

## Síndrome de ovario poliquístico y enfermedad cardiovascular

J. ESCALADA

Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santiago  
Apóstol. Vitoria. Álava. España.

### POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND CARDIOVASCULAR DISEASE

The relationship between polycystic ovary syndrome (PCOS) and risk of cardiovascular disease (CVD) has been the object of several publications in the last few years but continues to be debated. Most published studies document an adverse cardiovascular risk profile in PCOS patients, showing a high prevalence of insulin resistance syndrome, abnormal glucose tolerance, dyslipidemia, blood pressure alterations, endothelial dysfunction, and high plasma levels of C-reactive protein, PAI-1 and homocysteine. In addition, imaging studies have shown a higher prevalence of subclinical arteriosclerotic disease in PCOS (increased intima-media thickness, coronary artery calcification and left ventricular mass) than in control women. However, there are no long-term prospective studies that demonstrate a higher prevalence of clinical CVD in patients with PCOS. A few epidemiological studies have been performed with highly variable inclusion criteria (menstrual abnormalities, polycystic ovaries) and mixed results.

Taken together, the data presented indicate that women with PCOS are at high risk for CVD. However, prospective long-term studies with a large number of patients are needed to elucidate the relationship between PCOS and CVD.

*Key words:* Polycystic ovary syndrome. Cardiovascular disease. Cardiovascular risk.

La relación entre el síndrome de ovario poliquístico y el riesgo de enfermedad cardiovascular ha sido objeto de diversas publicaciones en los últimos años, pero sigue siendo un tema de debate actual. El análisis de las principales publicaciones sobre dicho tema demuestra que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico presentan un perfil de alto riesgo cardiovascular, basándonos en que la mayoría de los estudios han demostrado la presencia de múltiples factores de riesgo cardiovascular (resistencia a la insulina, alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, dislipemia, alteraciones de la presión arterial, disfunción endotelial, altos valores plasmáticos de proteína C reactiva, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 y homocisteína). También, diferentes estudios de imagen han identificado una mayor prevalencia de alteraciones anatómicas y funcionales que indican la existencia de enfermedad cardiovascular subclínica (mayor grosor de la íntima-media carotídea, calcificación de arterias coronarias y mayor masa ventricular izquierda). Sin embargo, hasta el momento actual no ha aparecido ningún estudio prospectivo con un tiempo de seguimiento prolongado que haya estudiado la enfermedad cardiovascular en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. Existen algunos estudios epidemiológicos, con criterios de inclusión muy variables (irregularidad menstrual, ovarios poliquísticos) y que han mostrado resultados dispares.

En conjunto, la evidencia citada indica que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tienen un alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Se necesitan estudios prospectivos, con un número importante de pacientes y de largo seguimiento para poder aclarar si las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular.

*Palabras clave:* Síndrome de ovario poliquístico. Enfermedad cardiovascular. Riesgo cardiovascular.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un síndrome de disfunción ovárica de etiopatogenia multifactorial y poligénica<sup>1</sup> que ha suscitado un gran interés en los últimos años, lo que ha dado como resultado la publicación de un gran número de artículos médicos. Su temática ha abarcado aspectos relativos a la fisiopatología, los criterios diagnósticos, las consecuencias metabólicas, el riesgo cardiovascular, las opciones terapéuticas, etc. Recientemente, el Consenso de Rotterdam ha revisado los criterios diagnósticos para el SOP<sup>2</sup> y también ha sido objeto reciente de una revisión

Correspondencia: Dr. J. Escalada.  
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Santiago Apóstol.  
Olaguibel, 29. 01004 Vitoria. España.

Manuscrito recibido el 1-2-2005; aceptado para su publicación el 14-2-2005.

en esta Revista<sup>3</sup>. Sin embargo, quizá uno de los aspectos más novedosos y aún controvertidos es la relación entre el SOP y la enfermedad cardiovascular (ECV), puesto que está aún por responder si existe una mayor prevalencia de ECV en las mujeres con SOP, y si su aparición es más temprana que en las mujeres sanas<sup>4</sup>.

La mayoría de los estudios han demostrado un perfil de alto riesgo cardiovascular en las pacientes con SOP; estas pacientes se caracterizan por una alta prevalencia de síndrome de resistencia a la insulina<sup>5</sup>, intolerancia a los hidratos de carbono/diabetes mellitus<sup>6-9</sup>, dislipemia<sup>10-12</sup>, disfunción endotelial<sup>13,14</sup> y presencia de diferentes marcadores proinflamatorios y aterogénicos, como altos valores de proteína C reactiva<sup>15</sup> (PCR), inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1<sup>16</sup> (PAI-1), etc. También existen datos sobre una mayor prevalencia de ECV subclínica en pacientes con SOP, con estudios realizados en que se analizan el grosor de la capa íntima-media carotídea<sup>17</sup> y la presencia de calcificaciones en las arterias coronarias<sup>18</sup>. Sin embargo, existen pocos estudios que hayan analizado la relación existente entre el SOP y mortalidad cardiovascular o la incidencia de episodios cardiovasculares mayores (infarto agudo de miocardio y/o accidente cerebrovascular). Los pocos estudios existentes son estudios epidemiológicos caracterizados por los diferentes criterios diagnósticos utilizados para el reclutamiento de las pacientes con SOP (diagnóstico histológico de ovarios poliquísticos, irregularidad menstrual, etc.) y con conclusiones variables respecto a la relación SOP-ECV<sup>19-25</sup>.

Por todo ello, se analizan a continuación las publicaciones existentes en la bibliografía que han estudiado la relación existente entre el SOP y ECV, tanto clínica como subclínica, y se comentan más brevemente los estudios que analizan la relación del SOP con los factores de riesgo cardiovascular.

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR CLÍNICA

### Estudios sobre síndrome de ovario poliquístico y mortalidad cardiovascular

Pierpoint et al<sup>19</sup> publicaron en 1998 un estudio de 786 mujeres con ovarios poliquísticos (OP) mediante diagnóstico histológico tras resección en cuña ovárica. Tras un seguimiento medio de 30 años, compararon los índices de mortalidad observados con los esperados utilizando índices de mortalidad estandarizados. En su estudio, no encontraron aumento de mortalidad cardiovascular en las mujeres con SOP, y hallaron un índice de mortalidad estandarizado para ECV de 0,83 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,46-1,37).

En un análisis posterior del mismo grupo<sup>20</sup>, se estudió a 319 mujeres con OP y a 1.060 mujeres control, incluyendo historia y examen clínico más detallados, para permitir un diagnóstico más próximo a SOP y se comparó la mortalidad con los índices de mortalidad

estandarizados para su población. En sus resultados, no encontraron una mayor mortalidad por enfermedad coronaria en el grupo con SOP (número de muertes, 14; índice de mortalidad estandarizado, 122; IC del 95%, 67-205), ni tampoco en relación a accidente cerebrovascular (número de muertes, 2; índice de mortalidad estandarizado, 35; IC del 95%, 4-126).

Utilizando un diseño prospectivo de cohortes del Nurse's Health Study<sup>21</sup>, en 1982 se recogió la historia menstrual de 82.439 enfermeras de edades comprendidas entre 20 y 35 años, que fueron seguidas hasta 1996, para conocer la incidencia de eventos cardiovasculares. El hallazgo más significativo fue que las mujeres con ciclos menstruales más irregulares tenían un mayor riesgo de ECV fatal en comparación con aquellas con ciclos regulares (riesgo relativo [RR] = 1,88; IC del 95%, 1,32-2,67; p = 0,005). Esta relación es la resultante del análisis multivariante, tras ajustar por edad, índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, estado menopáusico, historia familiar de infarto agudo de miocardio (IAM) en menores de 60 años, paridad, ingesta de alcohol, toma de aspirina, toma de multivitamínicos, uso de suplementos de vitamina E, actividad física e historia de utilización de anticonceptivos. Por desgracia, no se realizó una investigación más exhaustiva de la causa de la oligomenorrea.

### Estudios sobre la incidencia de eventos cardiovasculares no fatales

Birdsall et al<sup>22</sup> estudiaron la incidencia de OP en una cohorte de 143 mujeres menores de 60 años con ECV probada mediante cateterización cardíaca. Encontraron OP en un 42,3% de las pacientes (60 mujeres), y su presencia estaba asociada con una mayor gravedad de la estenosis coronaria. El número de segmentos con estenosis mayores del 50% en las mujeres con OP era de 1,7 (IC del 95%, 1,1-2,3) en comparación con 0,82 (IC del 95%, 0,54-1,1) (p < 0,01) en las mujeres con ovarios morfológicamente normales.

En el estudio citado previamente, Nurse's Health Study, también se encontró que las mujeres con ciclos menstruales irregulares o muy irregulares presentaban una mayor incidencia de eventos cardiovasculares no fatales (p = 0,005), en comparación con las mujeres con ciclos regulares (ciclos irregulares [RR = 1,27; IC del 95%, 1,05-1,54]; ciclos muy irregulares [RR = 1,38; IC del 95%, 1,06-1,80])<sup>21</sup>.

En un estudio de casos-contróles con 127 mujeres caucásicas mayores de 40 años con SOP comparadas con 142 controles, Talbott et al<sup>23</sup> encontraron una mayor incidencia de ECV entre mujeres con SOP que en el grupo control, tras un seguimiento de 10 años. Las 127 mujeres con SOP sufrieron 2 IAM, 4 anginas de pecho y 2 cirugías coronarias (una angioplastia y un *bypass* coronario), mientras que el grupo control no padeció ningún episodio cardiovascular (RR de las mujeres con SOP = 5,91; IC del 95%, 0,7-135,6).

TABLA 1. Síndrome de ovario poliquístico (SOP) y enfermedad cardiovascular (ECV). Estudios analizados

Autores y referencias bibliográficas	Mortalidad cardiovascular		ECV no fatal		ECV subclínica	Factores de riesgo cardiovascular
	IAM	ACVA	Coronaria	Cerebral		
Pierpoint et al <sup>19</sup>	=	=				
Wild et al <sup>20</sup>	=	=	=	↑		
Solomon et al <sup>21</sup>	↑	=		=		
Birdsall et al <sup>22</sup>			↑			
Talbott et al <sup>23</sup>			↑			
Cibula et al <sup>24</sup>			↑			
Elting et al <sup>25</sup>			↑			
Talbott et al <sup>17</sup>					GIMC ↑	
Talbott et al <sup>27</sup>					CAC ↑	
Orio et al <sup>28</sup>					VI ↑	
Glueck et al <sup>5</sup>						↑ Resistencia a la insulina
Talbott et al <sup>6</sup> , Ehrmann et al <sup>7</sup> , Legro et al <sup>8</sup> , Palmert et al <sup>9</sup>						↑ DM 2 ↑ IHC
Wild et al <sup>10</sup> , Talbott et al <sup>11</sup> , Dejager et al <sup>12</sup>						Perfil lipídico aterogénico
Paradisi et al <sup>13</sup> , Diamanti- Kandarakis et al <sup>14</sup>						Disfunción endotelial
Holte et al <sup>29</sup> , Orbetzova et al <sup>30</sup>						↑ PA sistólica diurna. Alteración en la PA (patrón no <i>dipper</i> )
Boulman et al <sup>15</sup>						↑ proteína C reactiva
Ehrmann et al <sup>16</sup>						↑ PAI-1
Loverro et al <sup>31</sup>						↑ homocisteína
Escobar-Morreale et al <sup>32</sup>						↑ IL-18
Orio et al <sup>33</sup>						↑ leucocitos

Comparación entre SOP y grupo control (↑: mayor en SOP; =: ausencia de diferencia entre grupos).

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; CAC: calcificación de arterias coronarias; DM 2: diabetes mellitus tipo 2; GIMC: grosor íntima-media carotídea; IAM: infarto agudo de miocardio; IHC: intolerancia a los hidratos de carbono; IL-18: interleucina-18; PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1; PA: presión arterial; VI: ventrículo izquierdo.

En otro estudio de menor tamaño, con 28 pacientes diagnosticadas de SOP, los investigadores encontraron una mayor prevalencia de ECV entre las pacientes con SOP en comparación con un grupo control de 752 mujeres de las mismas edades (el 21% en SOP frente al 5% en controles;  $p < 0,001$ )<sup>24</sup>. La existencia de ECV fue definida como dolor precordial diagnosticado como angina probable o definitiva, historia de infarto agudo de miocardio posible o definitivo, historia de angioplastia coronaria percutánea transluminal o *by-pass* arterial coronario.

En los Países Bajos, Elting et al<sup>25</sup> estudiaron a 346 mujeres delgadas con SOP (IMC, 24,4 kg/m<sup>2</sup>) y con una edad media de 38,7 años y compararon la incidencia de síntomas cardíacos (enfermedad cardíaca grave o parada cardíaca) respecto a la de una población control (8.950 mujeres). La existencia de síntomas cardíacos apareció en el 3,1% de las mujeres con SOP en comparación con el 0,9% de la población control. La diferencia no alcanzó significación estadística, y los autores argumentan que podría deberse a la baja prevalencia de enfermedad cardiovascular en mujeres menores de 60 años.

En un estudio retrospectivo inglés de Wild et al<sup>20</sup> se encontró una incidencia de enfermedad cerebrovascular no fatal mayor en las mujeres con OP en comparación con sus controles (OP, 3,1% [n = 10]; controles, 1,2% [n = 13]; RR = 3,4 [IC del 95%, 1,2-9,6];  $p = 0,02$ ), aunque no de enfermedad coronaria [OP, 4,7% [n = 15]; controles, 4,0% [n = 42]; RR = 1,2 (IC del 95%, 0,5-2,6);  $p = 0,7$ ).

En la tabla 1 se especifican los autores y las referencias de los estudios analizados de SOP y ECV.

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR SUBCLÍNICA

Los estudios de ECV subclínica en mujeres con SOP se han realizado analizando diferentes marcadores de enfermedad arteriosclerótica. Entre ellos, destacan los estudios del grosor de la pared carotídea por métodos ecográficos y los estudios de detección de calcificaciones arteriales coronarias o aórticas, mediante tomografía computarizada.

### Estudios del grosor de la íntima-media carotídea (GIMC)

Talbott et al<sup>17</sup> estudiaron a 125 pacientes con SOP y 142 mujeres control agrupadas por edad e IMC, mediante ecografía en modo B de las arterias carotídeas, con el objeto de medir el GIMC como marcador de enfermedad arteriosclerótica subclínica. No se encontraron diferencias entre los 2 grupos en las mujeres menores de 44 años (SOP < 44 años, GIMC, 0,65 ± 0,01 mm; controles < 44 años, GIMC, 0,66 ± 0,01 mm;  $p = 0,565$ ), pero sí ( $p = 0,005$ ) entre las de 45 o más años (SOP ≥ 45 años, GIMC, 0,78 ± 0,03 mm; controles ≥ 45 años, GIMC, 0,70 ± 0,01 mm); la significación se mantuvo tras ajustar por la edad y el IMC. Este dato sugeriría que el riesgo de enfermedad

arteriosclerótica subclínica no es aparente hasta la perimenopausia en mujeres con SOP. La causa de esta asociación entre SOP y GIMC está aún pendiente de clarificar<sup>26</sup>.

### Estudios de calcificación de arterias coronarias (CAC)

La CAC se correlaciona con el grado de arteriosclerosis histopatológica y se ha demostrado que predice accidentes cardiovasculares. Un grupo de la Clínica Mayo publicó recientemente un estudio realizado con tomografía de bomba de electrones para detectar CAC en un grupo de mujeres con SOP<sup>18</sup>. Estudiaron a 36 mujeres con SOP de 30-45 años de edad y a otro de 71 mujeres agrupadas por edad e IMC, y detectaron una mayor prevalencia de CAC en las mujeres con SOP (el 39 frente al 21%; RR = 2,4; p = 0,05). Talbott et al<sup>27</sup>, utilizando la misma técnica de estudio en 61 mujeres con SOP (edad media, 47,9 años) y 85 mujeres control (edad media, 49,2 años), encontraron una prevalencia de CAC del 45,9% para el grupo de SOP y del 30,6% para el control (p = 0,059), con unas puntuaciones significativamente mayores en el grupo con SOP (p = 0,033). La presencia de CAC se categorizó en 3 grupos de puntuación (0, 1-9 y > 10), y se encontró que un 19,7% de las mujeres con SOP tenían puntuaciones > 10, en comparación con el 7,1% del grupo control. Tras ajustar para la edad y el IMC, la presencia de SOP fue un fuerte predictor de CAC (RR = 2,31; p = 0,049).

### Otros estudios

Más recientemente, Orio et al<sup>28</sup> han publicado un estudio ecocardiográfico realizado en 30 mujeres con SOP menores de 35 años y 30 mujeres control, agrupadas por edad e IMC. El hallazgo fundamental es la demostración de una mayor masa ventricular izquierda en las mujeres con SOP (80,5 ± 18,1 frente a 56,1 ± 5,4 g/m<sup>2</sup>; p < 0,0001) y una menor fracción de eyección del ventrículo izquierdo (64,4 ± 4,1 frente a 67,1 ± 2,6%; p = 0,003) que el grupo control. Los autores concluyen que las mujeres jóvenes con SOP son candidatas a sufrir ECV temprana, basándose en la demostración de que las citadas alteraciones de la función cardíaca a una temprana edad se presentan mucho antes de la aparición de la hipertensión o de cambios subclínicos como el aumento del GIMC o la aparición de CAC.

## SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Las publicaciones que han estudiado la relación entre el SOP y los diferentes factores de riesgo cardiovascular son muy numerosas. Existen estudios que han encontrado la existencia de síndrome de resistencia a la insulina hasta en el 75% de las pacientes con SOP<sup>5</sup>. Otros estudios citan una altísima incidencia de altera-

ciones en el metabolismo de la glucosa, como el estudio de la Universidad de Pittsburgh<sup>6</sup>, en el que los autores encontraron una incidencia de diabetes tipo 2 en mujeres con SOP del 12,6%, mientras que en el grupo control fue del 1,4% (edad media, 42 años). Los estudios realizados con sobrecarga oral de glucosa encuentran incidencias de intolerancia a hidratos de carbono o diabetes mellitus tipo 2 del 30-40% en las mujeres con SOP, incluso en pacientes adolescentes<sup>7-9</sup>. También hay estudios que han analizado el perfil lipídico de las mujeres con SOP, encontrando un perfil lipídico aterogénico, con bajos valores plasmáticos de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y elevados de triglicéridos<sup>10,11</sup>, y modificaciones aterogénicas del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)<sup>12</sup>. Finalmente, dentro de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, también se ha estudiado la incidencia de hipertensión arterial. Los estudios más sutiles han utilizado la monitorización de presión arterial de 24 h, y se ha encontrado que las pacientes con SOP presentan cifras más elevadas de tensión arterial sistólica diurna que las pacientes control, aunque sus cifras están dentro del rango normal<sup>29</sup>. Otros autores han encontrado que en un alto porcentaje de pacientes con SOP no se produce el descenso fisiológico nocturno en la tensión arterial sistólica (el 51,4% de pacientes sin descenso) ni en la diastólica (el 22,9% de pacientes)<sup>30</sup>.

Los “nuevos” factores de riesgo cardiovascular, o factores no clásicos, también han sido objeto de estudio, y así se han encontrado alteraciones de la función endotelial<sup>13,14</sup> en los pacientes con SOP y su asociación con diversos marcadores proinflamatorios y aterogénicos, como los valores elevados de proteína C reactiva<sup>15</sup>, PAI-1<sup>16</sup>, homocisteína<sup>31</sup>, interleucina (IL) 18<sup>32</sup>, leucocitosis<sup>33</sup>, etc.

Sin embargo, es de sobra conocido que asociación no es sinónimo de causalidad, y la presencia de asociaciones es, probablemente, el criterio de causalidad menos fuerte. El mejor criterio de causalidad se encuentra en los resultados de los estudios de intervención, no existentes en el binomio SOP-ECV, y en menor medida los estudios genéticos. Las bases moleculares y genéticas del SOP han sido recientemente analizadas en una excelente revisión por Escobar-Morreale et al<sup>1</sup>, y se han puesto de manifiesto las muchas incógnitas por despejar.

De cualquier forma, a la luz de los actuales datos, es recomendable instaurar un estilo de vida saludable y/o tratamientos farmacológicos (metformina, sensibilizadores a la insulina) que puedan reducir el alto riesgo cardiovascular de estas pacientes<sup>14,34,35</sup>, aunque esto sería motivo de otra revisión.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev.* 2004 as doi: 10.1210/er.2004-0004.

2. Revised 2003 Consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004;81:19-25.
3. Pazos F, Rodríguez-Caballero A. Síndrome del ovario poliquístico: nuevas perspectivas. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:506-11.
4. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocr Rev*. 2003;24:302-12.
5. Glueck CJ, Papanna P, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Incidence and treatment of the metabolic syndrome in newly referred women with confirmed polycystic ovarian syndrome. *Metabolism*. 2003;52:908-15.
6. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY. Do women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of cardiovascular disease? Review of the evidence. *Minerva Ginecol*. 2004; 56:27-39.
7. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999;22:141-6.
8. Legro RS, Kinselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:165-9.
9. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AL, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:1017-23.
10. Wild RA, Painter PC, Coulson PB, Carruth KB, Ranney GB. Lipoprotein lipid concentrations and cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;61:946-51.
11. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, et al. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:415-22.
12. Dejager S, Pichard C, Giral P, Bruckert E, Federspiel MC, Beucler I, et al. Smaller LDL particle size in women with polycystic ovary syndrome compared to controls. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54:455-62.
13. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*. 2001;103:1410-5.
14. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, Migdalis I. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4666-73.
15. Boulman N, Levy Y, Leiba R, Shachar S, Linn R, Zinder O, et al. Increased C-reactive protein levels in the polycystic ovary syndrome: a marker of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2160-5.
16. Ehrmann DA, Schneider DJ, Sobel BE, Cavaghan MK, Imperial J, Rosenfield RL, et al. Troglitazone improved defects in insulin action, insulin secretion, ovarian steroidogenesis, and fibrinolysis in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2108-16.
17. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2414-21.
18. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg A, Sheedy PF, Fitzpatrick L. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2562-8.
19. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:581-6.
20. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000;52:595-600.
21. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:2013-7.
22. Birdsall MA, Farquhar CM, White HD. Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Intern Med*. 1997;126: 32-5.
23. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux M. Advances in fertility and sterility. En: Daya S, Harrison R, Kempers R, editors. *International congress series*. Montreal: Elsevier; 2004. p. 233-40.
24. Cibula D, Cifkova R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibova J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2000;15:785-9.
25. Elting MW, Korsen TJ, Schoemaker J. Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population. *Hum Reprod*. 2001;16:556-60.
26. Talbott EO, Zborowski JV, Boudreaux MY, McHugh-Pemu KP, Sutton-Tyrrell K, Guzick DS. The relationship between C-reactive protein and carotid intima-media wall thickness in middle-aged women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:6061-7.
27. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR, Boudreaux MY, Edmundowicz DA, Guzick DS. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5454-61.
28. Orio Jr F, Palomba S, Spinelli L, Cascella T, Tauchmanova L, Zullo F, et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89: 3696-701.
29. Holte J, Gennarelli G, Berne G, Bergh T, Lithell N. Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a prehypertensive state? *Hum Reprod*. 1996;11:23-8.
30. Orbetzova MM, Shigarminova RG, Genchev GG, Milcheva BA, Lozanov LB, Genov NS, et al. Role of 24-hour monitoring in assessing blood pressure changes in polycystic ovary syndrome. *Folia Med*. 2003;45:21-5.
31. Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;53:157-62.
32. Escobar-Morreale HF, Botella-Carretero JI, Villuendas G, Sanchez J, San Millán JL. Serum interleukin-18 concentrations are increased in the polycystic ovary syndrome: relationship to insulin resistance and to obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:806-11.
33. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Di Biase S, Manguso F, Tauchmanova L, et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2-5.
34. Morin-Papunen L, Rautio K, Ruokonen A, Hedberg P, Puukka M, Tapanainen JS. Metformin reduces serum C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:4649-54.
35. Nordt TK, Peter K, Bode C, Sobel BE. Differential regulation by troglitazone of plasminogen activator inhibitor type 1 in human hepatic and vascular cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1563-8.