



Enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres de edad mediana con síndrome de ovario poliquístico.

Subclinical Cardiovascular disease in middle age woman with polycystic ovary syndrome.

Dra. Jaylin V. Carmenate Pérez¹, Dra. Gilda Monteagudo Peña¹, Dra Cs. Amalia Peix González², Dr. Juan José Quiroz Luis¹, Dra. Gisel Ovies Carballo¹, Dra. Niurka González Domínguez¹

¹ Hospital Ginecobstétrico. Ramon Gonzalez Coro. La Habana. Cuba.

² Instituto de Cardiología y Cirugía cardiovascular. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: La relación entre el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) y la enfermedad cardiovascular subclínica no está definida.

Objetivos: Identificar la frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres de edad media con SOP y su relación con factores vinculados.

Método: estudio descriptivo de corte trasversal, muestreo por factibilidad (60 mujeres), con y sin SOP, distribución 1:1. Variables relacionadas con datos demográficos, antecedentes clínicos, medidas antropométricas, metabólicas, hormonales y manifestaciones cardiovasculares subclínicas por doppler carótideo, ecocardiograma y prueba ergométrica. Análisis estadístico con medidas de resumen y comparaciones entre grupos.

Resultados: Las alteraciones cardiovasculares subclínicas se observaron en el SOP 46.6% vs no SOP 16,6% ($p=0.012$). Se detectó, en el SOP vs no SOP, disfunción diastólica en el 46.6% vs 33.3% ($p=0.249$). El grosor de la íntima media carotídea (GIM) fue de 0.68 mm vs 0.64 mm en carótida izquierda y 0.69 mm vs 0.64mm en la derecha ($p=0.022$), el $GIM \geq 0.9$ mm estuvo presente en el 30% vs 6.67% ($p=0.020$). El grosor de la grasa epicárdica ≥ 5 mm (13.3% vs 3.3%; $p=0.161$) y la media fue de 3mm vs 1.5 mm ($p=0.006$) en SOP vs no SOP respectivamente. Los valores superiores de triglicéridos (1.8 vs 1.15 mmol/L, $p=0.0009$), insulinemia (12 vs 6.6 mUI/L, $p=0.0014$), glucemia (5.5 vs 4.8 mmol/L, $p=0.0020$) se observaron en aquellas con enfermedad cardiovascular subclínica y no se observó relación de esta con el fenotipo.

Conclusiones: En mujeres de edad mediana con SOP se incrementa la frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica y se relaciona con factores metabólicos.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico. Enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

Introduction: The relationship between Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) and subclinical cardiovascular disease is not defined.

Objectives: To identify the frequency of subclinical cardiovascular disease in middle-aged women with PCOS and its relation with related factors.

Method: cross-sectional descriptive study, feasibility sampling (60 women), with and without PCOS, 1: 1 distribution. Variables related to demographic data, clinical history, anthropometric, metabolic, hormonal and subclinical cardiovascular manifestations by carotid doppler, echocardiogram and ergometric test. Statistical analysis with summary measures and comparisons between groups.

Results: Subclinical cardiovascular alterations were observed in SOP 46.6% vs non-SOP 16.6% ($p = 0.012$). In SOP vs non-SOP, diastolic dysfunction was detected in 46.6% vs 33.3% ($p = 0.249$). The carotid intima-media thickness (IMT) was 0.68 mm vs 0.64 mm in the left carotid artery and 0.69 mm in the right side ($p = 0.022$). The $IMT \geq 0.9$ mm was present in 30% vs 6.67% ($P = 0.020$). The thickness of epicardial fat ≥ 5 mm (13.3% vs 3.3%, $p = 0.161$) and the mean was 3 mm vs 1.5 mm ($p = 0.006$) in PCOS vs non-SOP respectively. Higher values of triglycerides (1.8 vs 1.15 mmol / L, $p = 0.0009$), insulinemia (12 vs 6.6 mIU / L, $p = 0.0014$), and glycemia (5.5 vs 4.8 mmol / L, $p = 0.0020$) Subclinical cardiovascular disease and no relation of this with the phenotype was observed.

Conclusions: In middle-aged women with PCOS, the frequency of subclinical cardiovascular disease increases and is related to metabolic factors.

Keywords: Polycystic ovary syndrome, Cardiovascular disease.

Correspondencia: Dra. Jaylin V. Carmenate Pérez. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana. Cuba. Teléfono: 78386028.

Email: jaylin@infomed.sld.cu





Introducción

El síndrome de ovario poliquístico afecta alrededor de 7 a 10 millones de mujeres en los Estados Unidos, y sus consecuencias trascienden, incluso hasta pasada la menopausia¹⁻³.

Entre los aportes científicos que han contribuido a llamar la atención sobre la importancia del SOP y el riesgo aterogénico están: su asociación con la diabetes y la resistencia a la insulina (RI).⁴⁻⁶

Es frecuente encontrar un perfil de riesgo proaterogénico donde la RI se observa entre el 30-90% incluso en mujeres no obesas y hasta en el 95% de las obesas con esta condición y juega un papel central en la patogenia del desarrollo de los trastornos metabólicos presentes en el síndrome;⁷⁻⁸ como por ejemplo en el deterioro del metabolismo de hidratos de carbono que se expresa hasta en el (40%) de los casos como una tolerancia a la glucosa alterada pudiendo desarrollar una franca diabetes mellitus tipo 2 en el 10- 20% .

Por otra parte, a pesar de que existe suficiente evidencia acerca de que las mujeres con SOP tienen una elevada concentración de marcadores de inflamación (proteína C-reactiva, factor activador del plasminógeno-1, homocisteína y endotelina-1), involucrados en la génesis del daño endotelial, se desconoce si ello se traduce en un incremento en la incidencia de enfermedad cardiovascular a largo plazo.⁹⁻¹²

A pesar de que existen estudios que evidencian un incremento de la aterosclerosis subclínica en estos pacientes dado por incremento del grosor de la íntima media de la carótida, hipertrofia del ventrículo izquierdo y calcificación de las arterias coronarias en este grupo de mujeres los resultados de las investigaciones encaminadas a determinar mortalidad cardiovascular e incidencia de eventos cardiovasculares son contradictorios.¹³⁻¹⁵ **Nuestro objetivo** fue identificar la frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica en mujeres de edad mediana con diagnóstico de SOP y un grupo control, y su posible asociación con el fenotipo del síndrome, los factores hormonales y metabólicos vinculados a este.

Material y Métodos

Estudio descriptivo de corte trasversal, realizado en el instituto de endocrinología (INEN) en el período del 2011-2014. El tamaño se estableció por factibili-

dad. Se incluyeron un total de 60 mujeres entre 40 y 59 años divididas en 2 grupos con y sin diagnóstico de SOP. Fueron pareadas (cuando fue posible) por edad (± 2 años) e igual categoría del IMC. El diagnóstico de síndrome fue definido según los criterios de Rotterdam.¹⁶ Se excluyeron del estudio aquellas mujeres, que aun cumpliendo los criterios de inclusión, tuvieran sospecha clínica o confirmación diagnóstica de otras causas de hiperandrogenismo y enfermedad cardiovascular conocida y otros factores de riesgo que favorecen la aparición de enfermedad cardiovascular temprana (ooforectomía, diabetes mellitus con más de 10 años de evolución, $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$, dislipidemia primaria, antecedentes patológicos familiares de cardiopatía isquémica temprana no asociada a SOP). Cualquier otra condición que contraindique la realización de los estudios propuestos. Para las controles se consideró criterio de exclusión, además, la presencia de alguno de los elementos diagnósticos del SOP. Del registro de codificación del INEN se seleccionaron aquellas historias clínicas de pacientes con diagnóstico de SOP, se citaron a consulta y se les solicitó su consentimiento por escrito para participar en la investigación. Las controles se seleccionaron de forma aleatoria, siempre que cumplieran con los criterios de selección. A ambos grupos de pacientes se le realizó historia clínica y examen físico. Se les indicaron los exámenes complementarios. La información se recolectó en un modelo confeccionado para el estudio. La toma de muestras de sangre y su procesamiento se realizó en el INEN. El resto de los estudios se realizaron en el Instituto de cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Se analizaron variables de respuesta entre ellas la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica, dado por la positividad de las pruebas realizadas como el ecocardiograma, doppler carotideo, prueba ergométrica. Además de otras *variables* clínicas y metabólicas como la presencia de SOP, acné, hirsutismo, el fenotipo SOP. La presencia de alteraciones del metabolismo de la glucosa, perfil lipídico y otras variables hormonales: como testosterona sérica, estradiol sérico, insulinemia y otras con posible efecto confusor como la edad, tensión arterial (mm Hg), Índice cintura-cadera (ICC), IMC, antecedentes patológicos familiares de enfermedad cardiovascular.



Para los análisis se separaron las pacientes por grupos. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencia y proporciones (%). Para las cuantitativas se emplearon como medidas de resumen la media aritmética y la desviación estándar o la mediana y el intervalo intercuartil, cuando no tenían una distribución normal (en la prueba de Shapiro Wilk, $p < 0.05$).

Para determinar la relación entre las variables se emplearon pruebas de hipótesis del tipo de la prueba t de Student para variables cuantitativas que tuvieron distribución normal y no paramétricas como la Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher para la comparación de proporciones; o la U de Mann Withney y Kruscal Wallis para las variables cuantitativas que mostraron una distribución asimétrica.

En todos los casos se consideró un nivel de significación de $p < 0.05$.

Aspectos éticos Se tuvo en cuenta el principio ético de confidencialidad. Se empleó consentimiento informado en el reclutamiento y en la realización de cada uno de los procedimientos.

Resultados

Predominó en ambos grupos mujeres entre 40 y 49 años, de piel blanca y en periodo perimenopáusic. Sin diferencias significativas entre grupos $p > 0.05$. El fenotipo clásico fue el más prevalente, se presentó en el 83.33 % del total de los casos. El 46.6% de las mujeres con SOP tenían APP de HTA con diferencias significativas entre grupos ($p = 0.000$).

En la tabla 1 se recoge la frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica en los grupos de estudio. Se presentó significativamente más en las mujeres con SOP (46.6% en este grupo vs el 16,6% de las que no tenían SOP), diferencia que resultó estadísticamente significativa ($p=0.012$). La distribución según el número de alteraciones detectadas muestra que en las mujeres sin SOP el diagnóstico de ECV subclínica se basó fundamentalmente en la presencia de dos criterios (en cuatro de cinco casos), mientras que en el grupo de mujeres con SOP hubo una mayor proporción de mujeres con más de dos, 5 (16,6%) vs 1(3.33%) lo que marcó diferencias próximas al nivel de significación estadística ($p=0.083$).

Tabla 1. Frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica, por grupos de estudio.

Variable	Mujeres con SOP N=30	Mujeres sin SOP N=30	Valor p
	Frec. (%)	Frec. (%)	
Enfermedad cardiovascular subclínica (dos o más alteraciones)			
Si	14(46.6)	5(16.6)	0.012
No	16(53.3)	25(83.3)	
Distribución según número de alteraciones sugestivas de ECV subclínica			
Ninguna	7(23.3)	16(53.3)	0.083
Una	9(30.0)	9(30.0)	
Dos	9(30.0)	4(13.3)	
Tres	4(13.3)	1(3.3)	
Cuatro	-	-	
Cinco	1(3.3)	-	

* Prueba de Chi cuadrado

Tabla 2. Resultados del ecocardiograma, por grupos de estudio

Variable	Mujeres con SOP N=30	Mujeres sin SOP N=30	Valor p
	Frec. (%)	Frec. (%)	
Disfunción sistólica	-	-	0.249*
Disfunción diastólica	14(46.6)	10(33.3)	
Disfunción sistodiastólica	-	-	0.161*
Normal	16(53.3)	18(60.0)	
Hipertrofia ventrículo izquierdo	-	-	0.006**
Grosor Grasa Epicárdica			
< 5 mm	26(86.6)	29(96.6)	0.161*
≥ 5 mm	4(13.3)	1(3.3)	
Grasa epicárdica (mm)	Mediana (rango)	Mediana (rango)	0.006**
	3(0 – 6)	1.5 ± (0 – 5)	

* Prueba de Chi cuadrado ** Prueba U de Mann-Whitney



La tabla 2 recoge los resultados del ecocardiograma por grupos de estudio. En más de la mitad de las mujeres de ambos grupos esta prueba fue normal (53.3%) mujeres con SOP y 60.0% de mujeres sin SOP). La disfunción diastólica fue la única alteración que se detectó, presente en 14 mujeres con SOP (46.6 %) y en 10 mujeres sin SOP (33.3%) para un valor de $p=0.249$. En ningún caso se encontró disfunción sistólica o hipertrofia ventricular. El incremento en el grosor de la grasa epicárdica (≥ 5 mm) estuvo presente en cuatro mujeres con SOP y sólo en una mujeres sin SOP, pero la diferencia no resultó significativa ($p=0.161$). Sin embargo, el valor medio fue significativamente superior en las mujeres con SOP; 3 mm vs 1.5 mm ($p=0.006$).

Tabla 3. Resultados del ultrasonido doppler carotídeo, por grupos de estudio.

Variable	Mujeres con SOP N=30	Mujeres sin SOP N=30	Valor p
Complejo íntima media	Media \pm DS	Media \pm DS	
Carótida izquierda	0.68 \pm 0.15	0.64 \pm 0.14	0.149*
Carótida derecha	0.69 \pm 0.16	0.61 \pm 0.12	0.022*
Grosor de la íntima media	Frec. (%)	Frec. (%)	
< 0.9 mm	21(70.0)	28(93.3)	0.020**
≥ 0.9 mm	9 (30.0)	2(6.6)	
Presencia de placas de ateroma			
Si	1 (3.3)	4 (13.3)	0.161**
No	29 (96.6)	26 (86.6)	

* Prueba t de Student ** Prueba de Chi cuadrado

En la tabla 3 se reflejan los resultados del ultrasonido doppler carotideo, los valores medios del complejo íntima media (mm) fueron ligeramente superiores en las mujeres con SOP, en ambas carótidas (carótida izquierda 0.68 vs 0.64 y carótida derecha 0.69 vs 0.64) pero la diferencia resultó estadísticamente significativa sólo para esta última ($p=0.022$). El grosor de la íntima media por encima de lo que se considera normal (≥ 0.9 mm) estuvo presente en el 30% de las mujeres con SOP vs el 6.67% de las mujeres sin SOP, diferencia que resultó significativa ($p=0.020$).

La presencia de placas de ateroma, por el contrario, se detectó ligeramente más en las mujeres sin SOP (13.3% vs 3.3 %), pero no marcó diferencias significativas entre grupos ($p=0.161$).

La tabla 4 muestra los resultados del perfil hormonal y metabólico según grupos de estudio. Se detectaron diferencias significativas en: los valores medios de la glucemia, (5.2 vs 4.65 mmol/L, $p=0.0009$), los triglicéridos (1.5 vs 1.15 mmol/L, $p=0.010$), las HDLc (1.05 vs 1.2 mmol/L $p=0.0394$), así como de la insulinemia en ayunas (10.47 vs 6.55 mUI/L, $p=0.009$), en todos los casos los valores medios fueron superiores en las mujeres con SOP. El valor medio de la testosterona fue estadísticamente superior en las mujeres con SOP (2.55 vs 1.580 nmol/L; $p=0.021$), pero no ocurrió lo mismo con el estradiol, cuyo valor fue mayor, pero no llegó a alcanzar significación estadística (115.5 vs 68.8 nmol/L; $p=0.0604$). Los valores de colesterol y LDLc fueron también ligeramente superiores en el grupo de mujeres con SOP, pero sin diferencias significativas ($p>0.05$).

Los resultados de la tabla 5 muestran que la distribución de frecuencia según la presencia (o no) de ECV subclínica y las diferentes categorías de edad no tuvo diferencias significativas ($p=0.807$). En cuanto a la distribución por IMC se pone en evidencia que en los casos con ECV subclínica hay una mayor proporción de obesas (63,1 vs 34.1%), este resultado no arrojó diferencias significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0.106$), sin embargo, los valores medios sí fueron significativamente mayores en las mujeres con ECV subclínica (32.17 ± 5.16 vs 28.50 ± 5.07 , $p=0.006$).

Al analizar la relación entre obesidad abdominal o central y ECV subclínica se destacó que en las mujeres con ECV subclínica la proporción de las que tenían incremento del índice cintura cadera fue ligeramente superior (31.5 vs 12.2%) y la diferencia estuvo cercana al nivel de significación ($p=0.071$). Los valores medios del ICC resultaron significativamente mayores en las mujeres con ECV subclínica (0.84 ± 0.09 vs 0.79 ± 0.07 ; $p=0.015$), al igual que la presencia de hipertensión arterial (31.5 vs 4.8%; $p=0.012$).



Tabla 4. Resultados del perfil hormonal y metabólico según grupos de estudio.

Variable	Mujeres con SOP N=30		Mujeres sin SOP N=30		Valor p
	Mediana	(rango)	Mediana	(rango)	
Glucemia (mmol/L)	5.2	(4.3 -10.3)	4.65	(3.0-6.0)	0.0009
Colesterol (mmol/L)	5.4	(3.8- 6.9)	4.85	(3.2- 8.3)	0.2544
Triglicéridos(mmol/L)	1.5	(0.6- 3.3)	1.15	(0.5- 3.4)	0.0104
HDLc (mmol/L)	1.05	(0.7- 6.0)	1.2	(0.9-1.9)	0.0394
LDLc (mmol/L)	3.32	(2- 6.6)	3.05	(2.0-5.0)	0.2247
Insulinemia en ayunas (mUI/L)	10.47	(3- 98)	6.55	(2.3-18.6)	0.0090
Testosterona(nmol/L)	2.55	(0.02-2.2)	1.58	(0.33-3)	0.0211
Estradiol(nmol/L)	115.5	(11.4-375)	68.8	(12.9-280)	0.0604

Tabla 5. Relación entre la presencia de enfermedad cardiovascular subclínica con otras variables con posible efecto confusor.

Variable	Enfermedad cardiovascular subclínica		Valor p
	Si (n=19) Frec. (%)	No (n= 41) Frec. (%)	
Edad			
40 - 44	5 (26.3)	16 (39.0)	0.807*
45 - 49	6 (31.5)	10 (24.3)	
50 - 54	4 (21.0)	8 (19.5)	
55 - 59	4 (21.0)	7 (17.0)	
IMC			
Bajo peso	-	-	0.106*
Normopeso	2 (10.5)	9 (21.9)	
Sobrepeso	5 (26.3)	18 (43.9)	
Obesidad	12 (63.1)	14 (34.1)	
Media ± DS	32.17 ± 5.16	28.50 ± 5.07	0.006**
Obesidad abdominal (ICC)			
≥ 0.85	6(31.5)	5(12.2)	0.071*
< 0.85	13(68.4)	36(87.8)	
Media ± DS	0.84 ± 0.09	0.79 ± 0.07	0.015**
Hipertensión arterial			
Si	6 (31.5)	2 (4.8)	0.012*
No	13 (68.4)	39 (95.1)	

*Prueba de Chi cuadrado ** Prueba t de Student.

Conclusiones

En mujeres de edad mediana que padecen SOP se incrementa la frecuencia de enfermedad cardiovascular subclínica.

La presencia de SOP se asocia a mayor grosor del complejo íntima media de la carótida y de la grasa

epicárdica y a disminución de la capacidad funcional y mayor respuesta hipertensiva en la prueba ergométrica.

La enfermedad cardiovascular subclínica tiene una relación positiva con los niveles séricos de la glucemia, triglicéridos e insulinemia en ayunas.

No se observó relación de la enfermedad cardiovascular subclínica con el fenotipo, ni con los niveles de testosterona y de estradiol en mujeres con SOP en esta etapa de la vida.

Referencias bibliográficas

- Hart R, Hickey M, Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2004; 18:671-683
- March WA, Moore VM, Willson KJ, Phillips DI, Norman RJ, Davies MJ. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. Hum Reprod. [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Jul 16];25:544-551. Disponible en: <http://humrep.oxfordjournals.org/content/27/1/14.long>
- Azziz R, Carmina E. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the POCS: the complete task force report. Fert Steril. 2009;91:456-488.
- García García Y. Evaluación de la sensibilidad a la insulina en el síndrome de ovario poliquístico. Rev Cubana Endocrinol. [revista en la Internet]. 2009 [citado 2014 Jul 6]; 20(3):131-140. Disponible en:



- http://www.bvs.sld.cu/revistas/end/vol20_3_09/end06309.htm
- Mani H, Levy MJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study. *Clin Endocrinol*. [revista en la Internet]. 2013 [citado 2014 Jul 6]; 78(6): 26–934. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.12068/pdf>
 - Moran LJ, Misso ML, Wild RA & Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Jul 16]; 16:347–363. Disponible en: <http://humupd.oxfordjournals.org/content/16/4/347.full>
 - García García Y, Monteagudo Peña G, Padrón Durán RS, González Suárez R. Evaluación de las alteraciones lipídicas en el síndrome de ovarios poliquísticos y su relación con la resistencia a la insulina. *Rev Cubana Endocrinol* [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Jul 16]; 21(2):145-153. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000200003&lng=es
 - Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1980; 50: 113-116
 - Yu-Hsun Kao W-CC, Ming-I Hsu, Yi-Jen Chen. Endothelial Progenitor Cell Dysfunction in Polycystic Ovary Syndrome: Implications for The Genesis of Cardiovascular Diseases. *Int J Fertil Steril*. [revista en la Internet]. 2013 [citado 2014 Jul 6]; 6(4): Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3850319/>.
 - Verit FF. High sensitive serum C-reactive protein and its relationship with other cardiovascular risk factors in normoinsulinemic polycystic ovary patients without metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Jul 16]; 281:1009–14. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00404-009-1226-6/fulltext.html>
 - Lindholm A, Bixo M, Eliasson M, Hudcová M, Arnadóttir R, Holte J, Poroma IS. Tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor 1 in obese and lean patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Jul 16]; 26:743–748. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/full/10.3109/09513590.2010.487592>
 - Kaya C, Pabuccu R, Berker B & Satiroglu H. Plasma interleukin-18 levels are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship of carotid intima-media wall thickness and cardiovascular risk factors. *Fertility and Sterility*. [revista en la Internet]. 2010 [citado 2014 Jul 16]; 93: 1200–1207. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S00152820804435X>
 - Foltyn W, Strzelczyk J, Marek B, Kajdaniuk D, Siemińska L, Zemczak A et al. Selected markers of endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynologia Polska*. [revista en la Internet]. 2011 [citado 2014 Jul 16]; 62 (3):243-248. Disponible en: <http://czasopisma.viamedica.pl/ep/article/download/25270/20099>
 - Chang A, Ayers C, minhajyddin A, Tulika J, Nurenberg P, Lemos James, Wild R, Auchus R. Polycystic ovarian syndrome and subclinical atherosclerosis among women of reproductive age in dallas heart study. *Clin Endocrinol(Oxf)*. [revista en la Internet]. 2011 [citado 2014 Jul 16]; 74 (1): 89-96. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2010.03907.x/full>
 - Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20(11):2414–2421
 - Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004; 19: 41–47.

Recibido: 09-11-2016
Aceptado: 20-02-2017

