



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

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***“CORRELACIÓN DEL GROSOR DE LA INTIMA MEDIA CAROTÍDEA CON
LOS DIFERENTES GRADOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES
CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO”***

TESIS:

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA:

ALAN VILLAVICENCIO DELGADO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARIN

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA

MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



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

**CORRELACIÓN DEL GROSOR DE LA INTIMA MEDIA CAROTÍDEA CON LOS
DIFERENTES GRADOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE OVARIO POLIQUISTICO**

DR. JAIME MELLADO ABREGO

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DR. VICTOR MANUEL FLORES MENDEZ

JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

DRA IMELDA HERNÁNDEZ MARIN

PROFESORA TITULAR DEL POSGRADO DE ESPECIALIZACIÓN
DIRECTORA Y ASESORA DE TESIS

DR. LEOBARDO VALLE MOLINA

MÉDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
ASESOR METODOLÓGICO

Número de registro: HJM 0327/17- R

DEDICATORIA

A Dios por darme la vida, la fuerza y la salud para poder cumplir este sueño, por ser mi fortaleza en momentos de debilidad. Por brindarme la oportunidad de tener una vida llena de aprendizajes, experiencias y poner en mi camino a personas que nunca me han dejado solo.

A mi hijo Sebastián por ser mi inspiración día a día, por hacerme sentir el gran amor de padre. Por ser mi principal motivación y lograr que todos los problemas desaparezcan con solo mirarte. Cuando seas capaz de leer estas palabras te darás cuenta del gran motor que eres en mi vida y todo lo que significas para mí.

A mi esposa Gabriela, por todo el amor y apoyo que me has brindado en este largo camino, implicando tu esfuerzo, tiempo, paciencia y cariño. Como en todos mis logros, en es este también estas presente.

A mis padres Sergio y Genoveva, quienes han sido mis guías y mi refugio constante. Por darme la educación, los consejos y su amor incondicional. Por haberme inculcado el respeto hacia mi profesión y la perseverancia para lograr mis metas. Por todo el tiempo y trabajo invertidos en mi formación académica.

A mis hermanos, Dante, Sergio Alberto y Juan Pablo por su motivación, su apoyo y ser una fuente de admiración. Porque sé que siempre podré contar con ustedes, donde sea, cuando sea y con quien sea.

A mi papis Guillermo, a mi mamis Amparo, a mi abuelo Francisco y a mi abuela Morena por todas sus enseñanzas y cuidados, por transmitirme sus experiencias que son una fuente inmensa de aprendizaje y por su valioso tiempo que me han brindado.

A TODOS USTEDES COMO UNA MUESTRA SINCERA DE CARIÑO Y AGRADECIMIENTO, LES DEDICO ESTE TRABAJO.

AGRADECIMIENTOS

De manera muy especial y sincera, mi eterno agradecimiento a la ***Dra. Imelda Hernández Marín***, quien me dio la oportunidad de pertenecer a su maravilloso y selecto grupo de alumnos. Agradecer su constante preocupación y dedicación para mi formación académica, su apoyo y su confianza. Agradecer su ejemplo profesional, así como su deseo ferviente de superación personal y profesional.

Al ***Dr. Leobardo Valle Molina***, por su preocupación, apoyo y tiempo para el desarrollo de esta tesis. Sus conocimientos han sido pilar fundamental para poder llevar a cabo este trabajo.

Al ***Dr. Juan Jiménez Huerta***, por haber compartido sus grandes conocimientos para mi formación académica. Su gran lado humano, su pasión por la excelencia y el respeto a los paciente es de reconocerse y admirarse.

Al ***Hospital Juárez de México y a sus pacientes***, por haber sido mi casa y fuente de conocimiento para poder cumplir esta meta. Mi respeto y cariño.

INDICE

RESUMEN	5
MARCO TEÓRICO.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	25
JUSTIFICACIÓN	27
INTERROGANTE CIENTÍFICA.....	28
HIPÓTESIS	29
OBJETIVO GENERAL	30
OBJETIVO SECUNDARIO.....	30
DISEÑO METODOLÓGICO	31
TIPO DE ESTUDIO.....	31
UNIVERSO DE TRABAJO.....	31
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	32
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	32
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	32
MUESTRA.....	33
DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	34
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS:	36
Técnica de obtención del dato primario.....	36
Técnica de procesamiento y análisis de la información.....	36
Técnica de elaboración y síntesis.....	36
CONSIDERACIONES ÉTICAS	37
RESULTADOS	38
ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	38
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	43
DISCUSIÓN.....	47
CONCLUSIONES.....	50
ANEXOS	51
BIBLIOGRAFÍA.....	55

RESUMEN

ANTECEDENTES: El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es el trastorno endocrino más frecuentemente en las mujeres en edad reproductiva. La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHGNA) es un problema de salud importante en la población general. El SOP suelen cursar con resistencia a la insulina (RI) y dislipidemia, mismos factores implicados en el desarrollo de EHGNA. Así mismo, se ha demostrado el papel de la RI y la dislipidemia en la disfunción endotelial y el desarrollo de aterosclerosis con incremento del riesgo cardiovascular.

OBJETIVO: Conocer el grosor de la íntima media carotídea en los diferentes grados de esteatosis hepática de pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico como un marcador precoz de aterosclerosis subclínica.

METODOLOGÍA: Estudio prospectivo, transversal, descriptivo. Se incluyeron a 87 pacientes con diagnóstico de EHGNA y SOP. Se evaluó mediante ecografía modo B de las arterias carótidas el grosor de la íntima media carotídea y se determinó la correlación entre los diferentes grados de esteatosis hepática.

RESULTADOS. Las medias y desviaciones estándar fueron: Edad 25 ± 4.3 (años). Peso 73.5 ± 17.1 (kg). Talla 159 ± 7 (cm). IMC 29.1 ± 6.3 (kg/m^2). Circunferencia de cintura 89.1 ± 13.7 (cm). Circunferencia de cadera 104.6 ± 13.1 (cm). Índice cintura cadera 0.85 ± 0.06 . Glucosa 88.4 ± 8.5 (mg/dl). Insulina 17.9 ± 9.7 (uU/dl). C- LDL 115.5 ± 31.6 (mg/dl). C- HDL 48.9 ± 12.2 (mg/dl). Colesterol total 183.9 ± 32.3 (mg/dl). Triglicéridos 168.8 ± 92.1 (mg/dl). HOMA 4 ± 2.3 . Del total de las pacientes (n= 87). Un 23 % de las pacientes (n= 20) presentó un grosor de la íntima media carotídea anormal, donde las medias fueron: carótida derecha de 0.82 mm y carótida izquierda de 0.81 mm. Se encontró una tendencia al incremento del grosor de la íntima carotídea al aumentar el grado de esteatosis hepática. Las medias del grosor carotídeo por grado de esteatosis fueron: Grado 0: 0.59 (mm). Grado 1: 0.57 (mm). Grado 2: 0.64 (mm). Grado 3: 0.76. Las medias y desviaciones estándar para el grupo de pacientes con alteración del grosor carotídeo fueron: Edad 25.7 ± 5.05 años. Peso 83.5 ± 17.9 (kg). IMC 32.3 ± 5.5 . ICC 0.87 ± 0.06 , HOMA 6.2 ± 2.35 . Insulina 27 ± 10.9 (uU/dl). Colesterol total 192.9 ± 34.5 (mg/dl). Triglicéridos 185 ± 798 (mg/dl). C- HDL 43.4 ± 7.71 (mg/dl). C- LDL 123.1 ± 35.5 (mg/dl). Índice de Ferriman Gallwey 14.2 ± 4 puntos.

CONCLUSIONES: Las pacientes con SOP y esteatosis hepática grado III presentan un incremento en el grosor de la íntima media carotídea con respecto a los demás grados. Las pacientes con alteración en el grosor carotídeo presentaron hallazgos clínicos y metabólicos más alterados.

MARCO TEÓRICO

1.1 INTRODUCCIÒN

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte e incapacidad en el mundo. La manifestación inicial en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis. La aparición de la placa de ateroma es un proceso complejo que se desarrolla como consecuencia de la interacción entre la carga genética, los estímulos externos y las diferentes alteraciones metabólicas. La enfermedad hepática por depósito de grasa no alcohólica (EHGNA) se presenta como un problema de salud cada vez más importante en la población general, tanto por su alta incidencia como por su morbimortalidad. La elevada incidencia y prevalencia se debe a una estrecha relación con el síndrome metabólico (SM) ¹.

Existen una serie de factores de riesgo comunes como la diabetes, obesidad, resistencia a la insulina (RI) e hiperlipidemia implicada en el desarrollo tanto de la enfermedad cardiovascular como de la EHGNA. Además, esta enfermedad hepática asociada a trastornos metabólicos se asocia a una mayor morbimortalidad, tanto cardiovascular como hepática, incluido el desarrollo de cirrosis e incluso, hepatocarcinoma².

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA POR DEPÓSITO DE GRASA NO ALCÓHOLICA.

Mientras que la patogénesis exacta de la EHGNA aún no está clara, la evidencia apoya que la resistencia a la insulina es el factor primario en su desarrollo, la disfunción inducida por la tolerancia excesiva a esta hormona y la consecuente alteración en la respuesta celular a la insulina permiten la acumulación de los triglicéridos en el hígado, así como el aumento de la glucemia por medio de diferentes alteraciones en los receptores del sustrato de la insulina, aumento en la lipólisis, aumento de la captación de ácidos grasos libres (AGL), y aumento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (c- VLDL). Otro efecto es mediado por citocinas y la apoptosis que median la progresión de la enfermedad a fibrosis³

1.3. FACTORES DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHOLICA

Los factores de riesgo para el desarrollo de esteatosis hepática son

- Dislipidemia.
- Edad avanzada.
- Género masculino.
- Etnia.
- Hipotiroidismo.
- Hipopituitarismo.
- Hipogonadismo.

- Obesidad.
- Diabetes mellitus tipo 2.
- Síndrome metabólico

1.4. SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es el trastorno endocrino que más frecuentemente que afecta a mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia de 4 a 10%.⁴

Representa un trastorno heterogéneo que se distingue por una combinación de irregularidades menstruales, hirsutismo, acné y obesidad que suele diagnosticarse incluso desde la adolescencia, pero que aparentemente tiene sus orígenes desde la vida intrauterina. Asimismo, es la causa endocrina más común de infertilidad anovulatoria y representa un factor de riesgo mayor de síndrome metabólico y subsecuentemente de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y de enfermedad cardiovascular. De tal manera que el SOP en la actualidad ha dejado de considerarse un trastorno únicamente reproductivo y el abordaje y tratamiento de esta enfermedad también están enfocados en prevenir las alteraciones metabólicas y en corregir en la medida de lo posible, los cambios hormonales propios de este síndrome.⁵

El SOP se ha relacionado con la aparición de enfermedad cardio cerebro vascular en mujeres de edad fértil. Como se ha mencionado anteriormente las mujeres con SOP presentan más riesgo de presentar hiperinsulinemia y dislipidemia, dos

factores importantes en el desarrollo de alteraciones vasculares.^{6,7}

La presencia de resistencia a la insulina, se ha documentado en alrededor del 60% al 80% de las mujeres con SOP, siendo un factor activo en su patogénesis y no solo un biomarcador simple del mismo.^{8, 9} Los consensos sobre el SOP no consideran a la RI como un factor obligatorio para establecer el diagnóstico, sin embargo, se conoce desde hace décadas que las mujeres con este síndrome tienen una elevada prevalencia de intolerancia a la glucosa y DM2.¹⁰

A este síndrome también se asocia la mayor prevalencia de trastornos en el perfil de lípidos, específicamente de dislipidemia aterogénica.¹¹

En conjunto, al tener mayor frecuencia de obesidad, RI y dislipidemia, las mujeres afectadas también tienen mayor prevalencia de síndrome metabólico que la población general.¹² Esto influye en que estas pacientes manifiesten un aumento de diversos marcadores de aterosclerosis, tengan evidencia clínica de aterosclerosis prematura y mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares según todas las diferentes clasificaciones de riesgo.¹³

1.5. PAPEL DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO Y ENFERMEDAD HEPÁTICA GRASA NO ALCOHOLICA.

La esteatosis hepática resulta de una mayor captación hepática de ácidos grasos libres, derivados principalmente de la hidrólisis de los triglicéridos del tejido adiposo debido al aumento de la RI, pero también de los quilomicrones de la dieta

y la lipogénesis hepática.¹⁴

La estrecha correlación entre la EHGNA, la obesidad abdominal y la RI hacen que sea extremadamente difícil distinguir las relaciones causales precisas subyacentes al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes con EHGNA. En las personas delgadas, la RI parece deberse principalmente a la acumulación de lípidos celulares en el músculo esquelético y a la inhibición de la señalización de la cascada de la insulina, lo que se asocia a la hiperinsulinemia en las venas periféricas y en la vena porta, promoviendo la RI en el hígado y la esteatosis hepática. El exceso de ácidos grasos en el hígado causa un incremento en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad (c- VLDL) y como resultado del catabolismo del c- VLDL "grande", se produce en última instancia lipoproteínas de baja densidad (c- LDL) "densas". El c- LDL "denso" tiene una mejor capacidad de infiltrar la pared arterial que el c- LDL menos "denso". De ahí que exista una correlación directa entre RI y el c- LDL "denso" de menor tamaño.¹⁵

La dislipidemia aterogénica es una alteración lipídica y lipoproteica asociada a un riesgo cardiovascular elevado, de ahí la importancia en su diagnóstico y tratamiento. Se caracteriza por la asociación de: lipoproteínas de alta densidad (c- HDL) disminuidas; triglicéridos elevados y alta proporción de partículas de c- LDL pequeños y densos (fenotipo lipoproteico aterogénico). En estos casos el riesgo cardiovascular va a estar presente, incluso en individuos con c- LDL "normal".¹⁶

La RI en el SOP conduce a la hiperinsulinemia, debido a una secreción compensatoria y a una menor depuración de dicha hormona, producto de una captación reducida por parte de los tejidos. El aumento en las concentraciones de insulina lleva a una mayor producción de andrógenos debido a que aumenta la frecuencia de los pulsos de la hormona luteinizante (LH) secundarias a la estimulación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo. La insulina también aumenta la androgenemia por efectos directos en el ovario, aumentando la transcripción de la proteína esteroideogénica aguda, implicada en el transporte de colesterol dentro de la mitocondria. La hiperandrogenemia es la causante de las manifestaciones típicas del SOP y a su vez empeora la RI, aumentando los ácidos grasos libres circulantes. Además, los andrógenos parece que tienen un efecto en la disminución de la sensibilidad de la insulina en las fibras muscular tipo I.

1.6 RIESGO CARDIOVASCULAR EN PACIENTES CON SOP Y EHGNA.

La prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con SOP es del 50- 60%, lo que es aproximadamente siete veces la prevalencia en la población femenina de una edad similar sin diagnóstico de SOP. Tanto el SOP como la EHGNA son factores asociados a mayor riesgo cardiovascular.

Se ha demostrado que la RI es el mecanismo principal detrás de la patogenia de la EHGNA así como del SOP. Las citocinas pro- inflamatorias como la interleucina-6 (IL- 6) y factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) también están elevadas en estos pacientes, mientras que la resistencia a la leptina y la disminución de los niveles

de adiponectina también están documentados en estos pacientes subrayando su papel como mediadores de la resistencia a la insulina.¹⁷

La RI puede desarrollar un estado de hiperinsulinemia crónica compensatoria, la cual va a jugar un papel importante en el desarrollo de comorbilidades, entre las que se encuentran la DM2, la dislipidemia, la EHGNA, la hipertensión arterial (HTA), el infarto agudo del miocardio (IAM), la enfermedad vascular cerebral (EVC), el síndrome metabólico (SM) cáncer de endometrio y mamario, entre otros problemas de salud, lo que incrementa la morbilidad y mortalidad de estas pacientes. Se ha sugerido que niveles elevados de insulina (o reflejados en elevados niveles de RI) se relacionan con el desarrollo de aterosclerosis tanto por efecto directo sobre la pared arterial, como indirectamente a través de sus efectos en lípidos y presión arterial¹⁸.

A continuación se presentan los principales efectos de la RI e hiperinsulinemia para el desarrollo acelerado de la aterosclerosis.

1.6.1 Dislipidemia

La insulina es la encargada de inhibir la maquinaria lipolítica en el tejido adiposo, lo cual indirectamente inhibe la secreción de c- VLDL/ triglicéridos (TG) a partir del hígado. Sin embargo, en estados de hiperinsulinemia aunque al principio existe la supresión, luego aparece una estimulación de la secreción de estas partículas lipoproteicas. Se postula que este fenómeno de estimulación hiperinsulinémica se debe a la presencia de ácidos grasos no esterificados los cuales provienen de un

tejido adiposo insulinoresistente, capaces de estimular la gluconeogénesis, favorecer la secreción de c- VLDL a partir del hígado, favorecer a la acumulación de triglicéridos en la célula β , lo cual produce una secreción inadecuada de insulina y por último, iniciar la apoptosis de la misma¹⁹.

La RI se caracteriza por un patrón lipídico generalmente constante: niveles elevados de c- VLDL, c- LDL (lipoproteínas de baja densidad) de pequeño tamaño y una disminución del colesterol HDL (c- HDL) (lipoproteínas de alta densidad) e incremento de triglicéridos en forma de c- VLDL que pueden entrar a la pared vascular acumulándose en las placas ateroscleróticas, además estas lipoproteínas pueden recibir ésteres de colesterol a través de la proteína de transferencia de esteres de colesterol capaz entonces de transportar más colesterol a la pared vascular. Bajos niveles de c- HDL y apolipoproteína A1 (Apo A- I) reflejan la incapacidad de éstas para ejercer sus funciones anti- aterogénicas, entre ellas, recolectar el colesterol de las paredes vasculares hacia el hígado y actuar como antioxidante. Las partículas de c- LDL pequeñas y densas son más aterogénicas ya que son más propensas a la oxidación y son más fáciles de adherirse a las células endoteliales de la pared, por lo tanto aceleran el proceso aterosclerótico.²⁰

1.6.2. Hiperhomocisteinemia.

El nivel de insulina influye en el metabolismo de la homocisteína, probablemente por estimulación de la cisteína α -reductasa. Por ende, en estados de IR, la activación dada por la insulina se verá disminuida, favoreciendo la

hiperhomocisteinemia. La homocisteína es capaz de producir disfunción endotelial, por inhibición de la relajación inducida por el endotelio que depende de la producción de óxido nítrico, relacionada a su vez con la producción de radical anión superóxido (O_2^-), el cual parece provenir de la propia molécula de homocisteína.²¹

1.6.3 Perfil de Coagulación

Se han observado ciertas alteraciones en el sistema de la coagulación asociados a RI e hiperinsulinemia, una de ellas es en el inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) el cual es sintetizado por hepatocitos, adipocitos y células endoteliales. La insulina estimula la síntesis de ésta proteína mediante una correlación interesante entre la vía del inositol trifosfato cinasa (PI3k) y la vía de las proteínas de cinasas activadas por mitógenos (MAPK). En efecto, al unirse la insulina con su receptor, fosforila al sustrato de receptor de insulina tipo 1 (IRS-1), éste se une a PI3k, la cual activa a varios subtipos de proteincinasa C, todas capaces de fosforilar y activar a la proteína cinasa activada por mitógeno tipo 1 (MEK-1), que a su vez induce la actividad de las cinasas reguladas por señales extracelulares tipo 2 (ERK2). La ERK2 se une a la región Sp1 complejo nuclear de factores de transcripción, estimulando así la síntesis de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del PAI-1. Se considera que el grado de hiperinsulinemia se correlaciona con los niveles séricos de PAI-1.²²

1.6.4. Proteína C reactiva

Se ha determinado que la proteína C reactiva (PCR) se asocia con el incremento del índice de masa corporal (IMC), en los TG y en la presión arterial. Aunque se ha establecido una relación entre los niveles de ésta proteína e IR/ hiperinsulinemia, no se conocen muy bien los mecanismos. Sin embargo, se ha postulado varias hipótesis: 1) La inflamación crónica es el factor detonante del síndrome IR/ hiperinsulinemia, lo que eventualmente llevará a diabetes mellitus 2) De acuerdo a ésta teoría la sobrenutrición produce una hipersecreción de citocinas como el factor de crecimiento tumoral tipo alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) que interfieren en el metabolismo intermediario y son capaces de estimular la síntesis de PCR. La disminución de la sensibilidad a la insulina aumenta la síntesis de PCR por falta de inhibición de la síntesis de proteínas de fase aguda. La inflamación tiene relación con los TG y con el tejido adiposo corporal, porque la producción de TNF- α será mayor o menor de acuerdo al tipo de ácidos grasos que compongan los TG.²²

1.7 ENFERMEDAD ATEROESCLEROTICA.

Es una enfermedad sistémica que puede evolucionar de manera asintomática por mucho tiempo, pero en su evolución puede presentar complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares con secuelas invalidantes e incluso la muerte. Es sabido que hasta un 25 % de los pacientes con enfermedad arterial coronaria pueden presentar una de muerte súbita.

Los factores de progresión de la aterosclerosis y de producción de eventos cardiovasculares involucran a diversos factores de riesgo : causales (edad, tabaquismo, hipertensión, hipercolesterolemia, c- LDL elevado, c- HDL bajo y diabetes), condicionales (incremento de triglicéridos, lipoproteínas, homocisteína y factores de la coagulación como el fibrinógeno y PAI-1, predisponentes (obesidad , inactividad física, historia familiar de enfermedad arterial coronaria prematura, sexo masculino, alteraciones o enfermedades psíquicas, socioeconómicas y étnicas). El gran número de factores de riesgos nuevos o emergentes hace difícil una completa evaluación de todos ellos.

La enfermedad aterosclerótica es un proceso inflamatorio crónico en la pared arterial, cuyo mecanismo fisiopatológico estriba en el aumento de susceptibilidad de las lipoproteínas de baja densidad a la oxidación por radicales libre. A estas moléculas oxidadas se unen los monocitos y este conjunto se adhiere a la capa íntima arterial, provocando una respuesta inflamatoria que induce la transformación de los monocitos en macrófagos. Ante un exceso de c- LDL, los macrófagos son incapaces de eliminarlas, convirtiéndose en células cargadas de colesterol que conforman la placa de ateroma.²³

Una de las últimas teorías considera que la aterosclerosis es una respuesta inflamatoria y fibroproliferativa excesiva, que se cronifica y no ejerce efecto protector de una serie de agresiones de la íntima arterial que favorecen el depósito de lípidos, lo que influye en la progresión de la placa. Las lesiones arterioescleróticas resultan de una variedad de procesos patogénicos que incluye

la formación de macrófagos espumosos y muerte y acumulación de lípido extracelular, desplazamiento y reducción de la matriz intercelular estructural y las células musculares lisas, la generación de depósitos minerales, la inflamación crónica, neovascularización, rotura de la superficie de la lesión y formación o transformación de hematoma o trombo en tejido fibromuscular.

Las arterias sufren un proceso natural a lo largo de la vida que se caracteriza por incremento en el espesor del área de la íntima, pérdida de elasticidad, aumento del contenido en calcio y modificaciones en su diámetro; estos cambios ocurren en el sistema arterial principal y se conocen con el nombre genérico de arteriosclerosis. Incluso este proceso “natural”, se puede desarrollar como un evento degenerativo únicamente por el incremento de la edad sin ningún otro factor de riesgo asociado como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial y/o dislipidemia.²⁴ En contraste con este proceso natural, la aterosclerosis es un fenómeno patológico focal que afecta a las grandes arterias, principalmente la aorta y las coronarias, carótidas, ilíacas y femorales. En el año 1958, un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la aterosclerosis como una combinación variable de cambios en la íntima de las arterias consistente en una acumulación focal de lípidos, hidratos de carbono complejos, sangre y productos sanguíneos, tejido fibroso y depósito de calcio, que se asocia con cambios en la íntima media arterial²⁵

El desarrollo de la aterosclerosis comienza en la infancia (estría grasa) y es considerado un proceso reversible. En la adolescencia las lesiones aumentan con la acumulación lipídica y se forman las primeras placas fibrosas. En los años siguientes, las placas fibrosas se agrandan, sufren calcificación, hemorragia, ulceración o rotura y trombosis. La oclusión trombótica es la que precipita el evento clínico.

Este proceso es lento, desarrollándose de manera silente y estando muy avanzado cuando aparecen los síntomas. Por ello, el diagnóstico precoz ha de hacerse en la fase de aterosclerosis subclínica, cuando es posible modificar la evolución de la enfermedad y disminuir el riesgo cardiovascular²⁶.

1.8 EVALUACIÓN DEL GROSOR DE LA INTIMA MEDIA DE LA ARTERIA CAROTIDEA

La disfunción endotelial comienza cuando el endotelio morfológica y funcionalmente normal se expone a una variedad de factores de riesgo que pueden provocarle daño. Si el factor de riesgo persiste, se lesiona la pared vascular y se pone en marcha el desarrollo de placas ateromatosas que generan placas vulnerables con riesgo de ruptura y producción de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares.

La probabilidad de identificar y modificar los factores de riesgo y revertir así el daño del endotelio vascular todavía es incierta porque aproximadamente el 40% de los sujetos con enfermedad arterial coronaria tienen presión arterial y niveles

de colesterol normales. Los factores de riesgo, si bien importantes desde el punto de vista etiológico, no pueden ser considerados el método de *screening* para la identificación de pacientes con riesgo de enfermedad cardiovascular en una población sana con individuos asintomáticos., razón por la cual es deseable contar con métodos no invasivos para identificar pacientes de riesgo con aterosclerosis subclínica .

El curso de la enfermedad aterosclerótica podría ser mejor evaluado utilizando marcadores sucedáneos de la enfermedad que por los factores de riesgo. Estos marcadores proporcionarían mediciones reproducibles, no invasivas y seguras para estimar la extensión y progresión de la enfermedad.

Hay dos modalidades diagnósticas por ultrasonido (no invasivas) que concentran actualmente la atención como marcadores sucedáneos de enfermedad aterosclerótica y de eventos cardiovasculares o cerebrales:

1) La medición del espesor íntima-media carotídea (EIMC) e identificación de placas ateromatosa.

2) La dilatación mediada por flujo de la arteria braquial para evaluar función endotelial.²⁷

De ellos, el EIMC de las paredes arteriales grandes, especialmente carótida, puede ser evaluada por ecografía en modo B de una manera relativamente sencilla y representa una medida segura, de bajo costo, preciso y reproducible. Esto explica por qué el EIMC es cada vez más ampliamente utilizado en la

investigación clínica.

Los datos epidemiológicos disponibles indican que el aumento de EIMC representa un riesgo de infarto de miocardio y / o enfermedad cerebrovascular. Las alteraciones del grosor de la íntima media se han relacionado con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales; ciertos factores de riesgo emergentes, tales como lipoproteínas, estado psicosocial, la viscosidad del plasma, o la hiperhomocisteinemia; y diversos daños cardiovasculares o de órganos tales como lesión vascular cerebral, hipertrofia ventricular izquierda, microalbuminuria o disminución del índice de presión sistólica tobillo - braquial.

La evaluación no invasiva del EIMC por ultrasonografía de alta resolución se utiliza ampliamente como diagnóstico de enfermedad cardiovascular.^{28, 29.} Es una herramienta de investigación bien validada que ha sido traducido cada vez más en la práctica clínica.

Presenta una sensibilidad del 85 al 90% y una especificidad del 90 a 95%. Además, el ultrasonido carotideo permite la evaluación de una forma simple, segura y reproducible del diámetro de la luz, el grosor de la capa íntima y la presencia y extensión de las placas carotideas.³⁰

Sin embargo, a pesar de que varios estudios previos demostraron la asociación entre la esteatosis hepática y el aumento en el grosor de la íntima carotidea, no existe consenso general sobre la detección de esta alteración en pacientes con enfermedad hepática grasa.

Para proporcionar una base más objetiva a las recomendaciones clínicas y determinar el impacto de la hepatopatía grasa en la aterosclerosis de la carótida se realizó un meta-análisis donde se demostró que el grosor de la íntima carótida está fuertemente asociada con esteatosis hepática, mostrando que los pacientes tienen un incremento del 15% en el valor del grosor de la íntima carotídea en comparación con las personas sin hígado grasoso. La tasa de prevalencia global de la alteración de la placa carotídea fue del 70.8 % en pacientes con esteatosis hepática³¹.

Aunque no todos los pacientes con presencia de placa aterosclerótica experimentarán un evento clínico, mientras mayor sea el grado de aterosclerosis subclínica, mayor es el riesgo de eventos cardiovasculares futuros.³²

En 2000, la Asociación Americana del Corazón concluyó que la medición del grosor de la íntima media carotídea ahora se puede considerar como un método de evaluación confiable para determinar el riesgo de enfermedad coronaria.

En 2001, el Panel III del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol y tratamiento en Adultos declaró que la medición del grosor de la íntima media carotídea podría ser utilizado como coadyuvante en la evaluación del riesgo de cardiopatía coronaria, el hallazgo de un grosor carotídeo elevado podría predecir que una persona tendría mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular³³.

La aplicación clínica de la metodología de la medición del grosor carotídeo recientemente fue revisado en un informe de la Sociedad Americana de

Ecocardiografía (ASE) y la Sociedad de Medicina Vascular y Biología, esta declaración de consenso proporciona recomendaciones para el uso de la ecografía carotídea para evaluar la enfermedad vascular subclínica y el riesgo de EVC.³⁴

En comparación con las pacientes control que no tienen esteatosis, los pacientes con EHGNA tienen alteración de la vasodilatación mediada por flujo y aumento del espesor de la íntima media de la arteria carótida. Estos dos marcadores son confiables para el diagnóstico de aterosclerosis subclínica que son independientes de la obesidad y otros factores de riesgo establecidos³⁵.

1.8.1 VALORES NORMALES DEL ESPESOR DE LA INTIMA MEDIA CAROTIDEA

Los valores normales del EIMC están influenciados por la edad y el sexo. El punto de corte para caracterizar el valor del grosor como normal suele ser arbitrario, y en general se ubica por encima del percentil 75 de la población estudiada.

El rango de valores normales del grosor en adultos, tanto el de la carótida común como el combinado de todos los segmentos carotídeos, oscila entre 0,4 y 1,0mm, con una progresión anual de 0,01 a 0,02mm. Algunos autores señalan rangos de valores de la carótida común o combinado de todos los segmentos carotídeos entre 0,25mm y 1,5mm. En general, ambos son considerados anormales cuando son mayores de 1mm.

En relación con el sexo, el EIMC combinado presenta valores menores en las mujeres que en los hombres. En el Muscatine Study el EIM combinado promedio máximo fue de 0,79 mm para los hombres y de 0,70 mm para las mujeres.

Se mencionan diferencias al comparar el grosor de la carótida derecha e izquierda pero sólo a nivel de la arteria carótida común y no en la bifurcación ni en la arteria carótida interna.

En base a los estudios Rotterdam se ha sido considerado anormal el grosor carotideo combinado y el de la carótida común mayor de 1 mm, aunque recientemente otros autores han propuesto un valor superior a 0,8 mm. En adultos en edad reproductiva se puede considerar el EIMC de la carótida común mayor o igual de 0,8 mm para marcar riesgo precoz de accidente cerebrovascular y mayor de 0,82 mm para marcar riesgo precoz para todo tipo de eventos cardiovasculares.

1.9 JUSTIFICACIÓN DEL USO DE ECOGRAFÍA CAROTÍDEA PARA IDENTIFICAR ENFERMEDAD VASCULAR SUBCLÍNICA Y EVALUAR RIESGO ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Los estudios de la arteria carótida con ultrasonido dúplex se indican principalmente para identificar placas carotideas oclusivas (es decir, la estenosis de la arteria carótida), una manifestación de la aterosclerosis avanzada. Para la evaluación de riesgo cardiovascular, la pared de la arteria carótida, en lugar del grado de estrechamiento luminal, se examina para identificar las áreas de

aumento del grosor y la placa aterosclerótica no oclusiva, que representan las primeras etapas de lesión arterial y aterosclerosis. El espesor combinado de las capas de la íntima y medial de la pared arterial constituye la medición del grosor carotídeo³⁶. Ésta se asocia con factores de riesgo de evento cardiovascular, prevalente y el grado de aterosclerosis en varios lechos arteriales diferentes.³⁷ La progresión del grosor de la pared arterial se puede atenuar o revertir con las intervenciones de los factores de riesgo, en asociación con un menor riesgo de futuros eventos cardiovasculares.³⁸ Estos hallazgos proporcionan apoyo al concepto de que las mediciones del grosor de la íntima media carotídea se pueden utilizar como un marcador sustituto de la aterosclerosis. El aumento de dicha medición puede estar relacionado con la hipertrofia de la capa íntima de la media o de ambas, y puede ser una respuesta de adaptación a los cambios de flujo, tensión de la pared, o diámetro de lumen.

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Síndrome de Ovario Poliquístico representa la endocrinopatía más frecuente en nuestra población en edad reproductiva representando una prevalencia entre el 4 al 10 % El SOP ha emergido como un factor de riesgo significativo para el desarrollo de esteatosis hepática en las mujeres jóvenes, la prevalencia de estas dos patologías de forma simultánea es de 55 a 57.6%,

Ambas patologías son de importancia clínica ya que de acuerdo a su fisiopatología son determinantes para el incremento del riesgo cardiovascular en pacientes en edad reproductiva.

Existe evidencia importante que asocia de manera significativa la EHGNA y el SOP con las enfermedades cardiovasculares clínicas y subclínicas, tales como la aterosclerosis de la arteria carotídea. Hoy en día la medición del grosor de la íntima carotídea se ha determinado como un marcador temprano de enfermedad cardiovascular y por ende su alteración puede conferir un aumento en el riesgo de la misma, incluso, con un valor mayor al que sería esperado por los factores de riesgo metabólico clásicos.

Dado que la aterosclerosis es una enfermedad difusa de todo el árbol arterial, las lesiones encontradas en un lecho arterial son comparables con el compromiso de todos los territorios vasculares y con la presencia a futuro de enfermedad coronaria y/o isquémica cerebral.

La importancia del reconocimiento oportuno de la aterosclerosis subclínica en pacientes con factores de riesgo cardiovascular como la EHGNA y el SOP ha estimulado el interés de implementar técnicas para prevenir eventos vasculares a futuro ya que ambas patologías por si solas incrementan el riesgo cardiovascular en pacientes que la padecen. .

Actualmente en nuestro hospital existe una alta prevalencia de EHGNA Y SOP reportándose hasta en el 95%.

Considerando que las pacientes cursan hasta en un 85% de manera asintomática, la determinación en etapas tempranas de una alteración en el grosor de la íntima carotídea sería un buen predictor de riesgo cardiovascular en pacientes con SOP y EHGNA.

2.2 JUSTIFICACIÓN

Actualmente el Síndrome de Ovario Poliquístico es la endocrinopatía más común en la consulta de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México. En el año 2016 se reportó un total de 577 consultas de primera vez y subsecuentes con tal diagnóstico. En el estudio realizado por la Doctora Georgina Carranza Escalera en el periodo comprendido de mayo del 2016 a mayo 2017 se determinó una prevalencia del 95% de esteatosis hepática en este grupo de pacientes. Hoy en día, la esteatosis hepática se considera como el marcador hepático del síndrome metabólico. Considerando que ambas patologías son importantes factores de riesgo para el desarrollo de eventos cardiovasculares por su propia fisiopatología, la detección de aterosclerosis con un marcador temprano de enfermedad cardiovascular como lo es el grosor de la íntima media carotídea, será un buen predictor de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes con ambas patologías.

2.3 INTERROGANTE CIENTÍFICA

¿La correlación de esteatosis hepática no alcohólica y Síndrome de Ovario Poliquístico en pacientes de la consulta de Biología de la Reproducción del Hospital Juárez de México incrementa el grosor de la íntima media carotídea?

2.4 HIPÓTESIS

Las pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico y Esteatosis Hepática Grasa no Alcohólica, presentan incremento de la medición en el grosor de la íntima media carotídea.

2.5 OBJETIVO GENERAL

2.5.1 Conocer el grosor de la íntima media carotídea en los diferentes grados de esteatosis hepática de pacientes con síndrome de ovario poliquístico como un marcador precoz de aterosclerosis subclínica.

2.6 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

2.6.1 Reportar las características de las pacientes según grupo etario, edad, peso, índice de masa corporal e índice cintura cadera, índice de Ferriman Gallwey.

2.6.2 Reportar los resultados de laboratorio en este grupo de pacientes. (Triglicéridos, colesterol, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad, glucosa, insulina, índice de HOMA).

2.7. DISEÑO METODOLOGICO

2.7.1 TIPO DE ESTUDIO.

- Transversal.
- Descriptivo
- Observacional.

2.8. UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico y Esteatosis Hepática Grasa no Alcohólica del servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México a quien se les realizó, ultrasonido doppler de la arteria carotidea.

2.9 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

2.9.1 Pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática de cualquier grado diagnosticado por elastografía.

2.9.1 Pacientes con Síndrome Ovario Poliquístico diagnosticadas con los criterios de Rotterdam 2003 en la consulta de Biología de la Reproducción Humana en el Hospital Juárez de México.

2.10 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

2.10.1 Pacientes sin protocolo de estudio completo.

2.10.2 Pacientes con enfermedad hepática previa.

2.10.3 Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes.

2.10.4 Pacientes adolescentes.

2.10.5 Pacientes con estudios de otra institución.

2.11 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

2.11.1 Pacientes que no deseen realizarse la evaluación.

2.12. MUESTRA

Pacientes en edad reproductiva que acuden a la Consulta Externa de Ginecología Endócrina del Servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México con el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico y Esteatosis Hepática Grasa no Alcohólica que cumplan con criterios de inclusión y exclusión. La toma de muestra se realizó de la población estudiada en el protocolo con número de registro HJM 0327/ 17- R con un total de 92 pacientes.

Se realizó calculo muestral mediante formula estadística para evaluación de una población infinita con un nivel de error muestral previsible del 10%, nivel de significación o nivel de error tipo I de 5% y poder estadístico de 80%.

Para mejorar la precisión de la muestra se incrementó un 20 % de tamaño muestral para juste de pérdidas.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}{i^2}$$

$$n = \frac{(1.96)^2 \cdot 0.05 \times 0.95}{(0.05)^2}$$

$$n: 73$$

$$n = 73 + (20\%=14)$$

TOTAL: 87

3. DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

GRUPO DE VARIABLES	DENOMINACIÓN	TIPO DE VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	NIVEL DE MEDICIÓN
ANTROPO-MÉTRICAS	Edad	Cuantitativa	Cantidad de años que tiene de vida un individuo, cumplidos a la fecha de la realización del estudio	Se expresa en años cumplidos	Discreta
	IMC	Cualitativa	Índice de masa corporal	Medición en Kg/ m ² Mediante valoración de peso y talla. Normal 18,5 -24,9 Sobrepeso 25-29,9 Obesidad > 30	Ordinal
	Circunferencia Abdominal	Cuantitativa	Circunferencia Abdominal	Expresa el diámetro abdominal medido en Cm.	Continua
	Circunferencia de Cadera	Cuantitativa	Circunferencia de Cadera	Expresa el diámetro de cadera medido en Cm.	Continua
	Índice cintura/cadera	Cuantitativa	Relación entre la circunferencia abdominal y la circunferencia de cadera	Coefficiente de relación.	Continua
LABORATORIOS	Dislipidemia	Cualitativa	Conjunto de enfermedades asintomáticas, que tienen en común que son causadas por concentraciones anormales de lipoproteínas sanguíneas	Colesterol total > 200 mg/dl y/o colesterol- LDL > 100 mgs/dl, colesterol- HDL <40 mg/dl y/o triglicéridos > 150 mg/dL	Ordinal
	Insulino Resistencia	Cualitativa	Alteración genética o adquirida de la respuesta tisular a la acción de la insulina, caracterizada por una inadecuada captación de la glucosa dependiente de insulina por parte de los tejidos	HOMA >2.6	Ordinal

GABINETE	Enfermedad de hígado graso no alcohólico	Cualitativa	Presencia de infiltración grasa macrovacuolar, la cual puede estar asociada a grados variables de inflamación lobulillar con o sin fibrosis	Los grados de esteatosis ecográfica se definen cualitativamente con una escala de 4 puntos: grado 0, sin esteatosis; grado 1, leve; grado 2, moderada y grado 3, severa	Ordinal
	Grosor de la íntima media carotídea	Cualitativa	Es un proceso inflamatorio crónico en la pared arterial	Prominencia focalizada >50% respecto de las paredes vecinas, o como una región focalizada con grosor mayor de 0.8 mm que protruye hacia la luz del vaso y se diferencia de los bordes adyacentes	Ordinal
CLÍNICO	Índice de Ferriman Gallwey	Cualitativa	Escala análoga visual para determinación de hirsutismo	Punto de cohorte > 8	Ordinal

4. TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

4.1 Técnica de obtención del dato primario.

Se recopilaron datos del expediente clínico de pacientes que consultan en la clínica de endocrinología ginecológica del Hospital Juárez de México a partir de Abril de 2017 con el diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico y esteatosis hepática no alcohólica obtenidos de la base obtenida por la Doctora Georgina Carranza Escalera. De acuerdo al cálculo muestra se les realizó a este grupo de pacientes ultrasonido doppler de la región carotídea.

4.2 Técnica de procesamiento y análisis de la información.

Las diferencias entre los métodos de evaluación fueron evaluadas mediante análisis estadístico realizado en programas informáticos como Excel y SPSS Versión 20. Se realizaron pruebas estadísticas de correlación paramétricas y no paramétricas, dependiendo de la normalidad de los datos, para lo cual se realizó correlaciones con r de ANOVA y estadística descriptiva (frecuencia, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión

4.3 Técnica de elaboración y síntesis.

Se realizó una descripción detallada de cada tabla y se analizaron los resultados mediante la justificación de los objetivos propuestos, comparándolos con aquellos reflejados en otros estudios nacionales y extranjeros, empleando como fuente de información bibliográfica aquellas que aparecieran en la base de datos electrónicos, libros y revistas disponibles.

5. CONSIDERACIONES 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 fue 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 “Riesgo mínimo”.

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 presentó para su aprobación ante los Comités de Investigación y de Bioética del Hospital Juárez de México.

6. RESULTADOS

6.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se evaluaron 87 pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ovario Poliquístico y EHGNA a las que se les realizó ultrasonido de la arteria carotídea.

Se calcularon medias y desviaciones estándar de la información generada obteniendo los siguientes resultados.

6.1.1 **HALLAZGOS CLÍNICOS:** Edad 25 ± 4.3 (años). **Peso** 73.5 ± 17.1 (kg). **Talla** 159 ± 7 (cm). **IMC** 29.1 ± 6.3 (kg/m²). **Circunferencia de cintura** 89.1 ± 13.7 (cm). **Circunferencia de cadera** 104.6 ± 13.1 (cm). **Índice cintura cadera** 0.85 ± 0.06 . (Tabla 1)

HALLAZGOS CLÍNICOS	GRADOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA (Media \pm DE)				
	0 (n = 19)	1 (n = 12)	2 (n = 22)	3 (n = 34)	Total (n = 87)
Edad (años)	24.9 \pm 3.9	23.8 \pm 2.4	25.0 \pm 4.5	25.9 \pm 4.9	25.2 \pm 4.3
Peso (kg)	63.9 \pm 8.0	60.7 \pm 8.1	75.7 \pm 14.8	82.8 \pm 19.4	73.5 \pm 17.1
Talla (cm)	157.3 \pm 6.9	158.6 \pm 7.1	162.3 \pm 6.7	157.8 \pm 6.8	159.0 \pm 7.0
IMC (kg /m ²)	25.8 \pm 3.1	24.1 \pm 3.2	28.8 \pm 5.9	33.1 \pm 6.5	29.1 \pm 6.3
Circunferencia de cintura (cm)	82.7 \pm 5.4	76.7 \pm 3.3	92.4 \pm 15.1	95.1 \pm 4.0	89.1 \pm 13.7
Circunferencia de cadera (cm)	98.8 \pm 6.5	93.9 \pm 3.6	106.9 \pm 13.0	110.5 \pm 14.8	104.6 \pm 13.1
Índice cintura-cadera)	0.84 \pm 0.04	0.82 \pm 0.02	0.86 \pm 0.07	0.87 \pm 0.08	0.85 \pm 0.06
Índice de Ferriman Gallwey	9.6 \pm 0.09	8.7 \pm 4.7	10.6 \pm 4.9	13.3 \pm 4.5	11.1 \pm 4.9

Tabla 1. Medias y desviaciones estándar de hallazgos clínicos.

6.1.2 **HALLAZGOS METABÓLICOS:** Glucosa 88.4 ± 8.5 (mg /dl). Insulina 17.9 ± 9.7 (uU/dl). **C- LDL** 115.5 ± 31.6 (mg/dl). **C- HDL** 48.9 ± 12.2 (mg/dl). **Colesterol total** 183.9 ± 32.3 (mg/dl). **Triglicéridos** 168.8 ± 92.1 (mg/dl). **HOMA** 4 ± 2.3 .
(Tabla 2)

HALLAZGOS METABÓLICOS	GRADOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA (media \pm DE)				
	0 (n = 19)	1 (n = 12)	2 (n = 22)	3 (n = 34)	Total (n= 87)
Glucosa (mg/dl)	89.4 ± 6.9	89.6 ± 10.9	86.4 ± 8.7	86.6 ± 7.7	88.4 ± 8.5
Insulina (UI/dl)	13.7 ± 6.6	12.0 ± 5.3	16.9 ± 8.3	23.5 ± 11.0	17.9 ± 9.7
Col- LDL (mg/dl)	118.5 ± 27.3	123.8 ± 33.0	117.1 ± 31.3	109.2 ± 33.8	115.5 ± 31.6
Col- HDL (mg/dl)	55.1 ± 13.0	52.7 ± 9.4	49.6 ± 14.8	43.3 ± 7.6	48.9 ± 12.2
Colesterol Total (mg/dl)	181.2 ± 31.0	196.9 ± 33.0	185.5 ± 34.5	179.3 ± 31.3	183.9 ± 32.3
Triglicéridos (mg/dl)	136.1 ± 56.6	130.6 ± 83.0	179.9 ± 31.3	195.6 ± 93.7	168.8 ± 92.1
Homeostatic model assessment (RI)	2.9 ± 1.6	2.6 ± 1.3	195.6 ± 93.7	5.5 ± 2.5	4.0 ± 2.3

Tabla 2. Medias y desviaciones estándar de hallazgos metabólicos.

6.1.3 HALLAZGOS ULTRASONOGRÁFICOS DE LA MEDICIÓN DE EIMC.

6.1.3.1 MEDIAS Y DESVIACIONES ESTÁNDAR DEL EIMC

(NORMAL = < 0.79 mm):

Carotidea derecha 0.66 ± 0.14 (mm).

Carotidea izquierda 0.67 ± 0.12 (mm). (Tabla 3)

HALLAZGOS ULTRASONOGRÁFICOS	GRADOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA (media \pm DE)				
	0 (n = 19)	1 (n = 12)	2 (n = 22)	3 (n = 34)	Total (n = 87)
Espesor de la íntima carotidea derecha (mm)	0.59 ± 0.09	0.53 ± 0.09	0.63 ± 0.11	0.77 ± 0.12	0.66 ± 0.14
Espesor r de la íntima carotidea izquierda (mm)	0.59 ± 0.08	0.62 ± 0.09	0.64 ± 0.11	0.75 ± 0.11	0.67 ± 0.12

Tabla 3. Medias y desviaciones estándar de los hallazgos ultrasonográficos del espesor de la íntima media carotidea derecha e izquierda.

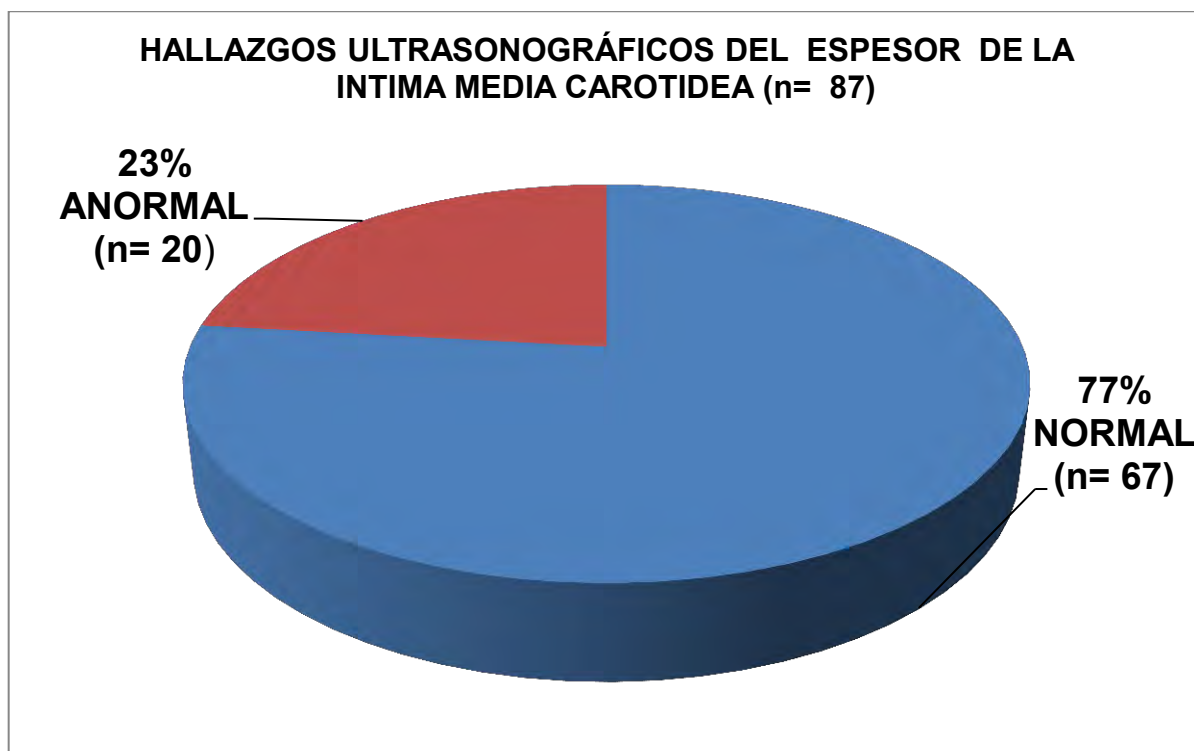
6.1.3.2 HALLAZGOS ULTRASONOGRÁFICOS DEL EIMC ANORMAL (≥ 0.8 mm).

Del total de pacientes (n= 87), un **23 % (n= 20)** presentó un **espesor de la íntima media carotídea anormal**, donde las medias fueron:

Carótida derecha de 0.82 mm.

Carótida izquierda de 0.81 mm.

En ninguna de ellas se presentó alteración del flujo sanguíneo y/o presencia de aterosclerosis y/o calcificaciones. **(Gráfica 1).**



Gráfica 1. Hallazgos ultrasonográficos del EIMC.

6.1.4. RESULTADOS CLÍNICOS Y METABÓLICOS DE PACIENTES CON ESPESOR DE LA ÍNTIMA MEDIA CAROTIDEA ANORMAL

Las medias y desviaciones estándar fueron: **Edad** 25.7 ± 5.05 años. **Peso** 83.5 ± 17.9 (kg). **IMC** 32.3 ± 5.5 . **ICC** 0.87 ± 0.06 , **HOMA** 6.2 ± 2.35 . **Insulina** 27 ± 10.9 (uU/dl). **Colesterol total** 192.9 ± 34.5 (mg/dl). **Triglicéridos** 185 ± 798 (mg /dl). **C-HDL** 43.4 ± 7.71 (mg/dl). **C- LDL** 123.1 ± 35.5 (mg/dl). **Índice de Ferriman Gallwey** 14.2 ± 4 puntos. (Tabla 4).

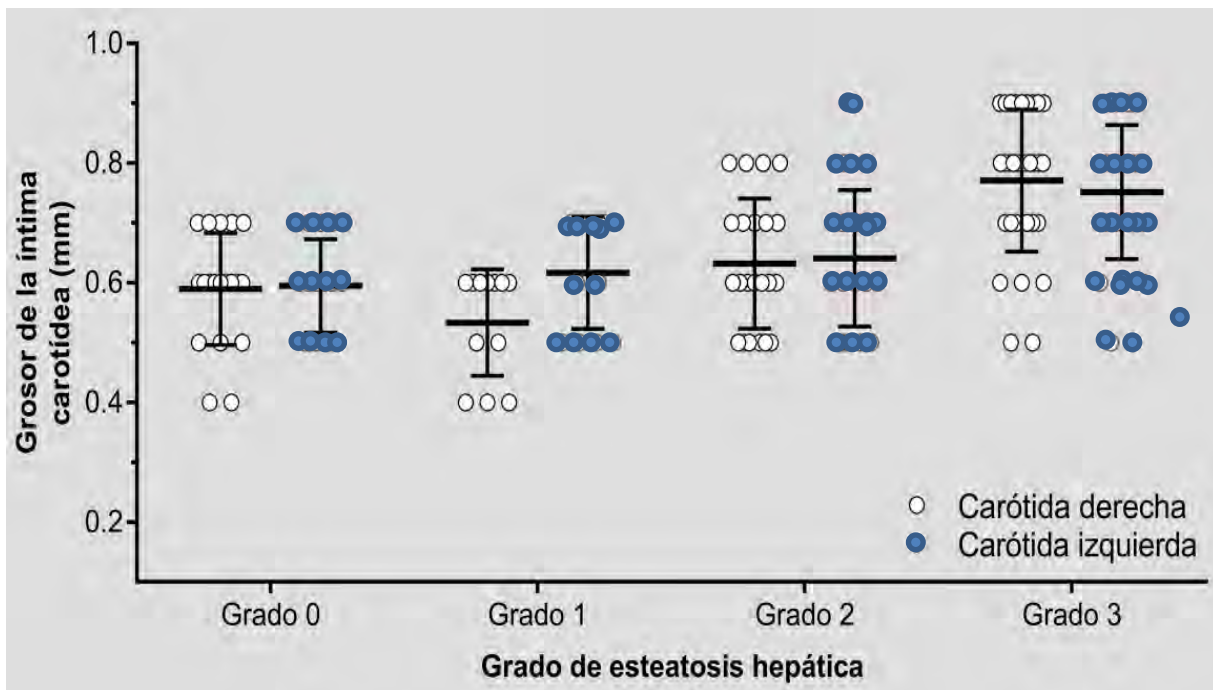
VARIABLE	PROMEDIO
EDAD (años)	25.7 ± 5.05
PESO (kg)	83.5 ± 17.9
IMC	32.3 ± 5.5
INDICE CINTURA CADERA	0.87 ± 0.06
HOMA	6.2 ± 2.35
INSULINA (uU/ dl)	27 ± 10.9
COLESTEROL (mg/dl)	192.9 ± 34.5
TRIGLICERIDOS (mg/dl)	185 ± 79.8
HDL- C (mg/dl)	43.4 ± 7.71
LDL- C (mg/dl)	123.1 ± 35.5
INDICE FERRIMAN GALLWEY	14.2 ± 4

Tabla 4. Medias y desviaciones estándar de los resultados clínicos y metabólicos en pacientes con incremento del espesor de la íntima media carotidea.

6.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se evaluaron 87 pacientes mediante elastografía hepática y ultrasonido doppler de las arterias carótidas para medir el espesor de la íntima media carotídea expresada en mm. Se realizó una correlación entre ambas variables con una prueba de ANOVA.

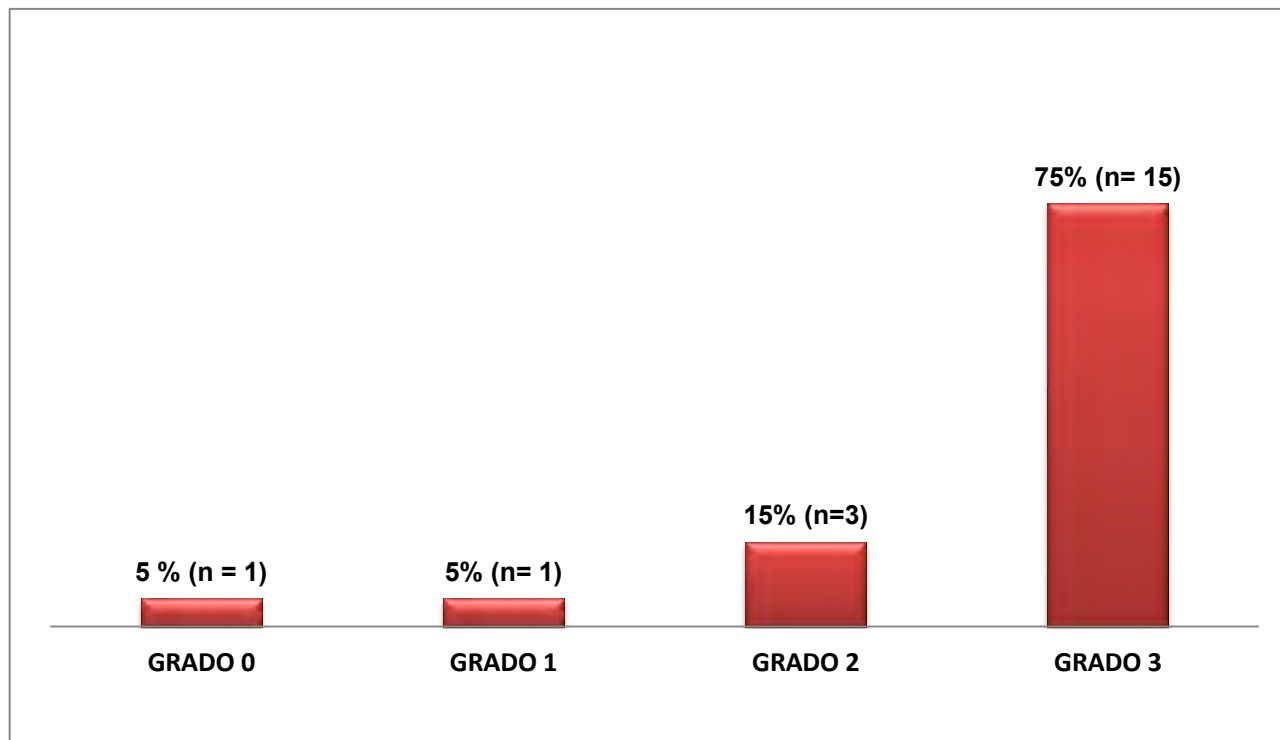
6.2.1 Se encontró una **tendencia al incremento del espesor de la íntima media carotídea al aumentar el grado de esteatosis hepática**. Las medias del grosor carotídeo por grado de esteatosis fueron: **Grado 0:** 0.59 (mm). **Grado 1:** 0.57 (mm). **Grado 2:** 0.64 (mm). **Grado 3:** 0.76. Se obtuvo una **p > 0.05** por lo que no fue significativa. (Gráfica 2).



GRÁFICA 2. Correlación del espesor de la íntima media carotídea y el grado de esteatosis hepática en pacientes con SOP.

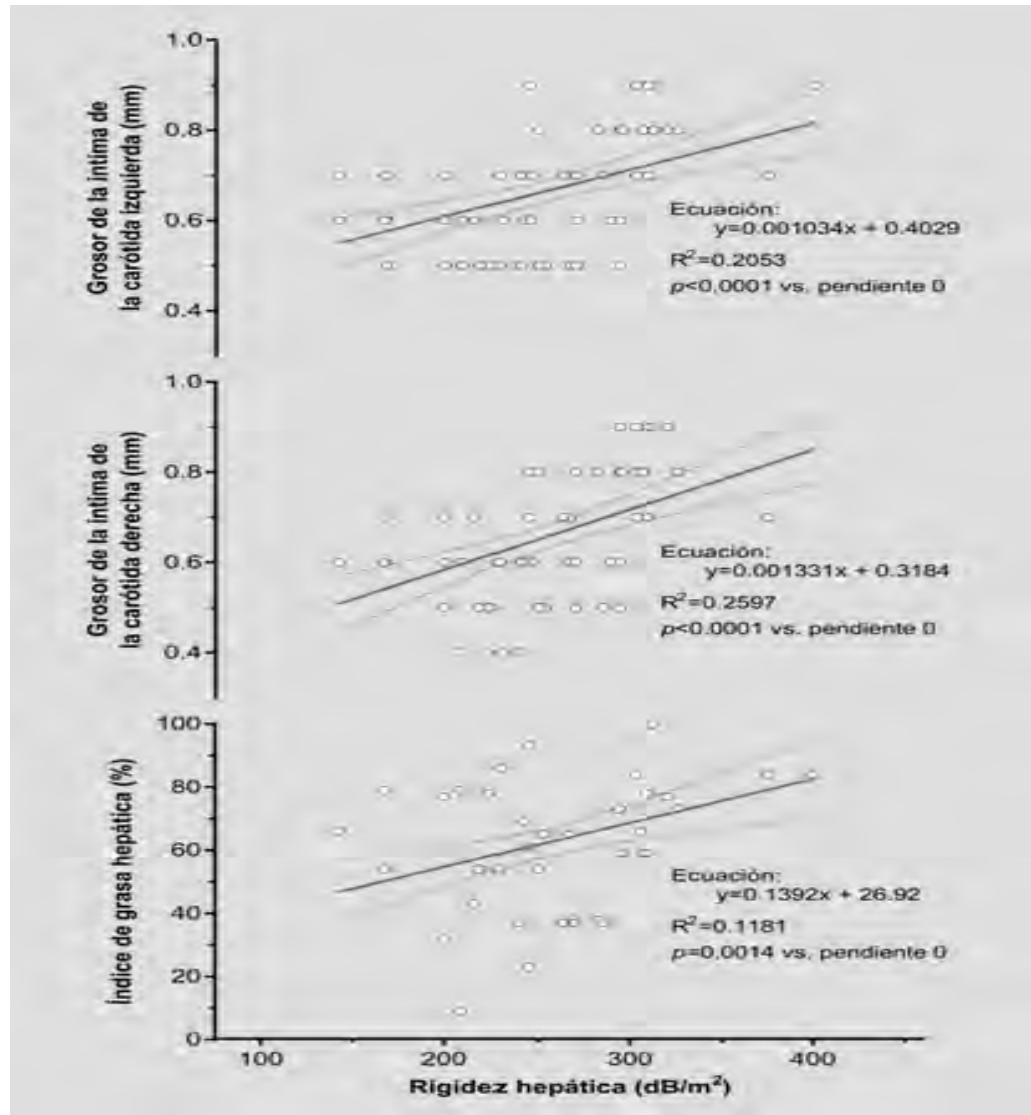
6.2.2. Se encontró que en las pacientes con un espesor de la íntima media carotídea alterado (n = 20), el **5 % (n =1)** correspondían a esteatosis hepática **grado 0**, el **5 % (n= 1)** al **grado 1**, el **15 % (n=3)** al **grado 2** y el **75 % (n=15)** al **grado 3**. (Gráfica 3).

PACIENTES CON GROSOR DE LA INTIMA MEDIA CAROTIDEA ANORMAL POR GRADO DE ESTEATOSIS HEPÁTICA



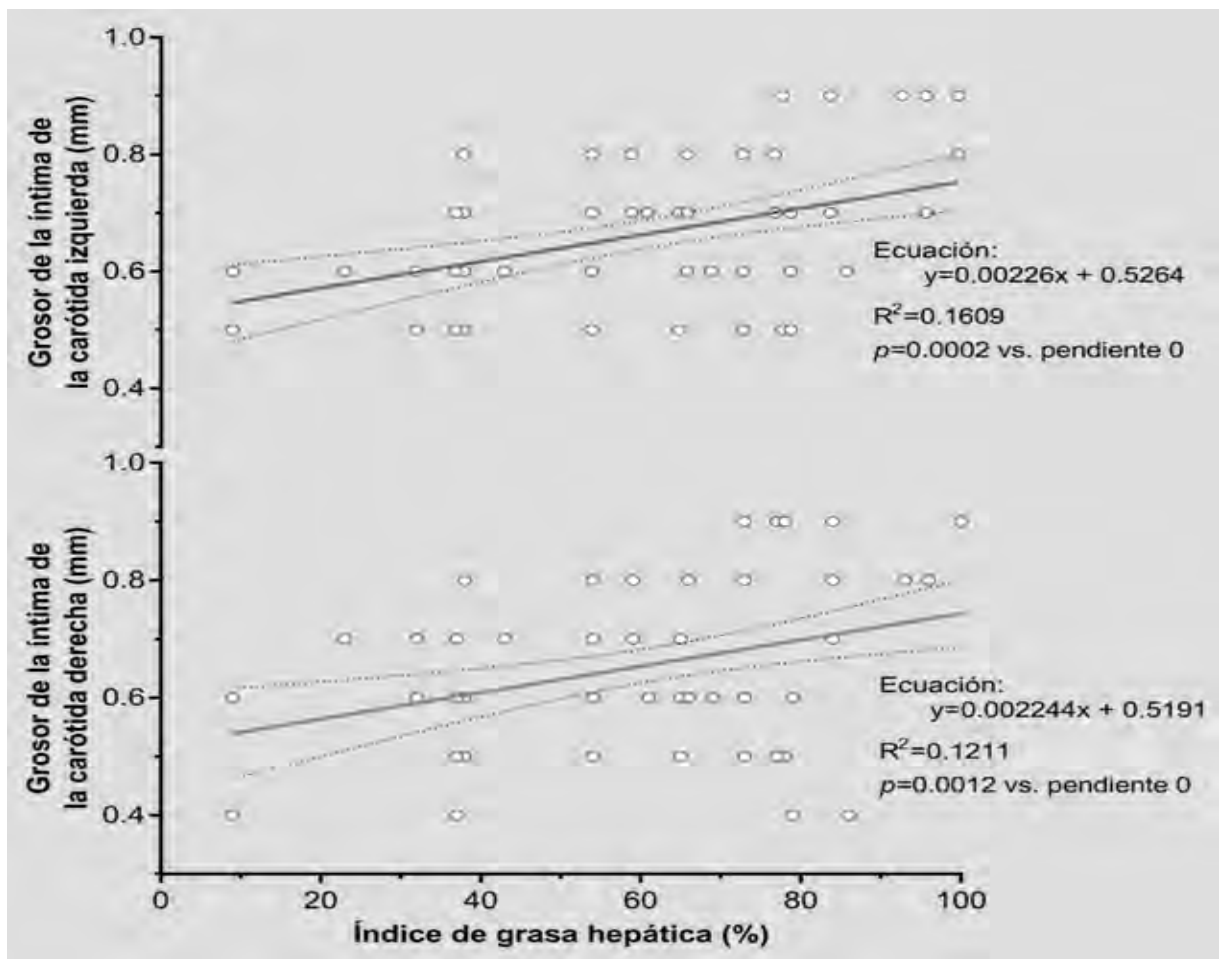
Gráfica 3. Porcentajes de pacientes por grado de esteatosis hepática con alteración del grosor de la íntima media carotídea.

6.2.3. Se obtuvo una correlación leve pero significativa entre el espesor de la íntima media carotídea (izquierda R^2 0.20 $p < 0.0001$ y derecha R^2 0.25 $p < 0.0001$) y la rigidez hepática (dB/m^2). (Gráfica 4).



Gráfica 4. Correlación entre el grosor de la íntima media carotídea y la rigidez hepática.

6.2.4. Se encontró una **correlación leve pero significativa** entre el grosor de la íntima media carotídea (izquierda R^2 0.16 $p < 0.0002$ y derecha R^2 0.12 $p < 0.001$) y el índice de grasa hepática (%). **(Gráfica 5)**



Gráfica 5. Correlación entre grosor de la íntima media carotídea y el índice de grasa hepática

7. DISCUSIÓN.

Tanto la esteatosis hepática grasa no alcohólica como el Síndrome de Ovario Poliquístico son dos patologías en las que independientemente se presenta una mayor prevalencia de dislipidemia aterogénica, resistencia a la insulina, obesidad y/o síndrome metabólico con las consecuentes repercusiones metabólicas y cardiovasculares como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad aterosclerótica incrementando el riesgo cardiovascular.

La asociación de ambas patologías en la misma paciente, supondría aún más el incremento del riesgo cardiovascular a largo plazo.

A través del tiempo se han publicado diversos estudios que han encontrado la relación del incremento del grosor de la íntima media carotídea en pacientes con SOP y pacientes sanos. Autores como **Talbott y cols**, informaron valores significativamente mayores del grosor de la íntima media carotídea en pacientes con SOP, sin embargo con una edad superior a la de nuestro estudio (mayores de 45 años) contra un grupo control de menor edad.³⁸

Allameh y cols demostraron que sí existe incremento en el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con SOP, con una media de 0.56 +/- 0.76mm.

Debido a la heterogeneidad en la que se presentan las pacientes con SOP, es difícil evaluar la correlación que existe entre cada una de las variables que pudieran influir en el desarrollo del incremento del grosor de la íntima media carotídea.³⁹

En el presente estudio buscamos determinar la correlación que existe entre la esteatosis hepática y el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico.

En nuestro estudio a pesar de no encontrar significancia estadística entre la correlación de estas dos variables, si se aprecia una elevación discreta de los valores de referencia del grosor de la íntima carotídea con respecto al grado III de esteatosis hepática en un 23 % (n = 20), menor a lo publicado por la **Dra. Jaylin y cols** reportado en el 30%⁴⁰. Si bien, no hay diferencia significativa, se aprecia que la media de varios parámetros metabólicos como el c- HDL, el c- LDL, los triglicéridos, el valor de insulina, el HOMA, así como el índice de Ferriman Gallwey se encuentra fuera de rangos normales., en un grupo de pacientes donde la edad media es de 25.7 años.

Existen pocos estudios en los que se ha realizado la correlación independiente entre las diversas variables clínicas, bioquímicas, antropométricas y el grosor de la íntima media en pacientes con SOP para dilucidar si el incremento del grosor carotídeo es el resultado de la alteración de cada una de ellas.

Un estudio de **Grimaldi y cols**, dividió a pacientes con SOP de acuerdo a su IMC, sin encontrar diferencias significativas en el grosor de la íntima media carotídea.

Al igual que en nuestra investigación este estudio se realizó en pacientes no mayores a 38 años, sugiriendo que no se encontró significancia estadística debido a que las pacientes no estuvieron expuestas a las alteraciones metabólicas y hormonales durante un periodo mayor de tiempo para lograr mayores cambios con respecto al incremento del grosor de la íntima media carotídea.⁴¹

En nuestro estudio se reportan valores similares del grosor de la íntima media carotídea al estudio de la **Dra. Jaylin y cols**, sin embargo existe variabilidad con otros estudios, atribuible probablemente a la diferencia poblacional y observacional entre los médicos que realizaron la medición del grosor carotídeo o al equipo ultrasonográfico empleado para la detección de dichas alteraciones. Esta diferencia se ha reportado en varios estudios encontrando medias del grosor carotídeo desde 0.40 a 0.75 mm.⁴⁰

8. CONCLUSIONES

Las pacientes con SOP y esteatosis hepática grado III presentan un incremento en el grosor de la íntima media carotídea con respecto a los demás grados.

En nuestro estudio no existe una correlación estadísticamente significativa entre el grosor de la íntima media carotídea y la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes con SOP.

Las pacientes con alteración en el grosor de la íntima media carotídea presentaron hallazgos clínicos y metabólicos más alterados en comparación con quienes no la tuvieron.

Es importante el seguimiento a largo plazo de estas pacientes ya que la alteración en la medición del grosor de la íntima media carotídea confiere un incremento en el riesgo cardiovascular.

Se necesitan más estudios de otras variables correlacionando el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con SOP para determinar si existe un efecto independiente de las mismas.

9. ANEXOS

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

“CORRELACIÓN DEL GROSOR DE LA INTIMA MEDIA CAROTÍDEA CON LOS DIFERENTES GRADOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIO POLIQUISTICO”

**Investigador principal: Dr. Alan Villavicencio Delgado

**Teléfono 5548887184

**Dirección Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Gustavo A. Madero, Magdalena de las Salinas, 07760 Ciudad de México, D.F.

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

**Nombre del paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

(Enunciar brevemente cada uno de los apartados en un lenguaje no médico, accesible a todas las personas).

****1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.** *(Dar razones de carácter médico y social).*

El objetivo de nuestro estudio es invitarla a participar en un estudio realizarle a usted un estudio ultrasonográfico para determinar el grosor de la íntima media carotídea. .

****2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos estudiar la correlación del grosor de la íntima media carotídea con los diferentes grados de esteatosis hepática en pacientes con síndrome de ovario poliquístico

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Los beneficios principales del estudio son conocer el grosor de la íntima media carotídea en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y síndrome de ovario poliquístico.

Este estudio permitirá que en un futuro otras pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.



HJM-DIE-003-A

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y posteriormente se realizará ultrasonido doppler de la arteria carotídea

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

(Sólo si existen. En caso de haberlos, anotar solamente los predecibles, haciendo la aclaración de que también pudiera haber riesgos impredecibles que escapan al conocimiento del investigador). No se considera ningún riesgo para realizar estudio.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dra. Sonia Chávez Ocaña presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado a _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento. _____

Firma del investigador Fecha

****7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL**

CONSENTIMIENTO Título del protocolo:

Investigador principal: _____

Sede donde se realizará el estudio: _____

Nombre del participante: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

_____ **Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

Testigo Fecha

Testigo Fecha

c.c.p El paciente.

(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.
“CORRELACIÓN DEL GROSOR DE LA INTIMA MEDIA CAROTÍDEA CON LOS DIFERENTES GRADOS DE ESTEATOSIS HEPÁTICA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE OVARIO POLIQUÍSTICO”
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA
INVESTIGADORES:
DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARIN JSBRH
DR ALAN VILLAVICENCIO DELGADO R5BRH

NOMBRE DE LA PACIENTE:
 TELÉFONO:
 EXPEDIENTE:
 EDAD:
 FENOTIPO DE SOP:

SOMATOMETRIA

PESO	
TALLA	
IMC	
CINTURA/ CADERA/ ICC	

ELASTOGRAFIA HEPÁTICA

ESTEATOSIS HEPÁTICA	dB/m	Kpa	iqr
S0			
S1			
S2			
S3			
S4			

PERFIL METABÓLICO

GLUCOSA	
INSULINA	
COLESTEROL TOTAL	
TRIGLICÉRIDOS	
c - HDL	
c -LDL	

USG CAROTÍDEO

GROSOR ARTERIA CAROTIDEA DERECHA	
GROSOR ARTERIA CAROTIDEA IZQUIERDA	
PLACA CAROTIDEA	PRESENTE AUSENTE
	MEDICIÓN
HALLAZGOS ADICIONALES	

BIBLIOGRAFIA

1. Kotronen A, Yki-Järvinen H. Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28:27---38.
2. Targher G, Marra F, Marchesini G. Increased risk of cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease: causal effect or epiphenomenon? *Diabetologia.* 2008;51:1947---53
3. Yilmaz Y. Review article: is non-alcoholic fatty liver disease a spectrum, or are steatosis and non-alcoholic steatohepatitis distinct conditions? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 815-823 [PMID: 22966992 DOI: 10.1111/apt.12046].
4. Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am Obstet Gynecol* 2004; 191, 713- 717.
5. De la Jara Díaz, Ortega G. Síndrome de ovario poliquístico Revista Mexicana de Medicina de la Reproducción Volumen 4, núm. 2, octubre-diciembre, 2011.
6. Hyderali B, Mala K. Oxidative stress and cardiovascular complications in polycystic ovarian syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;191:15-22
7. De Groot P, Dekkers O, Romijn J, Dieben S, Helmerhorst . PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011; 17(4):495- 500.
8. Glintborg D, Sidelmann JJ, Altinok ML, Mumm H, Andersen M. Increased thrombin generation in women with polycystic ovary syndrome: A pilot study on the effect of metformin and oral contraceptives. *Metabolism.* 2015; 64(10):1272-8.

9. Legro RS, Kunesman 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* 2014 84:165-169.
10. Ashraf MU1*, Noor N2, Aslam M1 and Ashraf J3 Association between Non Alcoholic Fatty Liver Disease and Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review *Gastroenterology & Hepatology International Journal* Received Date: February 16, 2017.
11. Berneis K, Rizzo M, Hersberger M, Rini GB, Fede GD, Pepe I, et al. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 2009; 63(1):56-62.
12. Cussons AJ, Watts GF, Burke V, Shaw JE, Zimmet PZ, Stuckey BGA. Cardiometabolic risk in polycystic ovary syndrome: a comparison of different approaches to defining the metabolic syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(10):2352-2358.
13. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M, Van Beek EJR, Jagasia D, Dokras A. Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:4609-4614.
14. Targher G, DayCh P, Bonora E. Enfermedad del hígado graso no alcohólico. *N Engl J Med*. 2010; 363:1341-50.
15. Wellen KE. Obesity-induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003; 112:1785-8.

16. Brea Á, Díaz Á, González P, Hernández A, Mantilla T, Millán J, et al. Consenso multidisciplinar sobre dislipidemia aterogénica. *ClinInvestArterioescl*. 2013;25:83-91
17. Marra F, Gastaldelli A, Svegliati Baroni G, Tell G, Tiribelli C (2008) Molecular basis and mechanisms of progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Trends Mol Med* 14(2): 72-81
18. Howard G, et al. Insulin Sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study *Circulation*. 1996; 93:1809-1817.
19. Zammit V, Waterman I, Topping D, McKay G."Insulin stimulating of hepatic triacylglycerol secretion and the etiology of insulin resistance". *J Nutr* 2011; 131:2074-2077.
20. Ginsberg H. "Insulin resistance and cardiovascular disease". *J Clin Invest*. 2000; 106(4):453-458.
21. Durand P, Prost M, Loreau N, et al. Impaired homocysteine metabolism and atherothrombotic disease. *Lab Invest* 2001; 81:645-672.
22. Abbasi F, et al. "Comparison of Plasminogen Activator Inhibitor-1 concentration in insulin-resistant versus insulin-sensitive healthy women". *Arterios Thromb Vasc Biol*. 1999;19:2818
23. Mitra S, Deshmukh A, Sachdeva R, Lu J, Mehta JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis implications in antioxidant therapy. *Am J Med Sci*. 2011; 342:135- 42.
24. Martínez S, Bauer S et al. Grosor íntima-media carotídeo y frecuencia de placas de ateroma en población española sin factores de riesgo cardiovascular,

Clin Invest Arterioscl. 2012; 24(4):181-187.Fuster V, Chesebro JH. Exploration of the atherosclerotic plaque.Biomed Pharmacother 2010; 44:343-52.

25. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Special report. Circulation 2012 2; 85:391-405.

26. Simon A, Megnien JL, Levenson J. coronaria estimación del riesgo y tratamiento de la hipercolesterolemia. Circulación 1997; 96: 2,449 ± 2,452. 2 Aminbakhsh A.

27. Pacifico L, Cantisani V, Ricci P, Osborn JF, Schiavo E, Anania C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and carotid atherosclerosis in children. Pediatr Res 2008; 63:423–427.

28. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidis AN, et al. Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart study. Stroke 1999;30:841–850.

29. Baranova A, Tran TP, Birerdinc A & Younossi ZM. Systematic review: association of polycystic ovary syndrome with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2011 33 801–814. (doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04579.

30. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. Am J Epidemiol 2012;134:250–256

31. Greenland P, Abrams J, Aurigemma GP, Bond MG, Clark LT, Criqui MH, et al. Prevention conference V: beyond secondary prevention, identifying the high-risk patient for primary prevention, noninvasive tests of atherosclerotic burden, writing group III. *Circulation* 2000;101:E16-22
32. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel (ATP III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
33. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, Mohler E. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology. *J Am Cardiol* 2006; 19:943-54.
34. Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 2012; 134:250–256.
35. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. comparación ultrasónico-patológico de la pared arterial humana: la verificación de espesor íntima-media. *Thromb Arterioscler* 1993; 13: 482-6.
36. Vaudo G, Schillaci G, Evangelista F, Pasqualini L, Verdecchia P, Mannarino E. Arterial wall thickening at different sites and its association with left ventricular hypertrophy in newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens* 2010;13:324-31.

37. Espeland MA, O'Leary DH, Terry JG, Morgan T, Evans G, Mudra H. Carotid intimal-media thickness as a surrogate for cardiovascular disease events in trials of HMG-CoA reductase inhibitors. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2015.
38. Talbott EO, Guzick DS, Sutton- Tyrrell K, Mc Hugh – Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg K. Evidence for association between polycystic ovaru syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle – aged women. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 2012; 20: 2414 2421.
39. Allameh Z. Rouholamin S, Adibi A, Mehhdipour M, Adeli M. Does carotid intima media thickness have relationship with polycystic ovary syndrome? *Int J Prev Med* 2013; 4 1266- 1270.
40. Dra. Jaylin V. Carmenate Pérez, Dra. Gilda Monteagudo Peña, Dra Cs. Amalia Peix González Subclinical Cardiovascular disease in middle age woman with polycystic ovary syndrome. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular Volumen 23, No 1 (2017). ISSN: 1561-2937.*
41. Grimaldi C Gelas S, Rocha M, Romano A, Polycystic ovary syndrome and obesity do not affect vascular parameters related to early atherosclerosis in young women without glucose metabolism disturbances, arterial hypertension and severe abdnormalities of lipid profiles, *Gynecol Endocrinology* 2013; 29:370- 374.