

# Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета тип 2 у женщин перименопаузального возраста с синдромом поликистозных яичников в анамнезе

**П.В. Попова, Е.В. Баранова, Е.Н. Гринева**

ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика А.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Попова П.В. — аспирант кафедры факультетской терапии СПб ГМУ им. И.П. Павлова, врач-эндокринолог; Баранова Е.В. — врач-интерн кафедры факультетской терапии СПб ГМУ им. И.П. Павлова; Гринева Е.Н. — д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии СПб ГМУ им. И.П. Павлова.

**Контактная информация:** 197022 Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербургский Государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. Факс: 234-96-78; e-mail: pvpopova@yandex.ru (Полина Викторовна Попова).

## Резюме

Целью работы явилось изучение распространенности сахарного диабета тип 2, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин перименопаузального возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в анамнезе. С помощью архивных данных было найдено 38 женщин в возрасте от 45 до 59 лет, наблюдавшихся в разных стационарах города по поводу СПКЯ в период с 1972 по 1989 г. Группу контроля составили 308 сопоставимых по возрасту женщин, проходивших профилактический осмотр. Исследуемая группа больных СПКЯ и группа сравнения не отличались по индексу массы тела, объему талии и пропорции женщин с ожирением. В группе СПКЯ средний уровень гликемии натощак был достоверно выше, чем в группе контроля, чаще наблюдалась нарушенная гликемия натощак. При сравнении уровня общего холестерина и показателей липидного спектра достоверной разницы между группами выявлено не было. Частота сахарного диабета тип 2 и артериальной гипертензии оказалась достоверно выше в группе больных СПКЯ. По частоте встречаемости ИБС различий не оказалось.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет тип 2, синдром поликистозных яичников.

## Prevalence of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome

**P.V. Popova, E.V. Baranova, E.N. Grineva**

St Petersburg Pavlov state medical university, St Petersburg, Russia

**Corresponding author:** 197022 Russia, St Petersburg, 6/8 Tolstoy st., Faculty therapy department, St Petersburg Pavlov state medical university. Fax: 234-96-78; e-mail: pvpopova@yandex.ru (Popova Polina, graduate student, endocrinologist).

## Abstract

The aim of our study was to evaluate the prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM), arterial hypertension and coronary artery disease (CAD) in perimenopausal women with a history of polycystic ovary syndrome (PCOS) treatment. A group of 38 women aged 45–59 years, who had been treated for typical symptoms of PCOS in different hospitals of St Petersburg in 1972–1989 years, were included in the study. An age-matched sample of women without PCOS (N = 308) was selected. There was no difference in waist circumference, body mass index and in the proportions of women with obesity between these two groups. The mean fasting glucose was significantly higher and the impaired fasting glucose was found more often in PCOS women, than in controls. The mean concentrations of lipids showed no difference in the groups. Patients with PCOS had significantly higher prevalence of type 2 DM and arterial hypertension. There was no difference in the prevalence of CAD.

**Key words:** arterial hypertension, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome.

*Статья поступила в редакцию: 16.03.09. и принята к печати: 01.04.09.*

## Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является распространенным эндокринным заболеванием у женщин, частой причиной ановуляторного бесплодия, олигоменореи и гирсутизма. По разным данным он встречается у 5–10 % женщин репродуктивного возраста. В целом ряде исследований показано, что для этих женщин характерно более частое наличие инсулинорезистентности, чем в популяции, независимо от индекса массы тела [2–3]. Не менее 40 % женщин с СПКЯ имеют ожирение и они являются более инсулинорезистентными, чем женщины аналогичного веса с нормальной функцией яичников [4–5]. Гиперинсулинемия, развивающаяся в результате инсулинорезистентности, приводит к одному из основных признаков СПКЯ — гиперандрогемии. Последняя возникает в результате стимуляции инсулином продукции андрогенов в яичниках и снижения синтеза белка, связывающего половые гормоны [2, 6–7]. С инсулинорезистентностью также связывают увеличенную частоту развития нарушения толерантности к глюкозе, сахарного диабета тип 2 [8–9], повышение уровня многих факторов риска сердечно-сосудистой патологии: более атерогенный липидный профиль с повышением уровня триглицеридов, LDL-холестерина и снижением HDL-холестерина [10–12], изменения гемостаза, предрасполагающие к повышению тромбообразования [13–15], повышение маркеров хронического воспаления [16–19]. Также получены клинические данные, подтверждающие повышенный риск развития атеросклероза у женщин с СПКЯ. Talbot E.O. et al. (2004) была продемонстрирована более высокая частота кальцификации коронарных артерий и аорты у женщин с СПКЯ.

С учетом уровня независимых факторов риска инфаркта миокарда в группе женщин с СПКЯ была построена математическая модель, согласно которой относительный риск развития инфаркта миокарда у женщин с СПКЯ оказался в 7,4 раза выше, чем в аналогичной по возрасту группе [21].

Между тем данных, подтверждающих повышенную частоту развития конкретных сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с СПКЯ, существует гораздо меньше. Если повышенная встречаемость нарушений углеводного обмена подтверждается в большинстве опубликованных исследований, то данные относительно ишемической болезни сердца (ИБС) весьма противоречивы [8–9, 22–23]. Так, по данным одних авторов у женщин, ранее леченных по поводу СПКЯ, выявлена повышенная встречаемость сахарного диабета тип 2 и артериальной гипертензии [8]. Другие авторы при обследовании женщин перименопаузального возраста, ранее перенесших резекцию яичников по поводу СПКЯ, также констатировали повышенную встречаемость сахарного диабета тип 2 и, кроме того, ИБС и инфаркта миокарда, по сравнению с регулярно менструировавшими женщинами того же возраста [9]. Однако в этой работе не было выявлено повышения распространенности артериальной гипертензии у женщин с СПКЯ. Shaw L.J. et al. (2008) при изучении группы постменопаузальных женщин (N = 855), которым была выполнена коронарография в связи с высоким риском

сердечно-сосудистых болезней, показали, что женщины с клиническими признаками СПКЯ (N = 104) имели более выраженный коронарный атеросклероз и более низкий уровень 5-летней выживаемости без кардиоваскулярных событий, чем женщины без клинических признаков СПКЯ.

С другой стороны, в одном крупном ретроспективном исследовании не было выявлено повышения смертности от кардиоваскулярных заболеваний [22–23] у женщин с СПКЯ. В первом докладе по данному исследованию не было показано увеличения смертности от кардиоваскулярных болезней, однако, выявлена повышенная смертность от осложнений сахарного диабета у женщин с СПКЯ в анамнезе. При последующем, более детальном исследовании та же группа авторов также не выявила повышения распространенности ИБС, но продемонстрировала увеличение частоты цереброваскулярных заболеваний в группе СПКЯ.

## Цель работы

Цель работы — изучить распространенность сахарного диабета тип 2, артериальной гипертензии, ИБС и факторов риска этих заболеваний у женщин перименопаузального возраста с СПКЯ в анамнезе.

## Материалы и методы

В исследование включали женщин в возрасте от 45 до 59 лет, наблюдавшихся в разных стационарах Санкт-Петербурга по поводу СПКЯ в период с 1972 по 1989 г. На тот момент средний возраст женщин составил  $26,5 \pm 4,2$  года, и каждая из них имела как минимум 2 из перечисленных ниже критериев СПКЯ: 1) олигоменорея (менее 9 менструальных циклов за год) или аменорея; 2) гирсутизм; 3) увеличение размеров яичников по результатам биконтрастной гинекографии или ультразвукового исследования (УЗИ) малого таза. У большей части женщин была выполнена двусторонняя клиновидная резекция яичников. В архивах больниц было найдено 352 истории болезни таких пациенток. Связаться удалось только с 50 женщинами. 38 из них согласились на обследование. Средний возраст обследованных женщин составил  $53,6 \pm 4,4$  года. Клиновидную резекцию яичников перенесли 27 из них (71 %). Группу сравнения составили 308 женщин аналогичного возраста ( $52,4 \pm 2,9$  года) без указаний на СПКЯ в анамнезе, проходивших профилактический осмотр в 31 поликлинике при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова (СПбГМУ) (n = 239) и на предприятии «Водоканал» (n = 69). Обследование включало сбор анамнеза, клинический осмотр с определением роста, веса, индекса массы тела, окружности талии (в положении стоя на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер) и бедер, измерение артериального давления (двукратно в положении сидя после 10-минутного отдыха с подсчетом средних величин) и, при необходимости, дополнительные методы исследования для подтверждения диагноза ИБС (стресс-эхокардиографическое исследование и пробу с физической нагрузкой). Артериальная гипер-

тензия определялась по уровню артериального давления  $\geq 140/90$  мм рт. ст. на момент осмотра или на основании постоянного приема гипотензивных препаратов

Женщинам с СПКЯ был выполнен ряд лабораторных тестов: исследование уровня глюкозы в плазме крови натощак и через 2 часа после приема 75 г глюкозы, определение уровня иммунореактивного инсулина крови натощак и впоследствии расчет индекса НОМА (для оценки инсулинорезистентности), биохимический анализ крови с определением липидного спектра плазмы (концентрация общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП)).

В группе сравнения определены уровень глюкозы крови натощак и уровень общего холестерина. У некоторых женщин также определены компоненты липидного спектра (50 чел.).

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS версии 12,0 для Windows. Данные представлены в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее значение,  $SD$  — стандартное отклонение. Оценку значимости различий между группами проводили при помощи t-теста Стьюдента и критерия Манна-Уитни. Частоту встречаемости признака оценивали с помощью метода  $\chi$ -квадрат и точного теста Фишера.

### Результаты и обсуждение

Исследуемая группа больных СПКЯ и группа сравнения не отличались по возрасту, индексу массы тела и объему талии (табл. 1).

При этом, как в группе СПКЯ, так и в контрольной группе, большинство женщин имели избыточный вес или ожирение (табл. 2). В группе женщин с СПКЯ доля

пациенток с избыточной массой тела и ожирением составила 73,7 %, а в группе сравнения — 75 %. Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup>) наблюдалось у 39,5 % женщин с СПКЯ и 34 % из группы контроля; избыточная масса тела — соответственно у 34 % и 40 %.

Абдоминальное ожирение по критерию объема талии более 80 см наблюдалось у 74 % женщин с СПКЯ и даже несколько чаще, в 84 %, в группе контроля, однако это различие статистически не достоверно.

При оценке артериального давления у женщин с СПКЯ достоверно выше оказался средний уровень диастолического давления. Он составил 91 мм рт. ст. по сравнению с 85 мм рт. ст. в группе сравнения. Средний уровень систолического артериального давления в группе СПКЯ также превышал норму, но достоверно не отличался от группы сравнения (цифры составили 141,7 и 136,5 мм рт. ст. соответственно).

При сравнении двух групп была выявлена статистически достоверная разница по уровню глюкозы крови натощак, который составил 6 ммоль/л для женщин с СПКЯ и 5,2 ммоль/л в группе сравнения. Разницы в уровнях общего холестерина и остальных показателей липидного спектра получено не было. Это согласуется с данными других авторов, которые находят, что различия максимальны у молодых и минимальны после 40 лет [9, 11], что может отражать повышение уровня холестерина ЛПНП с возрастом в популяции.

При сравнении пропорций женщин с отклонениями в биохимических показателях (табл. 2) выяснилось, что уровень гликемии натощак, превышающий норму (более 6 ммоль/л), наблюдался в 4 раза чаще в группе СПКЯ. Пропорции женщин с повышенным холестерином и уровнем триглицеридов достоверно не отличались.

Таблица 1

#### АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ, ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

	СПКЯ	Группа сравнения	р-критерий
Возраст	53,6 ± 4,4	52,4 ± 2,9	p = 0,123
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,41 ± 5,47	27,99 ± 4,58	p = 0,618
Объем талии, (см)	90,81 ± 12,26	91,62 ± 14,1	p = 0,757
АД сист., мм рт. ст.	141,7 ± 23,9	136,5 ± 21,6	p = 0,192
АД диаст., мм рт. ст.	91,2 ± 11,1	85,4 ± 12,8	p = 0,012
Общий холестерин, ммоль/л	5,64 ± 0,99	5,85 ± 1,02	p = 0,240
Триглицериды, ммоль/л	1,45 ± 0,59	1,41 ± 0,84	p = 0, 813
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,46 ± 0,15	1,46 ± 0,42	p = 0, 992
Глюкоза н/т, ммоль/л	6,02 ± 0,83	5,23 ± 1,06	p = 0,001

**Примечания:** СПКЯ – синдром поликистозных яичников; АД сист. – систолическое артериальное давление; АД диаст. – диастолическое артериальное давление; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; глюкоза н/т — глюкоза натощак.

Таблица 2

#### ПРОПОРЦИИ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ, ИЗБЫТОЧНЫМ ВЕСОМ, ПОВЫШЕНИЕМ ГЛИКЕМИИ НАТОЩАК И КОНЦЕНТРАЦИИ ЛИПИДОВ

	СПКЯ, %	Контроль, %	р-критерий
ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup>	73,7	75	p = 0,405
ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	39,5	34	p = 0,372
ОТ > 80 см	74	84	p = 0,121
Глюкоза н/т $\geq 6,1$ ммоль/л	40	10,2	p = 0,001
Общий ХС > 5,2 ммоль/л	62,9	68,9	p = 0,471
ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л	34,3	21,1	p = 0,205

**Примечания:** СПКЯ – синдром поликистозных яичников; ИМТ – индекс массы тела; ОТ – объем талии; глюкоза н/т — натощак; ХС — холестерин; ТГ — триглицериды.

**ВСТРЕЧАЕМОСТЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИП 2, ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ГРУППЕ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ГРУППЕ СРАВНЕНИЯ**

	СПКЯ (N = 38)		Контроль (N = 308)		p-критерий
	N	%	N	%	
Сахарный диабет	9	23,7	15	6,3	0,02
Артериальная гипертензия	28	73,7	127	53,1	0,012
ИБС	6	15,8	29	12,1	0,53

**Примечания:** СПКЯ – синдром поликистозных яичников; ИБС – ишемическая болезнь сердца.

После исследования уровня инсулина крови натощак стало возможным определение индекса инсулинорезистентности НОМА (Homeostatic model assessment), который определяется по формуле: глюкоза натощак (ммоль/л) × инсулин (мкЕд/мл)/22,5. Значение индекса более 2,18 может указывать на инсулинорезистентность [1]. Среди больных исследуемой группы индекс НОМА в среднем составил  $2,12 \pm 1,42$  усл. ед. При этом его значение более 2,18 усл. ед. отмечается у 11 пациенток из 31, что составляет 35,5 % группы. Уровень инсулина не определялся у больных с ранее выявленным сахарным диабетом тип 2 (N = 6).

В табл. 3 показана частота встречаемости сахарного диабета тип 2, ИБС и артериальной гипертензии в группе обследованных больных СПКЯ и группе сравнения. Диагноз артериальной гипертензии установлен у 73,7 % в группе больных СПКЯ против 53,3 % в группе сравнения ( $p = 0,013$ ), диагноз сахарного диабета тип 2 — у 23,7 % женщин с СПКЯ и у 5,7 % женщин группы сравнения ( $p = 0,016$ ), частота диагноза ИБС составила в группе СПКЯ 15,8 %, в группе сравнения — 12,3 % ( $p = 0,53$ ).

Таким образом, частота сахарного диабета тип 2 и артериальной гипертензии оказалась достоверно выше в группе больных СПКЯ, тогда как по частоте встречаемости ИБС различий не выявлено.

Основываясь на полученных результатах, мы также определили отношение шансов заболеть сахарным диабетом тип 2 в возрасте до 59 лет для женщин с СПКЯ по сравнению с женщинами без этого диагноза. Оно оказалось существенно повышенным — 4,36 (95 % доверительный интервал 1,8–11,3).

### Выводы

1. Группа обследованных женщин с СПКЯ не отличалась от контрольной по основным факторам риска сердечно-сосудистых болезней (объему талии, индексу массы тела и показателям липидного спектра).

2. По частоте встречаемости ИБС различий не оказалось.

3. В группе СПКЯ отмечено значительное повышение частоты сахарного диабета тип 2 (23,7 % против 5,7 % в группе сравнения,  $p = 0,013$ ).

4. У женщин с СПКЯ достоверно чаще встречалась артериальная гипертензия (73,7 % по сравнению с 53,1 % в группе контроля,  $p = 0,012$ ). Средний уровень диастолического артериального давления (91 мм рт. ст.) у женщин с СПКЯ был достоверно выше такового у женщин группы сравнения (85 мм рт. ст.,  $p = 0,012$ ).

5. Женщины с СПКЯ имеют шанс заболеть сахарным диабетом тип 2 в 4,36 раза выше, чем женщины без этого диагноза.

### Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. — М.: Медицинское информационное агентство, 2007. — С. 192.
2. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis // *Endocr. Rev.* — 1997. — Vol. 18, № 6. — P. 774–800.
3. Franks S. Polycystic ovary syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 853–861.
4. Dunaif A., Xia J., Book C. et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and skeletal muscle: a potential mechanism for insulin resistance in the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 96. — P. 801–810.
5. Morales A.J., Laughlin G.A., Butzow T. et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormones axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 2854–2864.
6. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1991. — Vol. 72. — P. 83–89.
7. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., de Vargas A.F. et al. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1998. — Vol. 80. — P. 2001–2005.
8. Dahlgren E., Johansson S., Lindstedt G. et al. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long term follow-up focusing on natural history and circulating hormones // *Fertil. Steril.* — 1992. — Vol. 57. — P. 505–513.
9. Cibula D., Cifkova R., Fanta M. et al. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15. — P. 785–789.
10. Wild R.A., Alaupovic P., Parker I.J. Lipid and apolipoprotein abnormalities in hirsute women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — Vol. 166. — P. 1191.
11. Talbot E., Guzick D., Clerici A. et al. Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome // *Arter. Throm. Vasc. Biol.* — 1995. — Vol. 15. — P. 821–826.
12. Balen A.H., Conway G.S., Kaltsas G. et al. Polycystic ovary syndrome. The spectrum of the disorder in 1741 patients // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — P. 2107–2111.
13. Sampson M., Kong C., Patel A. et al. Ambulatory blood pressure profiles and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity in lean women with and without the polycystic ovary syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 1996. — Vol. 45. — P. 623–629.
14. Atiomo W.U., Bates S.A., Condon J.E. et al. The plasminogen activator system in women with polycystic ovary syndrome // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 69. — P. 236–241.
15. Kelly C.J., Lyall H., Petrie J.R. et al. A specific elevation in tissue plasminogen activator antigen in women with polycystic ovarian syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 3287–3290.
16. Kelly C.C., Lyall H., Petrie J.R. et al. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 2453–2455.

17. Ibanez L., Jaramillo A.M., Ferrer A., de Zegher F. High neutrophil count in girls and women with hyperinsulinaemic hyperandrogenism: normalization with metformin and flutamide overcomes the aggravation by oral contraception // *Hum. Reprod.* — 2005. — Vol. 20. — P. 2457–2462.
18. Orio Jr. F., Palomba S., Cascella T. et al. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2005. — Vol. 90. — P. 2–5.
19. Tarkun I., Arslan B.C., Canturk Z. et al. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89. — P. 5592–5596.
20. Talbot E.O., Zborowski J.V., Rager J.R. et al. Evidence for an association between metabolic cardiovascular syndrome and coronary and aortic calcification among women with polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, № 11. — P. 5454–5461.
21. Dahlgren E., Janson P.O., Johansson L., Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1992. — Vol. 71, № 8. — P. 599–604.
22. Pierpoint T., McKeigue P.M., Isaacs A.J. et al. Mortality of women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up // *J. Clin. Epidemiol.* — 1998. — Vol. 51. — P. 581–586.
23. Wild S., Pierpoint T., McKeigue P., Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. — 2000. — Vol. 52. — P. 595–600.
24. Shaw L.J., Bairey Merz C.N., Aziz R. et al. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health — National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) — sponsored Women's Ischemic Syndrome Evaluation (WISE) // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2008. — Vol. 93. — P. 4237–4245.