

*Aleksandra Kruszyńska, Jadwiga Słowińska-Srzednicka

Zespół policystycznych jajników a ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego

The risk of coronary-vascular diseases in polycystic ovary syndrome

Klinika Endokrynologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Wojciech Zgliczyński

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników jest częstym schorzeniem endokrynnym, przebiegającym z hiperandrogenizmem klinicznym lub biochemicznym, zaburzeniami miesiączkowania i obecnością powiększonych lub policystycznych jajników w obrazie ultrasonograficznym. Często przebiega z insulinoopornością i hiperinsulinizmem, dyslipidemią, nadwagą lub otyłością, towarzyszy mu zespół metaboliczny i stanowi czynnik ryzyka rozwoju cukrzycy i chorób układu sercowo-naczyniowego. Leczenie chorych z zespołem PCO uzależnione jest od dominujących objawów, na każdym etapie powinna być stosowana profilaktyka i leczenie powikłań metabolicznych.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników (PCOS), insulinooporność, choroby układu sercowo-naczyniowego

Summary

Polycystic ovary syndrome is a common endocrine disorder. The clinical expression includes hyperandrogenism, menstrual dysfunction and large or polycystic ovaries when examining by usg. PCOS is often accompanied by insulin resistance, hyperinsulinemia, obesity, dyslipidemia and metabolic syndrome. The PCOS women have higher risk of type 2 diabetes and coronary-vascular diseases (CVD). The treatment is adjusted to predominant signs or symptoms, but prophylaxis and treatment of metabolic complications should be continued within the whole life.

Key words: polycystic ovary syndrome (PCOS), insulin resistance, coronary-vascular diseases (CVD)

WPROWADZENIE I KRYTERIA ROZPOZNANIA

Zespół policystycznych jajników (PCOS – *polycystic ovary syndrome*) jest schorzeniem endokrynnym rozpoznawanym u około 6-15% (1) populacji kobiet w wieku rozrodczym. Dotyczy więc znacznej liczby kobiet, także w wieku pomenopauzalnym. Stanowi główną przyczynę androgenizacji i zaburzeń owulacji oraz niepłodności. Rozpoznanie zespołu obecnie stawia się na podstawie kryteriów **The Androgen Excess and PCOS Society (AES) lub tzw. Kryteriów Rotterdamskich**, które przedstawiono w tabeli 1. W przeszłości używano także kryteriów NIH do rozpoznania zespołu.

Wśród kryteriów znajdują się: kliniczny bądź biochemiczny hiperandrogenizm, zaburzenia owulacji (w praktyce zaburzenia miesiączkowania) oraz ultrasonograficzny obraz jajników; do postawienia rozpoznania zespołu PCOS niezbędne jest też wykluczenie szeregu patologii endokrynnych przebiegających z podobnymi objawami. Zespół PCOS w literaturze opisywany był jako zespół Stein-Leventhala, bowiem w 1935 roku

Tabela 1. Kryteria rozpoznania zespołu PCO.

<p>ESHRE/ /ASRM (Rotterdam 2003 r.)</p>	<p>Obecność dwóch z trzech poniżej wymienionych kryteriów: 1. Oligoowulacja lub brak owulacji. 2. Kliniczne i/lub biochemiczne objawy hiperandrogenizmu. 3. Obecność policystycznych jajników w badaniu usg. Po wykluczeniu innych schorzeń, które mogą być przyczyną powyższych zaburzeń.</p>
<p>AES (2006 r.)</p>	<p>Obecność wszystkich poniżej wymienionych kryteriów: 1. Hiperandrogenizm: hirsutyzm i/lub hiperandrogenemia. 2. Dysfunkcja jajników (oligoowulacja lub brak owulacji i/lub obecność jajników policystycznych w usg). 3. Wykluczenie innych chorób endokrynnych dających podobne objawy, tj.: nieklasycznych postaci wrodzonego przerostu nadnerczy, guzów wydzielających androgeny, zespołu Cushinga, zespołu oporności insulinowej, zaburzeń funkcji tarczycy i hiperprolaktynemii.</p>

badacze ci opisali nową jednostkę chorobową u 7 kobiet z brakiem miesiączki, hirsutyzmem, otyłością i znacznie powiększonymi, torbielowatymi jajnikami. Współistnienie PCOS i nadwagi lub otyłości, cukrzycy typu 2 lub zaburzeń gospodarki węglowodanowej (zaburzeń tolerancji glukozy, nieprawidłowej glikemii na czczo), miażdżycy czy wreszcie insulinooporności, która jest uważana za istotny element patogenetyczny w rozwoju PCOS, jest niewątpliwe. W żadnych kryteriach (poza wspomnianymi, historycznymi, Stein-Leventhala) nie znalazły się zaburzenia metaboliczne i nie są one niezbędne do rozpoznania PCOS, co powoduje krytykę obecnie obowiązujących kryteriów rozpoznania zespołu. Dodatkowe kontrowersje budzą one z powodu faktu, że na ich podstawie zespół PCO jest rozpoznawany u pacjentek prezentujących bardzo różne objawy kliniczne. Z definicji można wyodrębnić wiele fenotypów PCOS, które mogą różnić się w znaczący sposób.

ZESPÓŁ PCO A RYZYKO CHORÓB UKŁADU SERCOWO-NACZYNIOWEGO

U kobiet z zespołem PCO, częściej niż w populacji, występują następujące zaburzenia:

- insulinooporność,
- nieprawidłowa tolerancja glukozy (IGT), nieprawidłowa glikemia na czczo (IFG), cukrzyca typu 2,
- nadwaga, otyłość,
- dyslipidemie,
- miażdżycy,
- nadciśnienie tętnicze,
- zespół metaboliczny.

Wszystkie te zaburzenia zwiększają ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, tj. przede wszystkim choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, udarów mózgu oraz zgonów w ich przebiegu. Głównymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet są: wiek, palenie papierosów, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, otyłość, wzrost cholesterolu LDL, spadek cholesterolu HDL. W zespole PCO wszystkie wymienione zaburzenia metaboliczne występują częściej niż w populacji zdrowych kobiet. Wykazano także dodatnią korelację pomiędzy stężeniem wolnego testosteronu a ryzykiem CVD.

ZESPÓŁ PCO A INSULINOOPORNOŚĆ

Insulinooporność jest to stan, w którym fizjologiczne stężenia insuliny nie spełniają swojej funkcji: nie dochodzi do prawidłowego rozmieszczania glukozy w tkankach obwodowych, hamowania wątrobowej produkcji glukozy i produkcji VLDL. Powoduje to wystąpienie kompensacyjnej hiperinsulinemii, a w kolejnych etapach dochodzi do zaburzeń tolerancji glukozy i cukrzycy typu 2. Insulinooporność często współistnieje z otyłością. Objawem klinicznym insulinooporności jest *acanthosis nigricans* czyli rogowacenie ciemne.

Insulinooporność stwierdza się u większości otyłych kobiet z PCOS i u 25-60% kobiet z PCOS z prawidłową masą ciała. Insulinooporność jest nie tylko zaburzeniem współistniejącym z zespołem

PCO, ale stanowiącym jego istotny, jeśli nie kluczowy, element patogenetyczny (2). Skuteczność leków zwiększających wrażliwość na insulinę, tj. metforminy i tiazolidinedionów (3) w leczeniu kobiet z zespołem PCO, z wymiernymi skutkami klinicznymi, również świadczy o mechanizmie patogenetycznym.

Insulinooporność stanowi osiowe zaburzenie w zespole metabolicznym, wiąże się z rozwojem miażdżycy, chorób układu sercowo-naczyniowego czy stłuszczenia wątroby. Jest stanem zwiększonej gotowości prozakrzepowej i prozapalnej. Stwierdzenie insulinooporności jest uważane za najlepszy wskaźnik późniejszego rozwoju cukrzycy typu 2. Hiperinsulinemia wykazuje działanie wazokonstrykcyjne i przyczynia się do rozwoju angiopatii; wykazano także jej bezpośredni negatywny wpływ na płodność u kobiet z PCOS.

PCOS A IGT, IFG, CUKRZYCA TYPU 2

U kobiet z zespołem PCO wielokrotnie stwierdzano, częściej niż w populacji ogólnej, zaburzenia gospodarki węglowodanowej: upośledzoną tolerancję glukozy u 30-40% (4) i cukrzycę typu 2 u 7-10% (4, 5). Podobne obserwacje dotyczyły również nastolatk z zespołem PCO (5). Ryzyko rozwoju cukrzycy u kobiet z PCOS jest nawet dziesięciokrotnie wyższe niż w populacji (6). *The Androgen Excess and PCOS Society* zaleca, aby kobiety z zespołem PCO były badane w kierunku cukrzycy i nietolerancji glukozy; badanie OGTT powinno być przeprowadzone przy rozpoznaniu i następnie co 2 lata (7, 8). Amato i wsp. zalecają, aby niezależnie od kryteriów rozpoznania zespołu PCO, ocenić parametry metaboliczne i insulinooporność u kobiet z podejrzeniem tego zespołu (9). Na konferencji *AACE Pre-Diabetes* w lipcu 2008 roku (10) uznano, że zespół PCO należy traktować jako czynnik ryzyka wystąpienia cukrzycy typu 2. Także *American Diabetes Association* uważa PCOS za czynnik ryzyka cukrzycy typu 2, wymaga więc wykonania badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u kobiet z PCOS (11). Z kolei *The American College of Obstetricians and Gynecologists* rekomenduje wykonanie badań przesiewowych u kobiet z PCOS w kierunku nietolerancji glukozy i zaburzeń lipidowych (12). Również w algorytmie polskich autorów (13) zaleca się, aby u chorych z PCOS ocenić BMI, WHR i wykonać OGTT oraz diagnozować w kierunku zespołu metabolicznego. U kobiet z zespołem PCO występuje trzykrotnie wyższe ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej (1).

ZESPÓŁ PCO A NADWAGA LUB OTYŁOŚĆ

Nadwaga występuje u 15-19% kobiet z zespołem PCO (1). Otyłość w zespole PCO stwierdza się u 30-75% pacjentek (4), w USA i Australii otyłość występuje u 61-76% kobiet z PCOS (1). U kobiet z tym zespołem dominuje nieprawidłowe rozmieszczenie tkanki tłuszczowej i otyłość brzuszna. Zwiększona ilość tkanki tłuszczowej, głównie trzewnej, wiąże się z zaburzeniami sterydogenezy, insulinoopornością, zwiększa ryzyko wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych,

zdecydowanie pogarsza kliniczny przebieg zespołu (14). Obecnie stosowane kryteria zespołu PCO nie uwzględniają oceny masy ciała bądź wskaźników antropometrycznych. Wydaje się to paradoksalne wobec ogromnej liczby badań potwierdzających obciążenie metaboliczne kobiet z PCOS i znajduje swoje miejsce w wielu zaleceniach i wytycznych.

ZESPÓŁ PCO A DYSLIPIDEMIE I MIAŻDŻYCA

W zakresie zaburzeń lipidowych u kobiet z zespołem PCO stwierdzano podwyższone stężenie triglicerydów (15-17), LDL i VLDL, obniżenie frakcji HDL, szczególnie podfrakcji HDL₂, (17), a także niekorzystny stosunek apolipoproteiny B do apolipoproteiny A (ApoB/ApoA).

U młodych kobiet z PCOS wielokrotnie stwierdzano cechy wczesnej miażdżycy tętnic (18-21), zwiększone ryzyko występowania dysfunkcji śródbłonna, wzrost markerów stanu zapalnego, a także wyższe stężenia białka C-reaktywnego (CRP), które jest uznane za niezależny wskaźnik i czynnik ryzyka epizodów sercowo-naczyniowych. Działanie androgenów na naczynia tętnicze zależy od płci oraz rodzaju naczynia. W badaniu The Rotterdam Study wykazano, że wysokie stężenia testosteronu u kobiet mają działanie proaterogenne (22). W badaniach na zwierzętach stwierdzono, że podawanie testosteronu indukuje rozwój miażdżycy u samic myszy, hamuje zaś u samców szczurów. W badaniu Tarkun i wsp. (20) u młodych kobiet z PCOS wykazano dysfunkcję śródbłonna (zależną i niezależną od czynników śródbłonkowych). Z kolei w badaniu Guzik i wsp. (21) u kobiet z PCOS w stosunku do grupy kontrolnej stwierdzono wzrost grubości błony środkowej tętnic szyjnych. Shroff i wsp. (18) u młodych, otyłych kobiet z PCOS wykazali zwiększoną częstość subklinicznej miażdżycy tętnic wieńcowych za pomocą określenia zwapnień w naczyniach, także Talbott i wsp. wykazali obecność wczesnych zmian miażdżycowych pod postacią zwapnień w tętnicach (19) u kobiet z PCOS. Obecność zwapnień w tętnicach wieńcowych jest potwierdzeniem miażdżycy niezależnie od innych objawów, a ich nasilenie jest proporcjonalne do ryzyka wystąpienia zawału serca i nagłej śmierci sercowej.

ZESPÓŁ PCO A NADCIŚNIENIE TĘTNICZE

Kobiety z zespołem PCO częściej niż osoby zdrowe rozwijają nadciśnienie tętnicze. W badaniu Shaw i wsp. (23) wykazano, że kobiety po menopauzie z klinicznymi cechami zespołu PCO, częściej niż ich rówieśniczki bez tego zespołu, chorują na nadciśnienie tętnicze. Wykazano, że u młodych kobiet z zespołem PCO nasilenie hiperandrogenemii koreluje z obecnością nadciśnienia tętniczego. Oceniono także (24) w badaniu echokardiograficznym, że u kobiet z PCOS dochodzi do zwiększenia masy lewej komory serca i upośledzenia jej funkcji.

ZESPÓŁ PCO A ZESPÓŁ METABOLICZNY

Zespół metaboliczny często współistnieje z zespołem PCO; ryzyko jego rozwinięcia wśród ko-

biet z PCOS jest 2-3 krotnie wyższe niż w populacji (25, 26). Oszacowano, że zespół metaboliczny wśród kobiet z PCOS w Stanach Zjednoczonych występuje w 33-47% (26). Obecnie kwestionuje się zasadność rozpoznawania zespołu metabolicznego, ale niektórzy badacze traktują zespół PCO jako odmianę zespołu metabolicznego, w literaturze spotyka się określenie „zespół XX” jako synonim zespołu PCO będącego zespołem metabolicznym związanym z płcią (4, 27). W zespole PCO opisywano także predyspozycję do występowania makroangiopatii, zakrzepicy i wzrost PAI-1 (4, 24, 28, 29).

ODLEGŁE METABOLICZNE KONSEKWENCJE ZESPOŁU PCO

Zespół PCO należy uznać za schorzenie ogólnoustrojowe; jego skutki dotyczą zdrowia kobiety przez całe życie. W młodym wieku dominuje problem płodności oraz androgenizacja, ale w latach późniejszych długotrwałe zaburzenia metaboliczne przekładają się na zwiększenie ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. U kobiet z zespołem PCO czynniki ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego (jak m.in. nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, otyłość brzuszna, dyslipidemia) występują dwukrotnie częściej niż w populacji kobiet zdrowych (1).

Zespół PCO wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania dysfunkcji śródbłonna i wzrostem markerów stanu zapalnego, co łącznie z zaburzeniami lipidowymi i hiperinsulinizmem zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca. Śmiertelność w przebiegu chorób naczyń wieńcowych jest wyższa u kobiet niż u mężczyzn, co w powiązaniu z danymi populacyjnymi dotyczącymi liczby kobiet przekłada się na fakt, że w skali roku więcej kobiet niż mężczyzn umiera z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego (23). Kobiety po menopauzie z klinicznymi cechami zespołu PCO, częściej niż ich rówieśniczki bez tego zespołu, charakteryzują się insulinoopornością, cukrzycą typu 2, zespołem metabolicznym, nadciśnieniem tętniczym, otyłością oraz mają wyższe stężenia triglicerydów i hsCRP. Wśród niewielu badań oceniających śmiertelność z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego u kobiet z PCOS znajduje się badanie Shaw (23). Zasadniczym jego wynikiem było stwierdzenie ponad 3-krotnie zwiększonego ryzyka śmierci z powodu epizodów sercowo-naczyniowych i wystąpienia zawału serca u kobiet po menopauzie z klinicznymi cechami zespołu PCO. Z kolei Pierpoint i wsp. (30) nie stwierdzili zwiększonej śmiertelności z powodu chorób układu sercowo-naczyniowego w podobnej populacji kobiet. Jednak wykazywano, że kobiety nieregularnie miesiączkujące mają zwiększone ryzyko zgonu z powodu zawału serca, a także wystąpienia choroby niedokrwiennej serca i udaru mózgu w porównaniu do kobiet miesiączkujących regularnie (31). Wykazano także (32) wyższe ryzyko wystąpienia epizodu mózgowego niezakończonego zgonem u kobiet z PCOS w porównaniu do kobiet zdrowych.

LECZENIE KOBIET Z ZESPOŁEM PCO W ASPEKTCIE METABOLICZNYM

Leczenie kobiet z zespołem PCO jest w znacznej mierze zależne od wieku pacjentki, fenotypu, dominujących zaburzeń, a także celu. Zasadniczym celem w bardzo młodym wieku jest często zmniejszenie objawów hiperandrogenizmu i ochrona endometrium, następnie indukowanie owulacji i urodzenie dziecka. Niezależnie jednak od wieku pacjentki i celu, w leczeniu zespołu PCO coraz większą wagę przywiązuje się do zmiany stylu życia, zmniejszenia masy ciała, podejmowania wysiłku fizycznego oraz stosowania diety.

Wszystkie te działania mają również na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego. Wszystkie kobiety z PCOS z nadwagą lub otyłością powinny mieć zaleconą zmianę stylu życia i dietę z ograniczeniem kalorii. Obserwowano korzystny wpływ zmniejszenia masy ciała na: zwiększenie liczby owulacji, liczby ciąży i zmniejszenie liczby poronień, wzrost insulinowrażliwości, wzrost stężenia SHBG, zmniejszenie stężeń testosteronu i wpływu androgenów na skórę. Leki zwiększające insulinowrażliwość, przede wszystkim metformina, mają ustalone miejsce w algorytmach postępowania u osób z zespołem PCO. Metformina poprawia insulinowrażliwość tkanek obwodowych, obniża stężenie insuliny na czczo, stężenie LDL-C i masę ciała, zwłaszcza gdy jednocześnie stosowana jest restrykcyjna dieta z ograniczeniem cukrów prostych oraz wysiłek fizyczny. Metformina opóźnia wystąpienie cukrzycy u osób ze stanami przedcukrzycowymi. Ma także bezpośredni wpływ na steroidogenezę

jajnikową – obniża stężenia androgenów. Obserwacje kliniczne u kobiet przyjmujących metforminę z powodu cukrzycy typu 2 ze współistniejącym zespołem PCO doprowadziły do częstego jej stosowania w celu przywrócenia regularnych krwawień miesięcznych, zwiększenia liczby owulacji i zmniejszenia insulinooporności oraz masy ciała i w profilaktyce cukrzycy. Wśród innych leków w zespole PCO w aspekcie zaburzeń metabolicznych znalazły zastosowanie tiazolidinediony i statyny. Leki te jednak na obecnym etapie stosowane są w badaniach obserwacyjnych, a ograniczenia w ich stosowaniu u kobiet z zespołem PCO wynikają przede wszystkim z przeciwwskazań do ich przyjmowania w okresie ciąży.

PODSUMOWANIE

Zespół policystycznych jajników jest obecnie uważany za czynnik ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego (1). Kobiety z zespołem PCO rozwijają częściej nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, dyslipidemie, są częściej otyłe, a w samej patogenezie zespołu kluczowe miejsce zajmuje insulinooporność. U kobiet z PCOS częściej występują choroby układu sercowo-naczyniowego, choć nie ustalono jednoznacznie, czy z ich powodu zwiększa się śmiertelność. Kobiety z rozpoznaniem zespołu PCO, szczególnie z nadwagą lub otyłe, powinny być poddawane badaniom profilaktycznym w kierunku pozostałych czynników ryzyka chorób układu serowo-naczyniowego. Profilaktyka i leczenie zaburzeń metabolicznych powinno być prowadzone na każdym etapie leczenia pacjentki z zespołem PCO.

PIŚMIENNICTWO

1. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al.: Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2012; 97(1): 28-38.
2. Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 1997; 18(6): 774-800.
3. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS et al.: Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4): 1626-1632.
4. Ehrmann DA: Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1223-36.
5. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI et al.: Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1017-1023.
6. Legro RS, Kinselmann AR, Dodson WC, Dunaif A: Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(1): 165-169.
7. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI et al.: Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome – a position statement of the Androgen Excess Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4546-4556.
8. Nestler JE: The Androgen Excess Society guidelines on glucose intolerance in the polycystic ovary syndrome: what do they mean and what should we do? *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118(5): 264-266.
9. Amato MC, Galluzzo A, Finocchiaro S et al.: The evaluation of metabolic parameters and insulin sensitivity for a more robust diagnosis of the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 69(1): 52-60.
10. AACE Pre-Diabetes Conference Guidelines. July 2008.
11. American Diabetes Association 2007 Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 30 2007; (Suppl. 1): S4-S41.
12. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists: number 41, December 2002. *Obstet Gynecol* 2002; 100(6): 1389-1402.
13. Dębski R, Zgliczyński W: Zespół policystycznych jajników, Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w endokrynologii. *Medycyna po Dyplomie (Zeszyt Edukacyjny)* 2008; 7(10).
14. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R: Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(1): 162-68.
15. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS: Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37(2): 119-125.
16. Mattsson LA, Cullberg G, Hamberger L: Lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: possible implications for an increased risk of coronary heart disease. *Fertil Steril* 1984; 42(4): 579-584.
17. Słowińska-Srzednicka J, Zgliczyński S, Wierzbicki M et al.: The role of hyperinsulinemia in the development of lipid disturbances in nonobese and obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 1991; 14(7): 569-575.

18. Shroff R, Kerchner A, Maifeld M et al.: Young obese women with polycystic ovary syndrome have evidence of early coronary atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(12): 4609-4614.
19. Talbott EO, Zborowski JV, Rager JR et al.: Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5454-5461.
20. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z et al.: Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(11): 5592-5596.
21. Guzick DS: Cardiovascular risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Semin Reprod Endocrinol* 1996; 14(1): 45-49.
22. Hak AE, Witteman JC, de Jong FH et al.: Low levels of endogenous androgens increase the risk of atherosclerosis in elderly men: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3632-3639.
23. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R et al.: Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(4): 1276-1284.
24. Orio F, Jr, Palomba S, Spinelli L et al.: The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8): 3696-3701.
25. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K et al.: Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(1): 48-53.
26. Wild RA, Carmina E, Amanti-Kandarakis E et al.: Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(5): 2038-2049.
27. Sam S, Dunaif A: Polycystic ovary syndrome: syndrome XX? *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14(8): 365-370.
28. Atiomo WU, Bates SA, Condon JE, Shaw S, West JH, Prentice AG. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998; 69(2): 236-241.
29. Yildiz BO, Haznedaroglu IC, Kirazli S, Bayraktar M. Global fibrinolytic capacity is decreased in polycystic ovary syndrome, suggesting a prothrombotic state. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8): 3871-3875.
30. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ et al.: Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(7): 581-586.
31. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A et al.: Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(5): 2013-2017.
32. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P: Long-term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow-up study. *Hum Fertil (Camb)* 2000; 3(2): 101-105.

otrzymano/received: 03.10.2012

zaakceptowano/accepted: 31.10.2012

Adres/address:
 *Aleksandra Kruszyńska
 Klinika Endokrynologii CMKP,
 Szpital Bielański
 ul. Cegłowska 80, 01-809 Warszawa
 tel./fax: +48 (22) 834-31-31
 e-mail: ak@cmkp.edu.pl