la resistencia a la insulina en pacientes con diabetes tipo 1 está limitado por la dificultad para hallar métodos específicos para medir resistencia a la insulina, ya que las concentraciones

basales de glucosa e insulina no son útiles en estos pacientes, y otros métodos invasivos, como el clamp euglicémico-hiperinsulinémico, no se pueden usar en poblaciones amplias por su dificultad técnica y su coste económico⁴⁵. Identificar factores clínicos que nos indiquen resistencia a la insulina en la diabetes tipo 1 podría tener aplicación tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica, con el fin de identificar pacientes que se pudieran beneficiar de actitudes intervencionistas para mejorar la sensibilidad a la insulina. Por un lado, la administración exógena de insulina necesaria para establecer concentraciones portales de insulina normales y mantener la euglicemia puede conducir a una hiperinsulinemia sistémica relativa⁵³.

Además, en la mayor parte de los pacientes, para seguir las recomendaciones actuales y conseguir un control metabólico estricto se precisa un tratamiento intensivo que generalmente conlleva la administración de dosis suprafisiológicas de insulina. De esta forma se contribuye a un hiperinsulinismo en estas pacientes, secundario a la resistencia a la insulina y a las dosis utilizadas, que puede favorecer la secreción androgénica ovárica y suprarrenal, como ocurre en pacientes con diabetes tipo 2^{46,56}.

En un estudio realizado por Escobar-Morreale et al³⁴ con el fin de valorar la prevalencia de SOP e hirsutismo en las mujeres con diabetes mellitus tipo 1, se observó que el 18% de la población de diabéticas tipo 1 presentaba SOP, comparado con el 6,5% de las mujeres no diabéticas de la misma área⁵. Al valorar el hirsutismo (puntuación de la escala de Ferriman-Gallwey modificada⁵⁹ ≥ 8) en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 encontraron una prevalencia del 30,6%, incluyendo a las hirsutas con SOP y a las hirsutas sin disfunción menstrual, mientras que la prevalencia de hirsutismo en las mujeres no diabéticas era del 7,1%.

Sin embargo, como los propios autores indican, se recogió información sobre los ciclos menstruales, pero no se usaron otros métodos para evaluar la función ovulatoria. El 45% de las pacientes hirsutas no diabéticas con ciclos aparentemente normales presentan oligoanovulación cuando se estudia el calendario de la temperatura corporal basal y concentraciones de progesterona en la fase lútea del ciclo. Por tanto, es probable que algunas de las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 hirsutas con ciclos menstruales normales puedan

presentar una disfunción ovulatoria, infraestimando la prevalencia verdadera de SOP en estas mujeres^{34,55}.

Por tanto, asumiendo que el SOP y el hiperandrogenismo son patologías bastante prevalentes en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1, y que ambas son manifestaciones de hiperinsulinismo y/o resistencia a la insulina, podemos considerar estas entidades como factores de riesgo cardiovascular sobre los que se podría actuar de forma precoz, quizá con fármacos sensibilizadores de la insulina, sin embargo en la actualidad rara vez se diagnostica hiperandrogenismo en estas pacientes³⁰.

En el presente, las mujeres con diabetes mellitus tipo 1 están siendo tratadas con dosis supra fisiológicas de insulina exógena con el fin de proveer un estricto control metabólico y de esta forma evitar las complicaciones a largo plazo. Algunos estudios han puesto como hipótesis que el síndrome de ovario poliquístico es especialmente prevalente en pacientes diabéticas tipo 1, como en cualquier otra condición en donde el ovario y las adrenales se exponen a concentraciones excesivas de insulina^{21,36}. Han existido reportes de altos índices de exceso androgénico y enfermedad de ovario poliquístico en mujeres con diabetes mellitus tipo 1.

El síndrome de ovario poliquístico(PCOS) es la alteración endocrina más común en mujeres premenopáusicas con una prevalencia mundial de 6-7%¹⁷. PCOS es un síndrome heterogéneo caracterizado por disfunción crónica ovulatoria e hiperandrogenismo. El exceso androgénico es el defecto central en estas pacientes, y es desencadenado por otros factores, siendo la obesidad y la resistencia a la insulina los más involucrados .

Ya que la hiperinsulinemia que resulta de la resistencia a la insulina estimula la secreción de andrógenos por la glándula adrenal y el ovario, la asociación entre PCOS y la diabetes mellitus tipo 2 ha sido reconocida por mucho tiempo. Sin embargo en el presente mujeres con diabetes mellitus tipo 1 pueden tener más prevalencia de hiperandrogenismo de lo que se creía hace muchos años^{34,46}.

La definición del PCOS ha sido motivo de debate desde su reconocimiento hace 70 años. Durante las dos últimas décadas, su naturaleza sindrómica ha sido ampliamente reconocida junto con la necesidad de utilizar criterios diagnósticos para propósitos clínicos y de investigación³⁴. De especial importancia fue el establecimiento de los criterios derivados del

Instituto de Salud Infantil y desarrollo humano(NICHD) en su conferencia en 1990. La mayoría de los investigadores acordaron que el diagnóstico de PCOS se podría sostener cuando una mujer presentara hiperandrogenismo clínico y bioquímico en asociación a una disfunción menstrual y a su vez cuando se excluya una etiología específica^{34,35,36}.

Los criterios del NICHD se adoptaron rápidamente por investigadores y clínicos en los Estados Unidos y algunos países europeos ya que la morfología ovárica no era considerada para el diagnóstico de PCOS, estos criterios fueron raramente utilizados por investigadores de los países del norte de Europa^{34,54}.

En el año 2003 la Sociedad Europea para la reproducción humana y embriología organizó un consenso en Rotterdam, Holanda. La definición resultante requiere de la presencia de dos de los siguientes tres criterios diagnósticos: hiperandrogenismo clínico/bioquímico, oligo ovulación crónica, y ovarios poliquísticos por ultrasonido. Del último criterio se requiere un volumen ovárico mayor a 10ml o la presencia de 12 o más folículos de 2-9mm de diámetro en por lo menos un ovario^{34,54}.

Debe de aclararse que los criterios de Rotterdam incluyen aquellos pacientes diagnosticados por los criterios de NICHD pero agregan dos nuevos fenotipos: hiperandrogenismo con morfología ovárica poliquística y oligo ovulación con ovarios poliquísticos pero sin evidencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico^{18,34}.

El problema de que un diagnóstico de PCOS pueda sostenerse sin evidencia de hiperandrogenismo promovió un intenso debate entre investigadores de ambos lados del océano atlántico³⁶. Considerando que las conclusiones del NICHD y Rotterdam fueron definiciones de expertos participantes, la Sociedad de Exceso Androgénico recientemente revisó todos los datos recientes y recomienda una definición basada en la evidencia para PCOS para guiar el diagnóstico e investigación futura. Para ello realizaron una revisión sistemática de la literatura identificando estudios que evaluaran la epidemiología o aspectos de fenotipo de PCOS^{50,51}. La definición basada en la evidencia de PCOS de la Sociedad de Exceso Androgénico(AES) es la presencia de hiperandrogenismo clínico/bioquímico en asociación con oligo ovulación y/o morfología ovárica poliquística. Esencialmente, estos criterios son los de Rotterdam, sin embargo el fenotipo de oligo ovulación y ovario poliquístico no fue incluido, ya que la minoría de formas de PCOS sin evidencia abierta de

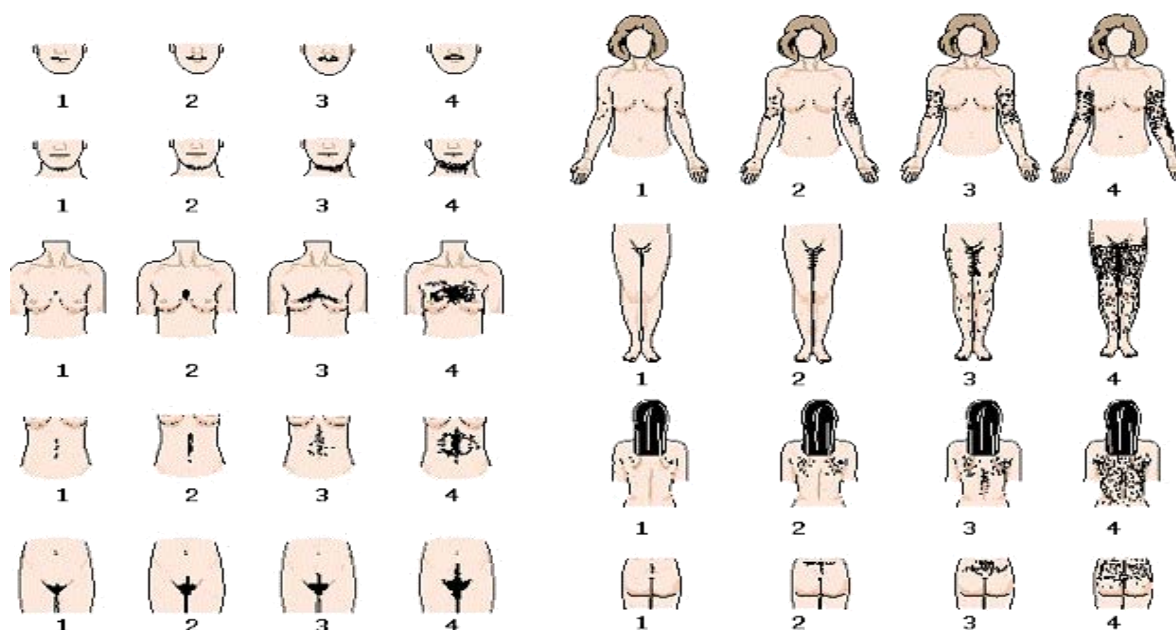
hiperandrogenismo y reconocieron que son necesarios más datos para validar esta posición(Ver tabla 1).

Tabla 1. Evolución en la definición de los criterios diagnósticos del PCOS(Deben estar presentes dos criterios para establecer el diagnóstico)

NIH 1990	ROTTERDAM ES HRE/ASRM 200	AES 2006
Oligo anovulación Anovulación	Oligo anovulación Anovulación	Oligo anovulación Anovulación
Hiperandrogenismo Clínico , bioquímico	Hiperandrogenismo Clínico o bioquímico	Hiperandrogenismo Clínico o bioquímico
Hirsutismo	Morfología Ovária Ultrasonido	Morfología Ovária Ultrasonido
Acné	12 > folículos 2 – 9 mm > Vol ováricoml	12 > folículos 2 – 9 mm > Vol ováricoml

En un estudio de Escobar y Morreale^{7,29} con 85 pacientes con DM1 se demostró que la causa más común de hiperandrogenismo es el PCOS y es una de las endocrinopatías más comunes de las mujeres en edad reproductiva. En este estudio se evidenció una prevalencia de PCOS de 18.8%, derivado de los criterios del NICHD descritos en 1990. La prevalencia de 18% de PCOS es considerablemente más alta de la prevalencia encontrada recientemente en un estudio de un grupo de 154 mujeres caucásicas de Madrid, España, de la ciudad donde se reclutaron las 85 pacientes del estudio en discusión. Una prevalencia del 4.7%se reportó por Knochenhauer et al en mujeres de raza blanca de Alabama y un 6.8% de prevalencia se encontró en la isla Griega de Lesbos. Estos resultados sugieren que la prevalencia de PCOS es similar en mujeres no diabéticas con características geográficas y étnicas diferentes^{54,55}.

Figura 1. Escala de Ferriman y Gallway para definir hirsutismo



El hirsutismo es un marcador de exceso andrónico en la unidad pilo sebácea y es considerado un signo clínico de hiperandrogenismo, aun en la ausencia de disfunción menstrual y/o aumento de concentraciones de andrógenos^{10,11}. Se ha evidenciado una prevalencia de 30.6% de hirsutismo en pacientes con DM1, definido como un score mayor de 8 puntos en la clasificación de Ferriman Gallway (ver figura 1), considerando como un todo a las pacientes como DM1 con PCOS, y las pacientes con hirsutismo sin alteraciones menstruales. Esta cifra se incrementó comparada con la prevalencia de 7.1% en hirsutismo definido con el mismo puntaje y demostrada en una población de mujeres no diabéticas de Madrid^{28,29}.

Knochenhauser et al evidenciaron hirsutismo^{45,48}, definido por una puntuación de 6 puntos o más, en un 8% de mujeres no seleccionadas, cifra que se redujo a 2.8% cuando se aumentó el score a mayor de 8 puntos. Otros estudios más antiguos por el mismo autor reportaron exceso de vello en un 5-15% de mujeres caucásicas, Ferriman y Gallway encontraron que solo un 5% de la población general tenían un score de 6 o más puntos en la descripción original de hirsutismo.

En el estudio de Morreale^{7,18} la alta prevalencia de hiperandrogenismo en mujeres con DM1 persistió cuando se restringió el análisis a un grupo de 68 pacientes con DM1 a las que se les realizó un perfil de andrógenos, el 22.1% de estas mujeres tenían criterios de PCOS, y un 19.1% tenían hirsutismo y disfunción menstrual. La alta prevalencia de hiperandrogenismo se acompaña de altas concentraciones de andrógenos. El grupo de pacientes con DM1 con PCOS mostraron aumento en la testosterona total y libre y en las cifras de androstenediona. Por el contrario, el grupo de pacientes con DM1 con hirsutismo sin disfunción menstrual presentaron concentraciones de andrógenos intermedias que no fueron diferentes de aquellas diabéticas con PCOS o pacientes diabéticas control sin hiperandrogenismo^{19,31,33}. Considerando que el ciclo menstrual es un marcador de una función ovárica normal, los autores consideran que estas pacientes cursan con un hirsutismo idiopático. La concentración normal de DHEAS en las pacientes con DM1 y PCOS sugiere que la fuente principal de exceso androgénico es el ovario. El aumento en la síntesis ovárica de andrógenos puede resultar de hiperinsulinismo exógeno por dosis más que fisiológicas de insulina. El hiperinsulinismo facilita la síntesis de andrógenos mediada por LH en el ovario o de forma directa estimula su síntesis y se ha descrito en diabetes mellitus tipo 2 y en otros estados de resistencia a la insulina^{19,24}.

Fisiopatología de la PCOS: El rol de la Insulinorresistencia y el Hiperinsulinismo

El exceso androgénico es el defecto central en PCOS

Como se ha mencionado anteriormente, las revisiones más recientes consideran al PCOS como una alteración que cursa con exceso de andrógenos o hiperandrogenismo. Una actividad anormal en la síntesis de esteroides ha sido observada en las gónadas de las pacientes con PCOS, resultando en niveles elevados de andrógenos en el ovario que, contribuyendo con el arresto en la maduración folicular, colaboran en el desarrollo de anovulación³⁰. Células de la teca ovárica obtenidas de mujeres con PCOS mantienen una actividad esteroidogénica aumentada in vitro comparada con pacientes control secretando grandes cantidades de andrógenos, aun luego de que estas células se propaguen en cultivos, descartando influencias externas. La secreción aumentada de andrógenos se acompaña de

actividad aumentada de las enzimas que se involucran en la síntesis de testosterona , como la 3 beta hidroxyesteroide deshidrogenasa, CYP17 y CYP11A^{34,55}.

Además, el hiperandrogenismo adrenal es común en pacientes con PCOS, ya que el tejido adrenal no se puede obtener para propósitos de investigación por el riesgo de serias complicaciones, la contribución de las adrenales al exceso de andrógenos en PCOS no se ha confirmado a un nivel molecular. Aun cuando el defecto primario en PCOS es una síntesis y secreción exagerada de andrógenos, la hiperinsulinemia, endógena o exógena es un factor desencadenante desde ya hace tiempo conocido^{23,49}.

Efectos de la insulina en la síntesis de esteroides.

Estudios in vitro han demostrado que la insulina actúa de forma sinérgica con la LH para estimular la síntesis de testosterona por las células de la teca ovárica. Este efecto de la insulina involucra la unión de insulina, IGF 1, y receptores híbridos en el ovario y también una regulación de receptores IGF tipo 1, reducción de proteínas fijadoras de IGF, y activación del sistema IGF¹⁸.

De esta forma la insulina puede actuar en conjunto con las gonadotrofinas en el ovario, estimulando la síntesis y secreción ovárica de andrógenos inducida por LH. Además, la hiperinsulinemia puede estimular el desarrollo de folículos antrales, incrementando la sensibilidad de las células de la granulosa a la FSH, incrementando el número y crecimiento de los quistes foliculares y el volumen ovárico en animales y humanos²⁹.

Hiperinsulinismo endógeno.

Ya que la insulina puede facilitar la síntesis de andrógenos en el ovario y adrenales, se puede esperar que cualquier situación clínica en la cual los niveles de insulina circulantes están elevados se asocie con un aumento en la prevalencia de hiperandrogenismo funcional, incluyendo PCOS. Muchos estudios han demostrado una correlación positiva entre niveles plasmáticos de insulina y andrógenos en ayunas, sugiriendo que la insulinoresistencia es común en pacientes con PCOS^{1,2,3}. Sin embargo el hallazgo de hiperinsulinemia en estas

pacientes elevó la pregunta de si el hiperandrogenismo lleva a insulinoresistencia e hiperinsulinemia, o si la hiperinsulinemia es responsable del hiperandrogenismo.

La evidencia clínica sugiere que los niveles altos de insulina causan hiperandrogenismo, y no viceversa, como se muestra por el descenso en los niveles de andrógenos séricos observados cuando las concentraciones circulantes de insulina se disminuyen con la administración de drogas que aumentan la sensibilidad a la insulina, drogas que inhiben la secreción de insulina como el diazóxido o análogos de somatostatina^{45,46}. Por el contrario, disminuir los niveles de andrógenos séricos con medidas extremas como ooforectomía bilateral o administración de agonistas GnRH no ha mostrado efectos significativos a corto plazo en los niveles de insulina circulante. Sin embargo, el exceso androgénico durante la vida fetal, infancia, y adolescencia pueden favorecer depósito de grasa visceral o abdominal que aumenta la incidencia de insulino resistencia e hiperinsulinemia⁵⁰. La facilidad de desarrollar resistencia a la insulina por exceso de andrógenos por medio de la inducción de la adiposidad abdominal cierra el círculo vicioso de la resistencia a la insulina, hiperinsulinismo, y el posible hiperandrogenismo en los pacientes con PCOS.

La importancia de la hiperinsulinemia en la patogénesis de PCOS se ilustra además con la incidencia de síndromes clínicos parecidos a PCOS en donde la insulinoresistencia se debe a mutaciones en el gen del receptor de insulina, por anticuerpos en contra del receptor de insulina, o en adolescentes con shunt porto sistémico. Además, PCOS se puede desarrollar en situaciones en las cuales la hiperinsulinemia endógena se desarrolla aun en ausencia de insulino resistencia, incluyendo a mujeres con insulinoma en las cuales PCOS se resuelve luego de la resección quirúrgica del tumor³⁸.

Hiperinsulinismo exógeno.

A pesar de que la administración aguda de insulina durante un clamp hiperinsulinémico euglicémico a una mujer sana no incrementa los niveles circulantes de andrógenos, es posible que la administración crónica de dosis suprafisiológicas de insulina estimulen la secreción de andrógenos y se excedan en mujeres con predisposición^{3,4}.

Actualmente, pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) son frecuentemente tratadas con terapia intensiva de insulina para un mejor control metabólico y así prevenir complicaciones a largo plazo. Esta práctica usualmente requiere la administración de dosis supra fisiológicas de insulina por una vía subcutánea no fisiológica. Esto facilita que la dosis de insulina subcutánea necesaria para obtener concentraciones portales de insulina suficientes para suprimir la generación de glucosa en el hígado también resulte en niveles supra fisiológicos de insulina en la circulación sistémica^{34,55}. Estos niveles altos de insulina pueden llevar de forma teórica a un incremento en la exposición del ovario a la insulina, facilitando potencialmente la síntesis de andrógenos por los ovarios. Asociado al hiperinsulinismo exógeno, la resistencia a la insulina también es posible en la DM1 debido a la disminución en la captación de glucosa por el músculo. La resistencia a la insulina que se observa en DM1 puede estar relacionada a la hiperglicemia, y esta se puede revertir con un mejor control metabólico^{4,6}. Este fenómeno llamado toxicidad a la glucosa, se da porque los niveles altos de glicemia llevan a una resistencia a la insulina en el músculo y tejido adiposo causando una no regulación del receptor transportador de glucosa 4, por lo cual se disminuye la captación de glucosa por las células diana. La resistencia a la insulina durante la adolescencia en mujeres con DM1 es resultado del aumento de tejido graso durante la pubertad y de la ausencia en la disminución del radio cintura-cadera que se observa en mujeres no diabéticas³⁷. Tanto el hiperinsulinismo exógeno como la resistencia a la insulina pueden colaborar en el desarrollo del exceso de andrógenos en pacientes con DM1 predispuestas y además contribuir a la explicación del incremento en la prevalencia de altos niveles de andrógenos en estas pacientes.

Hiperandrogenismo y PCOS en la mujer con DM1

Tradicionalmente, antes del advenimiento del tratamiento con insulina, las anormalidades reproductivas en mujeres con DM1, incluyendo el arresto del desarrollo puberal, oligoovulación e infertilidad, se explicaban por el mal control glicémico y salud en general. Sin embargo, luego de que el tratamiento con insulina estuviera disponible, se observó que los disturbios menstruales eran comunes en mujeres con DM1 independientemente de su buen o mal control metabólico y que los niveles altos de andrógenos que se encuentran en

algunas de estas pacientes pueden jugar un papel importante en estas alteraciones. Solo en los últimos años se tiene evidencia científica que apoye el rol del hiperandrogenismo en la alteraciones reproductivas de las mujeres con DM1^{23,55}.

El hiperandrogenismo ovárico es común en las adolescentes con DM1.

En 1997, Viridis et al^{33,34} reportaron que el hiperandrogenismo ovárico, definido por una respuesta exagerada de la 17 hidroxiprogesterona(17OHP) a una dosis única de análogos de GnRH, se evidenció en cuatro de nueve adolescentes con DM1 que reportaron oligomenorrea pero en ninguna de las siete pacientes con DM1 que tenían ciclos menstruales regulares. Cuando se consideraron como grupo, las pacientes con DM1 y oligomenorrea se presentaron con niveles elevados de 17OHP luego de estimulación con análogos de GnRH comparadas con lo observado en pacientes de la misma edad en un grupo control de 13 pacientes sanas no diabéticas. Una respuesta similar se confirmó recientemente en 56 adolescentes chilenas con DM1, estadio tanner 2-5, que se presentaron con altos valores de 17OHP al leuprolide durante toda la pubertad, cuando se compararon con un grupo control de 64 pacientes no diabéticas de igual edad, igual índice de masa corporal y el mismo estadio puberal.

PCOS y alteraciones hiperandrogénicas en DM1

Prevalencia. Codner et al^{7,9} determinaron en un reciente estudio que el hiperandrogenismo clínico se encuentra en aproximadamente un 40% de las mujeres diabéticas. El síntoma más frecuente de hiperandrogenismo es el hirsutismo, presente en hasta un 30% de las mujeres adultas con DM1. Esta prevalencia es mucho más alta que en poblaciones chilenas y españolas según Telles et al^{29,30}. Las frecuencias de otros signos clínicos de hiperandrogenismo como acné moderado o severo o alopecia, pueden estar discretamente elevadas, pero los estudios carecen de evidencia para demostrarlo. Sin embargo una tendencia hacia un aumento en la frecuencia del acné se observó en paciente con DM1 chilenas comparadas con controles no diabéticos. La oligomenorrea crónica se ha reportado en aproximadamente un 20% de las mujeres con DM1, una figura que es considerablemente más alta en comparación con el 8% de prevalencia observado en pacientes no diabéticas. En

acuerdo conceptual, Strotmeyer et al¹⁷ evaluaron la duración del ciclo menstrual usando un cuestionario y reportaron que el 22% de 143 mujeres con DM1 tenían periodos menstruales mayores a 31 días de duración, una frecuencia más alta de lo observado en las hermanas no diabéticas o en mujeres control sin consanguinidad. Las irregularidades menstruales en mujeres con DM1 son especialmente prevalentes en mujeres menores de 30 años y pueden aparecer en asociación con otras alteraciones reproductivas, incluyendo menopausia precoz, retraso en menarca, alto índice de abortos, y menor tasa de embarazos. La prevalencia de PCOS en mujeres con DM1 varía dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados y en la raza de la población estudiada. Utilizando los criterios de NICHD, se observó una prevalencia del 18.8% de PCOS en mujeres con DM1 de España, una figura que es mucho mayor que la prevalencia del 6.5% observado por Codner et al en la población Española en general^{31,40}. La prevalencia de PCOS en mujeres chilenas con DM1 fue de 12% utilizando los criterios de NICHD, pero esta cifra aumentó a 40.5% cuando se utilizaron los criterios de Rotterdam, ya que la combinación de hiperandrogenismo y morfología de ovario poliquístico es especialmente común en estas mujeres. Finalmente aplicando los criterios más recientes de la AES, la prevalencia de PCOS es de 31% en mujeres Chilenas con DM1^{7,8}.

Características clínicas y hormonales.

El hirsutismo parece ser menos severo en pacientes con DM1 comparado con mujeres no diabéticas que tiene hirsutismo. Roldan et al encontraron un score promedio de Ferriman-Gallway de 11 puntos en mujeres con DM1 hiperandrogénicas, comparado con un promedio de 15 puntos en mujeres hiperandrogénicas no diabéticas. De forma similar, las mujeres de las series chilenas reportadas con DM tipo tenían un puntaje promedio de 10 puntos⁵⁵. El hecho de que el hirsutismo usualmente es más leve en mujeres con DM1 puede explicar el por que este signo no se busca tanto al examen físico por médicos a cargo de mujeres diabéticas. Como ocurre en pacientes no diabéticas, la severidad del hirsutismo parece incrementar con la edad luego de la pubertad. El acné y la alopecia no son particularmente prevalentes es estas mujeres. Los patrones hormonales en pacientes con DM1 que se presentan con DM1 son diferentes a lo observado en mujeres hiperandrogénicas no diabéticas. En las mujeres con DM1 aunque los niveles de testosterona y androstenediona

están elevados, la SHBG circulante, gonadotropinas, estradiol, y la dehidroepiandrosterona sulfato(DHEAS) se encuentran en los rangos normales, y el exceso de andrógenos es predominantemente de origen ovárico dado que las respuestas de los precursores de andrógenos adrenales al cosyntropin son similares a los de las mujeres sanas⁵⁰. El origen ovárico del exceso de andrógenos en las pacientes con DM hiperandrogénicas se sustenta en la alta respuesta de la 17OHP a los análogos de GnRH en una proporción significativa de mujeres con DM1. El comportamiento particular de los niveles de SHBG en las pacientes con DM1 puede estar relacionado con el hecho de que las concentraciones de insulina en la vena porta son las reguladoras principales de SHBG, y en las mujeres con DM1, la hormona se administra de forma subcutánea a la circulación sistémica y pueden no alcanzar niveles portales altos de insulina aun cuando se administran dosis altas de insulina. Por el contrario las mujeres que cursan con resistencia a la insulina que tiene PCOS pero no padecen DM1 tienen altas concentraciones de insulina en la vena porta lo cual lleva a una disminución en la síntesis y secreción de SHBG. Los niveles normales de SHBG en pacientes con DM1 explican por qué el marcador más sensible de hiperandrogenismo en estas pacientes es el nivel de testosterona total y no la fracción libre como ocurre en paciente no diabéticas con PCOS. Las concentraciones normales de SHBG en la pacientes con DM1 contribuyen en parte, a tener síntomas más leves de hiperandrogenismo ya que la unión de los andrógenos a estos niveles normales de SHBG reducen su biodisponibilidad en tejidos diana^{51,52}.

Ovarios poliquísticos por ultrasonido en mujeres con DM1

Estudios recientes han reportado ovarios poliquísticos en hasta 80% de adolescentes con DM1³⁷. Sin embargo cuando se aplican criterios más estrictos como los de Rotterdam, aproximadamente el 50% de las mujeres con DM1, en comparación al 13% de pacientes control sin DM1 de la misma edad, asociaban ovarios poliquísticos con aumento del volumen ovárico y conteo folicular en comparación con un grupo control de mujeres sanas. Por lo tanto, los ovarios poliquísticos por ultrasonido parecen ser muy comunes en mujeres con DM1 y se acompañan de otros criterios de PCOS en la mayoría de los casos³⁷.

Factores predisponentes para PCOS en DM1.

La razón para sospechar la alta prevalencia de hiperandrogenismo ovárico y PCOS en mujeres con DM1 fue que el hiperinsulinismo sistémico exógeno puede ocurrir con dosis suprafisiológicas de insulina subcutánea. En consenso, la terapia intensiva con insulina, definido como la aplicación de tres o más dosis diarias de insulina está asociada a PCOS en estas mujeres. Codner et al⁷, recientemente reportaron que el 75% de las mujeres con DM1 con esquema intensivo de insulina tenían PCOS u ovarios poliquísticos asintomáticos por ultrasonido, comparadas con solo el 33% de los pacientes con una terapia de insulina más conservadora de solo dos aplicaciones de insulina diarias. Sin embargo en las series Chilena y Española no se observaron diferencias entre la dosis diaria de insulina recibida, la duración de la diabetes o el grado de control metabólico en mujeres DM1 no hiperandrogénicas y aquellas que presentaban PCOS o morfología ovárica aislada. Además no hubo diferencia entre los grupos en el grado de control metabólico estimado por hemoglobina glicosilada, sugiriendo que las alteraciones menstruales observadas en estos estudios eran relacionadas a hiperandrogenismo y no al pobre control metabólico. La pubertad es un periodo crítico para las mujeres con DM1 y también se involucra en la patogénesis del hiperandrogenismo. Escoba-Morreale et al³³ evaluaron los factores que podrían estar asociados al PCOS en mujeres con DM1 recibiendo esquema intensivo de insulina y encontraron que el único factor que podría estar asociado con el desarrollo de PCOS era el inicio de la diabetes antes de la menarca. En acuerdo, otros estudios han demostrado que el inicio de la diabetes antes de la menarca está relacionado con irregularidades menstruales en la edad adulta. Además, los niveles de esteroides sexuales o gonadotropinas en mujeres con DM tipo 1 no mostraron anormalidades significativas al inicio de la pubertad, pero luego que la misma se completó, algunas anormalidades como aumento en los niveles de testosterona total y libre, aumento en los ratios de LH/FSH, volúmenes ováricos altos, y anormalidades en la morfología ovárica pueden estar presentes^{34,35}. Es por eso que se plantea la hipótesis que el hiperinsulinismo exógeno al inicio de la función ovárica durante la pubertad reprograma la función ovárica hacia un aumento en la secreción de andrógenos, llevando a hiperandrogenismo y PCOS en etapas posteriores de la vida. Se debe resaltar que la resistencia a la insulina, aumento de peso, aumento en la grasa corporal, y anormalidades en el eje de hormona de crecimiento,

características de paciente con PCOS no diabéticas puede ocurrir durante la adolescencia y puede influenciar el desarrollo de hiperandrogenismo en algunas de ellas.

Consecuencias de PCOS en mujeres sanas con DM1 y estrategias para la detección y tratamiento de esta condición.

Las consecuencias de tener PCOS en una mujer con DM1 no se conocen en la actualidad, ya que no existen estudios que se dirijan a ese asunto. Sin embargo, no existe razón para sospechar que las consecuencias del PCOS sean diferentes de las esperadas en mujeres no diabéticas, y por lo tanto el PCOS puede poner en riesgo a las pacientes con DM1 de tener problemas en su calidad de vida, infertilidad, hiperplasia endometrial o carcinoma todo resultado de oligomenorrea, disfunción metabólica, hipertensión y enfermedad cardiovascular. Existen datos que sugieren que el exceso de andrógenos puede ocurrir en asociación con las complicaciones microvasculares renales de la diabetes¹¹. Aunque la presencia de hiperandrogenismo no se obtuvo, Amin et al, mostraron que las adolescentes que desarrollaron luego de un seguimiento de 9 años exhibieron valores mayores de testosterona libre que las que no presentaron esta alteración aún con la misma hemoglobina glicosilada. Resultados preliminares se reportaron por Rudberg y Persson²³, los cuales encontraron una relación entre una SHBG baja, aumento en el índice de andrógenos libres, y microalbuminuria en pacientes con DM1. Por lo tanto todo el esfuerzo se debe hacer para la detección y tratamiento temprano del exceso de andrógenos en estas mujeres. Debido a la alta prevalencia de PCOS en adolescentes y mujeres adultas con PCOS, esta alteración debe descartarse en todas ellas, por lo menos incluyendo en su evaluación usual una historia de sus ciclos menstruales, puntaje de hirsutismo, y un ultrasonido pélvico. En aquellas mujeres con signos y síntomas de hiperandrogenismo, un perfil de andrógenos que incluya testosterona total y una evaluación prospectiva de la ovulación son necesarias. Se debe considerar tratamiento en las mujeres con DM1 que se presentan con datos de hiperandrogenismo. Se debe resaltar que no existen estudios específicos dirigidos al tratamiento del hiperandrogenismo en pacientes diabéticas, no existe una razón para evitar el uso de estrategias terapéuticas que han demostrado tener éxito en pacientes no diabéticas con hiperandrogenismo. Si existieran, la presencia de malos hábitos de estilo de vida, sobrepeso,

obesidad, sedentarismo y el fumado deben ser abordados. La terapia farmacológica se debe ofrecer con el fin de mejorar los síntomas. Considerando que el hiperinsulinismo exógeno puede tener un rol importante en desencadenar el desarrollo de PCOS en las mujeres con DM1, el tratamiento con un sensibilizador de insulina como metformina o tiazolidinediona puede ser considerado. El uso de metformina en combinación con insulina permite una reducción significativa en la dosis de insulina mejorando de esta forma el control metabólico. Se debe tener en consideración los efectos secundarios de la metformina a pesar del bajo riesgo que tiene de producir acidosis láctica y la posibilidad del desarrollo de insuficiencia cardíaca combinando el uso de insulina con una tiazolidinediona⁴⁴.

La metformina es una droga promisoría en el manejo del hiperandrogenismo en pacientes con DM1 ya que ha demostrado sus efectos beneficiosos en dos de los mecanismos responsables del hiperandrogenismo en DM1 (hiperinsulinismo exógeno y resistencia a la insulina) y ha demostrado eficacia en el manejo del hiperandrogenismo en PCOS de las pacientes con DM1. Combinar el tratamiento con anticonceptivos orales, anti andrógenos y metformina ha demostrado ser beneficioso en el tratamiento de pacientes sin diabetes y un éxito similar se espera en pacientes con DM1 por resultados recientes de un estudio piloto de pequeña población de adolescentes con DM1 e hiperandrogenismo utilizando una combinación de metformina más flutamida. Sin embargo son necesarios estudios adicionales para comparar las diferentes opciones terapéuticas para PCOS e hiperandrogenismo, ya que las recomendaciones presentes no son validadas de forma científica en pacientes diabéticas^{9,11}.

MATERIALES Y METODOS

CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO

Tipos de Estudio: Observacional descriptivo de registros médicos.

Propósito del estudio: Determinar si la prevalencia de hiperandrogenismo clínico y bioquímico en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en control en el servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios varía según lo reportado en la literatura.

Población de estudio: Corresponde al total de pacientes femeninas pospuberales con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 obtenidas de la base de datos del servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios.

Objeto de Estudio: Pacientes femenina con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.

Comparaciones: en la totalidad de la muestra se intentara demostrar relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y la aparición de hiperandrogenismo, la relación entre la dosis total de insulina y hallazgos clínico y bioquímicos de aumento en las concentraciones de andrógenos, y comparar los hallazgos clínico característicos de hiperandrogenismo con la concentración plasmática de los mismos.

Objetivo general:

Determinar la prevalencia del hiperandrogenismo en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 controladas en el Hospital San Juan de Dios .

Objetivos Específicos:

- Analizar la relación que existe entre de la dosis total de insulina utilizada por la paciente con la aparición de hiperandrogenismo.
- Determinar la relación entre el tiempo evolución de la diabetes mellitus tipo 1 y la evidencia de hiperandrogenismo.

- Determinar si existe relación entre la aparición de hiperandrogenismo y un adecuado control de la enfermedad.
- Analizar la relación existente entre las concentraciones plasmáticas de andrógenos y la aparición de signos de hiperandrogenismo

Universo y muestra:

- Se analizaron un total de 50 pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 que se encuentran en control en el servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios.

Resultados:

- Analizar el impacto que puede tener las altas concentraciones de andrógenos en la evolución de la diabetes mellitus tipo 1 al igual que determinar la prevalencia de hiperandrogenismo en esta población.

Características de los elementos(variables):

- **Variables cualitativas:** Antecedentes ginecoobstétricos, menarca, pubarca, telarca, uso de anticonceptivos orales, hiperandrogenismo clínico (acné, hirsutismo definido como la presencia de 8 puntos o más según la clasificación de Ferriman Galleway, alopecia), tiempo de evolución de la enfermedad, edad de inicio de la enfermedad, lesión órgano blanco.
- **Variables cuantitativas:** Edad, peso, índice de masa corporal, microalbuminuria, hemoglobina glicosilada, DHEAS, DHEA, Androstenediona, Testosterona total y libre, Hormona Foliculoestimulante (FSH), Hormona Luteinizante (LH), estradiol.

Criterios de inclusión de los participantes:

1. Pacientes femeninas mayores de 15 años pospuberales con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1.
2. Etnia: sin restricción de etnia en el estudio según listado previamente citado
3. Pacientes que cumplan con un control estricto en la consulta externa de endocrinología.
4. Pacientes que cuente en su expediente con al menos una determinación de andrógenos.

Criterios de exclusión de los participantes:

1. Pacientes femeninas con el diagnóstico de diabetes tipo 2 o diabetes monogénicas.
2. Pacientes prepuberales.
3. Pacientes con poco apego al control en la consulta externa(ausencia a 2 o más citas al año).
4. Pacientes que no cuenten en su expediente con determinación de andrógenos suprarrenales.
5. Pacientes en menopausia.
6. Pacientes con insuficiencia renal crónica definida con un aclaramiento endógeno de creatinina inferior a 30cc/min.

Pacientes estudiados.

Se revisaron los expedientes de un total de 50 pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 las cuales tienen control estricto de su enfermedad con citas cada 6 meses o más frecuentes en la consulta externa y que además tuvieran una determinación de

andrógenos plasmáticos para poder analizar. Se excluyó una paciente por encontrarse en menopausia. El restante número de pacientes logró completar los criterios de inclusión.

Limitaciones del estudio.

La única limitación en el presente estudio se dio al revisar los expedientes clínicos ya que algunas variables a medir no se encontraban en el mismo, principalmente en aquellas pacientes con mayor tiempo de evolución de su enfermedad. Por lo tanto se localizó a dichas pacientes para actualizar y completar los datos faltantes en el instrumento de recolección que fue elaborado con dicho propósito.

Fundamento del tipo de estudio.

Se trata de un estudio observacional de tipo epidemiológico de revisión de expedientes implicando que el investigador únicamente se limitó a medir las variables anteriormente mencionadas en la presente investigación y no existió ningún tipo de intervención por parte del mismo.

El estudio observacional retrospectivo permitió de manera más ágil la recolección de los datos sin necesidad de cooperación por parte de los sujetos investigados.

Además esto facilitó el posterior análisis estadístico y estableció resultados que pueden ser generalizados a la población de diabéticas tipo 1 con el fin de aplicar los conocimientos obtenidos en la atención de dichas pacientes.

Fundamento del tipo de recolección de datos.

La información recolectada de cada uno de los expedientes médicos revisados durante la investigación fue recopilada digitalmente en una tabla de recolección de datos del programa Excel en el formato Windows. Los datos incluyeron las variables cuantitativas y cualitativas previamente definidas, con el propósito de poder analizar posteriormente las características epidemiológicas y clínicas de las pacientes diabéticas tipo uno con el fin de buscar datos clínicos y bioquímicos de hiperandrogenismo.

El almacenamiento de dicha información se realizó en la computadora personal del investigador principal, la cual a su vez fue protegida con una clave de acceso restringido. Los datos recolectados fueron solamente accedidos por el investigador y los tutores a cargo del estudio. Se garantiza que se mantuvieron todas las medidas necesarias para la confidencialidad de la información, incluyendo codificación de los datos para prevenir el acceso de los datos a personas ajenas al estudio.

El mecanismo que se utilizó para verificar que el desarrollo del estudio se realizó en apego estricto a lo establecido en el protocolo de investigación fue por medio de los informes de avance que se presentaron al CLOBI. Los mismos fueron presentados al final del período de recolección de datos y posteriormente un informe de avance para el análisis y resultados.

Además, se realizó una revisión semanal del informe del proyecto realizada por parte de los tutores del estudio con las correcciones correspondientes, previa reunión con el investigador.

El ente que estuvo autorizado para realizar monitoreos y auditorías durante la investigación fue el CLOBI del Hospital San Juan de Dios.

Durante la elaboración del estudio no se tuvo conocimiento de ningún tipo de protocolo paralelo a esta investigación.

Análisis de datos

Se llevó a cabo la determinación de frecuencias para las variables de tipo cualitativo, por medio de la prueba de chi cuadrado. El estudio estadístico de las variables cuantitativas se realizó por medio de la estimación de la prueba t de student.

Todos los análisis fueron realizados por medio del software estadístico SPSS, definiendo como estadísticamente significativo un punto crítico de 0.05 ($\alpha \leq 0.05$).

Reporte de Conflicto de Intereses

Esta investigación fue aprobada por la Dirección Médica del Hospital San Juan de Dios, tras el análisis del Comité Local de Bioética e Investigación (CLOBI), avalándolo desde el punto de vista ético y metodológico, recomendando la realización de dicha propuesta de investigación.

La propuesta de investigación elevada inicialmente al CLOBI del Hospital San Juan de Dios, se le asignó en número de protocolo CLOBI-HSJD-015-2015 y fue aprobado en la sesión N° 11-2015 CLOBI-HSJD con fecha del 10 de junio del 2015.

El autor declara que no posee algún conflicto de intereses.

RESULTADOS

Como se mencionó anteriormente se analizaron los datos de forma retrospectiva de 50 pacientes con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo uno en busca principalmente de la prevalencia de hiperandrogenismo tanto clínico como bioquímico. Es importante aclarar que la intención no es evidenciar si las pacientes cursan con síndrome de ovario poliquístico ya que no se les realizó un ultrasonido pélvico para ver la morfología ovárica. Es necesario que se defina hiperandrogenismo clínico como la presencia de hirsutismo(definido con un puntaje mayor de 8 en la clasificación de Ferriman-Gallway) ya que se sabe que es el marcador más sensible de hiperandrogenismo, la presencia de acné y alopecia. Se definirá hiperandrogenismo bioquímico de la siguiente forma: testosterona total mayor de 30ng/dl, testosterona libre mayor a 2.57pg/ml, D4 androstenediona mayor a 3.5ng/ml, y DHEA SO₄ mayor 430ug/dl.

Ubicación geográfica de las pacientes seleccionadas.

Una de las pacientes se excluyó ya que se encontraba en menopausia por lo tanto al análisis entraron un total de 49 pacientes, provenientes de distintos cantones del área de atracción del valle central, en donde se puede observar que un 12% de las pacientes son provenientes de la zona de Puriscal y Hatillo, un 10% provienen de la zona de Pavas y Hatillo y el restante porcentaje se distribuye de manera similar en otras zonas geográficas y la paciente excluida por menopausia era vecina de Santa Ana(ver tabla 2).

Características basales de las pacientes(Ver tabla 3).

Las pacientes incluidas en el protocolo se presentaron en un rango de edad entre los 18 y 42 años para una media de 25.22, con un peso promedio de 61.5 kilos y una talla que se ubicaba en el rango de 146 a 169 cm con una media de 159 cm. A la hora de medir índice de masa corporal se encontró un promedio de 23.75 kg/m² evidenciándose una paciente con IMC mayor a 30kg/m².

Tabla 2. Distribución geográfica de las pacientes analizadas.

Cantón	Frecuencia	Porcentaje
ACOSTA	4	8,0
ALAJUELITA	4	8,0
ASERRI	2	4,0
CIUDAD COLON	5	10,0
DEAMPARADOS	3	6,0
DESAMPARADOS	4	8,0
ESCAZU	4	8,0
HATILLO	6	12,0
PAVAS	5	10,0
PEREZ ZELEDON	3	6,0
PURISCAL	6	12,0
SAN JOSE	2	4,0
SAN SEBASTIAN	1	2,0
Total	49	100,0

Se observó un tiempo de evolución de la enfermedad en promedio 12 años y una edad al diagnóstico con una media de 13 años. En la parte de antecedentes ginecoobstétricos se observaron 10 embarazos y un aborto. La dosis de insulina total diaria promedio utilizada por las pacientes fue 40 unidades al día con hemoglobina glicosilada en promedio de 8.3% sin embargo como se detalla más adelante es en las pacientes con mal control metabólico en las que se quiere evidenciar si existe más presencia de concentraciones altas de andrógenos.

La gran mayoría de las pacientes iniciaron la pubertad a una edad promedio de 12 años y tuvieron su menarca y telarca a una edad promedio de 11 años. Las concentraciones de andrógenos variaron poco teniendo una concentración promedio de testosterona total de 32ng/dl, una androstenediona promedio de 2.57ng/ml y una media de DHEAS en 260ug/dl. Las características basales adicionales se enlistan en la tabla 3.

Tabla 3. Características basales de la población estudiada.

	N	Mínimo	Máximo	Media
EDAD(años)	49	15,00	42,00	25,2200
PESO(Kg)	49	44,80	88,00	61,4860
TALLA(metros)	49	146,00	169,00	159,7200
IMC(Kg/m ²)	49	18,43	33,33	23,7456
EVOLUCION DM(años)	49	2	22,00	12,0900
EDAD DIAGNOSTICO(años)	49	3,00	37,00	12,9800
GESTA	49	,00	5,00	,5800
PARA	49	,00	2,00	,4400
ABORTO	49	,00	4,00	,1000
CESAREA	49	,00	1,00	,0400
DOSIS DE INSULINA(unidades)	49	14,00	96,00	40,4600
HBA1C(%)	49	5,70	11,20	8,3860
FSH(mIU/ml)	49	2,67	7,56	6,9218
LH(mIU/ml)	49	6,89	14,77	11,7028
ESTRADIOL	49	61,00	199,00	146,2200
DHEAS(ug/dl)	49	90,00	390,00	260,9200
ANDROSTENEDIONA(ng/ml)	49	,40	4,20	2,5758
TESTOSTERONA LIBRE(pg/ml)	49	,12	2,20	1,2370
TESTOSTERONA TOTAL(ng/dl)	49	,00	65,70	32,9116

De las pacientes analizadas el 100% tienen un fondo de ojo con resultado reportado como normal, el 26% de las pacientes utilizaba anticonceptivos orales, y de todas las pacientes analizadas solo un 18% presentaba acné como síntoma de hiperandrogenismo. Se logró además evidenciar que solo tres de las pacientes analizadas presentaba un score de 8 puntos o más lo que contrasta con lo reportado en la literatura.

A la hora de analizar el efecto que pudiera el uso de anticonceptivos orales (ACO) sobre las variables medidas para determinar si alguna de las mismas tenía significancia estadística obtuvimos los siguientes resultados: de todas las pacientes analizadas 13(26%) utilizaban anticonceptivos orales versus 36 pacientes(74%) no los utilizan. Se observó que las pacientes

que tomaban ACO orales tenían una edad menor de diagnóstico($p=0.24$), un tiempo de evolución de la enfermedad mayor($p=0.50$), presentaban el mismo score de hirsutismo que las pacientes que no tomaban ACO($p=0.22$), la dosis de insulina utilizada fue la misma en promedio independientemente si tomaban ACO o no($p=0.65$), y como es de esperar las pacientes que toman ACO tienen menos concentración de DHEAS con una p estadísticamente significativa de 0.03(Ver tabla 4). Las concentraciones de testosterona total fueron menores en las mujeres con ACO sin embargo no tuvo diferencia estadísticamente significativa($p=0.138$); el mismo escenario se presentó para la androstenediona ya que las pacientes con ACO cursaron con menor concentración sin embargo no fue significativa desde el punto de vista estadístico($p=0.52$) La hemoglobina glicosilada mantuvo un comportamiento similar con el uso o no de ACO($p=0.22$).

Tabla 4. Uso de Anticonceptivos orales y su relación con el valor de andrógenos

Pacientes	Frecuencia	Porcentaje	Promedio de DHEAS	Promedio de Androstenediona	Promedio de Testosterona Total
Con ACO	13	26.5%	212	2.08	31.35
Sin ACO	36	73.46%	278	2.74	33.45

Valor de DHEAS en $\mu\text{g}/\text{dl}$, Androstenediona en ng/ml , y testosterona total ng/dl .

De la relación entre la aparición de acné y uso de ACO se logró determinar que 40 pacientes(82%) no tenían acné, y que de éstas un 73.2% no usaban ACO y un 26.8% si los utilizaban de manera regular. Por otro lado se encontraron 9 pacientes que si se presentaron con acné de las cuales solo un 2% utilizaba ACO y un 7% no lo utilizaba; en el presente estudio no se demostró una relación estadísticamente significativa entre el uso de ACO y menor incidencia de acné($p=0.571$) La prevalencia de acné fue de un 19.44% entre las usuarias que no utilizaban ACO y de un 12.67% entre las pacientes que utilizaban ACO.

Tabla 5. Relación entre el uso de anticonceptivos orales(ACO) y la aparición de acné

			ACO		Total
			Sin ACO	Con ACO	
ACNE	No	Pacientes	29	11	40
		% con ACNE	73,2%	26,8%	100,0%
	Si	Pacientes	7	2	9
		% sin ACNE	77,8%	22,2%	100,0%
Total		Count	36	13	49
		% Total	74,0%	26,0%	100,0%

De la relación entre el uso de metformina y ACO se pudo determinar que solo el 4.08% de la población estudiada utilizaba metformina de estas dos pacientes el 50% utilizaba ACO y el otro 50% no lo utilizaba. Por otro lado de las pacientes que no utilizaba metformina(47 pacientes), el 12% utilizaba ACO y el 36% no lo usaban con regularidad, para una relación no estadísticamente significativa($p=0.456$); cabe aclarar que la población que utilizaba metformina es muy pequeña dado que no es un medicamento que se utilice con regularidad en estas pacientes.

Se discutió anteriormente que el hirsutismo es el marcador clínico más sensible de hiperandrogenismo. En el presente estudio se evidenció que 46 pacientes(94%) no presentaban hirsutismo versus 3 pacientes(3%) que si lo evidenciaron. Como era de esperar las tres pacientes que presentaron hirsutismo tenían puntaje más alto en el score versus las que tenían menos de 8 esto no fue estadísticamente significativo($p=0.470$). En el momento de analizar la determinación de andrógenos y su relación con el score de hirsutismo se evidencia que de manera paradójica que las pacientes con hirsutismo tenían menor concentración de DHEAS($p=0.57$), mayor concentración de androstenediona($p=0.93$), y menor concentración de testosterona total($p=1.27$); la dosis total diaria de insulina fue mayor en un 13.6% en las tres pacientes con score de hirsutismo mayor a 8($p=0.6$) y el control metabólico medido por hemoglobina glicosilada fue parecido en ambos grupos($p=1.42$). El tiempo de evolución de la enfermedad fue menor en las pacientes con hirsutismo($p=0.72$), la edad al momento del diagnóstico fue mayor en pacientes con hirsutismo($p=0.45$), y el índice de masa corporal fue

discretamente mayor en pacientes con hirsutismo sin significancia estadística($p=0.33$); como se detalló en este estudio la evidencia de hirsutismo no influye de forma estadística en las variables analizadas.

Sobre la relación entre el hirsutismo y la aparición de acné se logró evidenciar que de los 41 pacientes que no presentaban acné solo el 7.3% presentaba hirsutismo mientras que el 92.7% no lo presentaba(Ver tabla 5). Por otro lado de los 9 pacientes que si presentaban acné el 100% no presentaba hirsutismo. Esto quiere decir que en el presente estudio el acné no tiene relación estadística con el hirsutismo($p=0.54$).

Tabla 5. Relación entre acné y evidencia de hirsutismo.

			Hirsutismo		Total
			No	si	
ACNE	NO	Pacientes	37	3	40
		% sin ACNE	92,7%	7,3%	100,0%
	SI	Pacientes	9	0	9
		% con ACNE	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Pacientes	46	3	49
		% Total	94,0%	6,0%	100,0%

En el presente estudio se analizó la relación entre el hirsutismo y el uso de metformina. De un total de 47 pacientes que no utilizaban metformina solo un 6.3% presentó hirsutismo mientras que el 93.8% no lo presentó. Por otro lado únicamente dos pacientes utilizaban metformina probablemente porque existía un fenómeno de resistencia a la insulina asociado, y de estos el 100% no presentó hirsutismo. Es necesario aclarar que la población que utilizó metformina es pequeña y esto puede influir en los resultados. Por lo tanto no existe relación estadística entre el uso de metformina y el hirsutismo($p=0.88$).

Se analizó la relación entre el uso de ACO y la aparición de hirsutismo con el fin de conocer si las pacientes que utilizan ACO tienen menor incidencia de hirsutismo. De las 37 pacientes que no utilizaban ACO solo un 5.4% presentaron hirsutismo mientras que el 94.6% no lo

evidenciaron. Por otro lado de las 13 pacientes que utilizaban ACO solo el 7.7%(una paciente) presentó hirsutismo y el 92.3% no lo presentó(Ver tabla 6). Esto quiere decir que en el presente estudio la aparición de hirsutismo no está determinada por la utilización o no de ACO, y que el uso de ACO no tiene relación con incidencia de hirsutismo, todo con poca significancia estadística($p=0.60$).

Otro de los determinantes clínicos que influyen el hiperandrogenismo es la regularidad o no de los ciclos menstruales. Por lo que se decidió determinar si existe alguna relación entre las características del ciclo en sí y tres factores importantes: uso de metformina, uso de anticonceptivos orales y la a aparición de acné.

Tabla 6. Relación entre el uso de ACO (anticonceptivos) orales e hirsutismo.

			Hirsutismo		Total
			No	si	
ACO	NO	Pacientes	34	2	36
		% con ACO	94,6%	5,4%	100,0%
	SI	Pacientes	12	1	13
		% con ACO	92,3%	7,7%	100,0%
Total		Pacientes	46	3	49
		% Total	94,0%	6,0%	100,0%

Se compararon las variables de acné y ciclos menstruales y se observó que de las nueve pacientes que tenían acné como es de esperar un 66.6% cursaban con ciclos regulares(Ver tabla 7), al igual que un 80.5% de las pacientes que no tenían acné. Por lo cual no se estableció que el acné fuera dependiente del uso de ACO, y que la dinámica menstrual cambiara con el uso de ACO de una manera significativa($p=0.50$)

Tabla 7. Relación entre los ciclos menstruales y la aparición de acné.

			IRREGULAR	REGULARES	Total
ACNE	NO	Pacientes	7	33	40
		% sin ACNE	17,1%	80,5%	100,0%
	SI	Pacientes	3	6	9
		% con ACNE	33,3%	66,7%	100,0%
Total		Pacientes	10	39	49
		% Total	20,0%	78,0%	100,0%

Solo dos pacientes utilizaban metformina y ambas tenían ciclos menstruales regulares que mejoraron luego de indicación. El 71% de las pacientes que no utilizan metformina tiene ciclo menstruales regulares mientras que el 20.8% irregular, se encontró un pacientes en menopausia. Por la poca población en tratamiento con metformina, ya que no es una terapia común en estas pacientes, la relación entre estas variables no es significativa($p=0.74$)

El uso de anticonceptivos orales produjo ciclos menstruales regulares en un 46.2% de las mujeres que los utilizaban, no así en un 53.8%(Ver tabla 8). De las pacientes que no utilizaban ACO un 33% no tenía problemas con su ciclo menstrual. Se pudo establecer una relación significativa entre estas dos variables sin embargo los ACO solo mejoraron el ciclo menstrual en algunas pacientes aunque no en el porcentaje esperado($p=0.02$).

Dado que la testosterona total, según literatura, es un marcador bioquímico de hiperandrogenismo se decidió analizar su relación con el uso de anticonceptivos orales, uso de metformina y evidencia de acné al examen físico. Se define testosterona total alta como aquel valor mayo a 30g/dl. Un total de 19(38%) pacientes presentaron un valor de testosterona alto.

Tabla 8. Relación entre la los anticonceptivos y los ciclos menstruales

			IRREGULAR	REGULARES	TOTAL
ACO	NO	Pacientes	3	33	36
		% sin ACO	8,1%	89,2%	100,0%
	SI	Pacientes	7	6	13
		% con ACO	53,8%	46,2%	100,0%
Total		Pacientes	10	39	49
		% con ACO	20,0%	78,0%	100,0%

Tabla 9. Relación entre el nivel de testosterona total y acné

			TESTOSTERONA		Total
			ALTO	NORMAL	
ACNE	NO	Pacientes	14	27	41
		% con ACNE	34,1%	65,9%	100,0%
	SI	Pacientes	5	4	9
		% con ACNE	55,6%	44,4%	100,0%
Total		Pacientes	19	31	49
		% con ACNE	38,0%	62,0%	100,0%

Como se puede observar en la tabla 9, de las pacientes que tenían acné, 5 presentaban un valor de testosterona alto para un 55.5%, las restantes 4 pacientes no lo presentaron. De las 41 pacientes que no tenían acné 65.9% presentaron un valor de testosterona total normal. Parece ser que la aparición de acné en estas pacientes no está determinado por el valor de testosterona ya que pacientes son acné presentaron un valor de laboratorio elevado($p=0.20$). El porcentaje de aparición de acné dentro del grupo de las pacientes con niveles altos de

testosterona fue de un 26.31% mientras que el acné fue evidentes en un 12.9% de las pacientes con niveles de testosterona normales.

Tabla 10. Relación entre el nivel de testosterona total y uso de anticonceptivos orales(ACO).

			TESTOSTERONA		Total
			ALTO	NORMAL	
ACO	NO	Pacientes	16	20	36
		% sin ACO	43,2%	56,8%	100,0%
	SI	Pacientes	3	10	13
		% con ACO	23,1%	76,9%	100,0%
Total		Pacientes	19	30	49
		% con ACO	38,0%	62,0%	100,0%

Como lo muestra la Tabla 10, de las 13 pacientes que utilizaban ACO, solo tres de ellas tenían un valor de testosterona elevado, mientras 10 no lo presentaron. Por otro lado de las 37 pacientes que no utilizaban ACO un 43.2% tiene valores altos de testosterona total. Esto quiere decir que se encuentra valores altos de laboratorio independientemente de si utiliza o no ACO($p=0.20$).

La tabla 11 compara el valor de testosterona total con todas las variables medidas para determinar si existe una relación significativa desde el punto de vista estadístico, cada una de las variables muestra su valor de p. Se podría que la pacientes con testosterona alto según este estudio: tienen un mayor IMC, tienen mayor tiempo de evolución de la enfermedad, menor edad de diagnóstico, similar score de hirsutismo que las pacientes con valores normales, de forma paradójica utilizan menos dosis de insulina total diaria, tienen mejor control metabólico determinado por HbA1c, cursan con mayor valor de DHEAS, y un valor más elevado de testosterona que al compararlas con los controles normales. La tabla 11 muestra que ninguna de las variables demostró significancia estadística.

Tabla 11. Relación entre el nivel de testosterona total y las variables medidas

	TESTOSTERONA	N	MEDIA	Valor de p
EDAD	ALTO	19	25,0526	0.231
	NORMAL	30	25,3226	
IMC	ALTO	19	24,0468	0.21
	NORMAL	30	23,5610	
EVOLUCION DE DM	ALTO	19	11,3158	0.072
	NORMAL	30	12,5645	
EDAD AL DIAGNOSTICO	ALTO	19	13,2105	0.922
	NORMAL	30	12,8387	
GESTA	ALTO	19	,4737	0.249
	NORMAL	30	,6452	
PARA	ALTO	19	,3684	0.320
	NORMAL	30	,4839	
ABORTO	ALTO	19	,0526	0.350
	NORMAL	30	,1290	
CESAREA	ALTO	19	,0526	0.487
	NORMAL	30	,0323	
PUNTAJE FERRIMAN GALLWEY	ALTO	19	6,1579	,27850
	NORMAL	30	6,3548	
DOSIS DE INSULINA	ALTO	19	37,2105	0.929
	NORMAL	30	42,4516	
HBA1C	ALTO	19	7,9000	0.282
	NORMAL	30	8,6839	
FSH	ALTO	19	5,3174	0.230
	NORMAL	30	7,9052	
LH	ALTO	19	11,3432	0.277
	NORMAL	30	11,9232	
ESTRADIOL	ALTO	19	140,7895	0.987
	NORMAL	30	149,5484	
DHEAS	ALTO	19	285,1579	0.048
	NORMAL	30	246,0645	
ANDROSTENEDIONA	ALTO	19	2,7079	0.135
	NORMAL	30	2,4948	
TESTOSTERONA LIBRE	ALTO	19	1,4968	0.20
	NORMAL	30	1,0777	
TESTOSTERONA TOTAL	ALTO	19	44,6437	0.77
	NORMAL	31	25,7210	

Se compararon los adolescentes definidos como aquellos menores de 18 años contra los adultos para poder observar alguna diferencia entre las variables medidas, evidenciándose un total de 6 adolescentes y 44 adultos. Se pudo observar como es de esperar tiene menos tiempo de evolución de su diabetes, ambos grupos tienen un puntaje de hirsutismo parecido. Los adolescentes tienen concentraciones mayores de testosterona total y de DHEAS. Ambos grupos tuvieron un control metabólico similar a la hora de evaluarlos, además se logró observar que ambos grupos utilizaban la misma cantidad de insulina. Ninguna de las comparaciones fue estadísticamente significativa($p=0.56$).

Tabla 12. Relación entre la aparición de acné y embarazo

			EMBARAZO		Total
			NO	SI	
ACNE	NO	Pacientes	23	17	40
		% sin ACNE	58,5%	41,5%	100,0%
	SI	Pacientes	5	4	9
		% con ACNE	55,6%	44,4%	100,0%
		Total	28	21	49
		% total	58,0%	42,0%	100,0%

Las pacientes que cursaban con acné no tuvieron mayor problema en quedar embarazadas ya que en este grupo un 44.4% logró un embarazo, y las pacientes sin acné también lograron tener un embarazo en 41.5%(Ver tabla 12). Es por esto que la incidencia de acné en estas pacientes no es un factor determinante para que alguna de las pacientes no pudiese concebir. De la misma forma se embarazan las que tienen o no acné($p=0.5$).

Las dos pacientes que utilizan metformina no han tenido embarazo aun por decisión propia, dicho medicamento se prescribió para mejorar la resistencia a la insulina, de igual manera el 43.8% de pacientes que no toma metformina logró embarazo($p=0.33$).

Tabla 13. Relación entre el uso de anticonceptivos orales(ACO) y embarazo

			EMBARAZO		Total
			NO	SI	
ACO	NO	Pacientes	21	15	36
		% sin ACO	59,5%	40,5%	100,0%
	SI	Pacientes	7	6	13
		% con ACO	53,8%	46,2%	100,0%
Total		Pacientes	28	21	49
		% Total	58,0%	42,0%	100,0%

En la relación de ACO y embarazo(Tabla 13), de las 13 pacientes que utilizan ACO un 46.2% lograron embarazo y un 53.8% no lo hicieron por decisión propia, aun así las pacientes que no los utilizaron en un porcentaje mayor no han deseado embarazo. Es importante aclarar que ninguna de las pacientes de este estudio ha manifestado dificultad para la concepción.

Tabla 14. Relación entre el hirsutismo y embarazo

			EMBARAZO		Total
			NO	SI	
Hirsutismo	NO	Pacientes	25	21	46
		% sin hirsutismo	55,3%	44,7%	100,0%
	SI	Pacientes	3	0	3
		% con hirsutismo	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Pacientes	28	21	49
		% total	58,0%	42%	100%

Las tres pacientes con hirsutismo(Tabla 14) no han tenido deseo de embarazo, y de igual forma las pacientes que no lo presentaron tampoco han deseado embarazo. Por lo que se

demuestra que el hirsutismo en este estudio no fue un factor determinante en la incidencia de embarazo($p=0.186$)

Tabla 15. Relación entre el nivel de testosterona total(testo total) y embarazo.

			EMBARAZO		Total
			NO	SI	
TESTO TOTAL	ALTO	Pacientes	11	8	19
		% con TESTOALTO	57,9%	42,1%	100,0%
	NORMAL	Pacientes	17	13	30
		% TESTO NORMAL	58,1%	41,9%	100,0%
Total		Pacientes	28	21	49
		% Total	58,0%	42,0%	100,0%

En la tabla 15 se observa que de las 19 pacientes con testosterona alta, 8 lograron tener embarazo para un 42.1%, sin embargo de las que tenían el valor de testosterona normal un 58.1% no lo han tenido. Es importante aclarar que las pacientes no han quedado embarazadas por decisión propia, por lo que no se podría relacionar un valor alto de testosterona con falla a la hora de fecundar($p=0.6$)

Tabla 16. Relación entre el uso de acné y el estado nutricional.

			CATEGORIA DE PESO			
			D	N	S	O
ACNE	NO	Pacientes	1	24	13	2
		% sin ACNE	2,4%	61,0%	31,7%	4,0%
	SI	Pacientes	0	4	5	0
		% con ACNE	0,0%	44,4%	55,6%	0,00%
Total		Pacientes	1	28	18	2
		% Total	2,0%	58,0%	36,0%	4,0%

D: desnutrición; N: normal; O: obesidad; S: sobrepeso

Se evaluó el estado nutricional medido por índice de masa corporal clasificando a las pacientes en cuatro grupos: desnutrición, normal, sobrepeso y obesidad. Se evidenció una paciente en desnutrición, 29 pacientes normales, 18 pacientes en sobrepeso y 2 en obesidad.

De las 13 pacientes que utilizan ACO solo una presentaba obesidad, 6 con sobrepeso y las 6 restantes normales, de la misma forma las que no utilizaron ACO 12 tenían sobrepeso (Tabla 17), por lo cual no se puede establecer una relación significativa entre estas dos variables ya que aunque las pacientes no utilicen ACO puede haber trastorno en el IMC ($p=0.59$).

Las tres pacientes con hirsutismo, dos tienen un IMC normal, y de las pacientes sin hirsutismo (tabla 18), dos de ellas eran obesas, así que el hirsutismo tampoco tiene relación sobre el comportamiento del IMC ($p=0.97$).

De las pacientes que se presentaron con acné, cinco presentaron sobrepeso y cuatro presentaron un IMC normal. Por otro lado de las pacientes que no se presentaron con acné al examen físico, el 61% tenía su IMC normal y dos pacientes presentaban obesidad, 13% tenían sobrepeso (Tabla 16).

Tabla 17. Relación entre el uso de anticonceptivos orales(ACO) y el estado nutricional.

			CATEGORIA DE PESO			
			D	N	S	O
ACO	NO	Pacientes	1	22	12	1
		% sin ACO	2,7%	62,2%	32,4%	2,7%
	SI	Pacientes	0	6	6	1
		% con ACO	0,0%	46,2%	46,2%	7,7%
Tota		Total	1	28	18	2
		% Total	2,0%	58,0%	36,0%	4,0%

D: desnutrición; N: normal; O: obesidad; S: sobrepeso

Tabla 18. Relación entre el hirsutismo y el estado nutricional.

			CATEGORIA DE PESO			
			D	N	S	O
Hirsutismo	NO	Pacientes	1	26	17	2
		% sin hirsutismo	2,1%	57,4%	36,2%	4,3%
	SI	Pacientes	0	2	1	0
		% con hirsutismo	0,0%	66,7%	33,3%	0%
Total		Pacientes	1	28	18	2
		% Total	2,0%	58,0%	36,0%	36,0%

D: desnutrición; N: normal; O: obesidad; S: sobrepeso

Tabla 19. Relación entre el nivel alto de testosterona y el estado nutricional.

			CATEGORIA DE PESO			
			D	N	S	O
TESTO TOTAL	ALTO	Pacientes	0	10	10	0
		% con TESTOALTO	0,0%	52,6%	47,4%	0%
	NORMAL	Pacientes	1	17	9	2
		% con TESTO NORMAL	3,2%	61,3%	29,0%	6,5%
Total		Pacientes	1	27	19	2
		% TOTAL	2,0%	58,0%	36,0%	4,0%

D: desnutrición; N: normal; O: obesidad; S: sobrepeso

Las diez pacientes con niveles de testosterona altos tenían un IMC en parámetros normales(Tabla 19), al igual que la gran mayoría de pacientes con el valor de laboratorio normal. Es por esto que en estas pacientes el peso no tiene relación con el valor alto de testosterona, y no necesariamente se relaciona con IMC elevados.

Tabla 20. Relación entre el embarazo y el estado nutricional.

			CATEGORIA DE PESO			
			D	N	S	O
EMBARAZO	NO	Pacientes	0	15	2	11
		% sin EMBARAZO	0,0%	55,2%	6,9%	37,9%
	SI	Pacientes	1	13	0	7
		% con EMBARAZO	4,8%	61,9%	0,0%	33,3%
Total		Pacientes	1	28	2	18
		% Total	2,0%	58,0%	4,0%	36,0%

D: desnutrición; N: normal; O: obesidad; S: sobrepeso

Un total de siete pacientes con sobrepeso lograron tener un embarazo para un 33.33%, y una paciente en desnutrición de igual manera lo obtuvo(Tabla 20). Como es de esperar las

pacientes con un IMC normal lograron más embarazos, sin embargo a la hora de realizar el análisis no tiene significancia estadística($p=0.392$)

Tabla 21. Relación entre el estado nutricional con promedio de hemoglobina glicosilada y antecedentes ginecoobstétricos

Índice de masa corporal	Cantidad de pacientes	HbA1c Promedio	Menarca Promedio	Telarca Promedio	Pubarca Promedio
Desnutrición	1	6.9	11	11	10
Normal	28	8.5	11.5	11.3	11.6
Sobrepeso	18	8.2	12.5	12	11
Obesidad	2	7.3	11.1	11.3	12

Llama la atención que las dos pacientes con obesidad cursaban con un mejor control metabólico en promedio, las edades de aparición de los antecedentes ginecoobstétricos en las tres poblaciones fueron reportados de forma similar(Tabla 21).

Tabla 22. Dosis de insulina por kilogramo de peso y su relación con el grupo etario.

Dosis de insulina por Kg de peso	Frecuencia	Adolescentes	Adultos
Mayor a 1 U/kg	5	0	5(11.4%)
0.5-1 U/kg	30	4(66.7%)	27(61.4%)
Menos 0.5 U/kg	14	2(33.3)	12(27.3%)

Dosis alta: más de 1 U/Kg/día; dosis intermedio 0.5-1 U/kg/día; dosis baja: menor a 0.5U/Kg/día.

Se evidenciaron un total de 5 pacientes con dosis altas de insulina, de ellos la totalidad eran adultos, la gran mayoría de pacientes utiliza dosis intermedias, y 14 pacientes utilizan dosis bajas de insulina, de ellos en su mayoría adultos(Tabla 22).

De los pacientes que utilizaban dosis de insulina mayores a 1 unidad por Kg de peso solo una pacientes presentaba valor de testosterona alta, y 11 pacientes a pesar de tener dosis intermedias presentaron valores altos de testosterona. Aun pacientes con dosis bajas de insulina presentaron valores alterados de testosterona(Tabla 23 y 24). Esto probablemente quiere decir que en este estudio la cantidad de insulina diaria no tiene relación con el nivel de testosterona($p=0.34$)

Tabla 23. Dosis de insulina por kilogramo de peso y su relación con embarazo.

Dosis de insulina por Kg de peso	Embarazo Si	Embarazo No
Mayor a 1 U/kg	1(4.8%)	4(13.8%)
0.5-1 U/kg	13(61.9)	17(62.1%)
Menos 0.5 U/kg	7(33.3%)	7(24.1%)

Tabla 24. Dosis de insulina por kilogramo de peso y su relación al nivel de testosterona total.

Dosis de insulina por Kg de peso	Testosterona Alta	Testosterona Normal
Mayor a 1 U/kg	1(5.3%)	4(12.9%)
0.5-1 U/kg	11(57.9%)	19(64.5%)
Menos 0.5 U/kg	7(36.8%)	7(22.6%)

Solo una paciente obesa utilizaba dosis altas de insulina(Tabla 25), la otra paciente en ese grupo utilizaba dosis bajas de insulina. Se evidenciaron que 3 pacientes con IMC normal utilizaban dosis altas, y que 5 pacientes con sobrepeso se controlan con dosis bajas de insulina. Por lo tanto se cree que la dosis de insulina no se relaciona al estado nutricional como tal sino más bien a los buenos estilos de vida.

Tabla 25. Dosis de insulina por kilogramo de peso y su relación al estado nutricional por índice de masa corporal.

Dosis de insulina por Kg de peso	Desnutrición	Normal	Sobrepeso	Obesidad
Mayor a 1 U/kg	0	3(10.3%)	1(5.6%)	1(50%)
0.5-1 U/kg	0	18(65.5%)	12(66.7%)	0
Menos 0.5 U/kg	1(100%)	7(24.1%)	5(27.8%)	1(50%)

Se separaron los pacientes según su control metabólico definiendo el mismo como bueno si la HbA1c se encuentra inferior a 7%, e inadecuado superior a esta cifra. Se observaron que los 6 adolescentes cursan con un mal control metabólico, mientras que 36 pacientes adultos no tiene un adecuado control de su enfermedad(Tabla 26).

Tabla 26. Control metabólico con frecuencia de aparición y grupo etario.

Control metabólico	Frecuencia	Adolescentes	Adultos
Bueno	8	0	8
Inadecuado	41	6	35

Tabla 27. Relación entre el control metabólico y las variables medidas

	CONTROL METABOLICO	N	Media	Valor de p
EDAD	BUENO	8	24,8750	0.86
	INADECUADO	41	25,2857	
IMC	BUENO	8	21,4938	0.28
	INADECUADO	41	24,1745	
EVOLUCCION DM	BUENO	8	13,5000	0.58
	INADECUADO	41	11,8214	
DIAGNOSTICO	BUENO	8	11,3750	0.9
	INADECUADO	41	13,2857	
GESTA	BUENO	8	,5000	0.36
	INADECUADO	41	,5952	
PARA	BUENO	8	,2500	0.068
	INADECUADO	41	,4762	
ABORTO	BUENO	8	,1250	0.024
	INADECUADO	41	,0952	
CESAREA	BUENO	8	,1250	0.011
	INADECUADO	41	,0238	
PUNTAJE	BUENO	8	6,2500	0.70
	INADECUADO	41	6,2857	
DOSIS INSULINA	BUENO	8	29,7500	0.53
	INADECUADO	41	42,5000	
HBA1C	BUENO	8	6,6125	0.005
	INADECUADO	41	8,7238	
FSH	BUENO	8	5,0400	0.49
	INADECUADO	41	7,2802	
LH	BUENO	8	11,8725	0.46
	INADECUADO	41	11,6705	
ESTRADIOL	BUENO	8	150,5000	0.11
	INADECUADO	41	145,4048	
DHEAS	BUENO	8	265,3750	0.037
	INADECUADO	41	260,0714	
	BUENO	8	2,5188	0.12

ANDROSTENEDION A	INADECUADO	41	2,5867	
TESTO LIBRE	BUENO	8	1,1938	0.298
	INADECUADO	41	1,2452	
TESTO T	BUENO	8	38,3825	0.68
	INADECUADO	41	31,8695	

En la tabla 27, se compara el control metabólico con todas las variables medidas en el estudio. Se observó que los pacientes con buen control metabólico tienen un IMC menor, un tiempo de evolución de su diabetes mayor, una edad al momento del diagnóstico menor, un score de hirsutismo igual que pacientes con control inadecuado, usan una menor dosis de insulina, tienen un mejor control metabólico, tienen mayor nivel de testosterona total al igual que mayor nivel de DHEAS, hubo más embarazos en las pacientes con mejor control y el valor de androstenediona fue similar independientemente del control metabólico. Cada variable se puede observar con su significancia estadística.

Se identificaron 5 pacientes con nefropatía definida como un valor de albumina en muestra al azar de orina mayor de 30. A la hora de analizar estas cinco pacientes y relacionarlas con las variables estudiadas, se observa que tienen menor valor de testosterona total, mayor valor de androstenediona, mayor valor de DHEAS, utilizan mayores dosis de insulina, no tenían hirsutismo, tuvieron un IMC menor que los controles sanos, contrario al o que se piensa tiene un menor tiempo de evolución de su enfermedad, y se diagnosticaron a mayor edad. La población de pacientes con nefropatía es pequeña por esta razón las relaciones con las variables no tuvieron significancia estadística.

La literatura ha relacionado que el uso de dosis suprafisiológicas para lograr obtener un control óptimo de la diabetes mellitus con la aparición de hiperandrogenismo. Sin embargo de las tres pacientes que se manifestaron con hirsutismo, las tres utilizaban dosis de 0.5U/kg, y con esas dosis lograban una HbA1c promedio de 7.8%. De las cinco pacientes que utilizaban dosis totales diarias mayores de 1U/Kg, cuatro mostraron el valor de testosterona total normal mientras que solo una lo presentó alterado.

DISCUSION DE RESULTADOS

En nuestro estudio se pretende evidenciar pacientes con coexistencia de hiperandrogenismo clínico y bioquímico en pacientes femenina con diabetes mellitus tipo 1. Se analizaron un total de 49 pacientes las cuales se encuentran bajo un control estricto de su enfermedad en la consulta externa del hospital San Juan de Dios. Estas pacientes eran en su mayoría de la zona sur de la provincia de San José.

De las pacientes analizadas no se logró encontrar ninguna que tuviera hiperandrogenismo tanto bioquímico como clínico, por lo tanto se procedió a comparar cuáles pacientes presentaban manifestaciones clínicas de hiperandrogenismo y de éstas ver si alguna cursaba con valores altos de andrógenos y viceversa, es decir toda aquella paciente en la que se lograra observar niveles altos principalmente de DHEAS y testosterona total cuales cursaban con alguna de la características típicas descritas por la literatura de hiperandrogenismo (acné, oligomenorrea e hirsutismo). Esto contrasta con las dos revisiones más grandes en la literatura sobre hiperinsulinismo reportadas por Codner y Escobar en donde se evidenció que un 72% de las pacientes estudiadas presentaban hiperandrogenismo tanto clínico como bioquímico.

La literatura revisada reporta al hirsutismo como el signo clínico que tiene más alta sensibilidad para sospechar hiperandrogenismo, las series más grandes reportan que en una población de 120 de pacientes diabéticas tipo 1⁵⁶, el 82,%% presentaban hirsutismo y determinaron que dicho signo tiene una sensibilidad de 93% para predecir hiperandrogenismo bioquímico. En nuestro estudio un porcentaje muy bajo presentaban hirsutismo, y las pacientes que lo presentaron no asociaron niveles altos de andrógenos.

El uso de anticonceptivos orales no tuvo ningún beneficio en alguna de las variables estudiadas ya que las pacientes que los utilizaron (26%) algunas persistían con ciclos menstruales irregulares e hirsutismo y además el hecho de estar tomándolos no tuvo efecto en el valor de testosterona total. Las pacientes que no toman anticonceptivos orales de igual forma evidenciaron acné al examen físico. Una de las limitantes de nuestro estudio fue la

poca población encontrada con hirsutismo ya que el mismo es el factor clínico más sensible de hipernadrogenismo, y solo se encontraron tres pacientes, todas presentaron acné sin embargo las que no tenían hirsutismo también evidenciaron cierto grado acné, tuvieron ciclos menstruales irregulares y valores de testosterona total altos. Este dato concuerda, a pesar de la poca cantidad de pacientes, con dos revisiones en la literatura^{4,23}, en donde se indican que en dos grupos de diabéticas tipo 1 (45 y 36 pacientes respectivamente) el uso de anticonceptivos orales disminuyó solo en un 3% el valor de andrógenos y no fue estadísticamente significativo.

Strotmeyer⁴¹ en una revisión de 68 pacientes con diabetes tipo 1 trató de relacionar la aparición de acné con niveles altos de andrógenos, sin embargo solo dos de las pacientes con acné al examen físico demostraron hiperandrogenismo bioquímico, esta situación se presentó en nuestro estudio en el cual no se logró obtener una relación estadísticamente significativa para relacionar el acné con niveles altos de andrógenos.

De la misma forma que Gambineri et al¹⁵ en 65 pacientes diabéticas tipo 1 con hiperandrogenismo logró observar que solo el 9% se relacionó a una dificultad para lograr un embarazo sin lograr significancia estadística, en nuestro el valor de testosterona total no logró relacionarse con significancia estadística con las variables medidas en el estudio, las pacientes que lograron tener un embarazo lo lograron teniendo valores altos de testosterona (8%) y DHEAS, es importante aclarar que las pacientes que no han tenido embarazos no refirieron dificultad en su fertilidad, simplemente no tienen el deseo de hacerlo aún.

A pesar de la baja cifra de adolescentes en el estudio, las 26 adolescentes con HbA1c mayor a 7% que fueron evaluadas por Danielson et al⁴³ tuvieron un patrón de presentación similar que en nuestro estudio: el 90% de las pacientes utilizaban dosis intermedia de insulina para su control, ninguna presentó hirsutismo, sus ciclos menstruales eran regulares y sus niveles de andrógenos fueron similares a un grupo control sano, comportamiento muy parecido a nuestro grupo de pacientes.

Al igual que en nuestro estudio Nestler²³ et al evidenciaron que el índice de masa corporal no influye ni en la aparición de estigmas clínicos ni bioquímicos de hiperandrogenismo al igual que no se logró evidenciar que el adecuado o inadecuado control metabólico tuviera relación con el estado nutricional de las pacientes. Este comportamiento fue similar en nuestras pacientes. Una paciente en desnutrición asociaba buen control metabólico y la mayoría de pacientes con mal control metabólico tenían la HbA1c mayor a 8%, llama la atención que las dos pacientes con obesidad tenían una HbA1c en promedio de 7.2%. Los antecedentes ginecoobstétricos de las pacientes (telarca, menarca, pubarca) no fueron diferentes según el estado nutricional de las pacientes. Las pacientes se embarazaron independientemente de su índice de masa corporal, y el nivel de testosterona no fue un factor determinante para que una paciente pudiera o no quedar embarazada. De los tres casos de hirsutismo dos pacientes se encontraban con IMC normal y una en sobrepeso, así que en ese caso el estado nutricional no definió la aparición de hirsutismo.

El valor de testosterona total no tuvo relación con la dosis total diaria de insulina que utilizaban los pacientes, ya que la mayoría (57.9%) de los pacientes con el nivel alto de testosterona usaban dosis intermedias de insulina y solo 7 pacientes utilizaban menos de 0.5U/kg de peso. Este dato contrasta completamente con lo descrito en la literatura, en las series más grandes de hiperandrogenismo en diabetes tipo 1^{35,36,57}, han llegado a la conclusión que uno de los puntos desencadenantes en la fisiopatología del hiperandrogenismo en la diabetes tipo 1 es el aumento en la incidencia de administración de dosis suprafisiológicas de insulina con el fin de prevenir complicaciones crónicas, y en todas las poblaciones estudiadas por estos autores más del 60% de las pacientes con hiperandrogenismo utilizaban dosis mayores de 1U/Kg/día. En nuestro estudio no sucedió.

En el grupo de pacientes con testosterona total normal hubo una igual proporción de pacientes que utilizaban dosis bajas de insulina, porcentaje que fue exactamente igual en ambos grupos, por otro lado se evidenció un mayor porcentaje de pacientes con testosterona normal (12.9%) utilizaban altas dosis de insulina versus un porcentaje menor de pacientes (5.3%) que a pesar de tener el valor alto de testosterona total utilizaron dosis altas de insulina. Por lo tanto la

relación entre el nivel de andrógenos y la dosis total diaria de insulina no fue estadísticamente significativa.

Codner et al⁵⁶ revisaron el control metabólico de sus pacientes diabéticas tipo 1 que cursaron con hiperandrogenismo o síndrome de ovario poliquístico, de las 120 pacientes estudiadas el 39,5% cursa con HbA1c mayor a 7%, mientras que en nuestro estudio, el porcentaje de las pacientes con mal control metabólico fue de un 42%. Como se puede observar en nuestro análisis el mal control fue mayor que lo reportado en la literatura sin embargo la población fue un 50% menor. A su vez Codner et al establecieron que el mal control metabólico no tiene relación estadísticamente significativa con el valor de andrógenos, situación que se presentó de forma similar en nuestro estudio.

Nestler y Cara en sus respectivas revisiones^{23,25} lograron identificar 15 y 26 pacientes diabéticas tipo 1 con hiperandrogenismo bioquímico que asociaban proteinuria; estas pacientes no tenían ningún hallazgo al examen físico de exceso de andrógenos, utilizaban dosis bajas de insulina y tenían una evolución de más de 12 años de su diabetes. Un aspecto contrastó con nuestro estudio: las pacientes tenían menor evolución de su diabetes y lo que si fue similar al estudio mencionado anteriormente es que ninguna de estas pacientes presentó hiperandrogenismo bioquímico, y además también utilizaban dosis intermedias de insulina para su control. La diferencia con el presente estudio es que la cantidad de pacientes es muy poca y no logró establecer una relación estadísticamente significativa.

La prevalencia de hiperandrogenismo bioquímico definido como un valor de testosterona total superior a 30ug/dl en esta población de 50 pacientes fue de 38%. La prevalencia de hiperandrogenismo clínico por cada uno de sus componentes clínicos fue la siguiente: para el hirsutismo fue de 6%, para el acné fue de 18% y para la oligomenorres fue de un 42%. En la serie más grande revisada Codner y Escobar⁵⁶ reportan en poblaciones mayores que la nuestra(120 pacientes) una prevalencia de hiperandrogenismo bioquímico de un 54%, un 20% de prevalencia para el hirsutismo y un 20% para las anormalidades menstruales.

Una de las limitantes del estudio es no poder demostrar si la administración de la metformina mejoró en estas pacientes el estado de hiperandrogenismo debido probablemente a la poca cantidad de pacientes que utilizaban metformina. A las dos pacientes a las que se les prescribió la metformina fue por datos clínicos de insulinoresistencia mediada principalmente por acantosis nigricans e hipertrigliceridemia. Las dos pacientes que utilizaron metformina tenían ciclos menstruales regulares, no asociaron acné, ninguna de las dos demostró tener hirsutismo y en ambas los niveles de testosterona total y DHEAS se encontraron dentro de los valores normales. Esto va a ser necesario determinarlo posteriormente ya que en una serie reportada por Ibañez en el 2004⁵⁰ sobre el uso de metformina en 48 diabéticas tipo 1, se evidenció que la metformina redujo datos clínicos de hiperandrogenismo en un 32% de las pacientes estudiadas.

CONCLUSIONES

Conclusión 1

La prevalencia de hiperandrogenismo clínico y bioquímico en las pacientes analizadas en este estudio fue baja en comparación con lo reportado en la literatura.

Conclusión 2.

No se logró establecer ninguna relación estadísticamente significativa entre las dosis de insulina diarias utilizadas por las pacientes y el nivel de andrógeno en sangre.

Conclusión 3.

El buen control metabólico de las pacientes que lo presentaron no tuvo relación con un nivel alto de andrógenos ni aparición clínica de hiperandrogenismo.

Conclusión 4.

Los embarazos obtenidos en estas pacientes no fueron determinados por la concentración sanguínea de andrógenos ni por las manifestaciones clínicas del mismo.

Conclusión 5.

No existe relación entre los niveles altos de testosterona y la aparición de síntomas clínicos de hiperandrogenismo.

Conclusión 6.

En el presente estudio no existió relación entre la aparición de nefropatía presente en cinco pacientes estudiadas y la aparición de hiperandrogenismo.

Conclusión 7.

El uso de anticonceptivos en las trece pacientes que lo utilizaron logró disminuir los niveles de testosterona total sin obtener un significado estadístico evidente.

Conclusión 8.

En las 19 pacientes con niveles altos de testosterona total, al comparar las variables estudiadas con el grupo control normal, no existió ninguna relación estadísticamente significativa.

Conclusión 9.

Pocas pacientes en el estudio utilizaron metformina por lo que no se puede concluir de forma contundente que este medicamento tenga algún impacto en la reducción de los niveles de andrógenos o en la mejoría de las características clínicas del hiperandrogenismo.

Conclusión 10.

No existe relación estadísticamente significativa entre la posibilidad de embarazo en estas pacientes y la aparición de hirsutismo.

Conclusión 11.

En las pacientes estudiadas no se evidenció relación entre la aparición de acné o trastorno menstruales y niveles altos de andrógenos.

Conclusión 12.

El estado nutricional de las pacientes no fue un factor determinante para que las pacientes desarrollaran hirsutismo.

Conclusión 13.

El estado nutricional no fue un factor que determinara la dosis total de insulina que utilizaban las pacientes.

Conclusión 14.

Como lo reportado en la literatura, todas las adolescentes presentaron un control metabólico inadecuado pero sin tener relación con niveles altos de andrógenos.

RECOMENDACIONES

Recomendación 1.

Realizar un tamizaje de rutina en busca de signos clínicos de hiperandrogenismo clínico específicamente buscando datos con mayor sensibilidad como el hirsutismo, acné, trastornos menstruales, y datos de insulino resistencia como acantosis nigricans.

Recomendación 2.

A pesar que en este estudio no se vio afectado el deseo de embarazo por el nivel de andrógenos, es necesario siempre tener en cuenta el deseo de fertilidad de éstas pacientes

Recomendación 3.

Tamizar por hiperandrogenismo bioquímico(sino lo presentan de forma clínica) a las pacientes que asocian mal control metabólico y que utilizan dosis altas de insulina por kilogramo de peso.

Recomendación 4.

En caso de presentar hiperandrogenismo bioquímico y clínico se podría iniciar en estas pacientes el uso de anticonceptivos orales y plantear la posibilidad del uso de metformina.

Recomendación 5.

Considerar en toda paciente con diabetes mellitus tipo 1 la posibilidad de encontrar síndrome de ovario poliquístico y las repercusiones que el síndrome puede tener en el deseo de fertilidad de estas pacientes.

Recomendación 6.

La medición de las concentraciones de andrógenos en sangre no debe de hacerse de forma rutinaria en todas las pacientes con diabetes tipo 1 solo en aquellas en las que se evidencien manifestaciones clínicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Zawadski J, Dunaif A 1992 Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, eds. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell Scientific; 377–384
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19–25
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF 2006 Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 91:4237–4245
4. Azziz R 2006 Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab* 91:781–785
5. Franks S 2006 Controversy in clinical endocrinology: diagnosis of polycystic ovarian syndrome: in defense of the Rotterdam criteria. *J Clin Endocrinol Metab* 91:786–789
6. Franks S, Mason H, Willis D 2000 Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 163:49–52
7. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL 2005 The molecular genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 26:251–282
8. Dunaif A 1997 Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774–800
9. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z, Giudice LC 1999 The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr Rev* 20:535–582

10. Poretsky L, Clemons J, Bogovich K 1992 Hyperinsulinemia and human chorionic gonadotropin synergistically promote the growth of ovarian follicular cysts in rats. *Metabolism* 41:903–910
11. DeClue TJ, Shah SC, Marchese M, Malone JI 1991 Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyperandrogenism in a young type B insulin-resistant female. *J Clin Endocrinol Metab* 72:1308–1311
12. Fulghesu AM, Villa P, Pavone V, Guido M, Apa R, Caruso A, Lanzone A, Rossodivita A, Mancuso S 1997 The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 82:644–648
13. De Leo V, la Marca A, Petraglia F 2003 Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 24:633–667
14. Nestler JE, Barlascini CO, Matt DW, Steingold KA, Plymate SR, Clore JN, Blackward WG 1989 Suppression of serum insulin levels by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 68:1027–1032
15. Gambineri A, Patton L, De Iasio R, Cantelli B, Cognini GE, Filicori M, Barreca A, Diamanti-Kandarakis E, Pagotto U, Pasquali R 2005 Efficacy of octreotide-LAR in dieting women with abdominal obesity and polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3854–3862
16. Nagamani M, Van Dinh T, Kelder ME 1986 Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 154:384–389
17. Dunaif A, Green G, Futterweit W, Dobrjansky A 1990 Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 70:699–704
18. Xita N, Tsatsoulis A 2006 Fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1660–1666

19. Musso C, Cochran E, Moran SA, Skarulis MC, Oral EA, Taylor S, Gorden P 2004 Clinical course of genetic diseases of the insulin receptor (type A and Rabson-Mendenhall syndromes): a 30-year prospective. *Medicine* 83:209–222
20. Taylor SI, Dons RF, Hernandez E, Roth J, Gorden P 1982 Insulin resistance associated with androgen excess in women with autoantibodies to the insulin receptor. *Ann Intern Med* 97:851–855
21. Satoh M, Yokoya S, Hachiya Y, Hachiya M, Fujisawa T, Hoshino K, Saji T 2001 Two hyperandrogenic adolescent girls with congenital portosystemic shunt. *Eur J Pediatr* 160:307–311
22. Murray RD, Davison RM, Russell RC, Conway GS 2000 Clinical presentation of PCOS following development of an insulinoma: case report. *Hum Reprod* 15:86–88
23. Nestler JE, Clore JN, Strauss 3rd JF, Blackard WG 1987 The effects of hyperinsulinemia on serum testosterone, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, and cortisol levels in normal women and in a woman with hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans. *J Clin Endocrinol Metab* 64:180–184
24. Halldin MU, Hagenas L, Tuvemo T, Gustafsson J 2000 Profound changes in the GH-IGF-I system in adolescent girls with IDDM: can IGFBP1 be used to reflect overall glucose regulation? *Pediatr Diabetes* 1:121–130
25. Cara JF, Rosenfield RL 1988 Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells. *Endocrinology* 123:733–739
26. Yki-Jarvinen H, Koivisto VA 1986 Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med* 315:224–230
27. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA 1990 Glucose toxicity. *Diabetes Care* 13:610–630
28. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB 2001 Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1188–1193

29. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, Avila A, Ugarte F, Torrealba I, Perez V, Panteon E, Cassorla F 2004 Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 5:182–189
30. Bergquist N 1954 The gonadal function in female diabetics. *Acta Endocrin Suppl (Copenhagen)* 19:3–20
31. Djursing H, Hagen C, Nyboe Andersen A, Svenstrup B, Bennett P, Molsted Pedersen L 1985 Serum sex hormone concentrations in insulin dependent diabetic women with and without amenorrhoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* 23: 147–154
32. Djursing H, Nyholm HC, Hagen C, Carstensen L, Pedersen LM 1982 Clinical and hormonal characteristics in women with anovulation and insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 143:876–882
33. Virdis R, Zampolli M, Street ME, Vanelli M, Potau N, Terzi C, Ghizzoni L, Ibanez L 1997 Ovarian 17-hydroxyprogesterone responses to GnRH analog testing in oligomenorrheic insulin-dependent diabetic adolescents. *Eur J Endocrinol* 136:624–629
34. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z 1992 Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl J Med* 327:157–162
35. Codner E, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Sovino H, Ugarte F, Avila A, Iniguez G, Cassorla F 2005 Ovarian function during puberty in girls with type 1 diabetes mellitus: response to leuprolide. *J Clin Endocrinol Metab* 90:3939–3945
36. Escobar-Morreale HF, Roldan B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, Garcia-Robles R 2000 High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4182–4187
37. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, Iniguez G, Cassorla F 2006 Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovaria morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2250–2256

38. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF 2000 A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2434–2438
39. Tellez R, Frenkel J 1995 Clinical evaluation of body hair in healthy women. *Rev Med Chil* 123:1349–1354
40. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, Foster MB 2000 Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med* 45:1–5
41. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley Jr TP, Berga SL, Dorman JS 2003 Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care* 26:1016–1021
42. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI 2006 Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2100–2104
43. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ 2005 The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6466–6471
44. Kjaer K, Hagen C, Sando SH, Eshoj O 1992 Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab* 75:524–529
45. Roldan B, Escobar-Morreale HF, Barrio R, de La Calle H, Alonso M, GarciaRobles R, Sancho J 2001 Identification of the source of androgen excess in hyperandrogenic type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 24:1297–1299
46. Yki-Jarvinen H, Makimattila S, Utriainen T, Rutanen EM 1995 Portal insulin concentrations rather than insulin sensitivity regulate serum sex hormonebinding globulin and insulin-like growth factor binding protein 1 in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 80:3227–3232
47. Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DR, Taylor AM, Holly JM, Jones J, Dunger DB 1994 Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabet Med* 11:465–470

48. Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z 1995 Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud* 40:269–273
49. Meyer K, Deutscher J, Anil M, Berthold A, Bartsch M, Kiess W 2000 Serum androgen levels in adolescents with type 1 diabetes: relationship to pubertal stage and metabolic control. *J Endocrinol Invest* 23:362–368
50. Ibanez L, de Zegher F 2004 Ethinylestradiol-drospirenone, flutamide-metformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1592–1597
51. Garcia-Rudaz MC, Ropelato MG, Escobar ME, Veldhuis JD, Barontini M 2002 Amplified and orderly growth hormone secretion characterizes lean adolescents with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 147:207–216
52. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV 1986 Impaired insulin action in puberty. A contributing factor to poor glycemic control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 315:215–219
53. Amin R, Schultz C, Ong K, Frystyk J, Dalton RN, Perry L, Orskov H, Dunger DB 2003 Low IGF-I and elevated testosterone during puberty in subjects with type 1 diabetes developing microalbuminuria in comparison to normoalbuminuric control subjects: the Oxford Regional Prospective Study. *Diabetes Care* 26:1456–1461
54. Edge JA, Dunger DB, Matthews DR, Gilbert JP, Smith CP 1990 Increased overnight growth hormone concentrations in diabetic compared with normal adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 71:1356–1362
55. Berek A, Lang CH, Wilson TA 1999 Alterations in the growth hormone/insulin-like growth factor axis in insulin dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 31:172–181
56. Codner and Escobar-Morreale. Hyperandrogenism and PCOS in DM1. *J Clin Endocrinol Metab*, April 2007, 92(4):1209–1216

ANEXO 1

Hoja de Recolección De Datos

Protocolo de investigación " Prevalencia de hiperandrogenismo en las pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en control en el servicio de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios".

- Edad: _____
- Procedencia: _____
- Peso: _____
- Talla: _____
- IMC: _____
- Tiempo de evolución de la diabetes(en años): _____
- Edad del diagnóstico: _____
- Lesión de órgano blanco:
 - Fondo de Ojo: _____
 - Microalbuminuria: _____
 - Electrocardiograma: _____
 - Ecocardiograma: _____
- Antecedentes Ginecoobstétricos:
 - Gesta: _____
 - Para: _____
 - Abortos: _____
 - Cesareas: _____
 - Menarca: _____
 - Pubarca: _____
 - Telarca: _____
- Hiperandrogenismo clínico:
 - Puntaje de Ferriman y Galleway: _____
 - Acné: Si _____ No _____
 - Ciclos menstruales:
 - Regular _____
 - Irregular _____
 - Duración en días: _____
 - Amenorrea: _____

- Tratamiento:
 - Insulina Simple(Unidades):
 - Antes del desayuno: _____
 - Antes del almuerzo: _____
 - Antes de la cena: _____
 - Insulina NPH a las 9pm: _____
 - Metformina: _____
- Ultima Hemoglobina Glicosilada(%): _____
- Uso de anticonceptivos orales: Si _____ No _____
 - Si utiliza por cuanto tiempo los ha usado: _____
- Laboratorios:
 - Dihidroepiandrosterona:
 - Androsterona:
 - Testosterona total:
 - Testosterona libre:
 - FSH:
 - LH:
 - Estradiol: