

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***DISFUNCIÓN DIASTÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO
POLIQUÍSTICO DE LA CLÍNICA DE GINECO- ENDOCRINOLOGÍA DEL
SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA.***

TESIS

Que presenta

DRA. MARIA GUADALUPE NOLAZCO BELTRÁN
MÉDICO RESIDENTE DE 6° AÑO DEL POSTGRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN
DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS

DR. LUIS MANUEL LÓPEZ GÓMEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ECOCARDIOGRAFÍA
INVESTIGADOR ASOCIADO

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
MEDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
REVISOR METODOLÓGICO

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL
AGOSTO 2016.





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TITULO DE LA TESIS:

***DISFUNCIÓN DIASTÓLICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO
DE LA CLÍNICA DE GINECO- ENDOCRINOLOGÍA DEL
SERVICIO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA***

**DR. CARLOS VIVEROS CONTRERAS
TITULAR DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA**

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN
PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN
DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS**

**DR. LUIS MANUEL LÓPEZ GÓMEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ECOCARDIOGRAFÍA
INVESTIGADOR ASOCIADO**

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA
MEDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
REVISOR METODOLÓGICO**

AGRADECIMIENTOS

A dios por darme la fuerza necesaria para enfrentar cada obstáculo, la bendición de cumplir cada meta y la fortuna de conocer personas tan valiosas en el camino.

A mis hijos por tolerar cada momento de ausencia, enfrentar conmigo cada problema, llenarme de su fortaleza y regalarme el cariño más incondicional y sincero que he conocido.

A mis padres por ser pilares esenciales en toda mi historia, porque siempre han confiado en mí y nunca me han dejado sola, aún en la peor tormenta saber que saldrá su sol, me dio consuelo y esperanza.

A mi maestra, Dra. Imelda Hernández Marín por compartir sus valiosos conocimientos y experiencias que mostraron el sendero para cumplir este importante objetivo.

A los compañeros que en el curso de este viaje se convirtieron en mis amigos.

INDICE

I. Marco Teórico	5
1. Síndrome de Ovario Poliquístico: Generalidades	5
2. Alteraciones endócrino-metabólicas en el Síndrome de Ovario Poliquístico.....	7
3. Las alteraciones endocrino-metabólicas del Síndrome de Ovario Poliquístico como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular temprana	9
4. Disfunción diastólica en la mujer con Síndrome de ovario poliquístico.....	10
5. Evaluación de la función diastólica	12
6. Experiencia en el mundo sobre enfermedad cardiovascular temprana en mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico.....	13
II. Planteamiento del problema	15
III. Justificación	16
IV. Objetivos	17
V. Hipótesis	18
VI. Diseño del estudio	19
VII. Metodología	19
VIII. Implicaciones éticas	25
IX. Resultados	26
X. Discusión	32
XI. Conclusiones	34
XII. Referencias	35

MARCO TEÓRICO

1.- SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO: GENERALIDADES

Los estados hiperandrogénicos, desde tiempos muy remotos, han causado el interés y admiración de la humanidad en general, dado su enfoque en un principio místico y a través de los años, identificándose el trasfondo sistémico que representan en la economía corporal, siendo objeto de frecuentes y constantes investigaciones tanto de su fisiopatología como de las medidas ideales para su tratamiento.

Existen diversos trastornos que por su fisiopatología son capaces de manifestarse como estados hiperandrogénicos, sin embargo, en las mujeres en edad reproductiva, el síndrome de ovario poliquístico se ha reconocido como el más frecuente, con una prevalencia que varía en la literatura debido a diferencias en predisposición genética, características propias de la población estudiada, hábitos higiénico-dietéticos, y de manera importante en base a los criterios que se utilicen para su diagnóstico, reportándose desde 6-10% hasta 15%.

Knochenhauer et al. ⁽¹⁾ En 1998 estudiaron la prevalencia del síndrome de manera prospectiva en 369 mujeres (174 de raza blanca y 195 de raza negra) en Birmingham (Alabama) realizando el diagnóstico en un 6,2% de las mujeres blancas y en un 3,4% de las negras.

Diamanti-Kandarakis et al. ⁽²⁾ publicaron en 1999 el primer estudio sobre la prevalencia del SOP en Europa, concretamente en la isla griega de Lesbos. Estudiaron a un total de 192 mujeres (17-45 años) a las cuales dividieron en cuatro grupos. En el primero incluyeron a 108 mujeres sin hirsutismo ni alteración del ciclo menstrual, en el segundo a 56 pacientes con hirsutismo (Ferriman-Gallwey superior a 6) y ciclo normal, en el tercero a 10 mujeres con oligomenorrea sin hirsutismo y en el cuarto a 18 pacientes con oligomenorrea e hirsutismo. Calcularon una prevalencia del síndrome en la población estudiada de un 6,7% y observaron que la hiperinsulinemia estaba asociada con la gravedad del fenotipo propio del hiperandrogenismo, independientemente de la obesidad.

Asunción et al. ⁽³⁾ en el año 2000 estudiaron la prevalencia del SOP en un grupo de 154 mujeres de Madrid donantes voluntarias de sangre. Un total de 10 mujeres (6,5%) presentaron criterios de SOP, según lo establecido por el NIH en 1990. El hirsutismo estaba presente en 11 (7,1%) y el acné en 19 (12,3%).

Existe una gran diversidad étnica al momento de valorar las distintas manifestaciones clínicas de las pacientes con SOP. Así, por ejemplo, a diferencia de las mujeres de Estados Unidos o Italia, las japonesas con SOP no tienen hirsutismo y son menos obesas ⁽⁴⁾. La influencia étnica en la prevalencia del SOP se comunicó por primera

vez por Weiss en 1987⁽⁵⁾, que observo el doble de prevalencia del síndrome en mujeres hispanas respecto a las afroamericanas en un área concreta de Estado Unidos. En este sentido, también en el Reino Unido, utilizando criterios ecográficos, se ha observado una prevalencia del síndrome en un 22% de mujeres caucásicas ⁽⁶⁾, frente a un 52% de mujeres asiáticas originarias de la India ⁽⁷⁾. Todo ello sugiere una predisposición genética para desarrollar el SOP ⁽⁸⁾.

En México en el año 2010 *Morán et al.* ⁽⁹⁾ en su estudio, con un total 150 mujeres encontraron una prevalencia de síndrome de ovario poliquístico de 6 % de acuerdo con criterios NIH, y 6.6% de acuerdo a criterios de Rotterdam, reportando además que 50 a 65% de las pacientes afectadas son obesas.

El síndrome de ovario poliquístico es una patología con afección multisistémica, sin embargo las alteraciones hormonales y manifestaciones clínicas no son constantes en todas las pacientes por lo que ha sido difícil unificar los criterios para establecer su diagnóstico, existiendo al momento 3 consensos que han propuesto la manera de realizarlo: el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (NIH) en 1990, el consenso de Rotterdam en el 2003 y más recientemente el emitido por la Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AES-PCOS) en el 2006⁽¹⁰⁾. (Cuadro 1)

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de Síndrome de Ovario Poliquístico
<p>1999. Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos de América (ambos criterios)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anovulación crónica • Signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo y exclusión de otras etiologías
<p>2003. Rotterdam. ESHRE/ ASRM (Dos de tres criterios)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oligo-anovulación • Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo • morfología poliquística ovárica <p>Exclusión de otras etiologías (hiperplasia suprarrenal congénita, tumores secretores de andrógenos, síndrome de Cushing)</p>
<p>2006. Sociedad de Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AES-PCOS) (Dos de tres criterios)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Oligo- anovulación, morfología poliquística ovárica o ambos • Hiperandrogenismo clínico o bioquímico • Exclusión de otros trastornos

Modificado de The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) .Human Reproduction Vol.19, No.1 pp. 41±47, 2004.

1.1 ALTERACIONES ENDÓCRINO-METABÓLICAS EN EL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

El síndrome de ovario poliquístico es un desorden heterogéneo cuyas características primordiales son disfunción ovulatoria acompañada en la mayoría de los casos de alteraciones en el patrón menstrual, elevación en las concentraciones de andrógenos séricos con manifestación clínica secundaria y morfología poliquística ovárica reconocida por ultrasonido ^(11,12).

Desde que los doctores Stein y Leventhal describieron por primera vez, hace ya 79 años, el síndrome del ovario poliquístico (SOP), ha habido numerosos intentos de encontrar una fórmula diagnóstica que enlace de manera certera, sus características clínicas con una fisiopatología que todavía muestra numerosos espacios vacíos.

La importancia de realizar el diagnóstico de esta patología radica en que más allá de la afección a la función reproductiva, metabólicamente las pacientes muestran tendencia al sobrepeso y obesidad (principalmente central) expresando en su fisiopatología la presencia de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, representando un aumento en el riesgo de enfermedades tales como Dislipidemia, Intolerancia a la glucosa y Diabetes Mellitus e Hipertensión, conjuntando lo que en las últimas décadas se ha denominado Síndrome Metabólico.

Los signos clínicos o bioquímicos de exceso de andrógenos (evento endocrino básico en la fisiopatología del síndrome de ovario poliquístico) son resultado del aumento en la síntesis de andrógenos ováricos y suprarrenales y engloban manifestaciones como acné, hirsutismo y piel grasa, cambios antropométricos y alopecia androgénica. ⁽¹⁰⁾. Por otra parte, La elevación de Hormona Luteinizante (LH) y la insulinoresistencia aumentan la producción de andrógenos; juntos, el hiperandrogenismo y la hiperinsulinemia se potencian para inhibir el desarrollo folicular ^(11,12).

Está demostrado que los andrógenos participan en el reclutamiento y crecimiento folicular normal ⁽¹³⁾, sin embargo, en un ambiente hiperandrogénico los efectos son contrarios a lo fisiológico, promoviendo la atresia y generando el aspecto poliquístico por inclusión de líquido en el interior de los folículos no rotos y aumentando a su vez, el volumen ovárico.

Estudios han mostrado que las pacientes con morfología poliquística del ovario en el SOP presentan mayor hiperandrogenismo y obesidad que las pacientes en las que no se evidencia esta alteración mediante ultrasonografía ⁽¹⁴⁾.

En este sentido y como consecuencia de la atresia folicular, se presenta la disfunción en la ovulación, que en la mayoría de las mujeres se manifiesta como trastornos

menstruales de tipo opso-amenorrea (ciclos menstruales con intervalo de frecuencia mayor de 21-35 días), sin embargo en 15% de ellas los ciclos no sufren modificación en sus características y la oligo-anovulación entonces puede ser solo documentada por monitorización de niveles de progesterona en fase lútea (día +7) ⁽¹¹⁾.

El hiperandrogenismo ha sido evaluado a través del hirsutismo, ya que más de 70% de las mujeres hirsutas tienen SOP ⁽¹³⁾ y es clínicamente valorado mediante la escala de Ferriman-Gallwey, considerándose diagnóstico con puntuación ≥ 8 puntos ⁽¹⁰⁾. El SOP es causa común de hirsutismo y ocurre en aproximadamente 60% de los casos, sin embargo existen variaciones en relación con la raza y los grados de obesidad ⁽¹²⁾.

Otro punto medular y que está presente en las mujeres con esta patología, es la resistencia a la insulina, observada hasta en 45 y 70% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico ⁽¹⁰⁾, siendo al parecer un factor que se presenta independientemente de la obesidad, encontrándose hasta en 30% de mujeres con peso normal (principalmente por hiperinsulinemia postprandial); sin embargo la presencia de alteraciones en el peso hacia el incremento, potencia aún más este defecto ⁽¹⁵⁾.

Las altas concentraciones de insulina asociadas con la resistencia incrementan en los ovarios las de andrógenos que, a su vez, dan lugar al decremento de las concentraciones de SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) y proteínas transportadoras de IGF-I y II (factores de crecimiento insulinoide) que como consecuencia resultan en aumento de las de andrógenos libres y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF). ⁽¹⁰⁾

Se ha descrito que en la cuarta década de la vida, entre 20 y 40% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico exhiben elevación en las concentraciones de glucosa en ayuno y hasta en 10% se observan manifestaciones de diabetes mellitus tipo 2. ⁽¹⁰⁾ La causa exacta permanece desconocida pero aparentemente se trata de defectos a nivel post receptor en la señalización de la insulina y disfunción en la célula β pancreática ^(11, 15)

La resistencia a la insulina juega un rol desencadenante en el desarrollo de síndrome metabólico en la población en general. A su vez el síndrome metabólico está relacionado con riesgo futuro de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular ^(16, 17).

En un estudio realizado en Irán con 55 mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico y 59 sanas, se encontró mayor prevalencia de síndrome metabólico en el grupo control, y en ellas mismas se observó elevación en el índice de HOMA (Homeostasis

Model Assessment) considerándose la resistencia a la insulina como factor de riesgo para desarrollar síndrome metabólico ⁽¹⁸⁾.

Se ha calculado una prevalencia de síndrome metabólico en las paciente son SOP hasta un 43%, lo que representa un riesgo dos veces mayor con respecto a la población en general ⁽¹⁹⁾

2.- LAS ALTERACIONES ENDOCRINO-METABÓLICAS DEL SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO COMO FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR TEMPRANA.

Las características metabólicas del SOP lo han conceptualizado como una enfermedad que supone aumento de riesgo cardiovascular, siendo hasta hace poco la obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión y dislipidemia los principales factores relacionados. ⁽¹¹⁾ La obesidad visceral, presente en 50% de mujeres con SOP, es un factor establecido de hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, dislipidemia, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, anormalidades en la coagulación y enfermedad cardiovascular precoz ⁽¹⁵⁾.

La **resistencia a la insulina** determina mayor riesgo cardiovascular independientemente de la obesidad. De hecho se ha descrito que el incremento de riesgo cardiovascular es directamente proporcional al grado de resistencia a la insulina ^(20, 21); en relación a lo anterior, se sabe que uno de los signos tempranos de daño cardiovascular es la disfunción endotelial, representada por aterosclerosis, la cual se encuentra relacionada predominantemente con esta alteración ⁽²²⁾.

Las **anormalidades en el perfil lipídico** son un factor bien conocido de riesgo cardiovascular. En el SOP se observa incremento de colesterol total, LDL y triglicéridos, mientras hay una disminución en las HDL; observándose todas estas alteraciones desde edades tempranas ^(23,24).

Las mujeres con SOP presentan un riesgo 2.5 veces mayor de desarrollar **hipertensión arterial** principalmente en la época de transición a la menopausia ⁽¹¹⁾. Existe evidencia de que las mujeres jóvenes con SOP exhiben cambios en la elasticidad vascular, presentando reducción en la capacitancia arterial y aumento en la rigidez de la pared vascular lo que condiciona una mayor predisposición al desarrollo y progresión de hipertensión arterial, hipertrofia ventricular izquierda, infarto al miocardio e insuficiencia ⁽²⁵⁾.

En las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico se ha reportado incremento en riesgo de enfermedad coronaria e infarto al miocardio comparado con las mujeres en quienes los ciclos menstruales son regulares, aunque la mortalidad por dichas alteraciones no se ha visto modificada ^(26, 27, 28).

Finalmente en las mujeres con SOP, el daño endotelial y la disfunción diastólica se han asociado con **niveles elevados de andrógenos** y resistencia a la insulina de manera preponderante. (29, 30, 31)

3.- DISFUNCIÓN DIASTÓLICA EN LA MUJER CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO.

La hipertrofia ventricular cardiaca (HVI) es un cambio que ocurre de manera adaptativa en respuesta a estrés (por ejemplo ejercicio y embarazo) o de manera patológica a estímulos como sobrecarga de volumen o aumento en la presión de llenado. En etapas tempranas de la HVI, la función ventricular se conserva, sin embargo puede progresar a la disfunción y falla cardiaca. (32)

Existen 2 tipos de hipertrofia cardiaca en base a la morfología del miocito y el mecanismo que las genera, pudiendo ser concéntrica (estímulo por presión con cambio propiamente en el espesor de ventrículo con mayor tamaño en el miocito, sin modificación en el volumen) o excéntrica (el estímulo está dado por volumen sin haber cambio en el espesor del ventrículo), reportándose en la literatura mayor morbilidad en ésta última dada su estrecha relación con el riesgo de arritmias e isquemia aguda. La hipertrofia cardiaca ventricular específicamente izquierda, se ha reconocido por sí misma en las pacientes con Síndrome de ovario Poliquístico, como un factor predictivo de morbilidad y mortalidad por riesgo cardiovascular (31) al ser una alteración que predispone a “disfunción diastólica”.

La disfunción diastólica, resulta de la rigidez anormal de la pared ventricular y la incapacidad del ventrículo izquierdo de relajarse durante la diástole, tal como se observa en patologías cardíacas con fibrosis extensa. (32) En la disfunción diastólica a diferencia de la sistólica, la fracción de eyección (FE) se mantiene casi siempre por arriba del 40%, sin embargo aunque en el 70% de los casos la falla cardiaca izquierda se debe a disfunción sistólica, datos recientes demuestran que esta puede ocurrir aun con preservación de la misma (33). Existe evidencia de que a pesar de ser leve y en la mayoría de las pacientes sin manifestaciones clínicas, esta alteración cardiaca predispone a un mayor riesgo de infarto agudo al miocardio y falla cardiaca; encontrándose relación con la *obesidad, la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo*, alteraciones sistémicas involucradas en la fisiopatología del Síndrome de Ovario Poliquístico. (34-37)

Dentro de la fisiopatología de la hipertrofia ventricular izquierda, se identifica de manera predominante, el papel de la insulina y el Factor de crecimiento similar a insulina tipo I (IGF-1). La vía de señalización de la insulina (receptor cinasa de tirosina) es esencial para el crecimiento normal cardiaco, sin embargo su ausencia puede promover o permitir la hipertrofia patológica, lo cual ha sido evidente en

modelos en ratones en los que el IGF1 y su receptor están vinculados a los promotores de la cadena pesada de miosina alfa (α -MHC) y a la actina de musculo esquelético alfa (o SM- α -1-actina), en donde se demuestra la participación de estos factores al promover de manera temprana el desarrollo de hipertrofia fisiológica, que con el tiempo ante el estímulo constante progresa a un fenotipo patológico.⁽³²⁾ Por otro lado la disminución en los niveles de IGF-1 se ha relacionado también con disminución en la vascularización coronaria y aumento en el riesgo de isquemia cardiaca.⁽³⁸⁾

En relación a lo expuesto, se ha determinado adicionalmente que la velocidad de flujo sistólico es menor en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) que en grupos controles, y que existe una relación inversa entre los niveles séricos de insulina y los parámetros flujométricos sistólicos de salida del ventrículo izquierdo⁽¹⁵⁾.

Finalmente, aunque la información acerca del efecto de los andrógenos en la función cardiaca es incierta, todo apunta a que juegan un rol importante en la fisiopatología de la enfermedad cardiaca no solo miocárdica, sino también secundario a disfunción endotelial⁽³²⁾

La hipertrofia cardiaca se relaciona con remodelación celular, la cual está determinada por los cambios en el tamaño del miocito secundario a depósito de colágeno y angiogénesis.⁽³⁹⁾ Existe evidencia de la presencia de receptores para hormonas sexuales en miocardio, describiéndose también que debido al efecto protector estrogénico, el corazón de la mujer expresa inicialmente, menor susceptibilidad al desarrollo de hipertrofia⁽⁴⁰⁾; efecto contrario al exhibido por los andrógenos, de los cuales se ha demostrado su relación con la patogenia de hipertrofia miocárdica a través de modelos experimentales con ratones; más allá de lo cual se ha establecido también que dichas hormonas retardan la cicatrización del miocito posterior a un evento isquémico agudo, aumentando además el depósito de colágeno y fibrosis secundaria, con la falla esperada en la función cardiaca.^(40, 41, 42)

4.- EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN DIASTÓLICA

El desempeño óptimo del ventrículo izquierdo depende de su capacidad para alternar entre dos estados:

- 1) Una cámara distensible durante la diástole que permite el llenado ventricular con bajas presiones en la aurícula izquierda (AI)
- 2) Una cámara rígida (con una presión de rápido incremento) en sístole, que eyecta el volumen sistólico a presiones arteriales.

El ventrículo posee dos funciones alternantes: eyección sistólica y llenado diastólico, las cuales pueden ser evaluadas mediante estudio ecocardiográfico.

La ecocardiografía ha desempeñado un papel central en la evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) en las últimas dos décadas. ⁽⁴⁵⁾

La función diastólica se correlaciona con hallazgos morfológicos y funcionales determinados por este estudio, evaluando la presencia de hipertrofia de ventrículo izquierdo, el volumen y función de la aurícula izquierda, las presiones sistólica y diastólica de la arteria pulmonar (de manera invasiva o no invasiva) y el flujo mitral. Las mediciones requeridas y sus valores normales se muestran en el cuadro 2.

Cuadro 2. Valores normales de las mediciones diastólicas por Doppler				
Edad				
Medición	16-20 años	21-40 años	41-60 años	>60 años
TRIV	50 ± 9 (32-68)	67 ± 8 (51-83)	74 ± 7 (60-88)	87 ± 7 (73-101)
Relación E/A	1.88 ± 0.45 (0.98-2.78)	1.53 ± 0.40 (0.73-2.33)	1.28 ± 0.25 (0.78-1.78)	0.96 ± 0.18 (0.6-1.32)
TD (ms)	142 ± 19 (104-180)	166 ± 14 (138-194)	181 ± 19 (143-219)	200 ± 29 (142-258)
Duración de A (ms)	113 ± 17 (79-147)	127 ± 13 (101-153)	133 ± 13 (107-159)	138 ± 19 (100-176)
Cociente S/D en la VP	0.82 ± 0.18 (0.46-1.18)	0.98 ± 0.32 (0.34-1.62)	1.21 ± 0.2 (0.81-1.61)	1.39 ± 0.47 (0.45-2.33)
Ar de la VP	16 ± 10 (1-36)	21 ± 8 (5-37)	23 ± 3 (17-29)	25 ± 9 (11-39)
Duración de Ar de la VP (ms)	66 ± 39 (1-144)	96 ± 33 (30-162)	112 ± 15 (82-142)	113 ± 30 (53-173)
e' Septal	14.9 ± 2.4 (10.1-19.7)	15.5 ± 2.7 (10.1-10.9)	12.2 ± 2.3 (7.6-16.8)	10.4 ± 2.1 (6.2-14.6)
Cociente e'/a'	2.4*	1.6 ± 0.5 (0.6-2.6)	1.1 ± 0.3 (0.5-1.7)	0.85 ± 0.2 (0.45-1.25)
e' Lateral (cm/s)	20.6 ± 3.8 (13-28.2)	19.8 ± 2.9 (14-25.6)	16.1- 2.3 (11.5- 20.7)	12.9 ± 3.5 (5.9-19.9)
Cociente e'/a' lateral	3.1*	1.9 ± 0.6(0.7-3.1)	1.5 ± 0.5(0.5-2.5)	0.9 ± 0.4 (0.1-1.7)

Modificado de: Nagueh S F., Appleton C P., Gillebert T C., Marino P N., Oh J K., Smiseth O A., Waggoner A D., Flachskampf F A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography February 2009; 22:107-133

La disfunción diastólica puede clasificarse en: leve, moderada y severa (Cuadro 3).

Cuadro 3. Clasificación de la Disfunción Diastólica									
GRADO \ PARÁMETRO	E/A	TD (ms)	Prom E/e'	TRIV (ms)	e' Septal (cm/s)	Val. $\Delta E/A$	Ar-A (ms)	AI (ml/m ²)	
I. LEVE	<0.8	>200	≤8	≥100	<8	<0.5	< 0	≥ 34	
II. MODERADA	0.8-1.5	160-200	9-12	61-99	<8	≥0.5	≥30	≥ 34	Disminución del cociente E/A ≥50% con maniobra de Valsalva
III. SEVERA	≥2	<160	≥13	≤60	<8	≥0.5	≥30	≥ 34	Fracción de llenado sistólico <40%

Modificado de: Nagueh S F., Appleton C P., Gillebert T C., Marino P N., Oh J K., Smiseth O A., Waggoner A D., Flachskampf F A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography February 2009; 22:107-133

5.- EXPERIENCIA EN EL MUNDO SOBRE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR TEMPRANA EN MUJERES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO

En 1999, **Tiras et al.** (34), en su estudio de casos y controles (35 mujeres con SOP y 35 sanas) en Turquía, examinaron los parámetros ecocardiográficos encontrando aumento en FVI-A (velocidad de onda A), IVRT (tiempo de relajación isovolumétrica), AFF (Fracción de llenado auricular) y disminución en FVI-E (Velocidad de onda E) y FVI-E/ FVI-A (cociente velocidad de onda E entre A), correlacionando de manera significativa la insulina basal y el tiempo de relajación isovolumétrica, así como la insulina total y la fracción de eyección, concluyendo que las mujeres con SOP presentan disfunción diastólica no restrictiva, considerando a esta como la primera anomalía ecocardiográfica en hipertensión y enfermedad aterosclerótica.

Hakan et al. (43) en 2001. En el mismo país, realizaron un estudio similar corroborando los hallazgos previos, con parámetros sistólicos similares en ambos grupos y demostrando la tendencia de las pacientes a presentar disfunción diastólica no restrictiva; encontrando además hallazgos metabólicos como aumento en el cociente triglicéridos/colesterol total y disminución en la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL), así como mayores niveles de homocisteína y ácido úrico. Mientras **Topcu et al** (44) en 2006 en su estudio no encontraron diferencias entre los grupos respecto a diámetro ventricular y auricular izquierdos, función sistólica izquierda o grosor del ventrículo izquierdo.

Orio et al. en el 2003 (31) en su estudio en Italia, reportaron como hallazgos en su población de casos (30 mujeres con SOP), mayores niveles de andrógenos, presión arterial diastólica, glicemia en ayuno, insulina, HOMA, triglicéridos, LDL y volumen

cardíaco con respecto a los controles (30 mujeres sanas), encontrando que las pacientes con SOP presentan mayor grosor de ventrículo izquierdo con relación directamente proporcional al aumento en el índice de HOMA y además agregan que muchas de las anomalías persistieron aun en pacientes jóvenes con peso adecuado, lo que sugiere que la patogénesis no depende del índice de masa corporal (IMC).

El efecto de la obesidad y la resistencia a la insulina se han estudiado también como factores independientes en mujeres sin Síndrome de Ovario Poliquístico, tal como lo describen **Peterson et al** ⁽³⁶⁾ en su estudio, en donde se realizó una comparación del grosor del ventrículo izquierdo entre pacientes obesas y no obesas, en quienes además se determinaron los niveles de insulina plasmática; reportando de primera intención, parámetros más elevados en grosor de ventrículo izquierdo, niveles de glucosa, LDL, cociente CT/HDL, HDL e insulina plasmática en las mujeres con obesidad, sin embargo al realizar el análisis estadístico de acuerdo a superficie corporal no encontraron diferencia significativa; premisa a partir de la cual se puede inferir que existen otros factores, tal como el hiperandrogenismo en el Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), que determinan un impacto mayor en la fisiopatología de las alteraciones sistémicas, incluyendo la patología cardíaca.

Finalmente, en Australia en 2008, **Kosmala et al.** ⁽³⁵⁾ estudiaron la función ventricular izquierda específicamente en mujeres obesas con Síndrome de Ovario Poliquístico y resistencia a la insulina con una población total de 150 mujeres menores de 40 años divididas en 4 grupos: 1) SOP+/ RI+, 2) SOP-/RI +, 3) SOP+/ RI-, 4) SOP-/ RI-; reportando entre sus resultados la presencia de disfunción tanto diastólica como sistólica ventricular izquierda en los dos grupos positivos para resistencia a la insulina, emanando como conclusión que esta alteración más que la obesidad, condiciona aumento en la severidad de las anomalías ecocardiográficas de las pacientes y habla por primera vez del efecto del hiperandrogenismo, no encontrando relación significativa con disfunción ventricular en este estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de ovario poliquístico es el trastorno endócrino más frecuente en las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 5-10% en base a los criterios de Rotterdam, determinando mayor predisposición a desarrollar alteraciones metabólicas como Diabetes Mellitus, dislipidemia e hipertensión arterial.

La enfermedad cardíaca es causa común de morbi-mortalidad a nivel mundial. En la disfunción diastólica, al igual que en la mayoría de las patologías cardíacas, existen cambios que se desarrollan precozmente y que conllevan al aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, siendo la ecocardiografía un estudio que proporciona información pronóstica importante, al hacer evidentes alteraciones como hipertrofia y dilatación ventricular, las cuales potencialmente pueden progresar a falla cardíaca secundaria a fibrosis, fallo en la remodelación y disminución de la vascularización coronaria con alta predisposición a isquemia e infarto agudo de miocardio. Dichos cambios han sido reportados en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, aunque la mortalidad por esta causa no se ha visto modificada en este grupo etéreo ya que la enfermedad ha sido descrita como “no restrictiva”.

De entre los fenómenos endocrino-metabólicos del Síndrome de Ovario Poliquístico se han relacionado obesidad, niveles elevados de andrógenos séricos, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia compensatoria como factores independientes en la patogénesis de la cardiomiopatía.

Por lo tanto surge la preguntas de investigación: ***¿Cuáles son las alteraciones flujométricas ecocardiográficas en la función diastólica que se presentan de manera preclínica en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico?***

JUSTIFICACIÓN

Se han realizado en el mundo pocos estudios en relación a estos fenómenos, ninguno en México de acuerdo a lo reportado en la literatura, lo que justifica la necesidad de realizar este estudio, dadas las diferencias en predisposición genética, razas, estilos de vida e idiosincrasia relativa a cada población.

Considerando que cada uno de los puntos medulares del Síndrome de Ovario Poliquístico pueden relacionarse de manera independiente con la fisiopatología de las alteraciones en la función cardíaca, se pretende determinar cuál de ellos sostiene una asociación más fuerte con la misma; éste estudio generará impacto en la valoración diagnóstica integral de cada paciente, a fin de minimizar los factores de riesgo y ofrecer una terapéutica que permita disminuir la morbi-mortalidad principalmente por afección cardíaca.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la presencia de disfunción diastólica en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y su relación con las alteraciones endócrino-metabólicas manifiestas en esta patología.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la prevalencia de disfunción diastólica mediante estudio ecocardiográfico en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.
- Establecer la relación que existe entre hiperandrogenismo y/o hiperandrogenemia en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico y disfunción diastólica.
- Establecer la relación que existe entre resistencia a la insulina y/o hiperinsulinemia basal en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico y disfunción diastólica.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

No existe disfunción diastólica en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, ni relación con las alteraciones endocrino-metabólicas manifiestas en la patología.

HIPOTESIS ALTERNA

Existe disfunción diastólica en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, y relación con las alteraciones endocrino-metabólicas manifiestas en la patología.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO

Se planteó para el presente trabajo de investigación un estudio de tipo casos y controles, con las siguientes características: observacional, prospectivo, analítico y transversal.

METODOLOGÍA

Previa aprobación por los Comités de Investigación y de Bioética del Hospital Juárez de México.

Se incluyeron en el I grupo de “**casos**” a todas las pacientes que acudieron a cita por primera vez a consulta de Gineco-endocrinología del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México durante el periodo de tiempo comprendido del enero a mayo de 2016, con edades entre los 20 y los 39 años, en quienes se realizó el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), de acuerdo a lo establecido en los criterios de Rotterdam; dos de los tres criterios: oligo-anovulación, hiperandrogenismo clínico o bioquímico y morfología poliquística ovárica por ultrasonido endovaginal basal (días 2-5 del ciclo menstrual), descartando otros trastornos endócrinos tales como hiperplasia suprarrenal congénita, Síndrome de Cushing, hiperprolactinemia o disfunción tiroidea; excluyendo a las pacientes con antecedente de ingesta de medicamentos con fines terapéuticos para hipertensión, obesidad, o dislipidemia 3 meses previos al reclutamiento, así como el antecedente de enfermedad cardíaca y/o coronaria (incluyendo hipertensión arterial).

En el grupo “**control**” se incluyeron pacientes con ciclos menstruales regulares, sin datos clínicos de hirsutismo y considerando los mismos criterios de exclusión que para el grupo de casos.

A todas las pacientes se les realizó historia clínica y exploración física completas, incluyendo somatometría, cálculo de índice de masa corporal (IMC) para su clasificación de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), signos vitales, escala de Ferriman-Gallwey, valorando los 9 sitios anatómicos que contempla considerándose positiva para hirsutismo con puntaje ≥ 8 .

Se realizó perfil metabólico a los dos grupos, incluyendo valores séricos en ayuno de glucosa e insulina, para determinar el HOMA-IR como parámetro objetivo de resistencia a la insulina (con una punto de corte ≥ 2.5 positivo para resistencia a la insulina). Se analizó la concentración sérica del perfil de andrógenos basal en ayuno, incluyendo Testosterona Total (TT), Testosterona Libre (TL), Delta 4 Androstenediona ($\Delta 4A$), Dehidroepiandrosterona (DHEA), Sulfato de Dehidroepiandrosterona (DHEA-s) y 17 alfa Hidroxiprogesterona ($17\alpha OHP$) en los

días 2 al 4 del ciclo menstrual en pacientes eumenorreicas o al azar matutino en pacientes con alteración en los ciclos menstruales (opso-amenorrea).

Se realizó Ultrasonido (USG) endovaginal basal como protocolo diagnóstico de SOP, con la finalidad de determinar la morfología y volumen ovárico de acuerdo a los criterios de Rotterdam, en los días 2 al 4 del ciclo menstrual (basal) en pacientes con ciclos menstruales normales, o al azar en pacientes con alteración en los ciclos menstruales (opso-amenorrea).

Se realizó también la determinación sérica en ayuno de prolactina, hormona estimulante de la tiroides y cortisol, a fin de descartar otras endocrinopatías.

A los dos grupos se les realizó Ecocardiograma en el servicio de Cardiología por un solo observador con perfil ciego simple con el objetivo de disminuir los sesgos interobservador y evitar en el operador la influencia psicológica del conocimiento de diagnóstico en la intervención con los casos y los controles.

MATERIAL Y MÉTODOS

El *universo de trabajo* lo constituyeron las pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico que acudieron por primera vez al servicio de Gineco-endocrinología que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

El *cálculo de la muestra* se realizó de manera *aleatoria simple*, en base a la siguiente fórmula:

$$n = \frac{N \times z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2 \times (N-1) + z_{\alpha}^2 \times p \times q}$$

Y en consideración de los siguientes parámetros: nivel de confianza al 95% y porcentaje de error esperado en 5%, obteniéndose una muestra de 60 (n=60)

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico en base a criterios de Rotterdam 2003. (ASRM/ESHRE)
- Edad de 20-39 años.
- Que contaran con estudios complementarios completos (cuantificación sérica de perfil hormonal, perfil de andrógenos, perfil metabólico, ecocardiograma)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de embarazo.
- Pacientes con diagnóstico de otras patologías endócrinas tales como hipotiroidismo, hiperprolactinemia, Síndrome de Cushing, hiperplasia suprarrenal congénita.
- Pacientes con antecedente de enfermedad cardíaca o coronaria (incluyendo hipertensión arterial)
- Pacientes con antecedente de ingesta de tratamientos hormonales, glucocorticoides exógenos o agentes inductores de ovulación dentro de los 3 meses previos al momento del reclutamiento.
- Pacientes con antecedente de ingesta de medicamentos con fines de tratamiento anti-diabético u anti-obesidad dentro de los 3 meses previos al momento del reclutamiento.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de las variables cuantitativas se realizó con medidas de tendencia central y dispersión (media y desviación estándar). Las variables cualitativas se analizaron por frecuencias y porcentajes, se determinó comparación de medias con prueba T Student y correlación de Pearson para la asociación de variables.

Para tal finalidad, se hizo uso del paquete estadístico SPSS versión 22.

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR
EDAD	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Independiente, Cuantitativa, Continua	Años
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	Medida de asociación entre la masa y la talla de un individuo, utilizada como indicador de estado nutricional de acuerdo a lo establecido con la Organización Mundial de la Salud (OMS)	Independiente, Cuantitativa, Continua Bajo peso: < 18 Kg/m ² Peso normal: 18 - 24,9 Kg/m ² Sobrepeso: 25 - 29,9 Kg/m ² Obesidad: > 30 Kg/m ²	Kg/m ²
PERFIL METABÓLICO OBESIDAD CENTRAL HIPERTRIGLICERIDEMIA HIPOALFALIPOPROTEINEMIA HIPERGLUCEMIA HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Alteraciones metabólicas que reflejan un aumento del riesgo cardiovascular.	Independiente, cuantitativa discreta	Obesidad Central: aumento en la circunferencia abdominal > 88cm en mujeres* Hipertrigliceridemia: Cifras de triglicéridos séricos ≥150mg/dl* Hipoalfalipoproteinemia: cifras de colesterol HDL ≤ 50 mg/dl en la mujer. Hiperglucemia: cifra de glucosa sérica en ayuno ≥100mg/dl* Hipertensión arterial: elevación de la presión arterial ≥ 130/85mmHg* *De acuerdo con ATP III
HIPERANDROGENEMIA	Concentraciones de andrógenos séricos por encima del límite Superior.	Independiente, Cuantitativa continua	Testosterona total: 0,2 - 0,8 ng/ml Testosterona libre: 0,6 - 3 pg/ml Δ 4 androstenediona: 0,5 - 2,7 ng/ml 17αHidroxiProgesterona: 0,5 - 2 ng/ml DHEA: 2 - 9 µg/L DHEAS: 50 - 275 µg/dl o < 2700 ng/ml
RESISTENCIA A LA INSULINA	Respuesta tisular a la insulina menor a la esperada.	Independiente, cuantitativa continua	CON RI: HOMA ≥ 2.5 SIN RI: HOMA <2.5

HIPERTROFIA DE VENTRICULO IZQUIERDO	Aumento en el espesor de miocardio.	Dependiente, cuantitativa continua	HIPERTROFIA DE VENTRICULO IZQUIERDO: Índice de masa de ventrículo izquierdo >44 g/m ² .
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA	Anormalidad en la distensibilidad, llenado o relajación del ventrículo izquierdo	Dependiente, cualitativa, nominal Ausente Grado I (Leve) Grado II (moderada) Grado III (Severa)	DISFUNCIÓN DIASTÓLICA LEVE (GRADO I): <ul style="list-style-type: none"> • E/A < 0.8 • TD > 200 • Prom. E/e' ≤ 8 • TRIV ≥ 100 • e' Septal < 8 • Val. ΔE/A < 0.5 • Ar-A < 0 • AI ≥ 34 DISFUNCIÓN DIASTÓLICA MODERADA (GRADO II): <ul style="list-style-type: none"> • E/A 0.8-1.5 • TD 160-200 • Prom. E/e' 9-12 • TRIV 61-99 • e' Septal < 8 • Val. ΔE/A ≥ 0.5 • Ar-A ≥ 30 • AI ≥ 34 DISFUNCIÓN DIASTÓLICA SEVERA (GRADO III): <ul style="list-style-type: none"> • E/A ≥ 2 • TD < 160 • Prom. E/e' ≥ 13 • TRIV < 60 • e' Septal ≤ 8 • Val. ΔE/A ≥ 0.5 • Ar-A ≥ 30 • AI ≥ 34

CONTRIBUCIÓN DEL PROYECTO

El presente proyecto de investigación promueve un impacto global en la valoración integral de la paciente con Síndrome de Ovario Poliquístico, al considerar esta patología como una entidad que involucra la participación de un equipo multidisciplinario ya que sus repercusiones a mediano y largo plazo (muy íntimamente relacionadas con resistencia a la insulina) han incrementado la morbilidad cardiovascular no solo a nivel de endotelio, ahora también se sabe con alteraciones tempranas en la estructura del miocardio y la función cardíaca diastólica que al ser detectadas de manera preclínica, aumentan las posibilidades de ser tratadas con el objetivo de impedir el desarrollo de secuelas irreversibles en la función cardíaca y la consecuente mortalidad que representa, dando realce al primer eslabón de atención a la salud: la prevención.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente protocolo se realizó en conformidad a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos asentados en la “Declaración de Helsinki”, considerando que el propósito final de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades para mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas; en todo momento regidos por el Código Internacional de Ética Médica.

Así también se cumplieron los lineamientos que se establecen en La Ley General de Salud y el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en México de acuerdo con el artículo 17.

ARTICULO 17. Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. En base a este artículo, este trabajo se clasifica dentro de la Categoría “Con Riesgo mínimo” por lo que no requiere Consentimiento Informado, y se describe de la siguiente manera:

Estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, pruebas de agudeza auditiva; electrocardiograma, termografía, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, colección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimiento profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 MI en dos meses, excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a individuos o grupos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas.

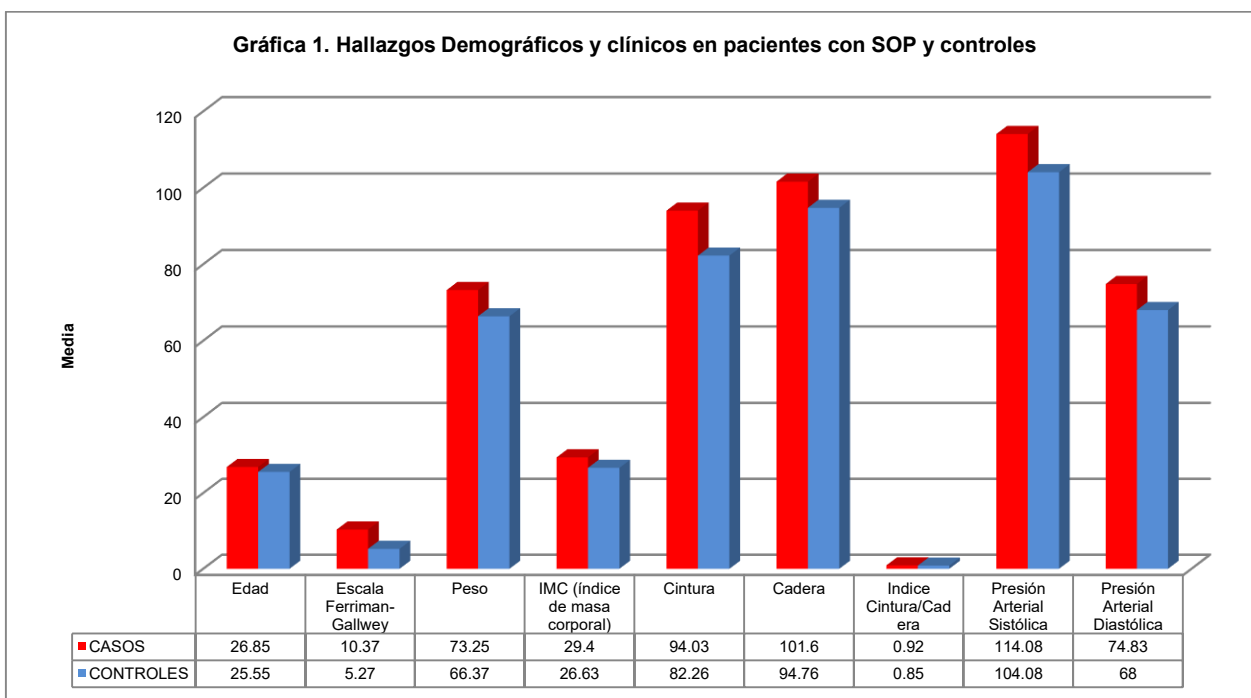
En este mismo sentido se cumplió con los lineamientos de la NOM-004-SSA3 en referencia al expediente clínico, y la NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de los proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

El proyecto se presentará para su aprobación ante los Comités de Investigación y de Bioética del Hospital Juárez de México.

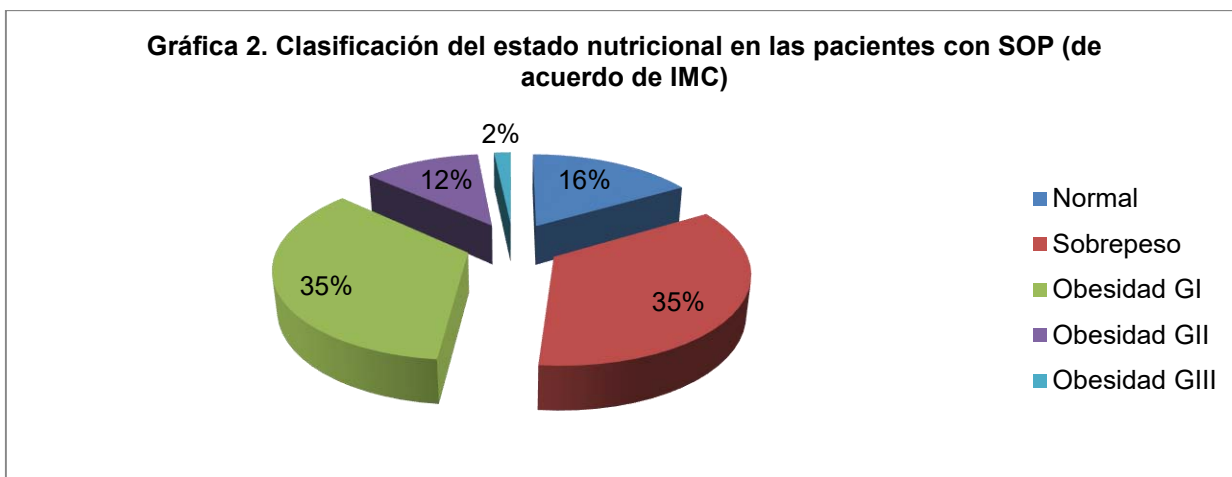
RESULTADOS

Se reclutaron 120 pacientes, 60 de ellas con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico, establecido en base a los Criterios de Rotterdam 2003. Se realizaron estimaciones de las medias de parámetros demográficos y clínicos, encontrando diferencias estadísticamente significativas en escala de Ferriman-Gallwey, peso e índice de masa corporal, con valores más elevados para las pacientes del grupo de casos en comparación con pacientes sanas, como se observa en la tabla 1 y gráfica 1.

Tabla 1. Hallazgos Demográficos y clínicos en pacientes con SOP y controles			
	CASOS (Grupo SOP) n=60	CONTROLES (Grupo sin SOP) n=60	p
Edad (años)	26.85±5.17	25.55±1.29	0.06
Escala Ferriman-Gallwey (puntos)	10.37±6.02	5.27±1.55	0.000
Peso (kg)	73.25±14.31	66.37±12.28	0.007
Índice de Masa corporal (kg/m ²)	29.40±4.94	26.63±4.14	0.001
Cintura (cm)	94.03±10.99	82.26±8.43	
Cadera (cm)	101.60±9.88	94.76±6.98	
Índice Cintura/Cadera (cm)	0.92±0.09	0.85±0.04	
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	114.08±11.36	104.08±8.94	
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	74.83±8.12	68.00±5.76	

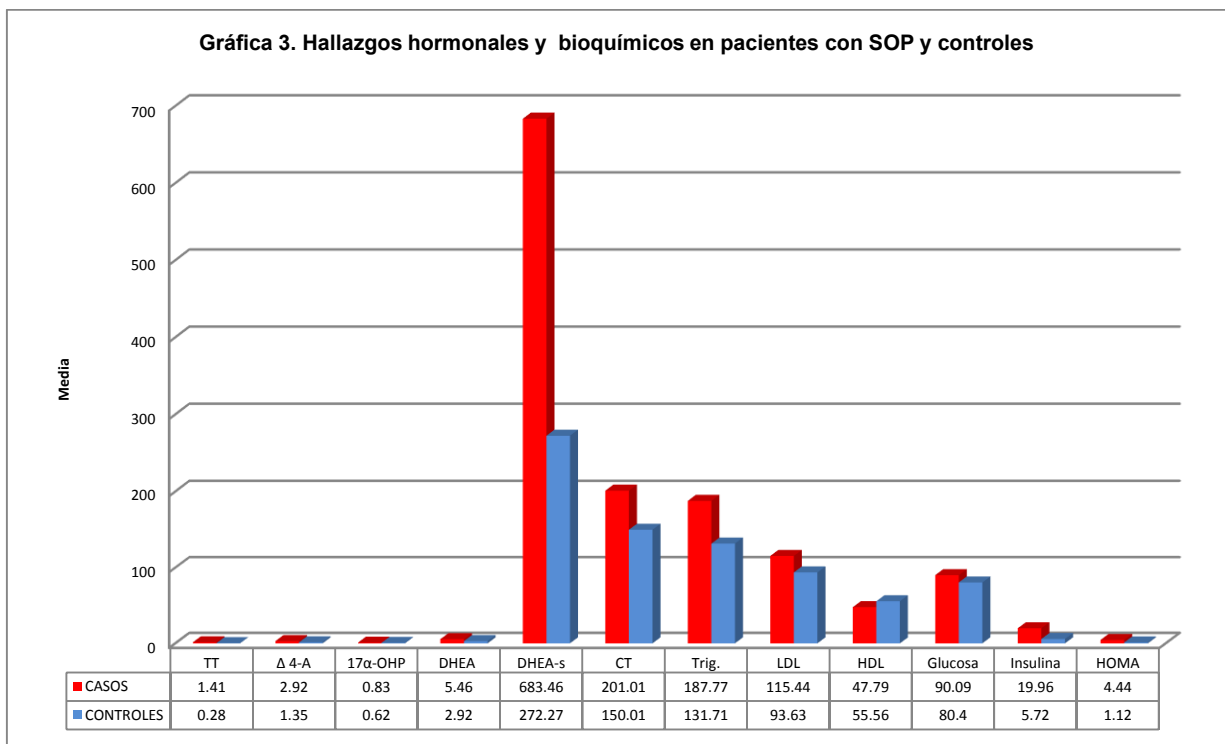


Se evaluó de manera indirecta en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, el estado nutricional de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, encontrando que a pesar de que el cálculo de la media se ubicó en el rango de Sobrepeso, de acuerdo a la distribución de frecuencias se observa misma proporción con Obesidad grado I, como se muestra en la gráfica 2.



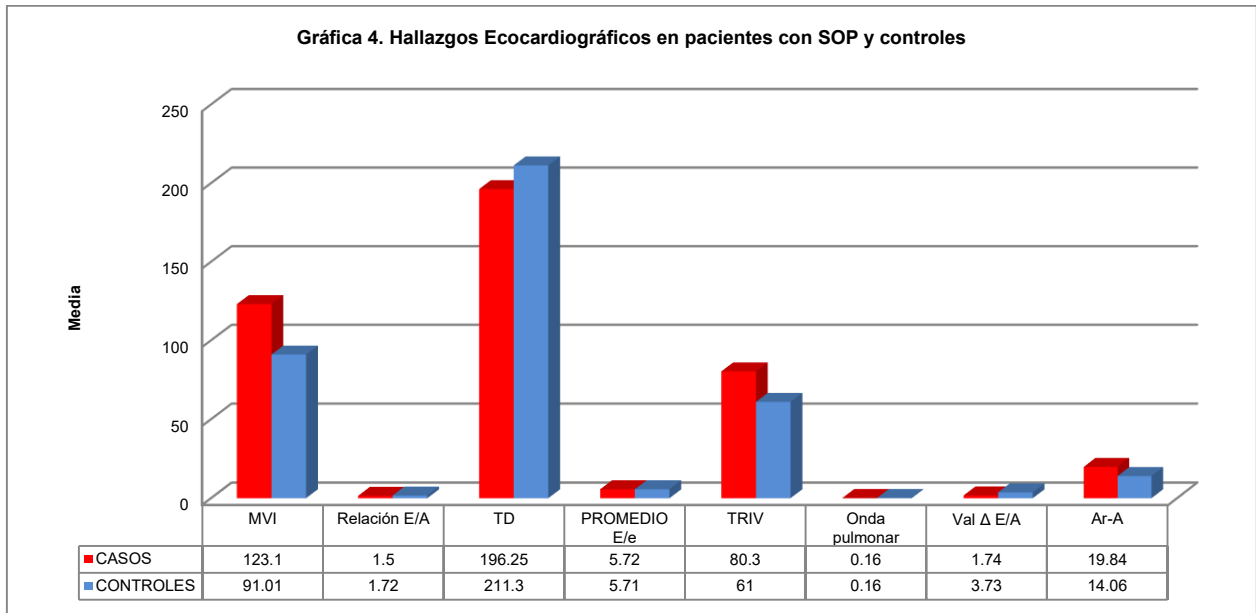
Al realizar comparación de medias por t Student, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de andrógenos séricos, perfil de lípidos, niveles de insulina e índice de HOMA, siendo mayores en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico, como se observa en tabla 2 y gráfica 3.

	CASOS (Grupo SOP) n=60	CONTROLES (Grupo sin SOP) n=60	p
Testosterona Total (ng/ml)	1.41±5.48	0.28±0.17	0.000
Delta 4-Androstenediona (ng/ml)	2.92±1.52	1.35±0.58	0.000
17 α -Hidroxiprogesterona (ng/ml)	0.83±0.47	0.62±0.35	0.000
Dehidroepiandrosterona (μ g/l)	5.46±4.32	2.92±1.51	0.000
Sulfato de Dehidroepiandrosterona (ng/ml)	683.46±903.49	272.27±228.06	0.000
Cortisol (ng/ml)	11.21±3.53	8.83±2.91	
Hormona Estimulante de Tiroides (UI/L)	2.38±.99	1.98±.75	
Prolactina (ng/ml)	10.97±3.63	9.42±2.66	
Colesterol Total (mg/dl)	201.01±138.29	150.01±35.92	0.000
Triglicéridos (mg/dl)	187.77±103.22	131.71±37.92	0.001
Colesterol LDL (mg/dl)	115.44±36.92	93.63±18.38	0.000
Colesterol HDL (mg/dl)	47.79±16.52	55.56±5.97	0.000
Glucosa (mg/dl)	90.09±12.76	80.40±8.28	
Insulina (U/l)	19.96±14.64	5.72±1.64	0.000
Índice HOMA	4.44±3.77	1.12±.36	0.000



Así también se encontró de manera estadísticamente significativa, aumento en la masa del ventrículo izquierdo ($123.10 \pm 38.52g$ vs $91.01 \pm 3.30g$), tiempo de relajación isovolumétrica ($80.30 \pm 11.58s$ vs $61.00 \pm 0.00s$), y relación Ar-A (19.84 ± 9.38 vs 14.06 ± 6.21) en las pacientes con diagnóstico de SOP con respecto a los controles, mientras mostraron disminución en la relación E/A (1.50 ± 0.42 vs 1.72 ± 0.06) y Δ E/A (1.74 ± 0.47 vs 3.73 ± 1.44), datos que se muestran en las tabla 3 y gráfica 4.

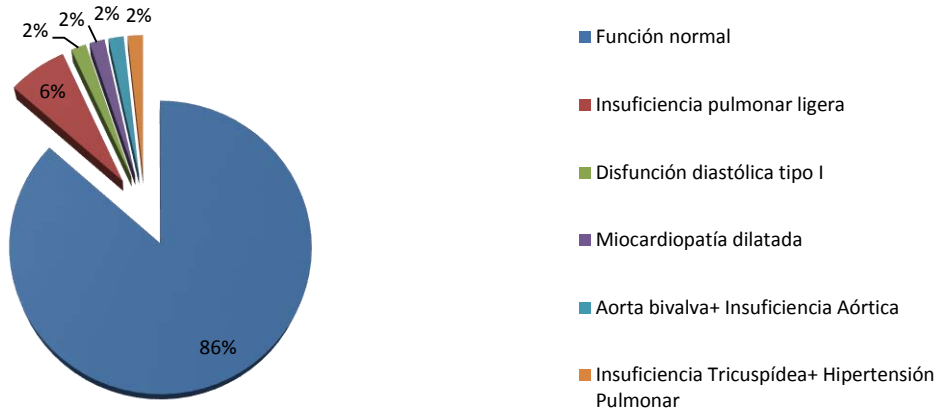
Tabla 3. Hallazgos Ecocardiográficos en pacientes con SOP y controles			
	CASOS (Grupo SOP) n=60	CONTROLES (Grupo sin SOP) n=60	p
Masa ventricular izquierda (g)	123.10±38.52	91.01±3.30	0.000
Relación E/A	1.50±0.42	1.72±0.06	0.000
Tiempo de desaceleración (ms)	196.25±40.97	211.30±37.41	0.145
PROMEDIO E/e	5.72±1.56	5.71±1.35	0.791
Tiempo relajación isovolumétrica (ms)	80.30±11.58	61.00±.00	0.000
Onda pulmonar (cm)	0.16±0.02	0.16±0.03	0.670
Val Δ E/A	1.74±0.47	3.73±1.44	0.000
Ar-A (ms)	19.84±9.38	14.06±6.21	0.001



A pesar de que solo en una paciente se integró el diagnóstico ecocardiográfico de Disfunción diastólica (clasificada como tipo I), lo que determinó una prevalencia de esta enfermedad entre las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico de 0.017 (1.7%), en el resto de las pacientes se determinaron también algunas otras alteraciones de interés tal como insuficiencia pulmonar leve (6.6%), miocardiopatía dilatada (1.7%), aorta bivalva con insuficiencia aórtica (1.7%) e insuficiencia tricuspídea con hipertensión pulmonar (1.7%); a quienes se les otorgaron indicaciones precisas de seguimiento de acuerdo a su patología en conjunto con Cardiología (Tabla 4, gráfica 5).

Tabla 4. Diagnósticos ecocardiográficos en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico		
Diagnóstico Ecocardiográfico	No.	%
Función normal	52	86.6
Insuficiencia pulmonar ligera	4	6.6
Disfunción diastólica tipo I	1	1.7
Miocardiopatía dilatada	1	1.7
Aorta bivalva+ Insuficiencia Aórtica	1	1.7
Insuficiencia Tricuspídea+ Hipertensión Pulmonar	1	1.7

Gráfica 5. Diagnósticos ecocardiográficos en las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico

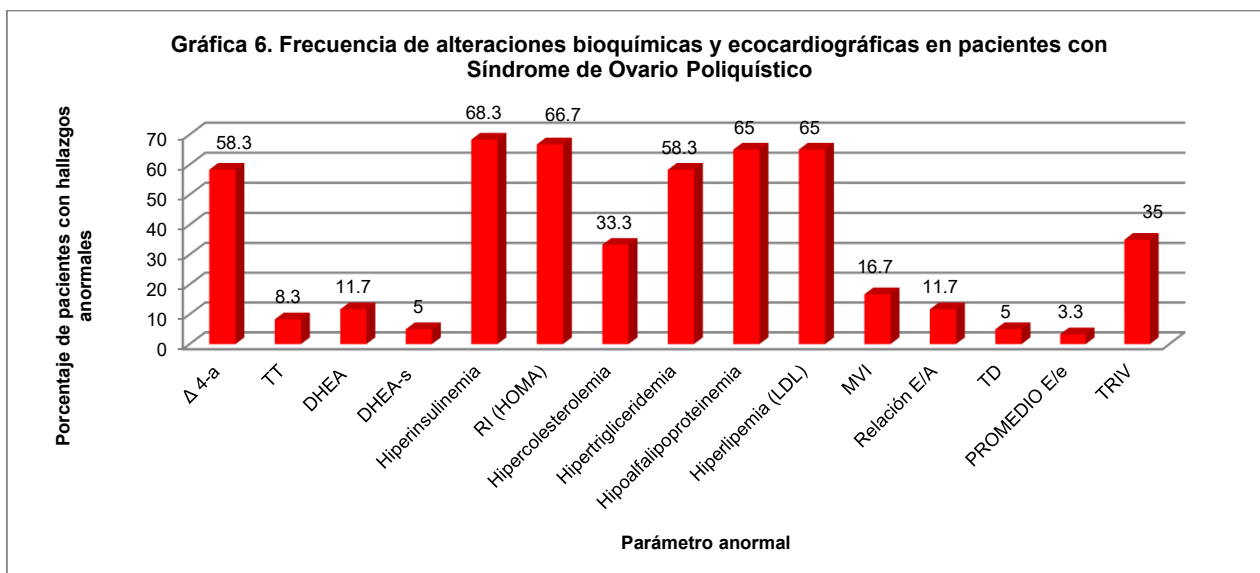


En la evaluación de los parámetros hormonales y metabólicos se observó que en más de la mitad de las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico el principal andrógeno sérico elevado fue la Androstenediona (58.3%); por otro lado, se encontró en el 40% de los casos, niveles supra normales de insulina y resistencia a la insulina (evaluada de acuerdo a índice HOMA con un punto de corte ≥ 2.5 puntos); así también más de la mitad de las pacientes con SOP mostró aumento de triglicéridos (58.3%), colesterol LDL (65%) y disminución de lipoproteínas de alta densidad (65%) como se expone en la tabla 5 y gráfica 6.

Tabla 5. Frecuencia de alteraciones bioquímicas y ecocardiográficas en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico

	No.	%
Elevación de andrógenos séricos		
Androstenediona	35	58.3
Testosterona total	5	8.3
DHEA	7	11.7
DHEA-s	3	5
Parámetros metabólicos		
Hiperinsulinemia	41	68.3
Resistencia a la insulina (HOMA)	40	66.7
Hipercolesterolemia	20	33.3
Hipertrigliceridemia	35	58.3
Hipoalfalipoproteinemia	39	65
Hiperlipemia (LDL)	39	65
Parámetros ecocardiográficos fuera de normalidad		
Masa ventricular izquierda	10	16.7
Relación E/A	7	11.7
Tiempo de desaceleración	3	5
PROMEDIO E/e	2	3.3
Tiempo relajación isovolumétrica	21	35

A pesar de la baja prevalencia de disfunción diastólica entre las pacientes con SOP, es evidente que los parámetros ecocardiográficos medidos se muestran diferentes con respecto a los controles, observando que los rangos de normalidad están alterados en los valores de la masa ventricular izquierda (16.7%), relación E/A (11.7%), tiempo de desaceleración (5%), promedio E/e' (3.3%) y tiempo de relajación isovolumétrica (35%), como se determina en la gráfica 6.



Se realizó prueba de Pearson para determinar la correlación entre las variables hormono-metabólicas y los parámetros ecocardiográficos, encontrando que la masa del ventrículo izquierdo presenta un aumento directamente proporcional a mayor IMC, niveles de Androstenediona, sulfato de Dehidroepiandrosterona, insulina e índice de HOMA; la disminución de la relación E/A se muestra influida por mayores niveles de testosterona total, insulina e índice de HOMA; el tiempo de relajación isovolumétrica se encuentra prolongado en relación a mayor IMC, Androstenediona, DHEA, sulfato de DHEA, insulina e índice HOMA; el tiempo de desaceleración fue menor en relación solo a DHEA y finalmente la relación Ar-A y la onda P mostraron asociación con Androstenediona, DHEA, insulina e índice HOMA; datos que se observan en la tabla 6.

Tabla 5. Correlaciones de parámetros bioquímicos y ecocardiográficos entre pacientes con SOP y controles

	IMC		TT		Δ4A		DHEA		DHEA-S		Insulina		HOMA	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Masa VI	0.2	0.01	0.3	0.72	0.4	0.00	0.1	0.1	0.2	0.00	0.3	0.00	0.3	0.00
Relación E/A	-0.1	0.72	-0.2	0.01	-0.1	0.08	-0.1	0.1	-0.0	0.9	-0.2	0.00	-0.3	0.01
TRIV	0.2	0.00	0.04	0.6	0.4	0.00	0.3	0.00	0.2	0.02	0.4	0.00	0.3	0.00
TD	-0.08	0.36	0.2	0.01	-0.1	0.05	0.1	0.04	0.04	0.5	-0.1	0.4	-0.1	0.15
E/e'	0.09	0.32	-0.1	0.2	-0.02	0.7	0.0	0.9	-0.05	0.5	0.06	0.4	0.08	0.3
Ar-A	-0.7	0.6	0.05	0.5	0.2	0.01	-0.2	0.00	0.06	0.4	0.2	0.02	0.2	0.01
Onda p	-0.3	0.6	-0.09	0.2	-0.1	0.1	-0.1	0.09	0.01	0.8	-0.09	0.3	0.2	0.01

DISCUSIÓN

El síndrome de Ovario Poliquístico es la endocrinopatía ginecológica más frecuente en la mujer en edad reproductiva, con una prevalencia de 6-10%¹⁻⁹. Existen hasta el momento 3 consensos que han establecido los criterios para su diagnóstico, de acuerdo a los establecidos en Rotterdam en 2003, la enfermedad se determina con 2 de tres alteraciones: disfunción ovulatoria manifestada con alteraciones en el patrón menstrual (sangrados infrecuentes hasta amenorrea secundaria), elevación de andrógenos séricos (hiperandrogenemia) o su manifestación clínica (hiperandrogenismo) y los cambios en la morfología ovárica (poliquistosis ovárica evaluada por imagen ultrasonográfica)¹⁰.

Los fenómenos fisiopatológicos descritos en la evolución de la enfermedad generan repercusiones en distintas vertientes (reproductiva, gestacional, cosmética, carcinogénica, metabólica y cardiovascular), siendo los fenómenos cardiometabólicos de gran importancia al aumentar el riesgo de mortalidad por eventos cardíacos en etapas posteriores de vida de la mujer (postmenopausia).

Existen cambios tempranos en la enfermedad cardiovascular que cursan de manera preclínica, uno de ellos es la disfunción diastólica, generada por aumento en la presión de la aurícula izquierda secundaria a mayor resistencia al llenado del ventrículo ipsilateral, condicionado a su vez generalmente por aumento en el grosor del mismo. En nuestro estudio encontramos una prevalencia de esta patología entre las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico en 1.7%, menor a la reportada por **Orio et al**, quienes determinaron disfunción diastólica en 2 de 30 pacientes (6.6%) en población italiana.³¹

No está establecido el papel de los **andrógenos** en las alteraciones cardiovasculares de las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico; la Androstenediona es un andrógeno de origen ovárico y suprarrenal en proporciones equivalentes, en nuestro trabajo fue el que se encontró elevado en mayor proporción (similar a los resultados de **Tiras et al**³⁴) y más aún se encontró correlación con el aumento en la Masa de Ventrículo izquierdo (MVI) y el tiempo de relajación isovolumétrica (TRIV), por lo que se considera que la elevación en las concentraciones de Androstenediona determina cambios estructurales con probable fibrosis en el tejido miocárdico, tal como se ha demostrado en modelos animales con la testosterona³⁹⁻⁴².

En otros trabajos se han determinado ya las alteraciones relacionadas con el perfil de lípidos como un factor bien conocido de riesgo cardiovascular. En las pacientes con SOP se ha demostrado al igual que en nuestro trabajo, incremento de colesterol total, LDL y triglicéridos, concomitante a la disminución en las lipoproteínas de alta

densidad (HDL); manifestándose todas estas anomalías desde edades tempranas ^{23,24}.

Por otro lado La **resistencia a la insulina** determina mayor riesgo cardiovascular independientemente de la obesidad. De hecho se ha descrito que el incremento de riesgo cardiovascular es directamente proporcional al grado de resistencia a la insulina ^{20,21} en relación a esta premisa, en nuestro estudio se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de insulina basal y cálculo de índice de HOMA entre casos y controles, de manera similar a lo reportado por **Orio et al** en el 2003 ³¹, en donde además se correlacionó al igual que en nuestros resultados de manera significativa el grosor del ventrículo izquierdo con el índice de HOMA.

Finalmente, se sabe que la obesidad por si misma induce cambios en la estructura y función cardíaca, el aumento en el índice de masa corporal se relaciona con parámetros diastólicos alterados, condicionados por la hipertrofia ventricular, considerado un evento temprano en pacientes obesas. (**Di Bello et al**) ³⁷, en este trabajo se encontraron diferencias significativas en IMC entre los casos y los controles, así como correlación entre índice de masa corporal, aumento en la masa ventricular y el tiempo de relajación isovolumétrica en las pacientes con SOP, cambios que forman parte del diagnóstico de disfunción diastólica en estadios iniciales, en contraste con los resultados de **Peterson et al** ³⁶ quien no determino de manera estadística diferencias entre pacientes con SOP obesas y con índice de masa corporal normal, promoviendo la posibilidad de que los niveles de insulina, el índice de HOMA o quizá los andrógenos séricos sean los mayores responsables de los cambios comentados.

CONCLUSIONES

El Síndrome de Ovario Poliquístico es una patología endocrino-metabólica con repercusión cardiovascular importante a mediano y largo plazo. Existen cambios preclínicos en la estructura y función cardíacos que aumentan el riesgo de mortalidad por eventos cardio-vasculares, tal como la disfunción diastólica en donde el aumento de la resistencia al llenado ventricular izquierdo genera aumento en la presión de la aurícula izquierda.

Estos cambios de acuerdo a nuestro estudio, se reflejan ecocardiográficamente en la relación del llenado ventricular rápido con la contracción auricular, el grosor del ventrículo izquierdo, el tiempo de desaceleración y el tiempo de relajación isovolumétrica, mismos que se pueden ser modificados por mayor índice de masa corporal, aumento en los niveles séricos de Androstenediona, hiperinsulinemia y resistencia a la insulina. Por lo que es importante determinar estos parámetros en las pacientes y proyectarlos como factores de riesgo de cardiopatía futura con el objetivo de corregirlos y prevenir la morbi-mortalidad por eventos cardiovasculares.

REFERENCIAS

1. - Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar- Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in unselected black and White women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 3078-82.
- 2.- Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: Hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 4006-11.
- 3.- Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:2434-48.
- 4.- Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *American Journal Obstet/ Gynecol.* 1992; 167:1807-12.
5. - Weiss DJ, Richards C, Dunaif A. Increased prevalence of polycystic ovary disease in Hispanic women. *Clin Res.* 1987; 35:796.
- 6.- Clayton RN, Hogkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW. How common are polycystic ovaries in normal women and wath is their significance for the fertility of the population? *Clin Endocrinol.* 1992; 37: 127-34.
- 7.- Rodin DA, Bano G, Bland JM, Taylor K, Nussey SS. Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women. *Clin Endocrinol.* 1998; 49:91-9.
- 8.- Hague W, Adams J, Reeders ST, Peto TE A, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease. *Clin Endocrinol.* 1988; 29:593-605.
- 9.- Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in mexican women. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 69(4):274-80.
10. - López-Rivero LP, Hernández-Marín I, Pascasio-Sarmiento H, Gordillo-Méndez K, Cadena-Alfaro GN, Madrid-Zavala RM. Correlación insulino-resistencia e hiperandrogenismo, hiperandrogenemia en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80(1):30-35.
- 11.- Azzis Ricardo, Nestler E. Jonh, Dewailly Didier. *Androgen Excess Disorders In Women: Polycystic Ovary Syndrome And Other Disorders.* Second Edition, Humana Press, Totowa, New Jersey, 2006.

- 12.- Dimitrios Panidis, Konstantinos Tziomalos, Georgios Misichronis, Efstathios Papadakis, George Betsas, Ilias Katsikis, And Djuromacut. Insulin Resistance and Endocrine Characteristics of the Different Phenotypes of Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Study, *Human Reproduction*, Vol.27, No.2 Pp. 541–549, 2012.
13. - Walters K A. Role of androgens in normal and pathological ovarian function. Andrology Laboratory, ANZAC Research Institute, Concord Hospital, University of Sydney, Sydney, New SouthWales 2139, Australia. Society for Reproduction and Fertility 2015. DOI: 10.1530/REP-14-0517 ISSN 1470–1626.
- 14.- Tena Gilberto, Carlos Morán, Rocío Romero, Segundo Moran. Ovarian Morphology and Endocrine Function in Polycystic Ovary Syndrome. *Arch Gynecol Obstet* (2011) 284:1443–1448.
- 15.- Randeve Harpal S. Tan. Bee K, Weickert Martin O, Lois K. Konstantinos, Nestler. Jonh, Sattar N., Lehnert Hendrick. Cardiometabolic Aspects of the Polycystic ovary syndrome. *Endocrine Reviews*, 2012, 33(5): 812-841.
- 16.- Franca Fruzzetti, Daria Perini, Verónica Lazzarini, Donatella Parrini, & Andrea R. Genazzani. Hyperandrogenemia Influences The Prevalence Of The Metabolic Syndrome Abnormalities In Adolescents With The Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology*, May 2009; 25(5): 335–343
- 17.- Bulent Okan Yildiz, Gurkan Bozdog, Zuhail Yapici, Ibrahim Esinler, and Hakan Yarali. Prevalence, phenotype and Cardiometabolic Risk of Polycystic Ovary Syndrome under Different Diagnostic Criteria. *Human Reproduction*, Vol.27, No.10 Pp. 3067–3073, 2012.
- 18.- Mahnaz Lankarani, Neda Valizadeh, Ramin Heshmat, Maryam Peimani, Y Farnaz Sohrabvand. Evaluation of Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology*, August 2009; 25(8): 504–507
- 19.- Apridonidze T, Essah PA, luorno MJ, Nestler JE, Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in patients with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2005. 90: 19129-1935.
20. - Bhathena. Insulin Resistance and the Long-Term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, February 2011; 31(2): 105–110
21. - Pauli J. M., N. Raja-Khan, X. Wu Y R. S. Legro. Current Perspectives of Insulin Resistance and Polycystic Ovary Syndrome. 2011. *Diabet. Med.* 28, 1445–1454.

- 22.- Karoli Ritu, Jalees Fatima, Zeba Siddiqi, Priti Vatsal¹, Amit R. Sultania, Sumit Maini. Study of early atherosclerotic markers in women with Polycystic Ovary Syndrome. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. Nov-Dec 2012, Vol 16, Issue 6.
- 23.- Rocha Michelle, José A. M. Marcondes, Cristiano R. G. Barcellos, Sylvia A. Y. Hayashida, Daniela D. G. Curi, A[^] Ngela M. Da Fonseca, Vicente R. Bagnoli, Y Edmund C. Baracat. Dyslipidemia in Women with Polycystic Ovary Syndrome: Incidence, Pattern and Predictors. *Gynecological Endocrinology*, October 2011; 27(10): 814–819
- 24.- Vrbi[´]Kova[´] Jana, Hana Zamrazilova[´], Barbora Sedla[´]C^ˇ Kova[´] Y Marta S[´] Najderova. Metabolic syndrome in Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecological Endocrinology*, October 2011; 27(10): 820–822.
- 25.- Mafaldo Soares Gustavo, Carolina Sales Vieira, Wellington Paula Martins, Si[´]Lvio Anto^ˆNio Franceschini, Rosana Maria Dos Reis, Marcos Felipe Silva De Sa[´] And Rui Alberto Ferriani. Increased Arterial Stiffness In Nonobese Women With Polycystic Ovary Syndrome (Pcos) Without Comorbidities: One More Characteristic Inherent To The Syndrome? *Clinical Endocrinology* (2009) 71, 406–411.
26. - Talbott E, et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol.* 15:821–826, 1995.
- 27.- Conway GS, et al. Risk factors for coronary heart disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 37:119–125 1992
- 28.- Talbott E, et al. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 20:2414–2421 2000.
- 29.- Paradisi G, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial Dysfunction. *Circulation* 103:1410–1415. 2001.
- 30.- Kelly CJG, et al. Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 87:742–746 2002
- 31.- Orio Francesco et al. The Cardiovascular Risk of Young Women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol 89: 8, 2004.
- 32.- Stansfield W E., Ranek M., Pendse A., Schisler JC., MS, Wang S., Pulinilkunnil T., Willis MS. The Pathophysiology of Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Cellular and Molecular Pathobiology of Cardiovascular Disease*. El Sevier 2014.

- 33.- Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordin DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:217–23.
- 34.-Tiras MB, et al. Alterations in cardiac flow parameters in patients with polycystic ovarian syndrome, *Human Reproduction* Vol 14 No8, 1999.
- 35.- Wojczech Kosmala et al. Subclinical impairment of left ventricular function in young obese women: contributions of polycystic ovary disease and insuline resistance, *Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2008.
- 36.- Linda R. Peterson, et al. Effect of Obesity and insuline resistance on myocardial substrate Metabolism and efficiency in young women, *Circulation*, American Hearth Association 2004
- 37.- Di Bello V. et al. Relationship between preclinical abnormalities of global and regional left ventricular function and insuline resistance in severe Obesity: a color Doppler imaging study; *International Journal of Obesity* 2006.
- 38.- Ren J., Anversa P. The insulin-like growth factor I system: Physiological and pathophysiological implication in cardiovascular diseases associated with metabolic syndrome. *Biochemical Pharmacology* 93 (2015) 409–417
- 39.- Bernardo BC., Weeks KL., Pretorius L., McMullen JR. Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: Experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacology & Therapeutics* 128 (2010) 191–227
- 40.- Bell J R., Bernasochi GB., Varma U, Raaijmakers A.J.A., Delbridge L. Sex and sex hormones in cardiac stress—Mechanistic insights _ *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 137 (2013) 124– 135
- 41.- Čulić V. Androgens in cardiac fibrosis and other cardiovascular mechanisms. *International Journal of Cardiology* 179 (2015) 190–192.
- 42.- Cavasin M A., Tao ZY., Yu Ai-Li, Ping Yang X. Testosterone enhances early cardiac remodeling after myocardial infarction, causing rupture and degrading cardiac function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290: H2043–H2050, 2006.
- 43.- Yaralı H, Yıldırım Aylin, Aybar Funda, Kabakç Giray, Bu" ku" İmez Orhan, Akgu" I Ebru, Oto Ali. Diastolic dysfunction and increased serum homocysteine concentrations may contribute to increased cardiovascular risk in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* Vol. 76, No. 3. 2001.
- 44.- Topcu Semra, Caliskan Mustafa, Ebru Emel, Tok Derya, Uckuyu Ayla, Erdogan Dogan, Gullu Hakan, Yildiri Aylin, Zeyneloglu Hulusi, Muderrisoglu Haldun. Do young

women with polycystic ovary syndrome show early evidence of preclinical coronary artery disease? Human Reproduction Vol.21, No.4 pp. 930–935, 2006.

45.- Nagueh S F., Appleton C P., Gillebert T C., Marino P N., Oh J K., Smiseth O A., Waggoner A D., Flachskampf F A. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography. Journal of the American Society of Echocardiography February 2009; 22:107-133