

# Abordagem da dislipidemia na síndrome dos ovários policísticos

Laura Olinda Bregieiro Fernandes Costa<sup>1</sup>, Gustavo Mafaldo Soares<sup>2</sup>

## RESUMO

A dislipidemia é um distúrbio metabólico frequente na síndrome dos ovários policísticos (SOP) e, possivelmente, contribui para um aumento do risco de doenças cardiovasculares. A avaliação do risco cardiovascular de cada paciente define as metas lipídicas a serem atingidas por meio da terapêutica recomendada para a correção da dislipidemia. Alimentação saudável, perda de peso e implementação de um programa regular de atividade física contribuem para a melhora do perfil lipídico. A terapia farmacológica deve ser reservada para as pacientes que não atingiram as metas lipídicas após modificações na dieta e regularização da atividade física ou nas pacientes com alto risco cardiometabólico.

## HIGHLIGHTS

- O perfil lipídico completo deve ser avaliado em todas as pacientes portadoras da SOP com sobrepeso ou obesidade, independentemente da idade, e nas pacientes não obesas com o fenótipo clássico da SOP.
- A avaliação periódica do perfil lipídico deve ser planejada de acordo com o risco cardiovascular e a presença ou não de dislipidemia na avaliação inicial.
- Presença de outros fatores de risco, que não a própria SOP, ou ganho de peso durante o seguimento indica avaliações mais frequentes do perfil lipídico.
- A abordagem inicial da dislipidemia em pacientes com SOP inclui a implementação de hábitos alimentares saudáveis e a prática regular de atividade física.
- O tratamento medicamentoso deve ser avaliado caso a caso e prescrito se as medidas iniciais não atingirem as metas lipídicas previamente definidas.
- A redução de LDL deve ser o alvo primário na correção da dislipidemia.

## INTRODUÇÃO

A dislipidemia é um distúrbio metabólico frequente na SOP, com prevalência que chega a 70%.<sup>(1)</sup> Mesmo em mulheres jovens, não hipertensas e não diabéticas, os níveis de triglicerídeos, LDL-colesterol e não HDL-colesterol estão aumentados em até duas vezes e os níveis de HDL-colesterol estão reduzidos em aproximadamente 60%, quando comparados ao perfil lipídico de mulheres normais da mesma idade,<sup>(2,3)</sup> independentemente da origem étnica.<sup>(4)</sup>

A resistência insulínica, observada em pacientes com SOP, sobretudo naquelas com fenótipo clássico (hiperandrogenismo clínico/laboratorial e anovulação, com ou sem aparência policística dos ovários), bem como a obesidade central e o aumento de androgênios séricos, contribui para as alterações lipídicas.<sup>(5)</sup>

## Descritores

Dislipidemia; Síndrome do ovário policístico; Doenças cardiovasculares; Fatores de risco

1. Disciplina de Tocoginecologia, Departamento Materno Infantil, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.
2. Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, Brasil.

## Como citar:

Costa LO, Soares GM. Abordagem da dislipidemia na síndrome dos ovários policísticos. *Femina*. 2021;49(9):525-9.

\*Este texto faz parte do fascículo "Síndrome dos ovários policísticos" da "Série Orientações e Recomendações Febrasgo".

O controle da dislipidemia pode contribuir, a longo prazo, para a redução do risco de doenças cardiovasculares nas mulheres portadoras da SOP, uma vez que as alterações no perfil lipídico representam a causa imediata da aterosclerose.<sup>(6)</sup>

A abordagem da dislipidemia em pacientes com SOP inclui a avaliação dos fatores de risco e potencializadores do risco cardiovascular de cada paciente<sup>(7)</sup> e a definição das metas lipídicas a serem atingidas por meio da terapêutica recomendada para a correção da dislipidemia.

## MÉTODOS

Realizou-se uma revisão bibliográfica na base de dados PubMed, em publicações no período de 2000 a 2020, utilizando-se as palavras-chave e combinações: “*polycystic ovary syndrome*” and “*Dyslipidemia*” ou “*lipids*”, “*cardiovascular disease*”, “*cardiovascular risk*” and “*polycystic ovary syndrome*” ou “*PCOS*”. A pesquisa foi restrita à língua inglesa e em humanos. Os artigos mais atuais foram revistos para busca de fontes relevantes nas referências deles.

### Avaliação do perfil lipídico em pacientes portadoras de PCOS

De acordo com as recentes evidências que associam os fenótipos clínicos da SOP com diferentes padrões de risco metabólico,<sup>(8)</sup> o último *guideline* da *American Heart Association* (AHA)<sup>(7)</sup> recomenda avaliar o perfil lipídico completo (colesterol total, HDL, LDL, não HDL e triglicérides) em todas as pacientes com SOP com sobrepeso ou obesidade, independentemente da idade,<sup>(9)</sup> e nas pacientes não obesas com o fenótipo clássico da SOP (hiperandrogenismo clínico/laboratorial e anovulação, com ou sem aparência policística dos ovários), nas quais a resistência à insulina e a síndrome metabólica podem ter maiores prevalências.<sup>(10)</sup> A avaliação periódica do perfil lipídico deve ser planejada de acordo com o risco cardiovascular e a presença ou não de dislipidemia na avaliação inicial, embora alguns autores recomendem avaliação anual.<sup>(5)</sup>

O perfil lipídico deve incluir colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, não HDL-colesterol e triglicérides.<sup>(11)</sup> A avaliação do perfil lipídico não exige, necessariamente, jejum de 12 horas, anteriormente preconizado. Nos casos em que o resultado dos triglicérides ultrapasse o valor de 440 mg/dL, é recomendado que a coleta seja repetida com jejum de 12 horas. O LDL pode ser calculado por meio da fórmula de Friedewald, em que:  $LDL = \text{colesterol total (mg/dL)} - \text{triglicérides (mg/dL)} / 5 - HDL \text{ (mg/dL)}$ , se os níveis de triglicérides não ultrapassarem 400 mg/dL.<sup>(11)</sup> A fração não HDL-colesterol deve ser calculada para auxiliar na estratificação de risco de pacientes com aumento moderado dos triglicérides (200-500 mg/dL). O colesterol não HDL corresponde à subtração do colesterol HDL do valor do colesterol total.<sup>(11)</sup>

## Metas lipídicas em pacientes com PCOS

Recomenda-se que as metas lipídicas nas pacientes com SOP sejam individualizadas de acordo com os fatores de risco e potencializadores do risco cardiovascular.<sup>(7)</sup> O *guideline* da AHA, que foi a base para a estratificação do risco cardiovascular na mulher recomendado pela *Androgen Excess and PCOS* (AE-PCOS) *Society*,<sup>(12)</sup> acrescentou, entre os fatores potencializadores do risco, história de complicações gestacionais como diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou crescimento intrauterino restrito, e transtornos de humor, como depressão ou transtorno de ansiedade.<sup>(13)</sup> Também definiu um novo conceito de “saúde cardiovascular ideal” como ausência de doença cardiovascular clínica e níveis ideais de colesterol total (<200 mg/dL), glicose de jejum (<100 mg/dL), pressão arterial (<120/80 mmHg) e IMC (25 kg/m<sup>2</sup>), dieta e atividade física adequadas.<sup>(13)</sup>

A tabela 1<sup>(12)</sup> resume as metas lipídicas recomendadas para pacientes portadoras de SOP de acordo com o *guideline* da AE-PCOS,<sup>(12)</sup> modificado pelo acréscimo dos novos fatores de risco sugeridos pela AHA.<sup>(13)</sup>

## ABORDAGEM TERAPÊUTICA

Modificação do estilo de vida é a base do tratamento e a abordagem de primeira escolha da dislipidemia em pacientes com SOP.<sup>(7)</sup> Dieta, atividade física e mudanças comportamentais devem ser recomendadas para todas as pacientes portadoras da SOP. Alimentação saudável, perda de peso moderada em torno de 5% a 10% do peso inicial e implementação de uma rotina de atividade física contribuem com a melhora do perfil lipídico e de outros fatores associados à síndrome, como resistência insulínica, anovulação, hirsutismo e infertilidade, sobretudo nas pacientes com fenótipo clássico hiperandrogênico.<sup>(1,9)</sup> Portanto, para as pacientes obesas, recomenda-se uma redução de 30% a 50% na ingesta calórica diária ou uma dieta de 1.200 a 1.500 kcal/dia, considerando as necessidades calóricas e o nível de atividade física. Deve-se desaconselhar a gravidez durante a fase de perda de peso.<sup>(9)</sup>

A terapia farmacológica deve ser reservada para as pacientes que não atingiram as metas lipídicas após três meses de intervenção dietética e de atividade física.

## RECOMENDAÇÕES DIETÉTICAS

De acordo com o último *guideline* do *American College of Cardiology/AHA*,<sup>(7)</sup> sobre a prevenção primária da doença cardiovascular, uma dieta à base de vegetais, frutas e legumes (≥5 porções por dia), oleaginosas, grãos não processados e peixe, com quantidades reduzidas de colesterol, gorduras trans, carnes processadas, açúcar e farinha refinada, pode reduzir o risco de doença cardiovascular.

A dieta mediterrânea tem mostrado benefício em pacientes com risco aumentado para eventos cardiovascu-

**Tabela 1.** Metas lipídicas nas pacientes com SOP (AE-PCOS Society)

Metas lipídicas	Meta do LDL (mg/dL)	Meta do colesterol não HDL (mg/dL)
SOP (com saúde cardiovascular ideal)	≤130	≤160
SOP com pelo menos um FR adicional A	≤130	≤160
SOP com SM	≤100	≤130
SOP + SM + pelo menos um FR adicional B	≤70	≤100
SOP + pelo menos um FR adicional C	≤70	≤100
Fatores de risco A	Obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia, tabagismo, intolerância à glicose, doença vascular subclínica, antecedentes de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou crescimento intrauterino restrito, depressão ou transtorno de ansiedade	
Fatores de risco B	Tabagismo, dieta inadequada, sedentarismo, obesidade, doença vascular subclínica, história familiar de doença cardiovascular prematura (<55 anos para homens e <65 anos para mulheres), antecedentes de diabetes gestacional, pré-eclâmpsia ou crescimento intrauterino restrito, depressão ou transtorno de ansiedade	
Fatores de risco C	DM2, doença renal estabelecida, doença vascular estabelecida	

SOP: síndrome dos ovários policísticos; FR: fatores de risco cardiovascular; SM: síndrome metabólica; DM2: diabetes mellitus tipo 2.

Fonte: Adaptada de Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2038-49.<sup>(12)</sup>

lares.<sup>(14)</sup> Um ensaio clínico avaliando indivíduos de alto risco cardiovascular randomizados para o consumo de uma dieta mediterrânea suplementada com óleo de oliva extravirgem ou castanhas, comparados a controles, os quais apenas reduziram o consumo de gorduras totais da dieta, estavam inversamente associadas ao nível de colesterol total e triglicerídeos e evidenciou menor número de eventos cardiovasculares maiores nos indivíduos que adotaram a dieta mediterrânea.<sup>(15)</sup> No entanto, até o momento, não há evidências suficientes para que esses achados possam ser extrapolados às pacientes com SOP.

A ingestão de peixes ricos em ômega-3, como atum, sardinha e salmão selvagem, deve ser incentivada nas pacientes dislipidêmicas. Por outro lado, uma recente metanálise demonstrou que a suplementação com ômega-3 em cápsulas não foi associada à redução de eventos cardiovasculares.<sup>(16)</sup>

A redução do consumo de carboidratos, especialmente aqueles com elevado índice glicêmico (arroz branco, pães brancos ou outras massas, açúcares refinados, suco de frutas e refrigerantes), deve ser recomendada para a redução dos triglicerídeos. O consumo de gorduras poli/monoinsaturadas não aumenta os níveis de triglicerídeos em jejum na maioria das pessoas.<sup>(17)</sup>

## RECOMENDAÇÕES DE ATIVIDADE FÍSICA

Para adultos, recomendam-se, no mínimo, 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada ou 75 minutos por semana de atividade aeróbica intensa, ou uma combinação equivalente entre

a atividade intensa e a moderada, incluindo atividades de força muscular, em dois dias não consecutivos por semana.<sup>(7)</sup> Se não for possível cumprir essa recomendação, a prática de algum tipo de atividade física aeróbica moderada ou intensa, mesmo que por menor tempo, ainda pode ser benéfica na redução do risco cardiovascular.<sup>(18)</sup> Como atividade física, também devem ser incluídas as atividades de lazer, andar ou pedalar para o trabalho e atividades domésticas. Idealmente, recomendam-se 10.000 passos por dia, incluindo atividades habituais, ou 30 minutos de atividade física estruturada.<sup>(11)</sup> Recomenda-se, para o planejamento da atividade física, considerar a rotina pessoal e familiar e as preferências individuais para a obtenção de êxito na programação.<sup>(9)</sup> Alterações psicológicas, como ansiedade, sintomas depressivos, insatisfação com a imagem corporal e distúrbios alimentares, precisam ser tratadas para melhorar a saúde mental e aumentar a aderência às intervenções nos hábitos de vida.<sup>(9)</sup> A tabela 2<sup>(7)</sup> define e exemplifica exercícios físicos de diferentes intensidades.

## TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

A terapia farmacológica está indicada para as pacientes que não atingiram as metas lipídicas após três meses de dieta e de atividade física. As estatinas são consideradas medicações de primeira escolha para a redução do LDL, podendo ter efeito discreto no aumento de HDL e redução de triglicerídeos.<sup>(11)</sup> Por seu potencial teratogênico, devem ser usadas concomitantemente com métodos contraceptivos.<sup>(6)</sup>

**Tabela 2.** Definição e exemplos de atividade física de diferentes intensidades

Intensidade	METs	Exemplos
Sedentarismo	1-1,5	Sentar-se, reclinar-se ou deitar-se, assistir a TV
Leve	1,6-2,9	Passear, cozinhar, realizar trabalhos domésticos leves
Moderada	3,0-5,9	Elíptico (4 a 6 km/h), pedalar (8 a 14 km/h), dança de salão, natação recreacional
Intensa	≥6	Corridas, pedalar (≥15 km/h), tênis, natação, treinamento

Fonte: Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;140(11):e596-e646.<sup>(7)</sup>

\* Ficar em pé é uma atividade sedentária que envolve menos de 1,5 METs, mas não está incluída no conceito de sedentarismo. MET: medida de intensidade de esforço; km/h: quilômetro/hora

Não existem evidências para o uso das estatinas e outras medicações na prevenção primária de eventos cardiovasculares em pacientes com menos de 40 anos de idade. Portanto, sua indicação deve ser individualizada para as pacientes com SOP com idade inferior a 40 anos, que não atingem os alvos terapêuticos com mudanças do estilo de vida, com níveis de LDL superior a 160 mg/dL, especialmente aquelas com outros fatores de risco cardiovascular.<sup>(7,11)</sup>

Uma vez optado pelo tratamento farmacológico, sugerimos que se inicie com doses moderadas de estatinas, o que poderia ser alcançado com a prescrição de sinvastatina 20-40 mg, atorvastatina 20 mg ou rosuvastatina 5-10 mg por dia. Para a maioria das pacientes, essa dose é suficiente para atingir as metas lipídicas e reduzir o risco cardiovascular. Estatinas com menor meia-vida, como é o caso da sinvastatina, devem ser administradas preferencialmente à noite.<sup>(19)</sup> Novo perfil lipídico deve ser feito seis semanas após o início do tratamento para a avaliação inicial do efeito terapêutico.

Miopatia pode ocorrer com o uso de estatinas, estando relacionada à dose e ao tipo de estatina utilizada, sendo maior com sinvastatina e menor com rosuvastatina.<sup>(20)</sup> Pode ser necessária a redução da dose, a troca da estatina ou a suspensão definitiva da medicação.<sup>(11)</sup> As estatinas podem aumentar o risco de diabetes, sendo um efeito dose-dependente, que ocorre primariamente em pacientes com síndrome metabólica.<sup>(7)</sup> Parece ser menos comum com pravastatina e, possivelmente, pitavastatina.<sup>(11)</sup>

Pode ser necessária a associação das estatinas com o fibrato quando houver hipertrigliceridemia (>500 mg/dL) e baixos níveis de HDL-colesterol. O fenofibrato é o fármaco de escolha, porque tem menor interação medicamentosa e reduz o risco de miopatia. Pode ser iniciado com uma dose de 200 a 250 mg durante o almoço ou jantar.<sup>(12)</sup>

Embora existam várias medicações hipolipemiantes, a sinvastatina tem sido a mais estudada em mulheres com SOP, com eficácia comprovada na redução do LDL-colesterol.<sup>(12)</sup> Entretanto, os efeitos a longo prazo na prevenção de doenças cardiovasculares em mulheres jovens com a SOP ainda são desconhecidos.<sup>(1,11)</sup>

Alguns estudos demonstraram que o inositol reduz os níveis sanguíneos de triglicerídeos e colesterol total, assim como aumenta os níveis de HDL-colesterol, mas os efeitos sobre o peso corporal são incertos.<sup>(6)</sup>

Uma metanálise demonstrou que a suplementação de vitamina D, em pacientes com SOP, pode melhorar o perfil lipídico, sem alterar os níveis de HDL-colesterol, dependendo da dose e do tempo de uso. Entretanto, para conclusões definitivas, outros ensaios clínicos com maior casuística são necessários.<sup>(21)</sup>

O ácido graxo ômega-3 é uma opção terapêutica aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA), na dose de 4 g por dia, para hipertrigliceridemia, com níveis superiores a 500 mg/dL. Entretanto, estudos que investigam o efeito do ômega-3 no metabolismo lipídico em pacientes com SOP são limitados.<sup>(22)</sup>

## CONCLUSÃO

O tratamento das dislipidemias para as pacientes com SOP é semelhante àquele para as pacientes sem a síndrome, exceto pelo fato de que essas pacientes têm possível risco cardiovascular basal aumentado. O alvo terapêutico primário deve ser o colesterol LDL, para o qual mudanças no estilo de vida e recomendações de atividade física devem ser ofertadas. A terapia farmacológica deve ser indicada quando as metas lipídicas não forem alcançadas após mudanças no estilo de vida, bem como pela presença de outros fatores de risco associados. As estatinas são, em geral, a medicação de escolha inicial, exceto para as pacientes com triglicerídeos com elevação moderada a severa de forma isolada, quando devem ser prescritos os fibratos.

## REFERÊNCIAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Gynecology. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstetric Gynecol*. 2018;131(6):e157-71.
2. Zhu S, Zhang B, Jiang X, Li Z, Zhao S, Cui L, et al. Metabolic disturbances in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2019;111(1):168-77.
3. Wekker V, van Dammen L, Koning A, Heida KY, Painter RC, Limpens J, et al. Long-term cardiometabolic disease risk in women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2020;26(6):942-60.

4. Kazemi M, Kim JY, Parry SA, Azziz R, Lujan ME. Disparities in cardio metabolic risk between black and white women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;S0002-9378(20)31395-8.
5. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med.* 2020;30(7):399-404.
6. Cignarella A, Cignarella A, Mioni R, Sabbadin C, Dassie F, Parolin M, et al. Pharmacological Approaches to Controlling Cardiometabolic Risk in Women with PCOS. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):9554.
7. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019;140(11):e596-e646.
8. Neven ACH, Laven J, Teede HJ, Boyle JA. A Summary on Polycystic Ovary Syndrome: Diagnostic Criteria, Prevalence, Clinical Manifestations, and Management According to the Latest International Guidelines. *Semin Reprod Med.* 2018;36(1):5-12.
9. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602-18.
10. Aziz M, Sidelmann JJ, Faber J, Wissing ML, Naver KV, Mikkelsen AL, et al. Polycystic ovary syndrome: cardiovascular risk factors according to specific phenotypes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(10):1082-9.
11. Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020;26(10):1196-224.
12. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Fut-terweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(5):2038-49.
13. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women – 2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(11):1243-62.
14. Hidalgo-Mora JJ, Cortés-Sierra L, García-Pérez MÁ, Tarín JJ, Cano A. Diet to Reduce the Metabolic Syndrome Associated with Menopause. *The Logic for Olive Oil. Nutrients.* 2020;12(10):3184.
15. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med.* 2018;378(25):e34.
16. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, et al.; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use with Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 trials Involving 77 917 individuals. *JAMA Cardiol.* 2018;3(3):225-34.
17. Faghfoori Z, Fazelian S, Shadnough M, Goodarzi R. Nutritional management in women with polycystic ovary syndrome: A review study. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11 Suppl 1:S429-32.
18. Kyu HH, Bachman VF, Alexander LT, Mumford JE, Afshin A, Estep K, et al. Physical activity and risk of breast cancer, colon cancer, diabetes, ischemic heart disease, and ischemic stroke events: systematic review and dose-response meta-analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *BMJ.* 2016;354:i3857.
19. Miettinen TA. Diurnal variation of cholesterol precursors squalene and methyl sterols in human plasma lipoproteins. *J Lipid Res.* 1982;23(3):466-73.
20. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015;36(17):1012-22.
21. He C, Lin Z, Robb SW, Ezeamama AE. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(6):4555-77.
22. Salek M, Clark CCT, Taghizadeh M, Jafarnejad S. N-3 fatty acids as preventive and therapeutic agents in attenuating PCOS complications. *EXCLI J.* 2019;18:558-75.