



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

MAESTRIA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

**“Marcadores moleculares que participan en la asociación de
síndrome de ovario poliquístico y la disfunción endotelial, una
revisión sistemática”**

Tesis para obtener el grado de

Maestra en Ciencias Biológicas

Presenta:

ZEENEN MARGARITA CALITL FLORES

Directora:

DRA. ANGÉLICA TRUJILLO HERNÁNDEZ

Codirector:

DR. ROBERTO BERRA ROMANI



Noviembre 2022

*“El fin de la ciencia no es abrir la puerta al saber eterno,
sino poner límites al error eterno”*

Galileo Galilei



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
MAESTRÍA EN CIENCIAS BIOLÓGICAS

H. Puebla de Z. a 28 de Octubre de 2022

Asunto: Voto Aprobatorio

Comité Académico del Posgrado
PRESENTE

Por medio de la presente se hace constar que se revisó y aprobó la tesis titulada:

"Marcadores moleculares que participan en la asociación de síndrome de ovario poliquístico y la disfunción endotelial, una revisión sistemática"

Que presenta la estudiante **Zeenen Margarita Caliti Flores** con número de matrícula **220470522**, aspirante al grado de **Maestra en Ciencias Biológicas**, de la Línea de Generación y Aplicación del Conocimiento: **"Estructura y funcionamiento de los seres vivos"**, notificamos que la tesis reúne los requisitos y se aprueba para su réplica oral en el examen de grado.

Por lo tanto, emitimos los **VOTOS APROBATORIOS** como miembros del **Comité de Jurado de Examen de Grado** como a continuación se indica:

Tutor Interno: **Dra. Rosalina María de Lourdes Reyes Luna**

Tutor Externo: **Dr. Juan Carlos Flores Alonso**

Revisor: **M.C. Ubaldo Quiroz López**

Agradecemos de antemano la atención que se sirva prestar a la presente.



DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y DE NO PLAGIO

Yo **Zeena Margarita Calitl Flores** con número de matrícula **220470522**, aspirante al grado de **Maestra en Ciencias Biológicas** por la **Benemérita Universidad Autónoma de Puebla** y autora de la tesis titulada “**Marcadores moleculares que participan en la asociación de síndrome de ovario poliquístico y la disfunción endotelial, una revisión sistemática**”.

DECLARO LO SIGUIENTE:

Que el presente trabajo de investigación, tema de tesis presentada para la obtención del grado de Maestra en Ciencias Biológicas es **original**, siendo **resultado de mi trabajo personal**, que **no ha sido copiado**, que no se han utilizado ideas, formulaciones, citas completas “*sensu strictu*” e ilustraciones diversas sacadas de cualquier tesis, obra, artículo, memoria, etc. (en versión digital o impresa) sin mencionar de forma clara su origen y autor, tanto en el cuerpo del texto como en las figuras, cuadros, tablas u otros que tengan derechos de autor.

Que el trabajo de investigación que pongo a consideración para evaluación no se ha presentado anteriormente para obtener algún grado académico o título, ni se ha publicado en sitio alguno. En este sentido tengo plena consciencia de que el hecho de no respetar los derechos de autor y el plagiar un trabajo, son objeto de sanciones universitarias y/o legales. Por lo anterior **asumo completamente cualquier responsabilidad** (ante la universidad y ante terceros) que pudiera derivarse de alguna irregularidad en este trabajo de tesis, así como en los derechos de este.

H. Puebla de Z. a 11 de Noviembre de 2022



Biol. Zeena Margarita Calitl Flores

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** por la beca número **772666** otorgada para realizar mis estudios de maestría en el periodo 2020– 2022

Agradezco a la **Maestría en Ciencias Biológicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y al cuerpo académico que la integra**, por permitirme formar parte de la cuarta generación, por el conocimiento y las atenciones brindadas durante mi estancia en la maestría.

Al **laboratorio de Neuroendocrinología de la Facultad de Ciencias Biológicas de la BUAP** por recibirme nuevamente para llevar a cabo mi trabajo de maestría y brindarme los recursos para elaboración de mi tesis.

Agradezco principalmente a la **Dra. Angélica Trujillo Hernández** por el apoyo otorgado antes y durante el desarrollo de este trabajo, guardare y atesoraré sus consejos y la comprensión que tuvo conmigo, gracias doctora por levantarme cuando sentía que la tristeza inundaba mi mente y llenarme de fortaleza cuando más lo necesitaba.

Al **Dr. Roberto Berra Romani** por brindarme su apoyo constante en la realización de mi proyecto, gracias por aceptarme en su laboratorio y permitirme amar la fisiología cardiovascular, usted es un claro ejemplo de exigencia y excelencia.

A mis revisores; la **Dra. Rosalina Reyes Luna, Dr. Juan Carlos Flores Alonso y el M. C. Ubaldo Quiroz López** por sus observaciones y sugerencias durante el desarrollo de mi escrito, agradezco la confianza y el apoyo que me han dado, sin duda les tengo mucho cariño y aprecio.

Agradezco a la **Antr. Erika Sánchez Cruz**, por permitirme formar un lazo de amistad con ella, por escuchar mis penas y por todos los consejos. A veces los silencios son necesarios cuando no hay mucho que decir, pero si mucho que sentir.

A la **M. C. Concepción López Téllez** y a los doctores que me apoyaron y motivaron en estos dos largos y difíciles años de pandemia y de maestría, su apoyo y empatía los tendré presentes siempre.

Agradezco a la **M. C. Elizabeth Martínez Pérez**; mi querida amiga, quien estuvo conmigo apoyándome todo el tiempo con el escrito y en mi duelo, te agradezco infinitamente por permanecer en los tiempos difíciles y en los no tan difíciles, también agradezco a mi amiga **Denisse**, quien ha sido un gran apoyo durante estos dos últimos años y quien ha estado conmigo desde el inicio de la carrera.

Le agradezco a mi familia; **mis padres Margarita y Vicente** por motivarme a lograr mis sueños a pesar de que ya no estén conmigo, los tengo siempre presentes en mi mente, también agradezco a mis hermanos por estar conmigo en todo momento y a mi tía **Leticia**, por estar conmigo apoyándome y escuchándome, por tratar de ser esa figura maternal con la que yo me pueda desahogar.

Finalmente, te agradezco a ti **Javier** por aparecer en mi vida, por amarme y comprenderme, por quererme así; en pedacitos, gracias por cobijarme con tu amor, paciencia y empatía, gracias a tu compañía el dolor se atenuó y comencé a ver la vida de otra manera, gracias por apoyarme en todos mis sueños, por comprender lo mucho que amo la investigación y motivarme todos los días a seguir haciendo lo que me gusta. Te amo infinitamente y agradezco haberte conocido en el peor momento de mi vida, contigo los días se volvieron más fáciles y menos dolorosos.

Dedicado

A mis padres: Margarita y Vicente

Siempre están presentes en mi mente y nunca los olvido, cuando me siento pérdida y desolada pienso en ustedes y recupero la fuerza para no doblegarme, gracias por todas sus enseñanzas y el amor que me dieron, ahora más que nunca valoró todo lo que hicieron por mí y lo que me enseñaron, los amo profundamente.

Cuando escucho voces que me quieren achicar pienso en ustedes y continuo mi camino. Gracias a ustedes soy la mujer que siempre soñé ser y ese es el regalo más bonito que me han dejado.

Con amor y paciencia, sé que algún día nos volveremos a encontrar y los podré abrazar de nuevo, no hay día que no los extrañe.

ÍNDICE

1.- Resumen.....	1
2.- Introducción.....	3
3.- Marco teórico	4
3.1.- Sistema cardiovascular	4
3.2.- Funciones del endotelio vascular	5
3.3.- Disfunción endotelial	7
3.4.- Síndrome de ovario poliquístico	7
4.- Antecedentes	11
4.1.- SOP y disfunción endotelial	11
5.- Justificación.....	13
6.- Pregunta de investigación	13
7.- Hipótesis	13
8.- Objetivo general	13
9.- Objetivos Particulares	14
10.- Metodología	14
10.1.- Búsqueda sistemática de artículos de investigación que asocian el SOP y la disfunción endotelial.....	14
10.2.- Construcción de base de datos que contenga los artículos relevantes para el trabajo	15
10.3.- Identificación del número de artículos científicos encontrados sobre síndrome de ovario poliquístico y disfunción endotelial que mencionen marcadores moleculares.....	17
10.4.- Realización de una segunda búsqueda bibliográfica utilizando como palabras clave los marcadores moleculares encontrados en la primera búsqueda	

10.5.- Análisis de los artículos obtenidos y determinación de los marcadores moleculares reportados	22
10.6.- Esquematización de los principales marcadores moleculares en los que se asocia el SOP y la disfunción endotelial.....	22
11.- Resultados	23
11.1.- Búsqueda sistemática de artículos de investigación que asocian el SOP y la disfunción endotelial.....	23
11.2.- Construcción de base de datos que contenga los artículos relevantes para el trabajo	24
11.3.- Identificación del número de artículos científicos encontrados sobre síndrome de ovario poliquístico y disfunción endotelial que mencionen marcadores moleculares.	25
11.4.- Realización de una segunda búsqueda bibliográfica utilizando como palabras clave de los marcadores moleculares encontrados en la primera búsqueda.....	30
11.5.- Análisis de los artículos obtenidos de la segunda búsqueda para identificar los marcadores moleculares.....	34
11.6.- Esquematización de los principales marcadores moleculares en los que se asocia el SOP y la disfunción endotelial.....	42
12.- Discusión.....	43
13.- Conclusión	49
14.- Perspectivas.....	50
15.- Anexos	51
16. Bibliografía	53

I.ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.- Partes del un vaso sanguíneo (Túnica adventicia, túnica media y túnica íntima) tomado y modificado de (Ng, Lee, Kuo, & Shen, 2018).....	5
Figura 2.- Esteroidogénesis ovárica y suprarrenal en el SOP, donde el colesterol es el precursor de esta vía metabólica, el citocromo p450c17 es la enzima se encuentra aumentada generando un alteración en la Esteroidogénesis finalizando con el aumento en la producción de andrógenos; como testosterona y dihidrotestosterona, a su vez, el aumento de GnRH, LH, y el aumento de la estimulación de las células de la teca, generaran un aumento en la producción de andrógenos, tomado y modificado de (Ventura-Arizmendi & Hernández-Valencia, 2019).....	9
Figura 3. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 1	16
Figura 4. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 2 de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión.....	17
Figura 5. Diagrama de flujo para la identificación de los marcadores moleculares presentes en los artículos obtenidos en la base de datos 2.....	18
Figura 6. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 3 de acuerdo con los marcadores de disfunción endotelial.....	19
Figura 7. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 3 de acuerdo con los marcadores inflamatorios.....	20
Figura 8. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 3 de acuerdo con los marcadores de estrés oxidativo.....	20
Figura 9. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 3 de acuerdo con marcadores hormonales y sus receptores.....	21
Figura 10. Distribución de los artículos en los cuatro distintos temas de interés después de analizar el resumen de cada artículo: Marcadores de disfunción endotelial (n=29), marcadores inflamatorios (n=6), marcadores de estrés oxidativo (n=6) y marcadores de hormonas sexuales y receptores (n=9)	27

Figura 11. Esquema que integra la participación de los marcadores moleculares que se han estudiado en los artículos analizados, los marcadores con (+) se reportaron aumentados, los que tienen (-) se reportaron disminuidos y los que presentan (=) no mostraron cambios.....43

II. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Número de artículos encontrados en la base de datos WoS y PubMed y número total de artículos obtenidos después de implementar los criterios de exclusión.....25

Tabla 2. Marcadores de disfunción endotelial identificados en el resumen de cada artículo que asocian el SOP y la disfunción endotelial.....28

Tabla 3. Marcadores inflamatorios identificados en el resumen de cada artículo que asocian el SOP y la disfunción endotelial.....29

Tabla 4. Marcadores de estrés oxidativo identificados en el resumen de cada artículo que asocia el SOP con la disfunción endotelial.....29

Tabla 5. Marcadores de hormonas sexuales y sus receptores que participan en la disfunción endotelial identificados en el resumen de cada artículo que asocia el SOP y la disfunción endotelial.....30

Tabla 6. Resultados de la búsqueda de artículos con las diferentes palabras clave para los marcadores de disfunción endotelial en la base de búsqueda WoS y PubMed31

Tabla 7. Resultados de la búsqueda de artículos con las diferentes palabras clave para los marcadores inflamatorios en la base de búsqueda WoS y PubMed32

Tabla 8. Resultados de la búsqueda de artículos con las diferentes palabras clave para la participación de marcadores de estrés oxidativo en la base de búsqueda WoS y PubMed32

Tabla 9. Resultados de la búsqueda de artículos con las diferentes palabras clave para la participación de marcadores de hormonas sexuales y sus receptores en la base de búsqueda WoS y PubMed33

Tabla 10. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de disfunción endotelial.....39

Tabla 10. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de disfunción endotelial (continuación).....40

Tabla 11. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de inflamatorios41

Tabla 12. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de estrés oxidativo42

III. ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Total de artículos de investigación y de revisión obtenidos de WoS (n=229 y n=75) y PubMed (n=94 y n=53)24

Gráfica 2. Total de artículos obtenidos de WoS (n=194) y PubMed (84).....25

Gráfica 3. Número de artículos que no analizan marcadores moleculares y número de artículos que si analizan marcadores moleculares de la base de datos WoS y PubMed.....26

Gráfica 4. Número de artículos al unir las bases de datos PubMed y WoS (n=71), número de artículos que se repitieron al unirse las dos bases de datos (n=21) y el total de artículos restantes después de eliminar los que se repetían (n=50).....27

Gráfica 5.- Número de artículos eliminados, número de artículos aceptados de la base de datos de WoS y PubMed y el total de artículos al unir las dos bases de datos.....	34
Gráfica 6.- Número de artículos que se realizaron en humanos (n=69), modelos animales (n=5) y número de artículos que se realizaron en modelo animal y humano (n=1).....	35
Gráfica 7. Número de artículos que analizan los marcadores de disfunción endotelial presentes en la asociación del desarrollo del SOP y la disfunción endotelial	36
Gráfica 8. Número de artículos que analizan los marcadores inflamatorios presentes en la asociación del desarrollo del SOP y la disfunción endotelial	36
Gráfica 9. Número de artículos que analizan los marcadores de estrés oxidativo presentes en la asociación del desarrollo del SOP y la disfunción endotelial	37
Gráfica 10. Total de marcadores de hormonas sexuales y sus receptores presentes en la asociación del desarrollo del SOP y la disfunción endotelial	37

IV. ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Base de datos 1 (link web)	51
ANEXO 2. Base de datos 2 (link web)	51
ANEXO 3. Base de datos 3 (link web)	51
ANEXO 4. Base de datos 4 (link web)	51
ANEXO 5. Base de datos 5 (link web)	51
ANEXO 6. Actividades académicas realizadas.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

ADMA	Asimétricos de dimetilarginina
AGE	Glicación avanzada
AMH	Hormona antimulleriana
CEs	Células endoteliales
DHEAS	Sulfato de deshidroepiandrosterona
E2	Estradiol
EA-SOP	Síndrome de ovario poliquístico con exceso de andrógenos
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ET-1	Endotelina-1
EV	Endotelio vascular
ET-B	Receptor de endotelina-B
ET-A	Receptores de endotelina-A
eNOS	Óxido nítrico sintasa endotelial
FNT-α	Factor de necrosis tumoral alfa
GPX3	Glutación peroxidasa
HA	Hiperandrogenismo
HMGB1	Proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad
HTA	Hipertensión arterial
IL-6	Interleucina 6
ICAM-1	Molécula de adhesión intercelular -1
IP3	Inositol trifosfato
MMP-9	Matriz metalopeptidasa 9

MPO	Mieloperoxidasa
MDA	Malondialdehido
NF-κB	Factor nuclear kappa B
ON	Óxido nítrico
OPG	Osteoprotegerina
PAI-1	Activador del Plasminógeno tipo 1
PAS	Presión arterial sistólica
PAD	Presión arterial diastólica
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis
PTX3	Pentraxina 3
PCR	Proteína C reactiva
RA	Receptor de andrógenos
sPECAM-1	Molécula de adhesión de células endoteliales de plaquetas soluble-1
sVCAM-1	Molécula de adhesión de células vasculares circulantes soluble-1
sICAM-1	Molécula de adhesión intercelular soluble-1
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
SOD	Superóxido dismutasa
TLRs	Receptores tipo Toll
t-PA	Activador de plasminógeno tisular
VEGF	Factor de crecimiento vascular endotelial
VCAM-1	Molécula de adhesión de células vasculares circulantes-1
WoS	Web of Sciences

1.- Resumen

El Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino-metabólico que afecta a las mujeres en edad reproductiva (12 a 45 años), de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud se estima que en México la prevalencia de SOP es de 6% (Moran *et al.*, 2010). De acuerdo con la “Androgen Excess & Polycystic Ovarian Syndrome Society” se establece que un diagnóstico conciso del síndrome es la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico en combinación con disfunción ovárica (Ibáñez *et al.*, 2017). Estudios clínicos reportan que el aumento de andrógenos en mujeres con SOP se asocia a una alta probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV) como: hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, disminución en la dilatación mediada por flujo, aumento de endotelina-1 (ET-1) (Usselman *et al.*, 2019) e isquemia miocárdica (García, Mulvagh, Bairey Merz, Buring, & Manson, 2016), la aparición de ECV se genera a partir de la disfunción endotelial. El endotelio es un tejido que forma los vasos sanguíneos y su principal función es regular el flujo de la sangre, la agregación plaquetaria, el tono vascular, así como regulación de la respuesta inmunológica, inflamación y angiogénesis.

Dado que el SOP y las ECV se relacionan ante el daño endotelial, en el presente trabajo se realizó una revisión sistemática para mostrar los marcadores moleculares presentes en el SOP y la disfunción endotelial.

Los resultados de este presente trabajo de investigación mostraron una gran variedad de marcadores moleculares, los cuales fueron colocados en cuatro grupos diferentes: los marcadores de disfunción endotelial, marcadores inflamatorios, marcadores de estrés oxidativo y los marcadores de hormonas sexuales y sus receptores, siendo los marcadores más estudiados los que pertenecen al grupo de disfunción endotelial. La asimétrico de dimetilarginina (ADMA) se encontró presente en un total de 15 artículos, ET-1 se encontró en 10 artículos, óxido nítrico (ON) en 8 artículos, E-selectina y activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) presente en 5

artículos, siendo estos los principales marcadores de disfunción endotelial presentes en los artículos donde se relaciona la disfunción endotelial con la presencia de SOP.

Palabras clave: Síndrome de ovario poliquístico, disfunción endotelial, enfermedades cardiovasculares, marcadores moleculares

2.- Introducción

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico que afecta a las mujeres en edad reproductiva (12 a 45 años), de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud estima que afecta a 3.4 % de mujeres en el mundo (Dambala *et al.*, 2019), mientras que en México la prevalencia de SOP es de 6% (Moran *et al.*, 2010). Las principales características que lo describen son: ovario poliquístico, amenorrea, oligomenorrea e hirsutismo (Barontini, García-Rudaz, & Veldhuis, 2001; Goodarzi, Dumesic, Chazenbalk, & Azziz, 2011; Jayasena & Franks, 2014; Mirabolghasemi & Kamyab, 2017; Tsilchorozidou, Overton, & Conway, 2004). Sin embargo, en el 2006 la “Androgen Excess & Polycystic Ovarian Syndrome Society” estableció que un diagnóstico conciso del síndrome es la presencia de hiperandrogenismo clínico o bioquímico en combinación con disfunción ovárica (Ibáñez *et al.*, 2017).

El aumento de andrógenos en mujeres con SOP también se asocia a alteraciones metabólicas que incluyen la resistencia a la insulina, obesidad, hiperlipidemia y ECV (Diamanti-Kandarakis, Spina, Kouli, & Migdalis, 2001). Estudios clínicos muestran que mujeres con SOP presentan una alta incidencia en desarrollar ECV como: hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica, disminución en la dilatación mediada por flujo, aumento de ET-1 (Usselman *et al.*, 2019) e isquemia miocárdica (García *et al.*, 2016), la aparición de ECV se genera a partir de la disfunción endotelial. El endotelio es un tejido que forma los vasos sanguíneos y su principal función es regular el flujo de la sangre, la agregación plaquetaria, el tono vascular, así como regulación de la respuesta inmunológica, inflamación y angiogénesis. El daño endotelial también llamado disfunción endotelial se caracteriza por la pérdida de la capacidad del endotelio para controlar la liberación de sustancias necesarias para mantener el balance vasomotor y la homeostasis vascular (Sandoo, Veldhuijzen van Zanten, Metsios, Carroll, & Kitas, 2015).

Dado que el SOP y las ECV se relacionan ante el daño endotelial, en este trabajo se pretendió realizar una revisión sistemática que nos permitió mostrar los marcadores moleculares presentes en el SOP y la disfunción endotelial. Esta información permite entender mejor la asociación que ya se ha descrito en estudios clínicos y en modelos de animales.

3.- Marco teórico

3.1.- Sistema cardiovascular

El sistema cardiovascular tiene como principal función originar y mantener la circulación sanguínea a todo el organismo mediante la contracción del músculo cardiaco y a través de los vasos sanguíneos (arterias, capilares y venas) (Levick, J. R. 2013).

Los vasos sanguíneos están conformados por tres capas:

- **Túnica adventicia**, o capa más externa que forma una vaina de tejido conectivo alrededor del vaso. Esta capa es gruesa y compuesta principalmente de colágeno y fibroblastos. En esta capa se encuentra localizada la vascularización propia del conducto sanguíneo (*vaso vasorum*), los vasos linfáticos y nervios adrenérgicos de origen simpático.
- **Túnica media**, capa que continúa a la adventicia, formada por fibras de músculo liso embebidas en una matriz extracelular de colágeno, elastina y glicoproteínas. Las fibras musculares lisas de esta capa están dispuestas circularmente al lumen del vaso.
- **Túnica íntima**, es la capa más interna, localizada en el lumen de los vasos sanguíneos donde se encuentra el endotelio vascular (EV) (Bacakova *et al.*, 2018) (Figura 1).

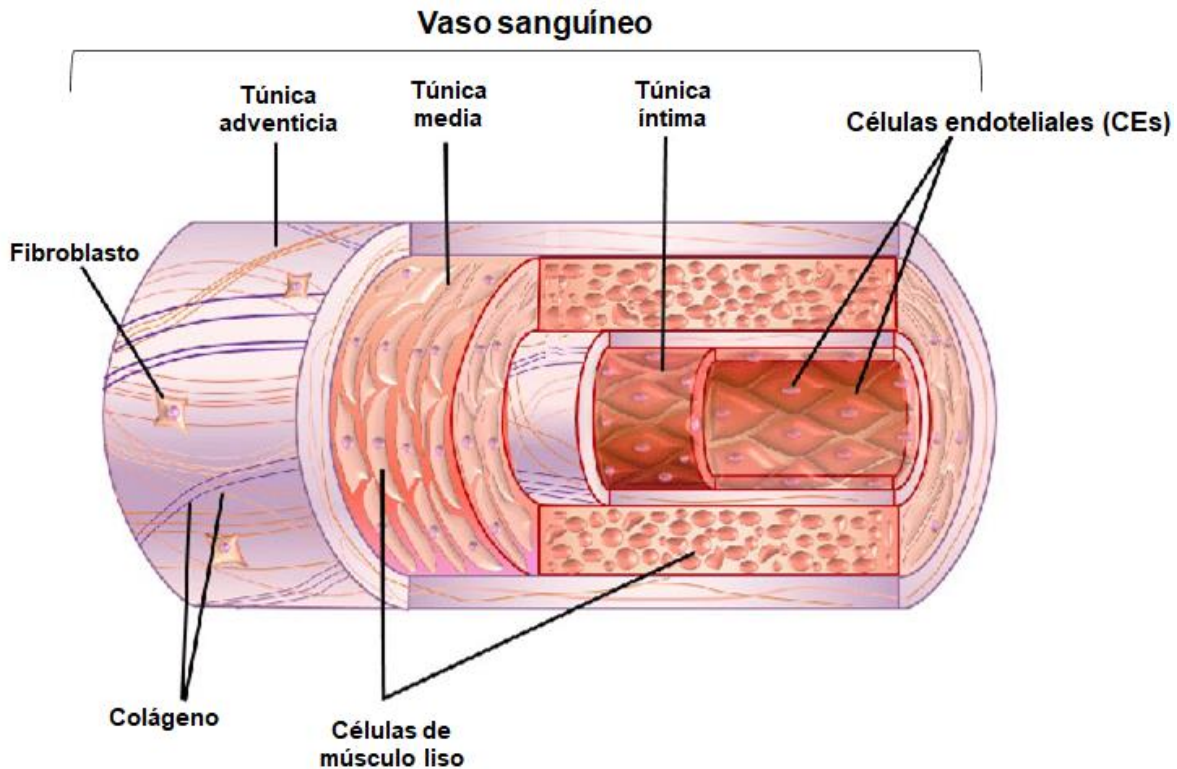


Figura 1.-Partes del un vaso sanguíneo (Túnica adventicia, túnica media y túnica íntima) tomado y modificado de (Ng *et al.*, 2018).

El EV es un epitelio plano monoestratificado, formado por células endoteliales (CEs), que recubren la superficie interna de todo el sistema cardiovascular (Sandoo *et al.*, 2015). Las células del EV son células polares, cuya superficie luminal se encuentra expuesta al flujo sanguíneo e interacciona con células de la circulación como las plaquetas y células del sistema inmune (Yildiz, 2007). La superficie basal del endotelio se encuentra en contacto con la lámina basal sintetizada por el propio endotelio, la cual se conecta con las células de músculo liso de la capa media de las arterias. Tal localización estratégica permite a estas células un gran espectro de funciones (Vanhoutte, Shimokawa, Tang, & Feletou, 2009).

3.2.- Funciones del endotelio vascular

Las CEs participan manteniendo la homeostasis cardiovascular, además de llevar a cabo una gran variedad de funciones (Sandoo *et al.*, 2015), entre las que se encuentran:

Función de barrera selectiva. El EV ha sido considerado como una barrera selectiva y semipermeable para moléculas y células que se mueven del torrente sanguíneo al intersticio y de manera contraria. En condiciones normales, la permeabilidad endotelial permite el libre paso de agua y solutos de pequeñas dimensiones (por ejemplo: iones, aminoácidos y glucosa), pero no de proteínas. Bajo ciertas condiciones el EV puede consentir el paso de elementos celulares, tal como ocurre en los procesos inflamatorios e inmunitarios (Yau, Teoh, & Verma, 2015).

Control de la Hemostasia. La hemostasia es un estado en el cual la sangre permanece en estado fluido al encontrarse en el compartimiento intravascular. El endotelio tiene una función en el control de la hemostasia, gracias a sus propiedades: a) antiplaquetarias, evitando que las plaquetas y los factores de la coagulación alcancen la matriz extracelular b) anticoagulantes, función mediada por heparina y trombomodulina, que son secretadas por las CEs y que actúan como anticoagulantes c) fibrinolíticas, sintetizando el activador de plasminógeno tisular (t-PA), que ayuda a la disolución de coágulos de sangre (Yau *et al.*, 2015).

Activación de la Angiogénesis. La proliferación y migración endotelial representan el inicio del proceso de angiogénesis, es decir, la formación de nuevos vasos capilares en respuesta a la hipoxia tisular. El proceso se activa por la producción por parte del tejido hipóxico de un péptido denominado factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), que actúa sobre un receptor endotelial. Las CEs estimuladas proliferan para construir el nuevo vaso, producen enzimas de degradación de la matriz intersticial y se expanden hacia el tejido hipóxico (Kumar, Sahoo, Arora, & Kumar, 2019).

Regulación del Tono Vascular. Las CEs controlan el estado contráctil de los vasos sanguíneos a través de la producción y liberación de una gran variedad de sustancias vaso-activas y vaso-relajantes que actúan de forma paracrina

sobre las células musculares lisas adyacentes, regulando su contracción (Shimokawa, Sunamura, & Satoh, 2016). En los últimos años se han caracterizado diferentes factores vaso-relajantes derivados del endotelio; entre los más estudiados se encuentran el ON (Deanfield, Halcox, & Rabelink, 2007) prostaciclina (Mitchell, Ali, Bailey, Moreno, & Harrington, 2008) y el factor hiperpolarizante derivado de endotelio. Dentro de los factores vasoconstrictores más potentes liberados por el endotelio se encuentran, la prostaglandina (H2), el tromboxano y la ET-1 (Deanfield *et al.*, 2007; Sandoo *et al.*, 2015). La alteración en la liberación y producción de estas sustancias vasoactivas se relacionan con la disfunción endotelial (Konukoglu & Uzun, 2016).

3.3.- Disfunción endotelial

La disfunción endotelial se caracteriza por un cambio en las acciones del endotelio hacia una vasodilatación reducida, un estado proinflamatorio y propiedades protrombóticas que genera el deterioro del tono vascular, inflamación, formación de radicales libres y oxidación de lípidos (Konukoglu & Uzun, 2016). Como resultado, la disfunción endotelial está relacionada con varias ECV, como la hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad vascular periférica, aterosclerosis y enfermedades inflamatorias (Rajendran *et al.*, 2013).

El desarrollo de ECV generadas por la disfunción endotelial se ve altamente asociado a la presencia de síndrome de ovario poliquístico.

3.4.- Síndrome de ovario poliquístico

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico que afecta a las mujeres en edad reproductiva (12 a 45 años), la Organización Mundial de la Salud estima que afecta a 3.4% de mujeres en el mundo (Dambala *et al.*, 2019), mientras que en México la prevalencia de SOP es del 6% (Moran *et al.*, 2010). Las principales características que lo describen son: ovario poliquístico, anovulación, amenorrea, oligomenorrea, hirsutismo e incremento en las concentraciones de testosterona,

(Barontini *et al.*, 2001; Goodarzi *et al.*, 2011; Jayasena & Franks, 2014; Mirabolghasemi & Kamyab, 2017; Tsilchorozidou *et al.*, 2004).

En el año 1925, Stein y Leventhal describieron la existencia de mujeres adultas que presentaban un cuadro clínico caracterizado por la presencia de ovarios poliquísticos, amenorrea, oligomenorrea, hirsutismo y obesidad, por lo que el síndrome recibió el nombre de síndrome de Stein y Leventhal (Wolf, Wattick, Kinkade, & Olfert, 2018). En los siguientes años se describieron otras alteraciones vinculadas con el SOP y se establecieron criterios para su diagnóstico (Carmona-Ruiz, Saucedo-de la Llata, Moraga-Sánchez, & Romeu-Sarró, 2015). En el año 2003, en la conferencia en Rotterdam, mediante un consenso en el que participó la “Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología” y la “Sociedad Americana de Medicina Reproductiva”, se determinó que se requiere la presencia de al menos dos de las siguientes tres características para diagnosticar el SOP: 1) hiperandrogenismo (HA) clínico o bioquímico, 2) disfunción ovulatoria crónica y 3) presencia de ovarios poliquísticos. En el año 2006 la “Sociedad de Síndrome de Ovario Poliquístico y Exceso de Andrógenos” estableció que un diagnóstico conciso del síndrome es la presencia de HA clínico o bioquímico en combinación con disfunción ovárica. Finalmente, en el año 2012 el “Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos” organizó un taller donde se recomendó el uso de los criterios propuestos en el año 2003, por ser más amplios, donde la presencia de HA clínico o bioquímico es esencial para caracterizar el síndrome (Carmona-Ruiz *et al.*, 2015).

Diversas evidencias sugieren que la etiología de SOP puede originarse por el aumento de la hormona liberadora de gonadotropina que conlleva al aumento en la amplitud y frecuencia de liberación de la hormona luteinizante que aumenta la estimulación de las células de la teca y da lugar a una sobreproducción de andrógenos ováricos, lo que resulta en una síntesis excesiva de andrógenos (Catteau-Jonard & Dewailly, 2012), también se identifica una sobreproducción de andrógenos por medio de la alteración en la biosíntesis de los andrógenos, tanto en el ovario como en las glándulas suprarrenales, que está determinada por la actividad

de una enzima denominada citocromo P450c17 (figura 2). En pacientes con SOP la actividad de esta enzima está aumentada y es lo que genera los síntomas clínicos y bioquímicos de la enfermedad (Teresa Sir, Jessica Preisler, & Amiram Magendzo, 2013).

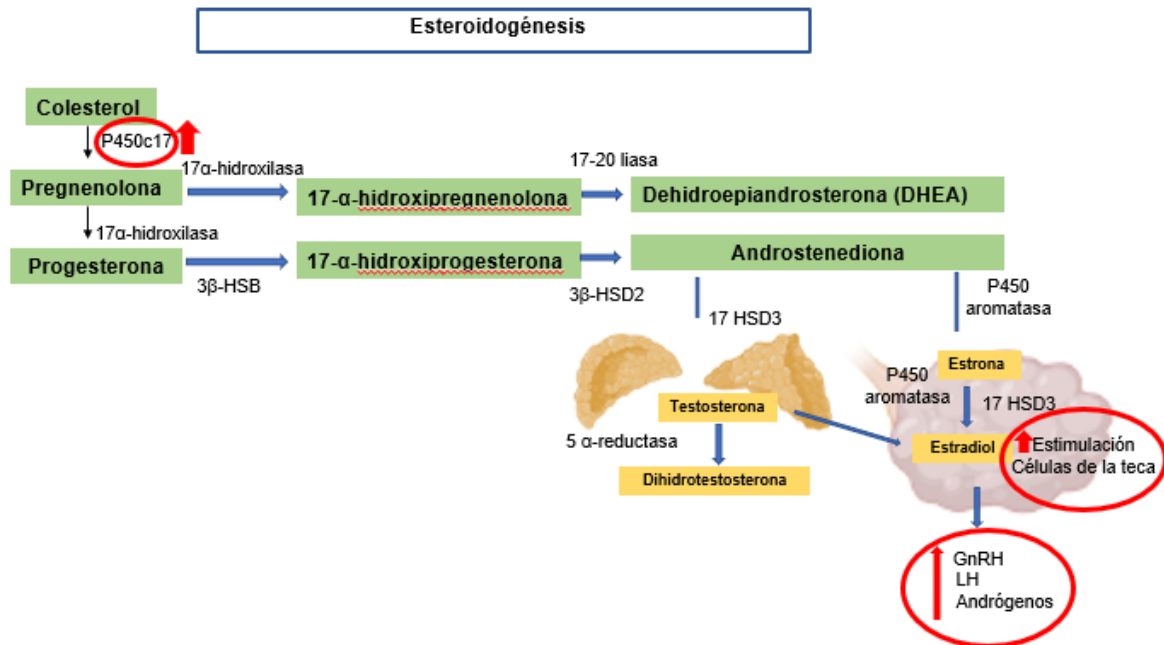


Figura 2.- Esteroidogénesis ovárica y suprarrenal en el SOP, donde el colesterol es el precursor de esta vía metabólica, el citocromo p450c17 es la enzima se encuentra aumentada generando un alteración en la Esteroidogénesis finalizando con el aumento en la producción de andrógenos; como testosterona y dihidrotestosterona, a su vez, el aumento de GnRH, LH, y el aumento de la estimulación de las células de la teca, generaran un aumento en la producción de andrógenos, tomado y modificado de (Ventura-Arizmendi & Hernández-Valencia, 2019)

..

Los andrógenos son hormonas esteroideas que se encuentran presentes en hembras y machos, los cuales son producidos principalmente en las glándulas adrenales, las gónadas y en numerosos sitios periféricos como el hígado, la piel, músculo, riñón y hueso (Hodgson & Braunstein, 2007). Las concentraciones normales de los principales andrógenos en mujeres son: testosterona 180-580 pg/ml, testosterona libre 1,2-2,2%, sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) 2,3 µg/ml, dehidroepiandrosterona 4,2 µg/ml y androstenediona <1,5 ng/ml (Chistiakov, Myasoedova, Melnichenko, Grechko, & Orekhov, 2018; Hodgson & Braunstein,

2007). Mujeres con SOP tienen cualquiera de los andrógenos anteriormente mencionados elevados en forma discreta o moderada, generando HA (Astapova, Minor, & Hammes, 2019).

El aumento de andrógenos en mujeres con SOP también se asocia a ECV como hipertensión arterial y disfunción endotelial (Diamanti-Kandarakis *et al.*, 2001). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud se estima que el 20.8% de mujeres en el mundo presentan ECV siendo la principal causa de muerte (Robles, 2018). Las mujeres con SOP muestran una alta incidencia en desarrollar ECV como hipertensión ventricular izquierda, disfunción diastólica, disminución en la dilatación mediada por flujo, aumento de ET-1 y disfunción endotelial (Giallauria *et al.*, 2008), hipertensión e isquemia en el miocardio (García *et al.*, 2016).

Las mujeres que presentan SOP son más susceptibles a desarrollar hipertensión arterial (HTA). En Brasil, un grupo de investigadores reportó la asociación entre HTA y el SOP, revelando que mujeres con el síndrome presentaban una prevalencia dos veces superior de HTA (18.6 VS 9.9 $p < 0.05$) (Scicchitano *et al.*, 2012). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, se define como HTA cifras de presión arterial sistólica (PAS) > 140 mmHg y presión arterial diastólica (PAD) > 90 mmHg, (Gray, Lee, Sesso, & Batty, 2011), lo que resulta en alteración del mecanismo de vasodilatación en endotelio (Scicchitano *et al.*, 2012).

En un estudio realizado en Suecia, con mujeres que presentaban SOP, se evaluó la presión arterial, sensibilidad a insulina y la distribución de grasa corporal. Los resultados obtenidos mostraron que las mujeres con SOP tienen mayor PAS durante el día (146 ± 11 VS 119 ± 12 mmHg, $p < 0.05$) e incremento en la presión arterial media (92 ± 7 VS 86 ± 7 mmHg, $p < 0.05$) en comparación al grupo control, mientras que las concentraciones séricas de androstenediona (12.3 VS 6.9 nmol/l, $p < 0.0001$), testosterona (2.3 VS 1.5 nmol/l, $p < 0.0001$) y DHEAS (8.9 VS 5.1 nmol/l, $p < 0.0001$) fueron mayores en mujeres con SOP al compararse con el grupo control, por lo que estos resultados sugieren una susceptibilidad de la presión arterial o

estado prehipertensivo en pacientes con SOP (Holte, Gennarelli, Berne, Bergh, & Lithell, 1996).

También se ha reportado que pacientes con SOP muestran un engrosamiento de la carótida-intima media, calcificación de la arteria coronaria y calcificación aórtica, en comparación con controles sanos, independientemente de la edad y del índice de masa corporal (Scicchitano *et al.*, 2012). Christian *et al.*, 2003 demostraron calcificaciones coronarias significativas en 40% de la población de mujeres con SOP de 38 años, comparado con 20% de los controles. Otro estudio de seguimiento por 10 años reportó mayor prevalencia de calcificaciones coronarias, en mujeres con SOP en edad media (Christian *et al.*, 2003), mostrando así la relación que hay entre SOP y daño vascular.

4.- Antecedentes

4.1.- SOP y disfunción endotelial

La disfunción endotelial es común en mujeres con SOP, lo que aumenta el riesgo de que dichas mujeres desarrollen enfermedades como la aterosclerosis (Abbott, Dumesic, & Levine, 2019). En mujeres con SOP, se observa una disminución en la vasodilatación de arterias conductoras (Kravariti *et al.*, 2005), y se ha propuesto que el HA es un predictor de alteraciones en la respuesta de vasodilatación (Kravariti *et al.*, 2005). Usselman *et al.*, 2019 proponen que ET-1 es un indicador de lesión y disfunción endotelial que se encuentra elevado en mujeres con SOP con exceso de andrógenos (EA-SOP), ya que la exposición a andrógenos anula la producción de ON en CEs inducida por ET-1, lo que sugiere un defecto de señalización inducido por andrógenos. Al evaluar la función endotelial microvascular las mujeres con EA-SOP, mostraron respuestas vasodilatadoras reducidas a la inducción de ET-1 en comparación con los controles ($\log ED_{50}$, 0.59 ± 0.08 vs controles $\log ED_{50}$, 0.49 ± 0.09 , $p < 0.05$), mostrando un defecto en la dilatación microvascular inducida por ET-1 y la disminución de la producción de ON en mujeres con EA-SOP. Por lo que los autores sugieren que las mujeres con EA-SOP

presentan disfunción endotelial resultado de cambios en la acción de la ET-1 tanto en el músculo liso vascular como en el endotelio (Usselman *et al.*, 2019).

Kellogg *et al.*, 2001 demostraron que el receptor de endotelina-B (ET-B) está involucrado en el control del flujo sanguíneo de la piel tónica en reposo en hombres y mujeres. El antagonista del receptor a ET-B, ET-BBQ-788 indujo vasodilatación en hombres (Kellogg, Liu, & Pégola, 2001; Leslie, Rahman, Denvir, Newby, & Webb, 2004) pero vasoconstricción en mujeres (Kellogg *et al.*, 2001). Estos autores interpretaron estos hallazgos para indicar que en los vasos cutáneos los receptores ET-B en los hombres se encuentran principalmente en el músculo liso vascular y median la vasoconstricción, mientras que estos mismos receptores en las mujeres se ubican principalmente en el endotelio y median la vasodilatación inmediata. En el caso de las mujeres hiperandrogénicas con SOP, debido a su perfil hormonal único (elevaciones en los estrógenos y testosterona, y baja concentración de progesterona), las actividades de los receptores de endotelina-A (ET-A) y ET-B son mucho más complejos.

Los estudios clínicos muestran la importancia de la presencia de andrógenos en el sistema cardiovascular y de acuerdo con estudios realizados en modelos animales se muestra que testosterona es un vasodilatador en tejido endotelial. Yu *et al.*, 2010 mostraron que el mecanismo de vasodilatación inducido por testosterona se establecía vía el receptor de andrógenos (RA) generando un aumento rápido en la producción de ON, siendo este uno de los reguladores más importantes del tono vascular (Yu *et al.*, 2010).

Además, diversos estudios muestran que la testosterona se asocia de manera dosis dependiente y según el tiempo de exposición (Rubio-Gayosso *et al.*, 2002) con efectos negativos sobre el sistema cardiovascular: mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, trombosis, hipertrofia cardíaca y presuntos efectos proaterogénicos (Álvarez, Cairrão, Morgado, Morais, & Verde, 2010).

5.- Justificación

El SOP es un trastorno endocrino-metabólico que afecta a las mujeres en edad reproductiva y se asocia con la presencia de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial (HTA) hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción diastólica, disminución en la dilatación mediada por flujo, e isquemia en el miocardio. Estas enfermedades son generadas a partir de la disfunción endotelial, siendo el endotelio un tejido importante capaz de mantener la homeostasis vascular, hasta el momento se ha mostrado esta asociación en estudios clínicos, ya que mujeres con SOP muestran aumento de ET-1, generando alteraciones en la vasoconstricción y en la producción de ON. Por lo que es necesario recopilar bibliografía actualizada que muestren la presencia de marcadores moleculares analizados en modelos biológicos con SOP con presencia de disfunción endotelial. Por lo que en el presente trabajo se realizará una revisión sistemática de artículos que muestren marcadores moleculares que participan en el SOP y la disfunción endotelial.

6.- Pregunta de investigación

¿Cuáles son los marcadores moleculares mayormente reportados en la bibliografía que analiza la presencia de disfunción endotelial en modelos biológicos con SOP?

7.- Hipótesis

Los marcadores moleculares que se reportan en los trabajos bibliográficos son adecuados para entender la presencia de disfunción endotelial en modelos con SOP

8.- Objetivo general

Realizar una revisión sistemática de la bibliografía para identificar los principales marcadores moleculares que se reportan en trabajos que analizan la presencia de disfunción endotelial en modelos biológicos con SOP

9.- Objetivos Particulares

1. Realizar una búsqueda sistemática de artículos de investigación que asocien el SOP y la disfunción endotelial en las bases de datos PubMed y Web of Science
2. Construir una base de datos que contenga los artículos relevantes para el trabajo.
3. Identificar el número de artículos científicos encontrados sobre síndrome de ovario poliquístico y disfunción endotelial que mencionen marcadores moleculares.
4. Realizar una segunda búsqueda bibliográfica utilizando como palabras clave los marcadores moleculares encontrados en la primera búsqueda en las bases de datos PubMed y Web of Science.
5. Analizar los artículos obtenidos y determinar los marcadores moleculares reportados.
6. Esquematizar los principales marcadores moleculares en los que se asocia el SOP y la disfunción endotelial.

10.- Metodología

10.1.- Búsqueda sistemática de artículos de investigación que asocian el SOP y la disfunción endotelial.

Para la búsqueda de los documentos bibliográficos se seleccionaron dos bases de datos científicos:

1.- Web of Sciences (WoS): Es un servidor en línea de información científica, suministrado por Clarivate Analytics, recoge información desde 1900 a la actualidad y está compuesta por la colección básica Core Collection que abarca los índices de Ciencias, Ciencias Sociales, Artes y Humanidades (<http://webofscience.com/>).

2.- PubMed: Es un sistema de búsqueda de libre acceso que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE, desarrollado por el National Center for Biotechnology Information de la National

Library of Medicine, esta base de datos permite la búsqueda de información científica médica entre 30 millones de referencias bibliográficas aproximadamente (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Este estudio se realizó sobre la base del protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA), el cual cuenta con herramientas para la elaboración de revisiones sistemáticas y metanálisis.

Las palabras clave utilizadas fueron “Polycystic ovary síndrome”, “Endothelial dysfunction” para posteriormente establecer una frase de búsqueda la cual fue: “Polycystic ovary síndrome” and “endothelial dysfunction”, los datos obtenidos se colocaron en una base de datos.

10.2.- Construcción de base de datos que contenga los artículos relevantes para el trabajo

Se cuantificó el número de artículos encontrados en PubMed y WoS para crear la BASE DE DATOS 1 en hojas de cálculo de Microsoft Excel, recabando la siguiente información de cada artículo:

1. Título de artículo
2. Autores
3. Año de publicación
4. Nombre de la revista
5. Datos generales (páginas, número de revista, etc)
6. DOI
7. Resumen

La primera base de datos se elaboró con la búsqueda realizada en la plataforma WoS y PubMed con la frase de búsqueda “Polycystic ovary síndrome” and “Endothelial dysfunction” tal y como se describe en la figura 3.

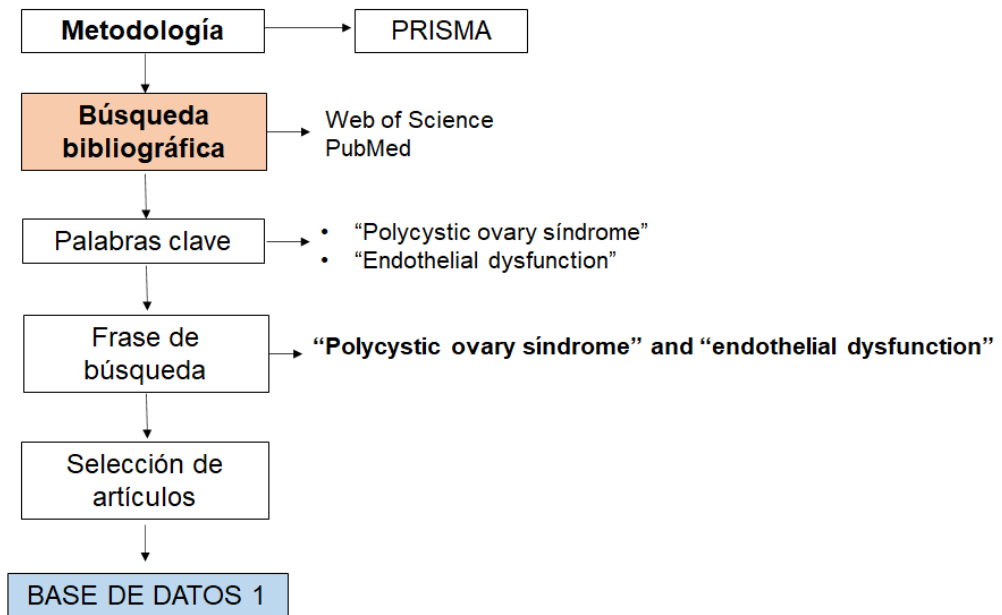


Figura 3. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 1.

Se determinaron los criterios de inclusión y exclusión, con base en el contenido del título y el resumen de cada artículo de la BASE DE DATOS 1.

Los estudios fueron incluidos si:

- 1) Las palabras clave se encuentran en el título y el resumen
- 2) Temporalidad: desde 1998- 28/02/2022
- 3) Estudios clínicos y experimentales
- 4) Idioma: inglés
- 5) Artículos de investigación
- 6) Revistas indexadas
- 7) Temática: Marcadores moleculares

Los estudios excluidos:

- 1) Reviews, metaanálisis, tesis, capítulos de libros
- 2) Artículos que no contengan las palabras clave en el título y el resumen
- 3) Artículos no disponibles

Aquellos artículos que cumplieron los criterios de inclusión se cuantificaron y se colocaron en la BASE DE DATOS 2, como se muestra en la figura 4.

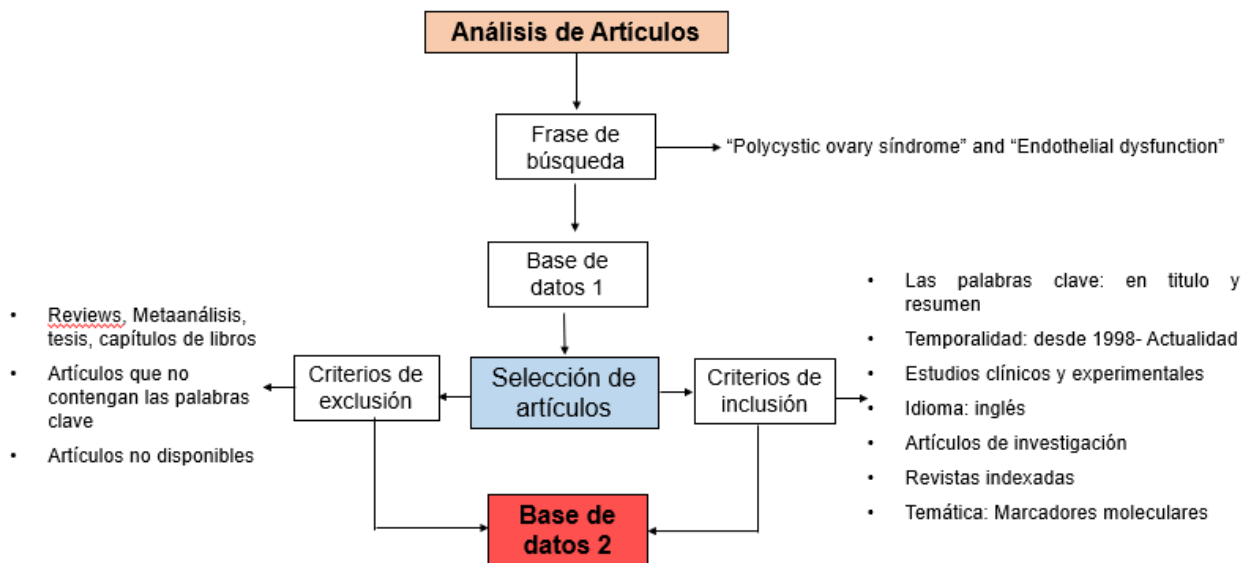


Figura 4. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 2 de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión

10.3.- Identificación del número de artículos científicos encontrados sobre síndrome de ovario poliquístico y disfunción endotelial que mencionen marcadores moleculares

Se analizó el resumen de los artículos obtenidos en la BASE DE DATOS 2 para determinar cuáles eran los marcadores moleculares que participan en el SOP y la disfunción endotelial como se muestra en la figura 5. En caso de que un artículo apareciera tanto en WoS y PubMed, se conservó solo uno para evitar un conteo repetido.

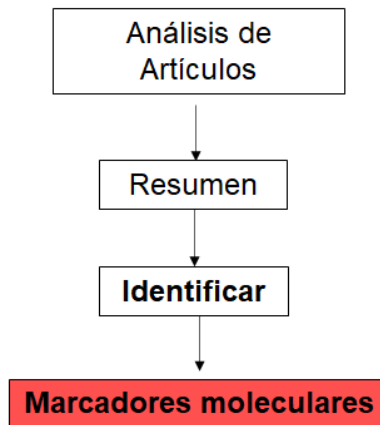


Figura 5. Diagrama de flujo para la identificación de los marcadores moleculares presentes en los artículos obtenidos en la base de datos 2.

10.4.- Realización de una segunda búsqueda bibliográfica utilizando como palabras clave los marcadores moleculares encontrados en la primera búsqueda

La segunda búsqueda de artículos se llevó a cabo con las siguientes palabras clave: “Polycystic ovary síndrome”, “Endothelial dysfunction”, “Nitric oxide“, “Endothelial nitric oxide synthase“, “Endothelin-1“, “Endothelin B receptor“, “Endothelin A receptor“, “Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1”, “Vascular cell adhesion molecule 1”, “Soluble intercellular adhesion molecule-1”, “Intercellular adhesion molecule-1”, “Visfatin”, “Vascular endothelial growth factor“, “Matrix metalloproteinase 9”, “Endocan”, “Tissue plasminogen activator”, “Asymmetric dimethylarginine“, “Soluble platelet endothelial cell adhesion molecule 1”, “Prostanoids”, “Thromboxane”, “E-selectin”, “P-selectin”, “Pentraxin 3”, “Interleukin-6”, “Tumor necrosis factor-alpha”, “Osteoprotegerin”, “Nuclear factor kappa B”, “Advanced glycation”, “C reactive protein”, “Vitamin D”, “Glutathione peroxidase“, “Superoxide dismutase“, “Toll-like receptors”, “Myeloperoxidase”, “Malondialdehyde”, “Antimüllerian hormone”, “Testosterone“, “High mobility group box 1 protein”, “androgen receptors“, “Estradiol“, “Estrogen“, para construir la BASE DE DATOS 3.

Los marcadores moleculares identificados se distribuyeron en 4 grupos de marcadores, los cuales fueron los siguientes:

- 1) Marcadores de disfunción endotelial
- 2) Marcadores inflamatorios
- 3) Marcadores de estrés oxidativo
- 4) Marcadores de hormonas sexuales y sus receptores

La búsqueda realizada para marcadores de disfunción endotelial se muestra en la figura 6.

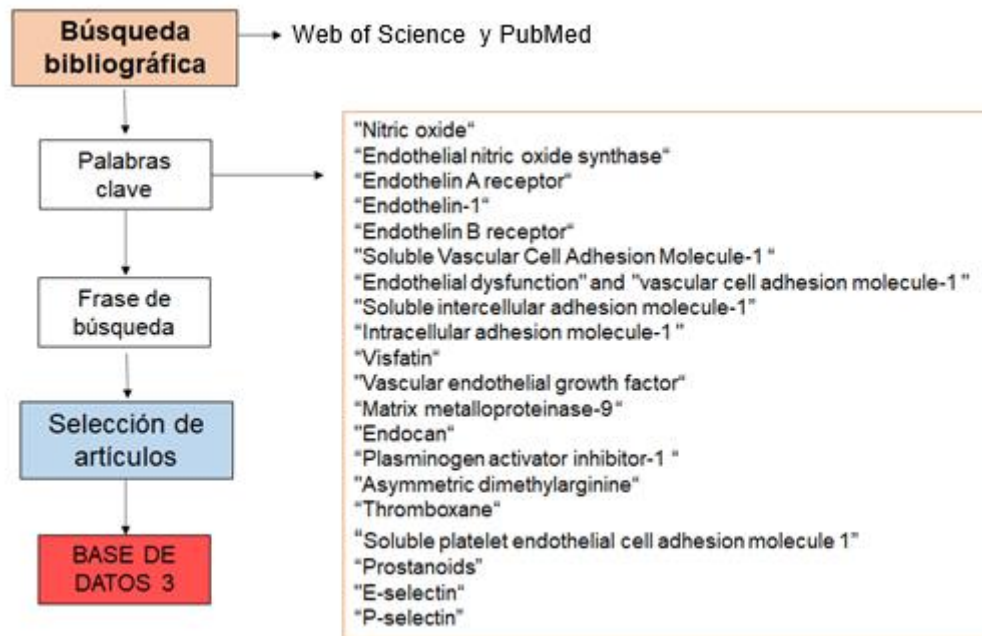


Figura 6. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 3 de acuerdo con los marcadores de disfunción endotelial

Para los marcadores inflamatorios se realizó la búsqueda con las palabras clave mostradas en la figura 7.

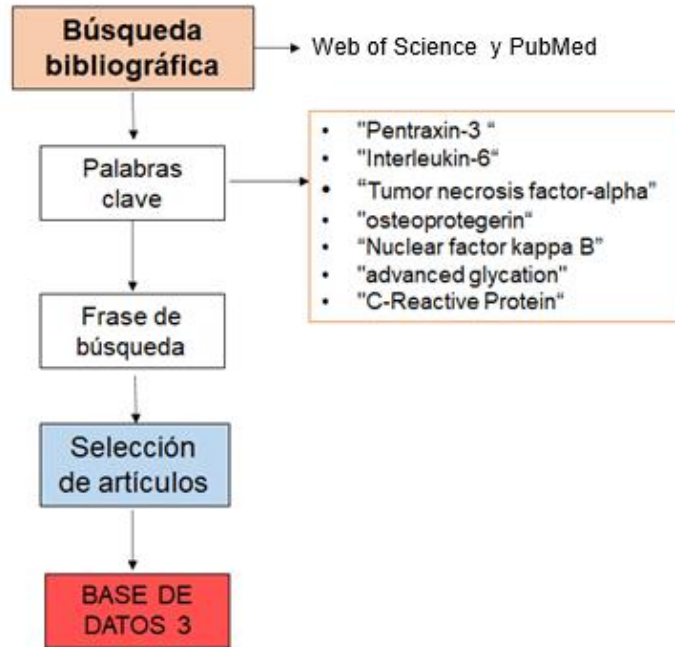


Figura 7. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 3 de acuerdo con los marcadores inflamatorios

La búsqueda para marcadores de estrés oxidativo en endotelio se realizó con las palabras claves que se muestra en la figura 8.

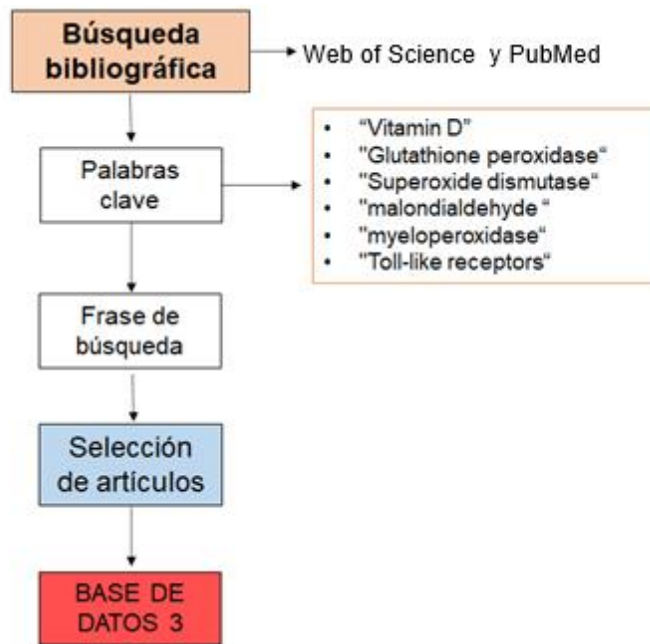


Figura 8. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 3 de acuerdo con los marcadores de estrés oxidativo

La última búsqueda que se realizó para los marcadores de hormonas sexuales y sus receptores fue de acuerdo con las palabras clave “Antimüllerian hormone”, "Testosterone“, "High mobility group box 1 protein" "Androgen receptors“, "Estradiol“, "Estrogen“, con la metodología descrita anteriormente y como se muestra en la figura 9.

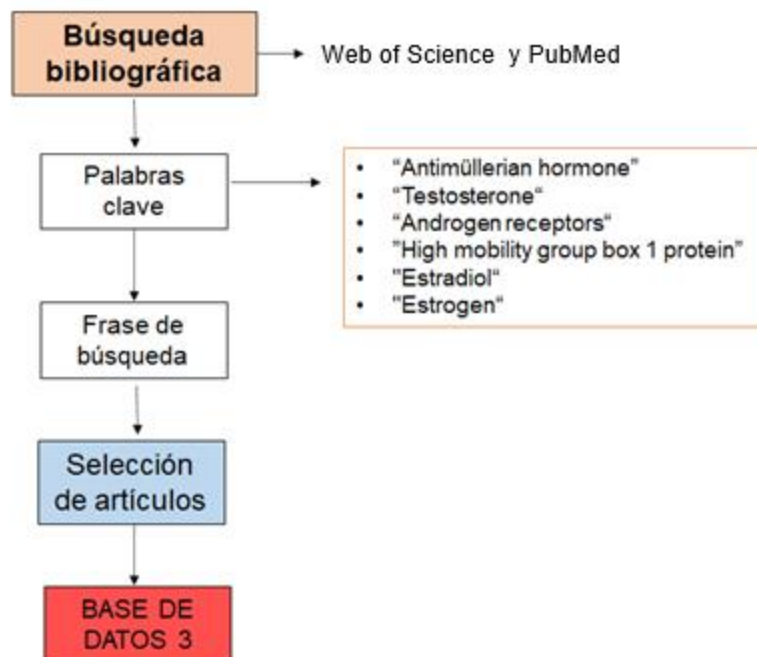


Figura 9. Diagrama de flujo para la elaboración de la base de datos 3 de acuerdo con marcadores hormonales y sus receptores

Se revisaron el título y el resumen de los artículos depositados en la base de datos 3 obtenidos de la segunda búsqueda, los cuales solo se incluyeron aquellos artículos que cumplieran que las siguientes características:

- Palabras clave presentes en el título y el resumen
- Estudios clínicos y experimentales
- Idioma: inglés
- Artículos de investigación
- Revistas indexadas

- Temática: Marcadores moleculares

Los artículos excluidos fueron:

- 4) Reviews, Metaanálisis, tesis, capítulos de libros
- 5) Artículos que no contengan las palabras clave en el título y el resumen
- 6) Artículos no disponibles
- 7) Artículos repetidos entre frases de búsqueda y las bases de búsqueda

Aquellos artículos que cumplieron con los criterios establecidos se colocaron en la BASE DE DATOS 4

10.5.- Análisis de los artículos obtenidos y determinación de los marcadores moleculares reportados

Se revisó el contenido de los artículos y se identificaron los marcadores moleculares medidos en los estudios, posteriormente se determinó si el marcador se encontraba aumentado, disminuido o sin cambios, para ello se les asignó una clave al aumento del marcador (0), disminución (1) y normal (2).

El resultado de este análisis se colocó en una BASE DE DATOS 5.

Se incluyeron estudios clínicos y experimentales por lo que se clasificaron los artículos dependiendo del tipo de estudio.

10.6.- Esquematización de los principales marcadores moleculares en los que se asocia el SOP y la disfunción endotelial

Por medio del análisis de cada artículo se recuperó la información de los marcadores moleculares más relevantes que están participando en la asociación del SOP y la disfunción endotelial.

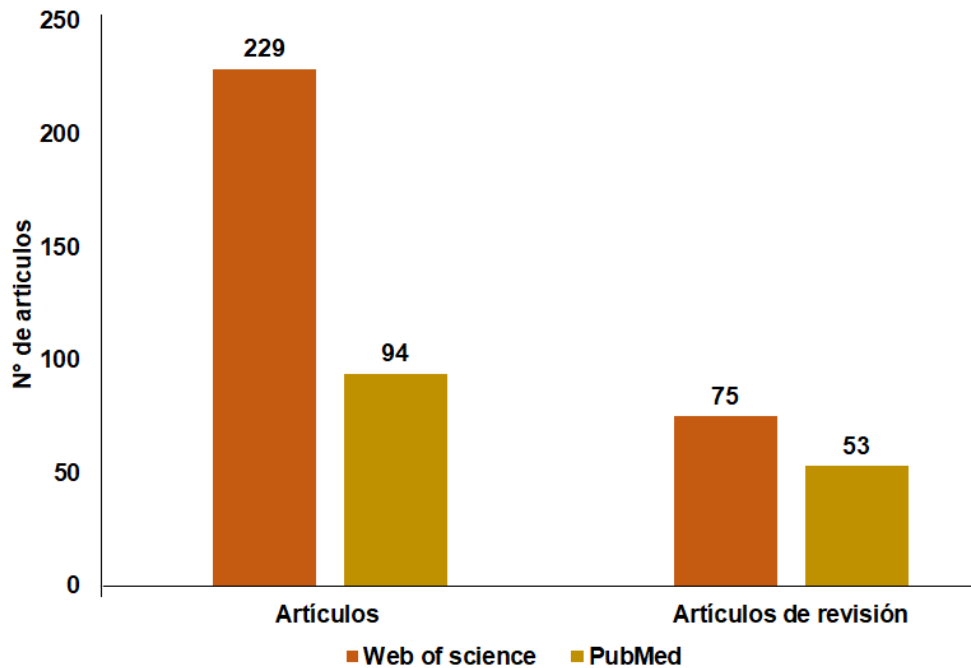
Se consideraron aquellos marcadores moleculares que se mencionaban en al menos 4 artículos y aquellos marcadores los cuales se encuentran involucrados en una vía en específico.

Las citas incluidas en este trabajo fueron citadas con ayuda de Mendeley, el cual es un software de gestión de referencias desarrollado por Elsevier. Se utiliza para administrar y compartir trabajos de investigación y generar bibliografías para artículos académicos

11.- Resultados

11.1.- Búsqueda sistemática de artículos de investigación que asocian el SOP y la disfunción endotelial

El resultado obtenido de la búsqueda realizada con las palabras clave: “Polycystic ovary síndrome”, “Endothelial dysfunction” tuvo un total de 229 artículos en la plataforma de WoS mientras que en PubMed se obtuvieron un total de 94 artículos (Gráfica 1), los cuales fueron colocados en la BASE DE DATOS 1, (liga de acceso a la base de datos 1: https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/EbqAyQ6HMEFNqAa1Rr2FNUAB2tT9UngZfzS0q1zTH3lBsQ?e=llZqGe)



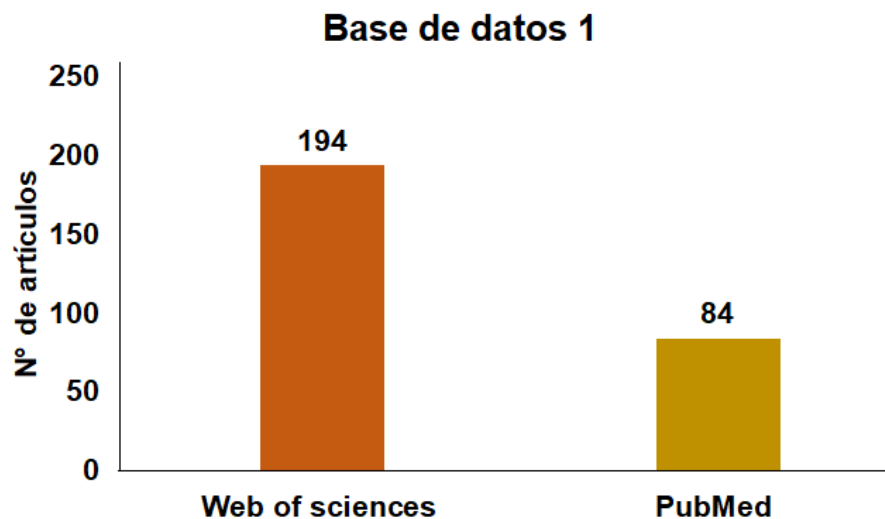
Gráfica 1. Total de artículos de investigación y de revisión obtenidos de WoS (n=229 y n=75) y PubMed (n=94 y n=53)

11.2.- Construcción de base de datos que contenga los artículos relevantes para el trabajo

Al revisar el título y el resumen de cada artículo obtenido de la plataforma WoS se identificaron 33 artículos de revisión, un artículo no disponible y un artículo en otro idioma diferente al inglés, mientras que para los artículos obtenidos de la plataforma PubMed se identificaron 2 artículos de revisión, 7 no disponibles y uno en otro idioma diferente al inglés, como se muestra en la tabla 1, los cuales fueron descartados de la base de datos, quedando un total de 194 artículos para WoS y 84 para PubMed (Gráfica 2).

	Web of sciences	PubMed
N° de artículos	229	94
Artículos de revisión	33	2
No disponibles	1	7
Otro idioma	1	1
Total	194	84

Tabla 1. Número de artículos encontrados en la base de datos WoS y PubMed y número total de artículos obtenidos después de implementar los criterios de exclusión.

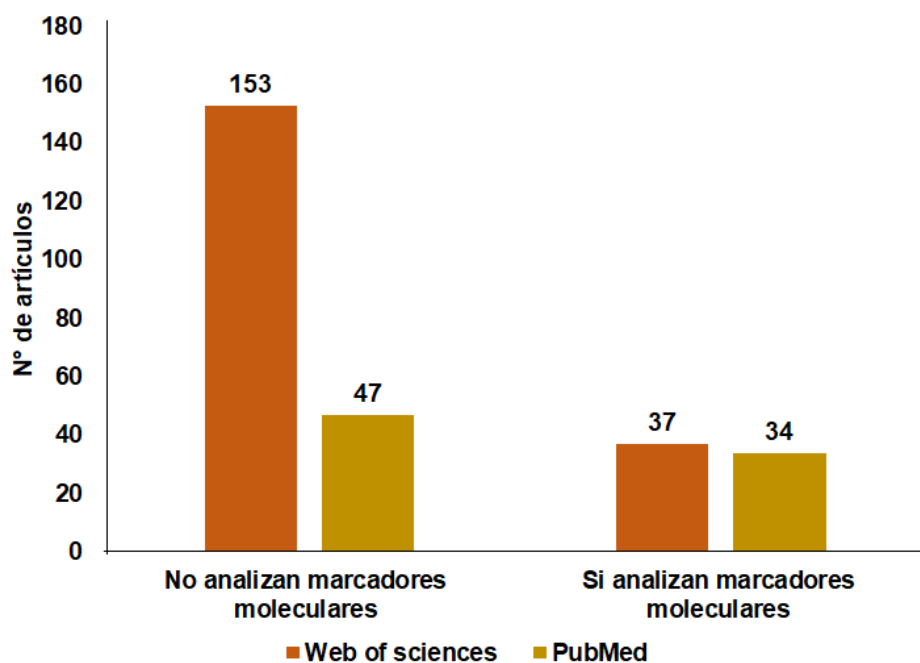


Gráfica 2. Total de artículos obtenidos de WoS (n=194) y PubMed (84)

11.3.- Identificación del número de artículos científicos encontrados sobre síndrome de ovario poliquístico y disfunción endotelial que mencionen marcadores moleculares.

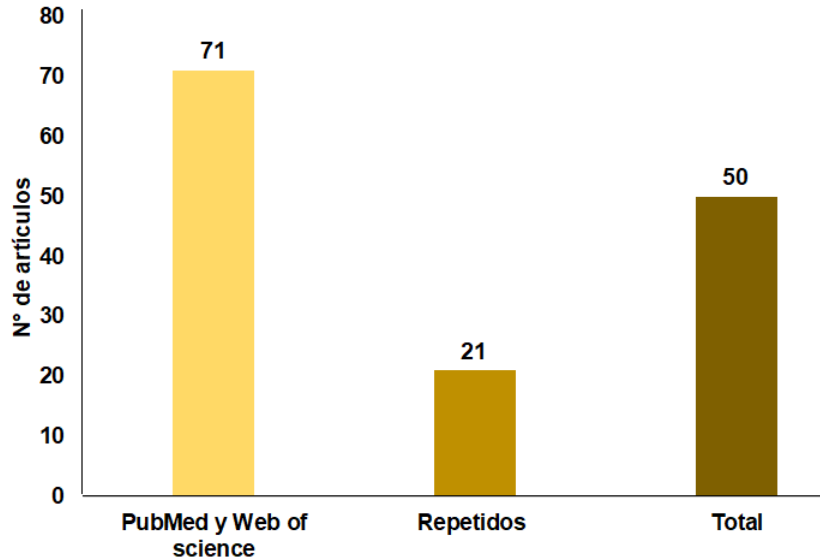
De los 194 artículos obtenidos de la plataforma WoS solo 37 mencionaban algún marcador molecular en el resumen de cada artículo, mientras que de los 84 artículos obtenidos de la plataforma PubMed solo 34 artículos mencionaban algún marcador molecular (Gráfica 3) con los cuales se construyó la BASE DE DATOS 2 (liga de acceso a la base de datos 2: <https://correobuap->

my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/Ef_I4C3fI2VDpZnOUN3GfA8BkFg7SDf60vMQgX0OMo2j2g?e=klGyL2).



Gráfica 3. Número de artículos que no analizan marcadores moleculares y número de artículos que si analizan marcadores moleculares de la base de datos WoS y PubMed

De los 37 artículos identificados en la plataforma de web of sciences y los 34 artículos de PubMed que abordan el tema de interés, se descartaron 21 artículos que se encontraban repetidos al unir las dos plataformas, quedando un total de 50 artículos para analizar (Gráfica 4).



Gráfica 4. Número de artículos al unir las bases de datos PubMed y WoS (n=71), número de artículos que se repitieron al unirse las dos bases de datos (n=21) y el total de artículos restantes después de eliminar los que se repetían (n=50).

Los 50 artículos que abordan la temática se distribuyeron en cuatro grandes grupos, según el tipo de marcador molecular descrito en el resumen del artículo, las categorías consideradas fueron: marcadores de disfunción endotelial, marcadores inflamatorios, marcadores de estrés oxidativo y marcadores de hormonas y sus receptores (Figura 10).

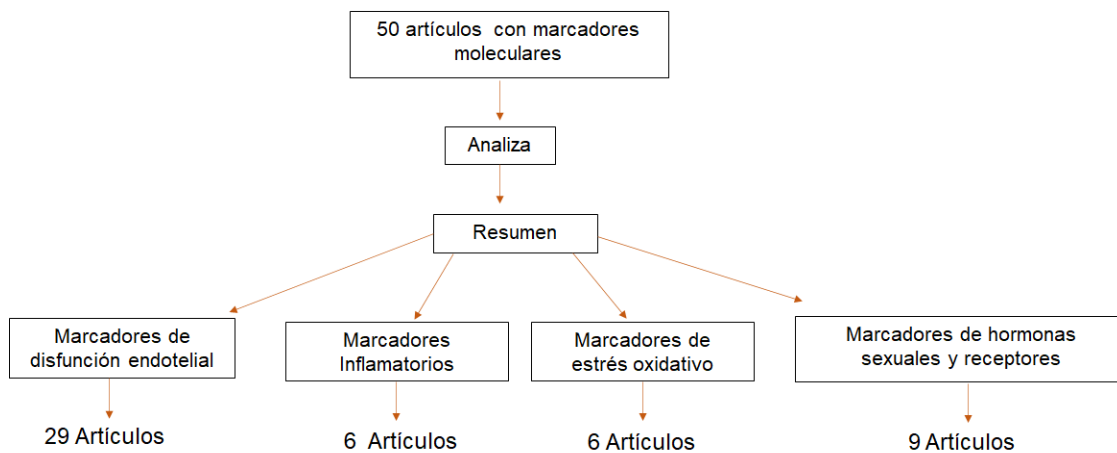


Figura 10. Distribución de los artículos en los cuatro distintos temas de interés después de analizar el resumen de cada artículo: Marcadores de disfunción endotelial (n=29), marcadores inflamatorios (n=6), marcadores de estrés oxidativo (n=6) y marcadores de hormonas sexuales y receptores (n=9)

Posteriormente se analizaron cada uno de los artículos para obtener las moléculas que participan en la asociación del SOP y la disfunción endotelial, como se muestra en la Tabla 2. Lo mismo se hizo para los marcadores inflamatorios (Tabla 3), marcadores de estrés oxidativo (Tabla 4) y de los marcadores de las hormonas sexuales y sus receptores (Tabla 5).

Marcador de disfunción endotelial
ON, Oxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)
Visfatina
E-selectina y P-selectina
Endocan
Activador del Plasminógeno tipo 1 (PAI-1)
Matriz metalopeptidasa 9 (MMP-9)
Molécula de adhesión de células endoteliales de plaquetas soluble 1 (sPECAM-1)
ET-1 y sus receptores
Molécula de adhesión de células vasculares circulantes-1 (VCAM-1) y sVCAM-1
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
Molécula de adhesión intercelular soluble-1 (sICAM-1) y ICAM-1
Asimétricos de dimetilarginina (ADMA)
Prostanoides, Troboxano

Tabla 2. Marcadores de disfunción endotelial identificados en el resumen de cada artículo que asocian el SOP y la disfunción endotelial

Marcador inflamatorios
Pentraxina 3 (PTX3)
Interleucina 6 (IL-6)
Factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)
Osteoprotegerina (OPG)
Factor nuclear kappa B (NF- κ B)
Proteína C reactiva (PCR)
Glicación avanzada (AGE)

Tabla 3. Marcadores inflamatorios identificados en el resumen de cada artículo que asocian el SOP y la disfunción endotelial

Marcadores de estrés oxidativo
Vitamina D
Receptores tipo Toll (TLRs)
Mieloperoxidasa (MPO)
Glutación peroxidasa (GPX3)
Malondialdehido (MDA)
Nitroprusiato de sodio
Superoxido dismutasa (SOD)

Tabla 4. Marcadores de estrés oxidativo identificados en el resumen de cada artículo que asocia el SOP con la disfunción endotelial

Marcadores de hormonas sexuales y receptores
Testosterona
Hormona antimulleriana (AMH)
Receptores de andrógenos (RA)
Estrógeno
La proteína de la caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB1)
Estradiol (E2)

Tabla 5. Marcadores de hormonas sexuales y sus receptores que participan en la disfunción endotelial identificados en el resumen de cada artículo que asocia el SOP y la disfunción endotelial

11.4.- Realización de una segunda búsqueda bibliográfica utilizando como palabras clave de los marcadores moleculares encontrados en la primera búsqueda

La BASE DE DATOS 3 DE WoS (liga de acceso a la base de datos 3 WoS: https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/EZQWSy4TcEpGv6EWW9J2vFoBp0BqETa1Zgs9Qyg1ccwYRQ?e=N7cN8g) y BASE DE DATOS 3 de PubMed (liga de acceso a la base de datos 3 PubMed: https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/EdnhG_U5xORPIXJPIVoh38EBCQT43mFBJZxWuQ4slziNow?e=2jgiwU) fue construida a partir de las palabras clave obtenidas de la revisión de los 50 artículos, de los cuales para marcadores de disfunción endotelial se obtuvieron un total de 148 artículos en la búsqueda en WoS, mientras que para la búsqueda en PubMed arrojó un total de 80 artículos como se muestra en la tabla 6.

Marcadores de disfunción endotelial	WoS	PubMed
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and " Nitric oxide"	44	22
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "endothelial nitric oxide synthase"	4	-
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "endothelin-1"	19	14
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "endothelin B receptor"	2	1
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "sVCAM-1"	6	4
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "receptor subtypes endothelin A"	-	2
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "Vascular endothelial growth factor"	1	2
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "thromboxane"	1	1
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "Asymmetric dimethylarginine"	15	10
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "prostanoids"	0	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "sPECAM-1"	1	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "plasminogen activator inhibitor-1 "	13	7
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "matrix metalloproteinase-9 "	1	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "visfatin"	8	3
"Polycystic ovary síndrome" and "Endothelial dysfunction" and "VCAM-1"	12	6
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "Endocan"	-	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "sICAM-1"	5	2
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "ICAM-1"	1	0
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "E-selectin"	12	2
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "P-selectin"	3	-
Total	148	80

Tabla 6. Resultados de la búsqueda de artículos con las diferentes palabras clave para los marcadores de disfunción endotelial en la base de búsqueda WoS y PubMed

Los resultados obtenidos de la búsqueda de artículos con las palabras claves de los marcadores inflamatorios se observa en la tabla 7, con un total de 80 artículos para la búsqueda en WoS y 39 artículos para la búsqueda en PubMed.

Marcadores inflamatorios	WoS	PubMed
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "Pentraxin-3 "	1	1
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and " PCR"	60	23
"Polycystic ovary síndrome" and "endothelial dysfunction" and "Interleukin-6"	8	2
"Polycystic ovary síndrome" and "endothelial dysfunction" and "osteoprotegerin"	2	4
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "receptor activator of nuclear factor kappa B ligand "	6	0
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "advanced glycation	3	3
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "tumor necrosis factor alpha"	-	6
Total	80	39

Tabla 7. Resultados de la búsqueda de artículos con las diferentes palabras clave para los marcadores inflamatorios en la base de búsqueda WoS y PubMed

En la tabla 8 se pueden observar los resultados obtenidos con la búsqueda con las palabras clave de marcadores de estrés oxidativo en endotelio, los cuales se encontraron un total de 25 artículos para la búsqueda realizada en WoS y 10 artículos para la búsqueda realizada en PubMed.

Marcadores de estrés oxidativo	WoS	PubMed
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "Vitamin D"	5	3
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "Glutathione peroxidase"	-	0
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "Superoxide dismutase"	5	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and " nitric oxide donor sodium nitroprusside"	1	-
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "Toll-like receptors"	1	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "myeloperoxidase"	2	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "malondialdehyde "	11	4
Total	25	10

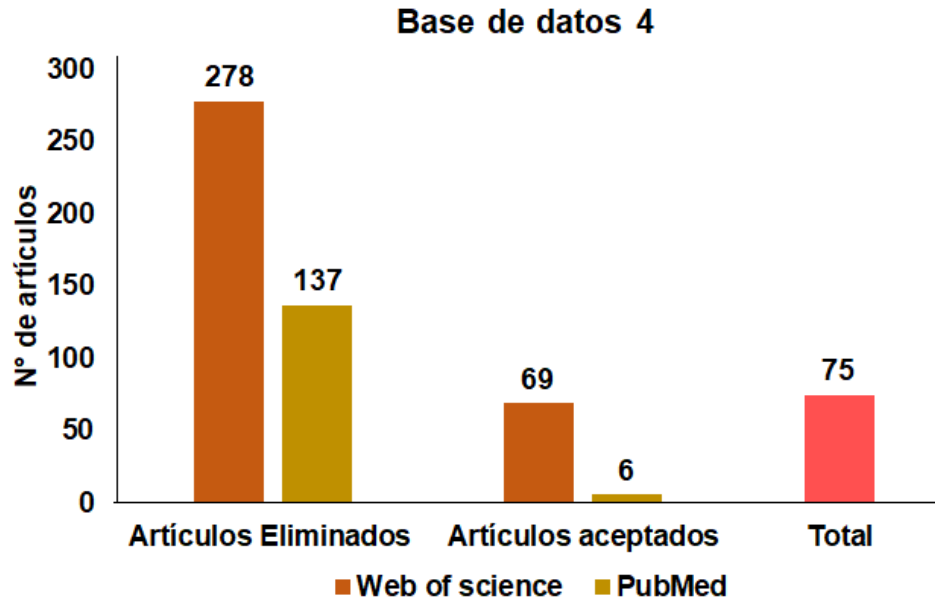
Tabla 8. Resultados de la búsqueda de artículos con las diferentes palabras clave para la participación de marcadores de estrés oxidativo en la base de búsqueda WoS y PubMed

Para la búsqueda realizada con las palabras obtenidas de marcadores hormonales y sus receptores se encontraron un total de 94 artículos en la búsqueda realizada en WoS y 14 artículos obtenidos de la búsqueda realizada en PubMed, como se muestra en la tabla 9.

Marcadores de hormonas sexuales y receptores	WoS	PubMed
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "testosterone"	64	-
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "androgen receptors"	0	-
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "Estradiol"	19	11
"Polycystic ovary syndrome" and "endothelial dysfunction" and "Estrogen"	7	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "Anti-Mullerian Hormone"	2	1
Polycystic ovary syndrome and "endothelial dysfunction" and "High-mobility group box 1" (HMGB1)	2	1
Total	94	14

Tabla 9. Resultados de la búsqueda de artículos con las diferentes palabras clave para la participación de marcadores de hormonas sexuales y sus receptores en la base de búsqueda WoS y PubMed

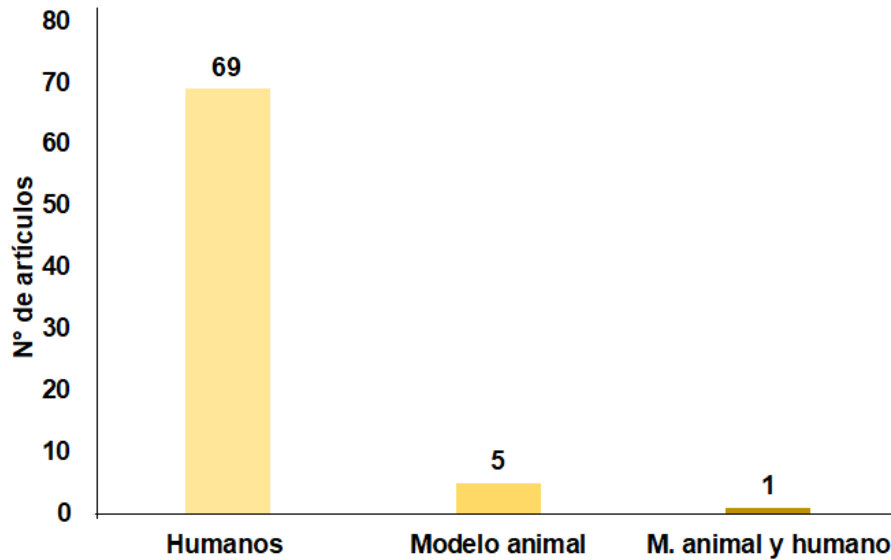
Para la BASE DE DATOS 4 (liga de acceso a la base de datos 4: https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/ERxm5cqTm5NDjkm3Nf3gl2gBEuOeYYdoFmiJ1I3F1H2HxA?e=tPtgCq) se colocaron todos los artículos obtenidos de los cuatro marcadores moleculares en una sola hoja de excel para eliminar aquellos artículos que se repetían entre frases de búsqueda de los marcadores moleculares y entre las plataformas de búsqueda, también se eliminaron aquellos artículos que no cumplían con las características requeridas, generando un total de 69 artículos aceptados de WoS y 6 artículos aceptados de PubMed, que al final al unirse las dos plataformas quedaron un total de 75 artículos para analizar, como se muestra en la gráfica 5.



Gráfica 5.- Número de artículos eliminados, número de artículos aceptados de la base de datos de WoS y PubMed y el total de artículos al unir las dos bases de datos

11.5.- Análisis de los artículos obtenidos de la segunda búsqueda para identificar los marcadores moleculares

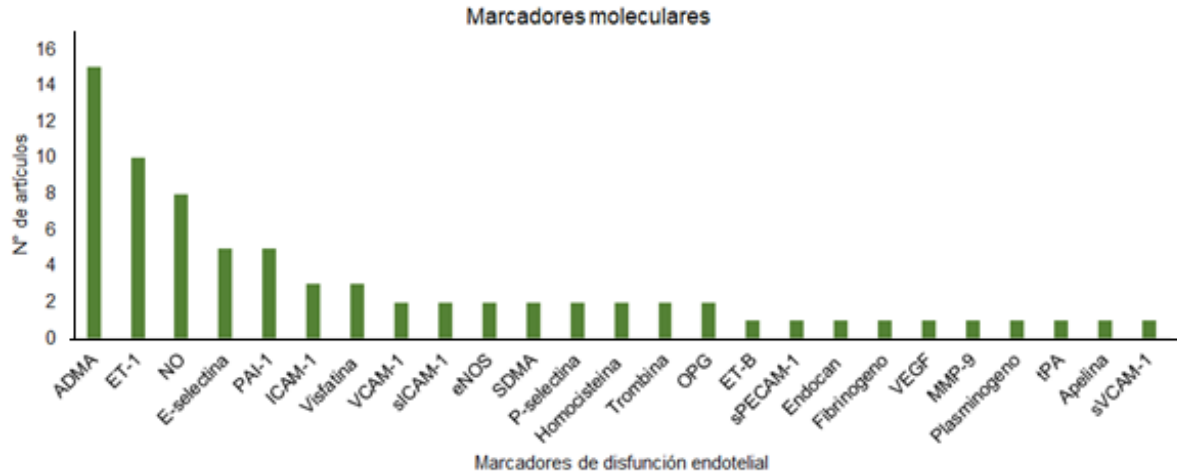
Los 75 artículos obtenidos de la revisión de la plataforma Web of science y PubMed fueron colocados en la BASE DE DATOS 5 (liga de acceso a la base de datos 5: https://correobuap-my.sharepoint.com/:x/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/Ec-rB6C5oqpLnR406fKg2ZcB6KGHUjDhQ9yDXAOpJmMHQ?e=HaW8OM de los cuales 5 fueron realizados en animales (roedores), 69 en humanos y 1 artículos en ambos como se muestra en la gráfica 6.



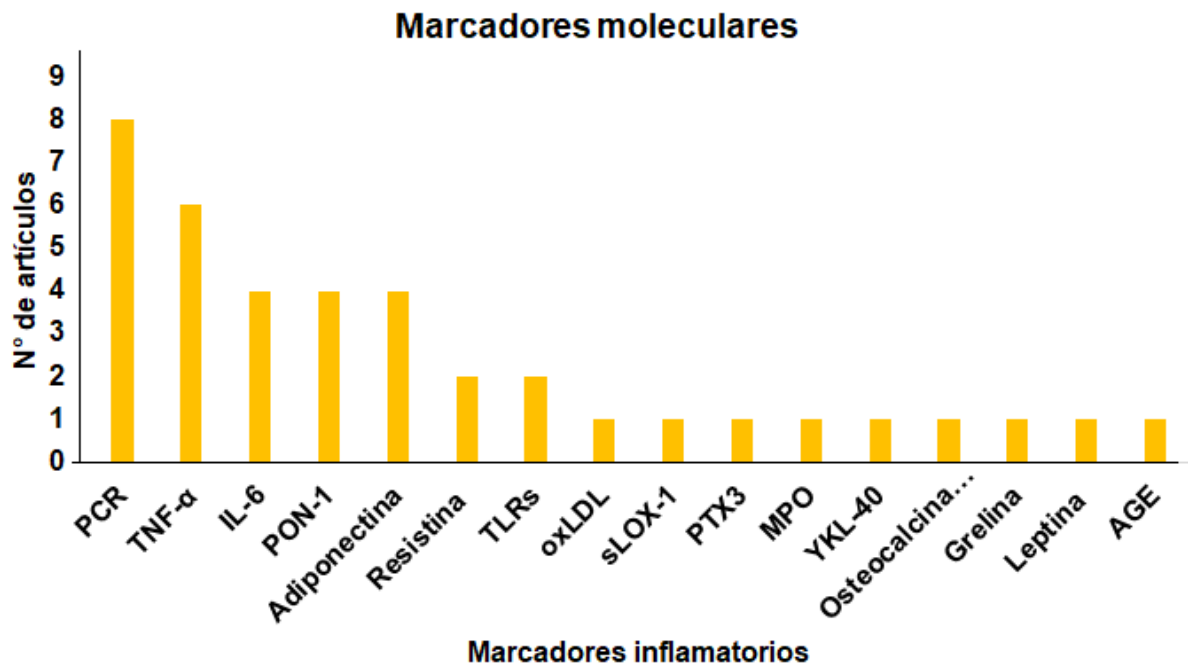
Gráfica 6.- Número de artículos que se realizaron en humanos (n=69), modelos animales (n=5) y número de artículos que se realizaron en modelo animal y humano (n=1)

Al analizar detalladamente los artículos se descartaron 13 de ellos, al ser estudios donde incorporan tratamientos sin tener un grupo control (mujeres sin SOP) para poder comparar si los marcadores de interés están alterados, quedando un total de 64 artículos.

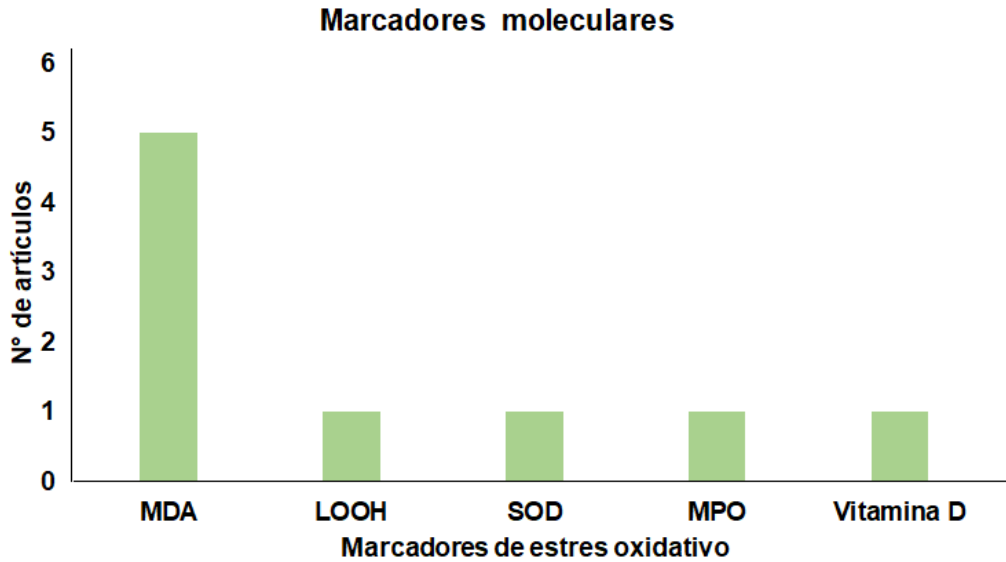
De los 64 artículos analizados se encontraron 25 marcadores de disfunción endotelial (Gráfica 7), 16 de marcadores inflamatorios (Gráfica 8), 5 marcadores de estrés oxidativo (Gráfica 9) y 7 marcadores de hormonas sexuales y sus receptores (Gráfica 10).



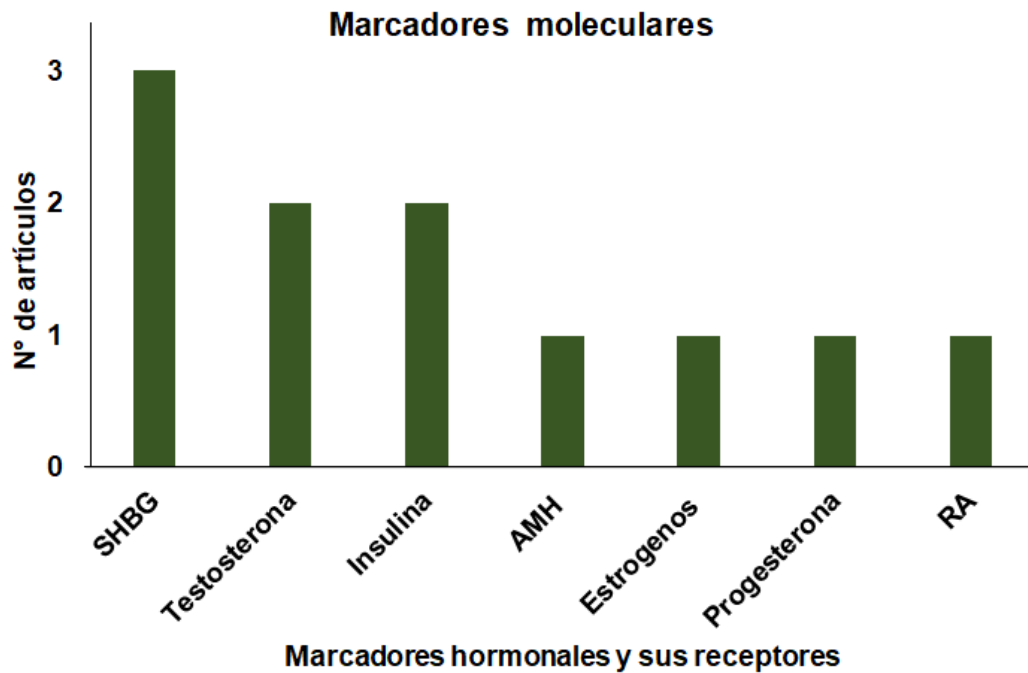
Gráfica 7. Número de artículos que analizan los marcadores de disfunción endotelial presentes en la asociación del desarrollo del SOP y la disfunción endotelial



Gráfica 8. Número de artículos que analizan los marcadores inflamatorios presentes en la asociación del desarrollo del SOP y la disfunción endotelial



Gráfica 9. Número de artículos que analizan los marcadores de estrés oxidativo presentes en la asociación del desarrollo del SOP y la disfunción endotelial



Gráfica 10. Total de marcadores de hormonas sexuales y sus receptores presentes en la asociación del desarrollo del SOP y la disfunción endotelial

Después de identificar el número de marcadores moleculares que asocian la disfunción endotelial con el SOP, se analizó cuantos de los marcadores de disfunción endotelial se encuentran aumentados (+), disminuidos (-) o no mostraron cambios (=), como se muestra en la tabla 10, los marcadores inflamatorios se observan en la tabla 11, para los marcadores de estrés oxidativo se presentan en la tabla 12 y para los marcadores de hormonas sexuales y sus receptores se muestran en la tabla 13.

Autores	Año	Estudio	Marcador de disfuncion endotelial												
			ADMA	ET-1	NO	E-selectina	PAI-1	ICAM-1	Visfatina	VCAM-1	ICAM-	eNOS	SDMA		
Krishna et al.	2017	Clinico	+		-									-	
Genia F. et al.	2016	Clinico	+					+							
Mine Y., et al	2014	Clinico	+		-										
Chan, W. et al.	2013	Clinico	+												
Choi, Y. et al.	2012	Clinico	+												
Bayrak T. et al.	2012	Clinico	+												
Moran L. et al.	2011	Clinico	+					=							
Soyman Z. et al.	2011	Clinico	=												
Ilgin T. et al.	2011	Clinico	=		=										
Mohamadin M.	2010	Clinico	+												
Rajendran, S	2009	Clinico	+												=
Moran L. et al.	2009	Clinico	+					+							
Charitidou, C. et al	2008	Clinico	+	+											
Ozgurtas T. et al	2008	Clinico	+												
Heutling D. et al	2008	Clinico	+												
Usselman C. et al	2019	Clinico		+											
Kocer D. et al.	2019	Clinico		+	-										
Bayram F. et al.	2012	Clinico		+	-										
Charikleia C. et al	2011	Clinico		+											
Foltyn W. et al	2011	Clinico		=											
Ilie I. et al	2011	Clinico		+											
Diamanti K. et al	2006	Clinico		+											
Diamanti K. et al	2005	Clinico		+									+		
Diamanti K. et al	2001	Clinico		+											
Sprung V. et al	2013	Clinico			-										
Kuscu N. et al	2009	Clinico			=										
Nacul A. et al.	2007	Clinico													
Victor, V	2016	Clinico				+			+			+			
Abbasoglu S. et al.	2014	Clinico				=									
Victor V, et al	2011	Clinico				+						+			
Foltyn W. et al.	2011	Clinico				+									
Zwirnska K. et al.	2008	Clinico				+					+				
Aziz M et al.	2015	Clinico						+							
Carmassi F. et al	2005	Clinico						+							
Al-Qaissi A. et al	2019	Clinico							+						
Ojeda O. et al	2016	Clinico							=						
Dambala K. et al.	2017	Clinico									+				
Pepene, C	2012	Clinico									=				
Nasiek M. et al	2004	Clinico											+		
Lakhani K. et al	2011	Clinico												+	+
Yildiz B et al.	2010	Clinico													
Yilmaz M. et al	2005	Clinico													
Aydin G, et al.	2020	Clinico													
Abali R. et al	2015	Clinico													
Pepene C. et al	2011	Clinico													
Wenner M. et al	2011	Clinico													
Pepene C. et al	2012	Clinico													
Bicer M. et al	2017	Clinico													
Usselman C, et al	2019	Experimental			-										
Masszi G. et al	2013	Experimental			-										
Varbiro S. et al	2014	Experimental												=	
Labrujere S. et al	2013	Experimental	=											=	

Tabla 10. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de disfunción endotelial

Autores	Año	Estudio	Marcador de disfunción endotelial															
			P-selectina	Homocisteína	Trombina	OPG	ET-B	sPECAM-1	Endocan	Fibrinogeno	VEGF	MMP-9	Plasminogeno	tPA	Apelina	sVCAM-1		
Krishna et al.	2017	Clinico																
Genia F. et al.	2016	Clinico			=								+	=				
Mine Y., et al	2014	Clinico																
Chan, W. et al.	2013	Clinico																
Choi, Y. et al.	2012	Clinico																-
Bayrak T. et al.	2012	Clinico																
Moran L. et al.	2011	Clinico																
Soyman Z. et al.	2011	Clinico																
Ilgın T. et al.	2011	Clinico																
Mohamadin M.	2010	Clinico		+														
Rajendran, S	2009	Clinico																
Moran L. et al.	2009	Clinico																
Charitidou, C. et al	2008	Clinico																
Ozgurtas T. et al	2008	Clinico																
Heutling D. et al	2008	Clinico																
Usselman C. et al	2019	Clinico																
Kocer D. et al.	2019	Clinico																
Bayram F. et al.	2012	Clinico																
Charikleia C. et al	2011	Clinico																
Fořtyn W. et al	2011	Clinico																
Ilie I. et al	2011	Clinico																
Diamanti K. et al	2006	Clinico																+
Diamanti K. et al	2005	Clinico																
Diamanti K. et al	2001	Clinico																
Sprung V. et al	2013	Clinico																
Kuscu N. et al	2009	Clinico																
Nacul A. et al.	2007	Clinico											=					
Victor, V	2016	Clinico																
Abbasoglu S. et al.	2014	Clinico																
Victor V. et al	2011	Clinico																
Fořtyn W. et al.	2011	Clinico																
Zwirska K. et al.	2008	Clinico	+															
Aziz M et al.	2015	Clinico																
Carmassi F. et al	2005	Clinico																
Al-Qaissi A. et al	2019	Clinico																
Ojeda O. et al	2016	Clinico																
Dambala K. et al.	2017	Clinico											+	+				
Pepene, C	2012	Clinico																
Nasiek M. et al	2004	Clinico																
Lakhani K. et al	2011	Clinico																
Yildiz B et al.	2010	Clinico	+															
Yilmaz M. et al	2005	Clinico		+														
Ayđın G, et al.	2020	Clinico					=											
Abali R. et al	2015	Clinico					+											
Pepene C. et al	2011	Clinico					-											
Wenner M. et al	2011	Clinico						=										
Pepene C. et al	2012	Clinico							+									
Bicer M. et al	2017	Clinico													+			
Usselman C, et al	2019	Experimental																
Masszi G. et al	2013	Experimental																
Varbiro S. et al	2014	Experimental																
Labrujere S. et al	2013	Experimental																

Tabla 10. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de disfunción endotelial (continuación)

Autores	Año	Estudio	Marcadores inflamatorios																
			PCR	TNF-α	IL-6	PON-1	Adiponectina	Resistina	RTOLL	oxLDL	sLOX-1	PTX3	MPO	YKL-40	Osteocalcina subcarboxilada	Grelina	Leptina	AGE	Elastina
Aziz M. et al	2015	Clinico	+																
Chan W. et al	2013	Clinico	+																
Mohamadin A. et al	2010	Clinico	+																
Rajendran S. et al	2009	Clinico	+																
Tosi F. et al	2009	Clinico	+																
Jakubowska J. et al	2008	Clinico	=	-	=			-											
Diamanti K. et al	2006	Clinico	+																
Escobar M. et al	2003	Clinico	=	=	=														
Victor V. et al	2016	Clinico		+	+														
Choi Y. et al	2012	Clinico		+															
Victor V. et al	2011	Clinico		+	+														
Ilie I. et al	2011	Clinico		+															
Oncul M. et al	2020	Clinico					-				+	+							
Kocer D. et al	2014	Clinico					-												
Bayram F. et al	2012	Clinico					-												
Soyman Z. et al	2011	Clinico					-												
Pepene C.	2012	Clinico						=	=										
Zwirska K. et al	2008	Clinico						-		-								+	
Carmina E. et al	2006	Clinico						-	=	=									=
Ojeda O. et al	2016	Clinico								=									
Wyskida K. et al	2019	Clinico																	
Aziz M. et al	2014	Clinico																	
Pepene C.	2013	Clinico																	
Charikleia C. et al	2011	Clinico																	
Keller J. et al	2001	Experimental																	

Tabla 11. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de inflamatorios

Autores	Año	Estudio	Marcadores de estrés oxidativo				
			MDA	LOOH	SOD	MPO	Vitamina D
Kocer D. et al	2014	Clinico	+				
Bayram F. et al	2012	Clinico	+				
Rajendran S. et al	2009	Clinico	+				
Kuscu N. et al	2009	Clinico	+			+	
Yilmaz, M	2005	Clinico	+				
Oncul M. et al	2020	Clinico			+		
Ribeiro A. et al	2012	Clinico				+	
Lajtai K. et al	2021	Experimental					-

Tabla 12. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de estrés oxidativo

Autores	Año	Estudio	Marcadores de hormonas sexuales y sus receptores						
			Testosterona	Insulina	AMH	SHBG	Estrogenos	Progesterona	RA
Pepene C. et al	2012	Clinico	+	+		-			
Carmina E. et al	2006	Clinico	+						
Lajtai, K. et al	2021	Experimental	+						
Oncul, M. et al	2020	Clinico		+	+				
Bayram F. et al	2012	Clinico				-			
Ilie I et al.	2011	Clinico				-			
Hurliman A. et al	2014	Experimental					=	=	
Labruijere S. et al	2013	Experimental							+

Tabla 12. Tabla resumida de los artículos analizados que muestran el aumento (+), disminución (-) o si no hubo cambios (=) de los marcadores de hormonas sexuales y sus receptores

11.6.- Esquematización de los principales marcadores moleculares en los que se asocia el SOP y la disfunción endotelial

De acuerdo con los marcadores moleculares identificados en cada artículo se estructuró en esquema donde se integran los marcadores moléculas más importantes que van a estar alteradas en mujeres con SOP y disfunción endotelial como se muestra en la Figura 11.

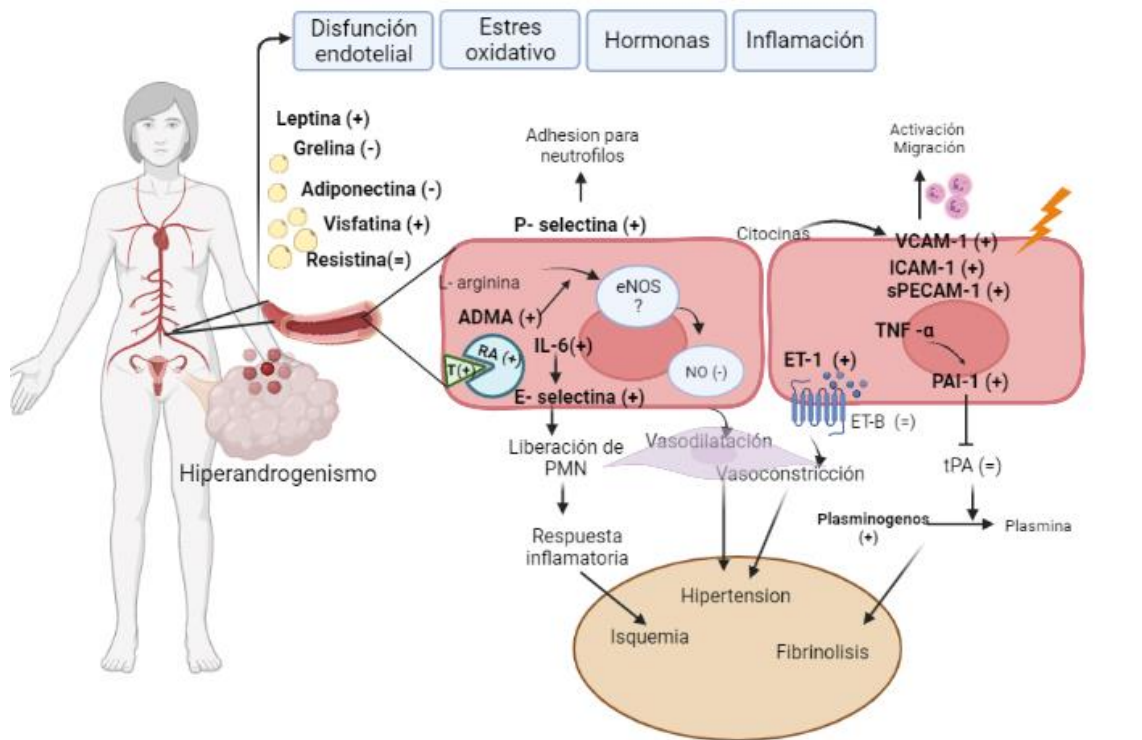


Figura 11. Esquema que integra la participación de los marcadores moleculares que se han estudiado en los artículos analizados, los marcadores con (+) se reportaron aumentados, los que tienen (-) se reportaron disminuidos y los que presentan (=) no mostraron cambios.

12.- Discusión

El presente trabajo tuvo como objetivo identificar los diferentes marcadores moleculares presentes en la asociación del SOP con la disfunción endotelial, 53 marcadores fueron analizados en un total de 64 artículos, que posteriormente fueron distribuidos en 4 grupos principales: marcadores de disfunción endotelial, marcadores inflamatorios, marcadores de estrés oxidativo y marcadores de hormonas sexuales y sus receptores, siendo mayor el número de marcadores moleculares de disfunción endotelial con un total de 25 marcadores en comparación a los que pertenecen al grupo de marcadores inflamatorios, de estrés oxidativo y de hormonas sexuales y sus receptores.

En el tejido endotelial sano se mantiene un equilibrio entre los factores de relajación derivados del endotelio (EDRF) y los factores de contracción derivados del endotelio (EDCF) las cuales son moléculas secretadas por el endotelio en respuesta a estímulos. La alteración de este equilibrio provoca disfunción endotelial (Konukoglu & Uzun, 2016), que es la fase más temprana del desarrollo de enfermedades vasculares siendo el endotelio un tejido que juega un papel muy importante en la homeostasis vascular ante la regulación de la inflamación, angiogénesis, vasoactividad y coagulación (Müller & Griesmacher, 2000). Sin embargo, hay otras moléculas que no son secretadas por endotelio pero si tienen efecto sobre él, tal es el caso de algunas hormonas secretadas por los adipocitos u otros órganos endocrinos como el ovario y glándulas adrenales, es por eso que se ha mostrado en la literatura la asociación de la disfunción endotelial con el SOP, ya que el síndrome ovario poliquístico es una afección en la cual una mujer tienen niveles elevados de hormonas androgénicas cuyo receptores se localizan en células endoteliales (Stone & Stachenfeld, 2020).

Los resultados obtenidos al realizar la búsqueda en la base de datos en PubMed fueron de 94 artículos, mientras que para WoS arrojo 229 artículos. Esta diferencia en el número de artículos recuperados podría deberse a que WoS recoge información desde 1900 y contiene unos 36 millones de registros de más de 230 disciplinas de la ciencia mientras que PubMed recolecta información a partir de 1996 a la fecha y contiene más de 34 millones de citas y resúmenes de literatura biomédica; sin embargo, la incorporación de los artículos obtenidos de estas dos plataformas nos dio un aumento en el número de artículos requeridos para el trabajo.

A partir de los artículos obtenidos de las bases de datos PubMed y WoS se construyó la base de datos 2 que contiene 50 artículos en la que se encontraron los siguientes marcadores moleculares: ON, eNOS, Visfatina, E-selectina, P-selectina, Endocan, PAI-1, MPP9, sPECAM-1, ET-1 y sus receptores, VCAM-1, sVCAM-1, VEGF, sICAM-1, ICAM-1, ADMA, prostanoïdes, tromboxano, PTX-3 IL-6, FNT- α , OPG, NF-kB, PCR, AGE, vitamina D, TLRs, MPO, GPX3, MDA, nitroprusiato de

sodio, SOD, testosterona, AMH, RA, estrógenos, HMGB1 y estradiol. Estos marcadores nos permitieron hacer una segunda búsqueda para aumentar el número de artículos e incluir todos los artículos posibles a nuestra revisión, los cuales cumplieron con los criterios de búsqueda que establecimos, lo que generó un aumento de 14 artículos nuevos, quedando un total de 64 artículos. La importancia de conocer marcadores moleculares permite su detección en la sangre, que es una forma eficaz de diagnóstico y puede caracterizar el estado del endotelio vascular en etapas tempranas del desarrollo de enfermedades cardiovasculares. (Müller & Griesmacher, 2000).

Los marcadores de disfunción endotelial identificados en los artículos analizados que predominaron en nuestra revisión sistemática son: ADMA analizados en un total de 15 artículos, ET-1 se encontró en 10 artículos, ON en 8 artículos, E-selectina e PAI-1 presente en 5 artículos, siendo estos los principales marcadores de disfunción endotelial presentes en los estudios donde se relaciona la disfunción endotelial con la presencia de SOP; sin embargo, los marcadores restantes: ICAM-1, visfatina, VCAM-1, sICAM-1, eNOS, SDMA, P-selectina, homocisteína, trombina, OPG, ET-1, sPECAM-1, endocan, fibrinógeno, VEGF, MMP-9, plasminógeno, tPA, apelina y sVCAM-1 también son candidatos para observar esta asociación, solo se necesitan más estudios que puedan reforzar la importancia y el papel que juega estos marcadores.

La ADMA es un inhibidor endógeno competitivo de la sintasa de eNOS los niveles de ADMA en plasma están relacionados con la vasodilatación dependiente del endotelio (Konukoglu & Uzun, 2016) y su aumento se asocia con la disfunción endotelial y enfermedades cardiovasculares (Cooke, 2000) es un marcador de disfunción endotelial que predominó en los artículos clínicos analizados en esta revisión, mostrando la asociación del SOP y el daño endotelial, en trece de los quince artículos que analizan ADMA muestran un aumento en su concentración con excepción del artículo de (Soyman *et al.*, 2011; Türkçüoğlu *et al.*, 2011) en los cuales reportan que la ADMA no muestra cambios, al analizar los artículos

experimentales, los autores reportan que tampoco hay cambios en la concentración de ADMA (Labruijere *et al.*, 2013).

Otro marcador de disfunción endotelial importante es la ET-1, el cual es uno de los vasoconstrictores endógenos más potentes identificados hasta el momento que se libera continuamente de las células endoteliales y contribuye al mantenimiento del tono vascular (Thorin & Webb, 2010). De los artículos revisados se encontró aumentado ET-1 en 9 de ellos y solo en un artículo se reportó que no hubo cambios en las concentraciones de ET-1 (Foltyn W. *et al.*, 2011). Hay dos tipos básicos de receptores ET-1: ETA y ETB. Ambos receptores están acoplados a una proteína G y a la formación de inositol trifosfato (IP3). En los vasos sanguíneos el receptor ETA es dominante en condiciones normales (Konukoglu & Uzun, 2016), sin embargo, al revisar los artículos donde analizaban la expresión de estos receptores se reporta que no hay cambios en su expresión (Wenner, Taylor, & Stachenfeld, 2011), mostrando así que posiblemente ET-1 no está teniendo un efecto directo en su receptor.

El ON al contrario de los marcadores anteriormente mencionados se puede observar que este se reporta disminuido tanto en humanos como en modelos animales con SOP (Bayram, Kocer, Ozsan, & Muhtaroglu, 2012; Kocer, Bayram, & Diri, 2014; Krishna *et al.*, 2017; Pollo, Carlino, & Benedetti, 2011; YAVUZ TAŞLIPINAR *et al.*, 2014). Mientras que en los artículos de Türkçüoğlu *et al.*, 2011 y Kuşçu & Var, 2009, no mostraron cambios en la concentración de ON en pacientes con SOP. El óxido nítrico derivado del endotelio es el vasodilatador más potente conocido que activa la guanilato ciclasa soluble, la enzima soluble de guanilato ciclasa (sGS) que convierte el GTP en GMP cíclico (cGMP) y activa la proteína quinasa G y provoca disminuciones en las concentraciones de calcio citosólico generando la vasodilatación en el músculo liso (Cyr, Huckaby, Shiva, & Zuckerbraun, 2020), pero el ON también puede inhibir la liberación de la inflamación, la proliferación de células vasculares, la adhesión plaquetaria y el factor tisular de tromboplastina (Konukoglu & Uzun, 2016). Mostrando que su papel es muy

importante no solo en los procesos vasoactivos sino también en procesos de regulación celular.

Las células endoteliales responden a un proceso de inflamación ya que son participantes activos y reguladores de los procesos inflamatorios produciendo proteínas interactivas, como la selectina P y tiene la capacidad de suprimir la transcripción de otras moléculas de adhesión, como la selectina E, la molécula de VCAM1 y, en gran medida, la molécula de ICAM1 en estado de reposo (Poerber & Sessa, 2007) moléculas que van a participar en un proceso inflamatorio. Existen otras moléculas que sirven como marcadores sistémicos de inflamación y daño tisular, tal es el caso de la PCR, cuya concentración se asocia con el desarrollo de futuros eventos aterotrombóticos en pacientes con enfermedad cardiovascular (Clapp *et al.*, 2005).

Los principales marcadores inflamatorios encontrados al analizar los artículos fueron: PCR reportados en 8 artículos, TNF- α en 6 artículos, IL-6, paraoxonasa 1 (PON-1) y adiponectina en 4 artículos en el caso de resistina y los TLRs se analizaron en dos artículos mientras que el resto de los marcadores: oxLDL, Slox-1 (Oncul *et al.*, 2020), PTX3 (Wyskida *et al.*, 2019), MPO (Victor *et al.*, 2016), YKL-40 (Aziz, Wissing, Naver, Faber, & Skouby, 2014), Osteocalcina subcarboxilada (Pepene, 2013), grelina (Zwirska-Korczala *et al.*, 2008), leptina (Carmina *et al.*, 2006) y AGE (Christakou *et al.*, 2011) solo se analizaron en un artículo.

La PCR está presente en la mayoría de las lesiones ateroscleróticas y a través de su unión a lípidos y lipoproteínas y su capacidad para activar la vía clásica del complemento, tiene el potencial de contribuir a la aterogénesis mostrándose como un marcador importante para el proceso de inflamación en el endotelio (Clapp *et al.*, 2005). En la revisión realizada, se encuentra aumentada en 6 de los 8 artículos analizados, mientras que en los 2 artículos restantes no mostraron cambios en las concentraciones de PCR (Escobar-Morreale, 2018; Jakubowska *et al.*, 2008).

Mientras que para el marcador TNF α se reporta mayormente aumentado, sin embargo, un artículo muestra su concentración disminuida y otra muestra que no hay cambios en la concentración. Este marcador es una citoquina proinflamatoria,

principalmente derivada de fagocitos mononucleares, cuyos objetivos principales son las CE. Sus efectos incluyen cambios en la síntesis de proteínas en la forma y la motilidad de las células que pueden contribuir a la fuga vascular en los sitios de inflamación (Madge & Pober, 2001).

Se ha mostrado que la hipertensión y la aterosclerosis se originan a partir del estrés oxidativo endotelial generados por una serie de factores que puede ser el consumo de alimentos ricos en grasas que conducen a la producción de cantidades considerables de ácidos grasos libres y contribuir al daño y la apoptosis de las células endoteliales, así como de factores ambientales que generan la producción de radicales libres (Liang *et al.*, 2017).

El MDA es el único marcador de estrés oxidativo que predomina en los artículos analizados y este se reportó aumentado en un total de 5 artículos, Esto puede deberse a que el MDA es el principal y más estudiado marcador molecular generado por la peroxidación de ácidos grasos poliinsaturados a partir de la oxidación de lípidos (Całyniuk *et al.*, 2016). Esta molécula es altamente tóxica y se considera más que un simple marcador de peroxidación lipídica (Del Rio, Stewart, & Pellegrini, 2005), mientras que los marcadores: hidropéroxido lipídico (LOOH) (Oncul *et al.*, 2020), superóxido dismutasa (SOD) (Kuşçu & Var, 2009), mieloperoxidasa (MPO) (Ribeiro *et al.*, 2012), solo se encontraron en un artículo y todos se reportaron aumentados.

Las hormonas sexuales en mujeres ejercen una amplia variedad de efectos sobre el endotelio vascular. En modelos animales y humanos, el estrógeno endógeno tiene efectos beneficiosos sobre las células endoteliales (Mathews *et al.*, 2019), se ha mostrado que regula la producción de la eNOS (Hayashi *et al.*, 1995), protege contra la oxidación de lípidos (Keaney *et al.*, 1994) y aumenta la vasorreactividad de las células endoteliales a través de la vasodilatación del músculo liso (Bell, Rensberger, Koritnik, & Koshy, 1995) ; sin embargo, la alteración en la producción de estas hormonas puede generar daños al endotelio.

La globulina transportadora de hormonas sexuales humanas (SHBG) es una glicoproteína producida por el hígado que se une a los esteroides sexuales

(testosterona, dihidrotestosterona y estradiol) con alta afinidad y especificidad (Qu & Donnelly, 2020). La SHBG se analizó en 3 artículos, en los cuales se encontró disminuido en todos los artículos, esto muestra una posible alteración en el transporte de las hormonas anteriormente mencionadas ya que SHBG controla las cantidades de estas hormonas que se envían a los tejidos del cuerpo. Mientras que testosterona se analizó en dos estudios clínicos y uno experimental, en los cuales se mostró aumentada la concentración, mientras que la hormona antimülleriana (AMH) se reportó aumentada (Oncul *et al.*, 2020), estrógenos, progesterona no reportaron cambios (Hurliman *et al.*, 2015) y receptores de andrógenos (RA) se reportaron aumentados (Labruijere *et al.*, 2013), estos fueron analizados en un solo artículo.

Hasta el momento nuestro trabajo de revisión es el primero que muestra la importancia de la detección de marcadores moleculares en endotelio, ya que estos marcadores al mostrarse alterados pueden ser un indicativo de daño en el endotelial, sin embargo, no se podría proponer las vías de señalización que se encuentran alteradas ya que los artículos analizados no mostraban características homogéneas como es: la metodología, la obtención de los datos, la población de estudio, ya que cada artículo mostraba objetivos diferentes, a pesar de eso se puede proponer un marcador molecular para casos clínicos de mujeres con SOP ya que estos son posibles indicadores tempranos de enfermedades cardiovasculares.

13.- Conclusión

1. De acuerdo con los resultados obtenidos podemos concluir que los principales marcadores moleculares presentes en el síndrome de ovario poliquístico y la disfunción endotelial son: AMDA, ET-1, NO, E-selectina, y PAI-1.
2. Los principales marcadores inflamatorios analizados en los artículos revisados fueron: PCR, TNF α , IL-6, PON-1 y adiponectina.

3. De los marcadores de estrés oxidativo que se analizan en los estudios solo predomina malondialdehído.
4. Los marcadores relevantes de hormonas sexuales y sus receptores presente en modelos biológicos con SOP y disfunción endotelial son: SHBG, testosterona y la AMH
5. De acuerdo con esta revisión podemos observar que hay poca información de modelos animales que muestren la importancia de los marcadores moleculares que participan en la asociación del SOP y la disfunción endotelial por lo que se puede ser un amplio campo de estudio de estos marcadores en modelos animales con SOP.

14.- Perspectivas

Nuestro trabajo muestra una clara asociación de la presencia de SOP y disfunción endotelial que se determina de manera clínica por la alteración de marcadores moleculares; sin embargo, hay una escasez de bibliografía que pueda demostrar cuales son los mecanismos moleculares que se encuentran afectados en modelos biológicos con estas alteraciones por lo que es importante:

1. Realizar protocolos experimentales para la detección de los principales marcadores moleculares en modelos animales con SOP.
2. Analizar el papel de Ca^{2+} en las células endoteliales, ya que este juega un papel importante en la regulación de diversos procesos, como es la inflamación, la vasoactividad, así como la regulación de estrés oxidativo y puede definirse como marcador molecular.
5. Colaborar con investigadores que puedan realizar estudios clínicos longitudinales que muestren con mayor claridad la presencia del SOP y el desarrollo de la

disfunción endotelial con la evaluación de los principales marcadores descritos en este trabajo.

6.- Proponer en la práctica clínica como principales marcadores moleculares la AMDA, ET-1, NO, E-selectina, PAI-1 para la valoración clínica de SOP y la disfunción endotelial.

15.- Anexos

Anexo 1. Base de datos 1 (link web) https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/EbqAyQ6HMEFNqAa1Rr2FNUAB2tT9UngZfzS0q1zTH3IBsQ?e=IIZqGe

Anexo 2. Base de datos 2 (link web) https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/EfI4C3fI2VDpZnOUN3GfA8BkFg7SDf60vMQgX0OMo2j2g?e=kIGyL2).

Anexo 3. Base de datos 3 (link web Wos) https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/EZQWSy4TcEpGv6EWW9J2vFoBp0BqETa1Zgs9Qyg1ccwYRQ?e=N7cN8g) (link web PubMed) https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/EdnhGU5xORPIXJPIVoh38EBCQT43mFBJZxWuQ4slziNow?e=2jgiwU

Anexo 4. Base de datos 4 (link web) https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/ERxm5cqTm5NDjkm3Nf3ql2gBEuOeYYdoFmiJ1I3F1H2HxA?e=tPtgCq

Anexo 5. Base de datos 5 (link web) https://correobuap-my.sharepoint.com/:x:/g/personal/margarita_calitl_alumno_buap_mx/Ec-rB6C5oqpLnR406fKg2ZcB6KGHUjDhQ9yDXAOpJmMHQ?e=HaW8OM

Anexo 5. Actividades académicas complementarias realizadas

- Asistencia al curso “Bioética e Investigación en la Educación Superior”, impartido por la Academia de investigación en biología de la reproducción A.C. el 25 de febrero de 2021. Modalidad en línea.
- Asistencia a la 46 Reunión Anual de la Academia de investigación en biología de la reproducción A.C: Del 24 al 26 de mayo de 2021, modalidad en línea.
- Asistencia al curso en línea: “Mecanismos del daño causado por reprotóxicos”, impartido por la Academia de investigación en biología de la reproducción A.C. el 27 de mayo de 2021.
- Asistencia al curso “Tópicos selectos sobre la contribución del sistema inmune a las funciones reproductivas “con una duración de 8 horas, del 12 a 13 de noviembre de 2021
- Asistencia al curso “Hormonas y neurotransmisores en la conducta, mecanismos celulares y moleculares que subyacen a sus acciones” del 24 a 25 de noviembre de 2021

16. Bibliografía

- Abbott, D. H., Dumesic, D. A., & Levine, J. E. (2019). Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome – implications for pathophysiology and therapy. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 14(2), 131–143. <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1576522>
- Álvarez, E., Cairrão, E., Morgado, M., Morais, C., & Verde, I. (2010). Testosterone and Cholesterol Vasodilation of Rat Aorta Involves L-Type Calcium Channel Inhibition. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2010, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2010/534184>
- Astapova, O., Minor, B. M. N., & Hammes, S. R. (2019). Physiological and Pathological Androgen Actions in the Ovary. *Endocrinology*, 160(5), 1166–1174. <https://doi.org/10.1210/en.2019-00101>
- Aziz, M., Wissing, M. L. M., Naver, K. V., Faber, J., & Skouby, S. O. (2014). Polycystic ovary syndrome and low-grade inflammation with special reference to YKL-40. *Gynecological Endocrinology*, 30(4), 311–315. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.879854>
- Bacakova, L., Travnickova, M., Filova, E., Matějka, R., Stepanovska, J., Musilkova, J., ... Molitor, M. (2018). The Role of Vascular Smooth Muscle Cells in the Physiology and Pathophysiology of Blood Vessels. In *Muscle Cell and Tissue - Current Status of Research Field: Vol. i* (p. 13). <https://doi.org/10.5772/intechopen.77115>
- Barontini, M., García-Rudaz, M. C., & Veldhuis, J. D. (2001). Mechanisms of Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Disruption in Polycystic Ovarian Syndrome. *Archives of Medical Research*, 32(6), 544–552. [https://doi.org/10.1016/S0188-4409\(01\)00325-3](https://doi.org/10.1016/S0188-4409(01)00325-3)
- Bayram, F., Kocer, D., Ozsan, M., & Muhtaroglu, S. (2012). Evaluation of endothelial dysfunction, lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: relationship of paraoxonase 1 activity, malondialdehyde levels, low-density

- lipoprotein subfractions, and endothelial dysfunction. *Gynecological Endocrinology*, 28(7), 497–501. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.569607>
- Bell, D. R., Rensberger, H. J., Koritnik, D. R., & Koshy, A. (1995). Estrogen pretreatment directly potentiates endothelium-dependent vasorelaxation of porcine coronary arteries. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 268(1), H377–H383. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1995.268.1.H377>
- Całyniuk, B., Grochowska-Niedworok, E., Walkiewicz, K., Kawecka, S., Popiołek, E., & Fatyga, E. (2016). Malondialdehyde (MDA) – product of lipid peroxidation as marker of homeostasis disorders and aging. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*, 70, 224–228. <https://doi.org/10.18794/aams/65697>
- Carmina, E., Orio, F., Palomba, S., Longo, R. A., Cascella, T., Colao, A., ... Lobo, R. A. (2006). Endothelial Dysfunction in PCOS: Role of Obesity and Adipose Hormones. *The American Journal of Medicine*, 119(4), 356.e1-356.e6. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.10.059>
- Carmona-Ruiz, I. O., Saucedo-de la Llata, E., Moraga-Sánchez, M. R., & Romeu-Sarró, A. (2015). [Polycystic ovary syndrome: is there a rise in the prevalence?]. *Ginecología y Obstetricia de Mexico*, 83(12), 750–759. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27290799>
- Catteau-Jonard, S., & Dewailly, D. (2012). Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: The role of hyperandrogenism. *Polycystic Ovary Syndrome: Novel Insights into Causes and Therapy*, 40, 22–27. <https://doi.org/10.1159/000341679>
- Chistiakov, D. A., Myasoedova, V. A., Melnichenko, A. A., Grechko, A. V., & Orekhov, A. N. (2018). Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vascular Health and Risk Management*, 14, 283–290. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S173259>
- Christakou, C., Economou, F., Livadas, S., Piperi, C., Adamopoulos, C., Marinakis, E., & Diamanti-Kandarakis, E. (2011). Strong and positive association of

- Endothelin-1 with AGEs in PCOS: A causal relationship or a bystander? *HORMONES*, 10(4), 292–297. <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1320>
- Christian, R. C., Dumesic, D. A., Behrenbeck, T., Oberg, A. L., Sheedy, P. F., & Fitzpatrick, L. A. (2003). Prevalence and Predictors of Coronary Artery Calcification in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 88(6), 2562–2568. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030334>
- Clapp, B. R., Hirschfield, G. M., Storry, C., Gallimore, J. R., Stidwill, R. P., Singer, M., ... Hingorani, A. D. (2005). Inflammation and Endothelial Function. *Circulation*, 111(12), 1530–1536. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000159336.31613.31>
- Cooke, J. P. (2000). Does ADMA Cause Endothelial Dysfunction? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20(9), 2032–2037. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.20.9.2032>
- Cyr, A. R., Huckaby, L. V., Shiva, S. S., & Zuckerbraun, B. S. (2020). Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Critical Care Clinics*, 36(2), 307–321. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.009>
- Dambala, K., Paschou, S. A., Michopoulos, A., Siasos, G., Goulis, D. G., Vavilis, D., & Tarlatzis, B. C. (2019). Biomarkers of Endothelial Dysfunction in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Angiology*. <https://doi.org/10.1177/0003319719840091>
- Deanfield, J. E., Halcox, J. P., & Rabelink, T. J. (2007). Endothelial Function and Dysfunction. *Circulation*, 115(10), 1285–1295. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.652859>
- Del Rio, D., Stewart, A. J., & Pellegrini, N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 15(4), 316–328. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2005.05.003>

- Diamanti-Kandarakis, E., Spina, G., Kouli, C., & Migdalis, I. (2001). Increased Endothelin-1 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome and the Beneficial Effect of Metformin Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 86(10), 4666–4673. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.10.7904>
- Escobar-Morreale, H. F. (2018). Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, 14(5), 270–284. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>
- Foltyn, W., Strzelczyk, J., Marek, B., Kajdaniuk, D., Siemińska, L., Zemczak, A., ... & Kos-Kudła, B. (2011). Selected markers of endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome. *Endokrynologia Polska*, 62(3), 243-248.
- Garcia, M., Mulvagh, S. L., Bairey Merz, C. N., Buring, J. E., & Manson, J. E. (2016). Cardiovascular Disease in Women. *Circulation Research*, 118(8), 1273–1293. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.307547>
- Giallauria, F., Orio, F., Palomba, S., Lombardi, G., Colao, A., & Vigorito, C. (2008). Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Cardiovascular Medicine*, 9(10), 987–992. <https://doi.org/10.2459/JCM.0b013e32830b58d4>
- Goodarzi, M. O., Dumesic, D. A., Chazenbalk, G., & Azziz, R. (2011). Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nature Reviews Endocrinology*, 7(4), 219–231. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.217>
- Gray, L., Lee, I.-M., Sesso, H. D., & Batty, G. D. (2011). Blood Pressure in Early Adulthood, Hypertension in Middle Age, and Future Cardiovascular Disease Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(23), 2396–2403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.045>
- Hayashi, T., Yamada, K., Esaki, T., Kuzuya, M., Satake, S., Ishikawa, T., ... Iguchi, A. (1995). Estrogen Increases Endothelial Nitric Oxide by a Receptor Mediated System. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 214(3), 847–855. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.2364>

- Hodgson, T. K., & Braunstein, G. D. (2007). Physiological Effects of Androgens in Women. *Androgen Excess Disorders in Women*, 49–62. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-179-6_4
- Holte, J., Gennarelli, G., Berne, C., Bergh, T., & Lithell, H. (1996). Elevated ambulatory day-time blood pressure in women with polycystic ovary syndrome: a sign of a pre-hypertensive state? *Human Reproduction*, 11(1), 23–28. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.humrep.a019028>
- Hurliman, A., Brown, J. K., Maille, N., Mandala, M., Casson, P., & Osol, G. (2015). Hyperandrogenism and insulin resistance, not changes in body weight, mediate the development of endothelial dysfunction in a female rat model of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Endocrinology*, 156(11), 4071–4080. <https://doi.org/10.1210/en.2015-1159>
- Ibáñez, L., Oberfield, S. E., Witchel, S., Auchus, R. J., Chang, R. J., Codner, E., ... Lee, P. A. (2017). An International Consortium Update: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescence. *Hormone Research in Paediatrics*, 88(6), 371–395. <https://doi.org/10.1159/000479371>
- Jakubowska, J., Bohdanowicz-Pawlak, A., Milewicz, A., Szymczak, J., Bednarek-Tupikowska, G., & Demissie, M. (2008). Plasma cytokines in obese women with polycystic ovary syndrome, before and after metformin treatment. *Gynecological Endocrinology*, 24(7), 378–384. <https://doi.org/10.1080/09513590802128968>
- Jayasena, C. N., & Franks, S. (2014). The management of patients with polycystic ovary syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 10(10), 624–636. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.102>
- Keaney, J. F., Shwaery, G. T., Xu, A., Nicolosi, R. J., Loscalzo, J., Foxall, T. L., & Vita, J. A. (1994). 17 beta-estradiol preserves endothelial vasodilator function and limits low-density lipoprotein oxidation in hypercholesterolemic swine. *Circulation*, 89(5), 2251–2259. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.5.2251>

- Kellogg, D. L., Liu, Y., & Pégola, P. E. (2001). Selected Contribution: Gender differences in the endothelin-B receptor contribution to basal cutaneous vascular tone in humans. *Journal of Applied Physiology*, *91*(5), 2407–2411. <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.5.2407>
- Kocer, D., Bayram, F., & Diri, H. (2014). The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, *30*(5), 367–371. <https://doi.org/10.3109/09513590.2014.887063>
- Konukoglu, D., & Uzun, H. (2016). Endothelial Dysfunction and Hypertension. In *Panminerva Medica* (Vol. 54, pp. 511–540). https://doi.org/10.1007/5584_2016_90
- Kravariti, M., Naka, K. K., Kalantaridou, S. N., Kazakos, N., Katsouras, C. S., Makrigiannakis, A., ... Michalis, L. K. (2005). Predictors of Endothelial Dysfunction in Young Women with Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(9), 5088–5095. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-0151>
- Krishna, M. B., Joseph, A., Thomas, P. L., Dsilva, B., Pillai, S. M., & Laloraya, M. (2017). Impaired Arginine Metabolism Coupled to a Defective Redox Conduit Contributes to Low Plasma Nitric Oxide in Polycystic Ovary Syndrome. *Cellular Physiology and Biochemistry*, *43*(5), 1880–1892. <https://doi.org/10.1159/000484107>
- Kumar, A., Sahoo, P. R., Arora, P., & Kumar, S. (2019). A light controlled, sensitive, selective and portable spiropyran based receptor for mercury ions in aqueous solution. *Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry*, *384*, 112061. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2019.112061>
- Kuşçu, N. K., & Var, A. (2009). Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *88*(5), 612–617. <https://doi.org/10.1080/00016340902859315>

- Labruijere, S., van Houten, E. L. A. F., de Vries, R., Musterd-Bagghoe, U. M., Garrelds, I. M., Kramer, P., ... MaassenVanDenBrink, A. (2013). Analysis of the vascular responses in a murine model of polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinology*, 218(2), 205–213. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0094>
- Leslie, S. J., Rahman, M. Q., Denvir, M. A., Newby, D. E., & Webb, D. J. (2004). Endothelins and their inhibition in the human skin microcirculation: ET[1-31], a new vasoconstrictor peptide. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 57(6), 720–725. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02074.x>
- Liang, Y., Li, J., Lin, Q., Huang, P., Zhang, L., Wu, W., & Ma, Y. (2017). Research Progress on Signaling Pathway-Associated Oxidative Stress in Endothelial Cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/7156941>
- Madge, L. A., & Pober, J. S. (2001). TNF Signaling in Vascular Endothelial Cells. *Experimental and Molecular Pathology*, 70(3), 317–325. <https://doi.org/10.1006/exmp.2001.2368>
- Mathews, L., Subramanya, V., Zhao, D., Ouyang, P., Vaidya, D., Guallar, E., ... Michos, E. D. (2019). Endogenous Sex Hormones and Endothelial Function in Postmenopausal Women and Men: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Journal of Women's Health*, 28(7), 900–909. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7441>
- Mirabolghasemi, G., & Kamyab, Z. (2017). Changes of the uterine tissue in rats with polycystic ovary syndrome induced by estradiol valerate. *International Journal of Fertility and Sterility*, 11(1), 47–54. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4794>
- Mitchell, J. A., Ali, F., Bailey, L., Moreno, L., & Harrington, L. S. (2008). Role of nitric oxide and prostacyclin as vasoactive hormones released by the endothelium. *Experimental Physiology*, 93(1), 141–147. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2007.038588>
- Moran, C., Tena, G., Moran, S., Ruiz, P., Reyna, R., & Duque, X. (2010). Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome and Related Disorders in Mexican Women.

- Gynecologic and Obstetric Investigation*, 69(4), 274–280.
<https://doi.org/10.1159/000277640>
- Müller, M. M., & Griesmacher, A. (2000). Markers of Endothelial Dysfunction. *Cclm*, 38(2), 77–85. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.013>
- Ng, H. Y., Lee, K.-X. A., Kuo, C.-N., & Shen, Y.-F. (2018). Bioprinting of artificial blood vessels. *International Journal of Bioprinting*, 4(2), 1–16. <https://doi.org/10.18063/ijb.v4i2.140>
- Oncul, M., Albayrak, M., Sozer, V., Karakus, B., Gelisgen, R., Karatas, S., ... Uzun, H. (2020). Polycystic ovary syndrome and endothelial dysfunction: A potential role for soluble lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1. *Reproductive Biology*, 20(3), 396–401. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2020.04.006>
- Pepene, C. E. (2013). Serum under-carboxylated osteocalcin levels in women with polycystic ovary syndrome: weight-dependent relationships with endocrine and metabolic traits. *Journal of Ovarian Research*, 6(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-6-4>
- Pober, J. S., & Sessa, W. C. (2007). Evolving functions of endothelial cells in inflammation. *Nature Reviews Immunology*, 7(10), 803–815. <https://doi.org/10.1038/nri2171>
- Pollo, A., Carlino, E., & Benedetti, F. (2011). Placebo mechanisms across different conditions: From the clinical setting to physical performance. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 366(1572), 1790–1798. <https://doi.org/10.1098/rstb.2010.0381>
- Qu, X., & Donnelly, R. (2020). Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) as an Early Biomarker and Therapeutic Target in Polycystic Ovary Syndrome. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 8191. <https://doi.org/10.3390/ijms21218191>
- Rajendran, P., Rengarajan, T., Thangavel, J., Nishigaki, Y., Sakthisekaran, D., Sethi,

- G., & Nishigaki, I. (2013). The Vascular Endothelium and Human Diseases. *International Journal of Biological Sciences*, 9(10), 1057–1069. <https://doi.org/10.7150/ijbs.7502>
- Ribeiro, A. L., Scapinelli, A., Tamanaha, S., de Oliveira, R. M., Kowastch, I., Junior, W. M., ... Aldrighi, J. M. (2012). Myeloperoxidases and polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 28(1), 3–6. <https://doi.org/10.3109/09513590.2011.579656>
- Robles, J. R. N. (2018). *Enfermedades No Transmisibles Situación y Propuestas de Acción: Una Perspectiva desde la Experiencia de México*.
- Rubio-Gayosso, I., Garcia-Ramirez, O., Gutierrez-Serdan, R., Guevara-Balcazar, G., Muñoz-García, O., Morato-Cartajena, T., ... Ceballos-Reyes, G. (2002). Testosterone inhibits bradykinin-induced intracellular calcium kinetics in rat aortic endothelial cells in culture. *Steroids*, 67(5), 393–397. [https://doi.org/10.1016/S0039-128X\(01\)00192-1](https://doi.org/10.1016/S0039-128X(01)00192-1)
- Sandoo, A., Veldhuijzen van Zanten, J. J. C. ., Metsios, G. S., Carroll, D., & Kitas, G. D. (2015). The Endothelium and Its Role in Regulating Vascular Tone. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 4(1), 302–312. <https://doi.org/10.2174/1874192401004010302>
- Scicchitano, P., Dentamaro, I., Carbonara, R., Bulzis, G., Dachille, A., Caputo, P., ... Ciccone, M. (2012). Cardiovascular Risk in Women With PCOS. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*, 10(4), 611–618. <https://doi.org/10.5812/ijem.4020>
- Shimokawa, H., Sunamura, S., & Satoh, K. (2016). RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System. *Circulation Research*, 118(2), 352–366. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306532>
- Soyman, Z., Noyan, V., Tulmac, M., Yucel, A., Sagsoz, N., Bayrak, T., ... Cakir, E. (2011). Serum paraoxonase 1 activity, asymmetric dimethylarginine levels, and brachial artery flow-mediated dilatation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 95(3), 1067–1072.

<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.12.011>

Stone, T., & Stachenfeld, N. S. (2020). Pathophysiological effects of androgens on the female vascular system. *Biology of Sex Differences*, 11(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00323-6>

Teresa Sir, P., Jessica Preisler, R., & Amiram Magendzo, N. (2013). Síndrome de ovario poliquístico. diagnóstico y manejo. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 24(5), 818–826. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70229-3](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70229-3)

Thorin, E., & Webb, D. J. (2010). Endothelium-derived endothelin-1. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 459(6), 951–958. <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0763-y>

Tsilchorozidou, T., Overton, C., & Conway, G. S. (2004). The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60(1), 1–17. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01842.x>

Türkçüoğlu, I., Engin-Üstün, Y., Turan, F., Kali, Z., Bay Karabulut, A., Meydanli, M., & Kafkasli, A. (2011). Evaluation of asymmetric dimethylarginine, nitric oxide levels and associated independent variables in obese and lean patients with polycystic ovarian syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 27(9), 609–614. <https://doi.org/10.3109/09513590.2010.507291>

Usselman, C. W., Yarovsky, T. O., Steele, F. E., Leone, C. A., Taylor, H. S., Bender, J. R., & Stachenfeld, N. S. (2019). Androgens drive microvascular endothelial dysfunction in women with polycystic ovary syndrome: role of the endothelin B receptor. *The Journal of Physiology*, 597(11), 2853–2865. <https://doi.org/10.1113/JP277756>

Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Tang, E. H. C., & Feletou, M. (2009). Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta Physiologica*, 196(2), 193–222. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.2009.01964.x>

Ventura-Arizmendi, E., & Hernández-Valencia, M. (2019). La esteroidogénesis en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Gaceta de México*, 155(2), 184–190.

<https://doi.org/10.24875/GMM.18003955>

Victor, V. M., Rovira-Llopis, S., Bañuls, C., Diaz-Morales, N., Martinez de Marañon, A., Rios-Navarro, C., ... Hernández-Mijares, A. (2016). Insulin Resistance in PCOS Patients Enhances Oxidative Stress and Leukocyte Adhesion: Role of Myeloperoxidase. *PLOS ONE*, 11(3), e0151960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151960>

Wenner, M. M., Taylor, H. S., & Stachenfeld, N. S. (2011). Endothelin B receptor contribution to peripheral microvascular function in women with polycystic ovary syndrome. *The Journal of Physiology*, 589(19), 4671–4679. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.216218>

Wolf, W., Wattick, R., Kinkade, O., & Olfert, M. (2018). Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race/Ethnicity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11), 2589. <https://doi.org/10.3390/ijerph15112589>

Wyskida, K., Franik, G., Pohl, N., Markuszewski, L., Owczarek, A., Madej, P., ... Olszanecka-Glinianowicz, M. (2019). Pentraxin 3 as a marker of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 79(6), 419–423. <https://doi.org/10.1080/00365513.2019.1637535>

Yau, J. W., Teoh, H., & Verma, S. (2015). Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovascular Disorders*, 15(1), 130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>

YAVUZ TAŞLIPINAR, M., KILIÇ, N., BAYRAKTAR, N., GÜLER, İ., GÜLCAN KURT, Y., GÖKTAŞ, T., ... TAŞLIPINAR, A. (2014). Endothelial dysfunction and insulin resistance in young women with polycystic ovarian syndrome. *TURKISH JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES*, 44(5), 787–791. <https://doi.org/10.3906/sag-1401-4>

Yildiz, O. (2007). Vascular smooth muscle and endothelial functions in aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1100, 353–360.

<https://doi.org/10.1196/annals.1395.038>

- Yu, J., Akishita, M., Eto, M., Ogawa, S., Son, B.-K., Kato, S., ... Okabe, T. (2010). Androgen Receptor-Dependent Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase in Vascular Endothelial Cells: Role of Phosphatidylinositol 3-Kinase/Akt Pathway. *Endocrinology*, *151*(4), 1822–1828. <https://doi.org/10.1210/en.2009-1048>
- Zwirska-Korczala, K., Sadowski, K., Konturek, S. J., Kuka, D., Kukla, M., Brzozowski, T., ... Fryczowski, M. (2008). Postprandial response of ghrelin and PYY and indices of low-grade chronic inflammation in lean young women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society*, *59 Suppl 2*(SUPPL.2), 161–178. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18812636>