

## Análisis crítico por expertos de trabajos seleccionados

Resumen del trabajo seleccionado para el análisis crítico

### Niveles de lípidos en el síndrome de ovario poliquístico: revisión sistemática y metaanálisis

*Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis*

Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E.

*Fertility Sterility* 2011; 95:1073-1079.

**Objetivo:** cuantificar la magnitud y la distribución del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y en las lipoproteínas no-HDL en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP), en comparación con mujeres controles.

**Diseño:** se realizó la revisión sistemática y el metaanálisis posterior de estudios transversales publicados en todo el mundo en los que se evaluaron los niveles de lípidos en mujeres con SOP y controles.

**Principales resultados:** se calcularon las diferencias en los lípidos plasmáticos (incluyendo los triglicéridos, colesterol-HDL, colesterol-LDL y colesterol no-HDL) en pacientes con SOP en comparación con los sujetos de control. Se realizaron las comparaciones agrupando y sin agrupar a las pacientes y controles según su índice de masa corporal (IMC).

**Resultados:** los niveles de triglicéridos fueron 26 mg/dl más altos (intervalo de confianza [IC] 95% 17-35) y las concentraciones de colesterol-HDL, 6 mg/dl menores (IC 95% 4-9) en las mujeres con SOP. A su

vez, las pacientes con SOP también presentaron mayor colesterol-LDL (12 mg/dl, IC 95% 10-16) y colesterol no-HDL (19 mg/dl, IC 95% 16-22) que las controles. Al agrupar a las mujeres según el IMC, el colesterol-LDL y el colesterol no-HDL persistieron más altos en pacientes con SOP (9 mg/dl, IC 95% 6-12, y 16 mg/dl, IC 95% 14-19), respectivamente. Las diferencias en el colesterol-LDL y no-HDL fueron mayores aplicando los criterios del *National Institutes of Health* [15 mg/dl (IC 95% 13-17) y 21 mg/dl (IC 95% 16-25), respectivamente, que al aplicar los criterios de Rotterdam [8 mg/dl (IC 95% 5-12) y 17 (IC 95% 13-22), respectivamente.

**Conclusión:** la dislipidemia es común en pacientes con SOP. Más allá de las alteraciones conocidas en los triglicéridos y en el colesterol-HDL, las mujeres con SOP tienen elevado colesterol-LDL y colesterol no-HDL, independientemente del IMC. Se recomienda que en todas las mujeres con SOP se evalúe la dislipidemia, incluyendo el colesterol-LDL y no-HDL, para la prevención efectiva del riesgo cardiovascular.

Análisis crítico por experto de trabajo seleccionado

**Prof. Dra. Gabriela Berg**

*Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas - Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA.*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es una endocrinopatía frecuente, cuya prevalencia es del 6-10% de las mujeres en edad reproductiva. Si bien siempre se ha reconocido el aumento de factores de riesgo cardiovascular en las mujeres con SOP, la evidencia de morbilidad por enfermedad cardiovascular (ECV) es inconclusa. Los estudios iniciales con referencia a la asociación entre SOP y ECV no encontraron aumento de la prevalencia de ECV no-fatal/fatal en mujeres con SOP, si bien se observaba mayor riesgo para enfermedad cerebrovascular. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las mujeres con SOP tienen mayor número de eventos cardiovasculares<sup>1</sup> y se reportan asociaciones entre el número de características que definen al SOP y un *odds ratio* aumentado para el desarrollo de ECV<sup>2,3</sup>.

Dentro de los factores de riesgo para ECV, la dislipidemia es una alteración sumamente frecuente en las pacientes con SOP, que puede presentarse con diferentes fenotipos. El fenotipo más común es el llamado "fenotipo lipoproteico aterogénico", caracterizado por hipertrigliceridemia, colesterol-HDL disminuido y presencia aumentada de partículas de LDL pequeñas y densas. Este fenotipo es característico del estado de insulinoresistencia (IR) y su predominio en mujeres con SOP obedece principalmente a la IR de estas pacientes. Dado que el exceso de obesidad abdominal incrementa el grado de IR, este fenotipo es más común en pacientes obesas con SOP. En vista de la alta frecuencia de este perfil lipídico-lipoproteico en las pacientes con poliquistosis, ha existido una tendencia, fomentada aun desde las prin-

cipales guías diagnósticas<sup>4</sup>, a reducir el estudio del perfil lipídico-lipoproteico solo a la evaluación de triglicéridos y colesterol-HDL en estas pacientes.

Sin embargo, en los últimos años, numerosos estudios han demostrado un incremento en los niveles de colesterol-LDL en pacientes con SOP<sup>5,6</sup>. La prevalencia de aumento de colesterol-LDL es generalmente menor que la del fenotipo de dislipidemia aterogénica y se asociaría fundamentalmente al mayor estado androgénico de las mujeres. En función de los datos epidemiológicos actuales, que demuestran que las mujeres con SOP presentan ECV con mayor frecuencia que las mujeres controles, el aumento de LDL no puede ser ignorado.

Por otro lado, a partir del informe del grupo de expertos del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) en la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos (*Adult Treatment Panel III*)<sup>7</sup>, quedó bien establecido que el colesterol-LDL es el principal objetivo de la terapia de reducción de colesterol, sin embargo, surgió como marcador emergente de riesgo el colesterol no-HDL, también considerado objetivo secundario de tratamiento farmacológico en pacientes con triglicéridos superiores a 200 mg/dl. El colesterol no-HDL, cuyo valor puede calcularse sustrayendo el colesterol-HDL del colesterol total, incluye el colesterol proveniente de todas las lipoproteínas aterogénicas (VLDL, IDL y LDL) y se asocia directamente con el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular de acuerdo con distintos estudios de seguimiento de pacientes con hipertrigliceridemia.

El trabajo de Wild y colaboradores<sup>8</sup> propone, a través de una exhaustiva revisión y un metaanálisis subsiguiente, determinar los niveles plasmáticos de colesterol-LDL y de colesterol no-HDL en mujeres con SOP y compararlo con controles. Para ello, evaluaron la bibliografía existente y con rigurosos criterios de inclusión y exclusión seleccionaron finalmente 30 artículos que van desde 1985 hasta 2009 y que debían tener un mínimo de 30 pacientes por grupo (SOP y Controles).

Además del esperado aumento de triglicéridos y disminución de colesterol-HDL, con referencia específica al colesterol-LDL y no-HDL, los autores encontraron un aumento significativo de ambos colesteroles en las mujeres con SOP, aun después de emparejar los grupos según el índice de masa corporal. Asimismo, en la mayoría de los estudios, ambos parámetros superaron los valores deseables para la población. Los autores resaltan

que encontraron una gran variabilidad del colesterol-LDL entre estudios, lo que indica que este parámetro se encuentra influenciado por diversas variables entre las que se incluyen la etnicidad, la severidad del síndrome (formas anovulatorias vs. ovulatorias), la calidad de los alimentos consumidos y el peso corporal.

Estos resultados son importantes y consistentes con las guías recientemente propuestas por la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP<sup>9</sup>, que recomiendan un estudio del perfil lipídico-lipoproteico básico en toda paciente con SOP. Este perfil debe incluir: colesterol-total, triglicéridos, colesterol-HDL y colesterol no-HDL. Si el perfil en ayunas es normal, se sugiere volver a evaluarlo cada dos años, o antes si se produce un aumento significativo del peso corporal. El objetivo primario para el cambio de hábitos de vida y/o tratamiento farmacológico es el colesterol-LDL, el objetivo secundario es el no-HDL. Las guías recomiendan los valores de corte mostrados en la Tabla 1.

Se recomienda en todos los casos que los triglicéridos sean inferiores a 150 mg/dl.

El metaanálisis de Wild y colaboradores muestra que el colesterol-LDL fue menor de 100 mg/dl solo en uno de los estudios considerados; en cuatro se encontró por encima de 130 mg/dl, en tanto que en 21 de 30 estudios, el colesterol no-HDL fue superior a 130 mg/dl.

Por otro lado, los autores sostienen que la severidad de la dislipidemia encontrada en SOP depende de los criterios diagnósticos utilizados (NIH vs. Rotterdam) y sugieren que cuanto más severo es el perfil anovulatorio de la mujer, mayores son las diferencias de colesterol-LDL y no-HDL entre grupos.

Finalmente, consideran que a partir de los datos que ellos analizan, es difícil entender si las distintas alteraciones lipídicas en el SOP ocurren por el mismo mecanismo o si son expresiones de diferentes alteraciones metabólicas. La presencia de triglicéridos elevados y colesterol-HDL disminuido estaría acompañando el estado de IR, característico en el SOP, en tanto que el aumento de LDL y no-HDL reflejaría principalmente un mayor estado androgénico.

Como aporte, sería interesante evaluar el comportamiento de estas lipoproteínas en las pacientes con SOP categorizadas según el grado de androgenicidad, estudio que no se lleva a cabo en este metaanálisis, probablemente por falta de datos. Este diseño permitiría confirmar el efecto de los andrógenos en el incremento de las lipoproteínas aterogénicas.

<b>Pacientes con SOP</b>	<b>Colesterol-LDL</b>	<b>Colesterol no-HDL</b>
Mujeres sin otros factores de riesgo cardiovascular	<130 mg/dl	<160 mg/dl
Mujeres con síndrome metabólico	<70-100 mg/dl	<100-130 mg/dl
Mujeres con diabetes tipo 2, o enfermedad renal o vascular	<70 mg/dl	<100 mg/dl

Tabla 1

Como conclusión y en virtud de los datos mostrados en este metaanálisis y el reconocido incremento en el riesgo de ECV en pacientes con SOP, es importante remarcar la necesidad de realizar un estudio lipídico-lipoproteico completo en toda paciente con SOP, incluyendo la medición del colesterol-LDL y no-HDL.

## Referencias

1. Shaw LJ, Bairey Merz CN, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-Dehoff RM, Johnson BD, Vaccarino V, Reis SE, Bittner V, Hodgson TK, Rogers W, Pepine CJ. Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health -National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1276-84.
2. Krentz AJ, von Mühlen D, Barrett-Connor E. Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease. *Menopause* 2007; 14:284-92.
3. Azevedo GD, Duarte JM, Souza MO, Costa-E-Silva TD, Soares EM, Maranhão TM. Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50:876-83.
4. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19:41-7.
5. Carmina E, Chu MC, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Phenotypic variation in hyperandrogenic women influences the findings of abnormal metabolic and cardiovascular risk parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2545-9.
6. Berneis K, Rizzo M, Hersberger M, Rini GB, Di Fede G, Pepe I, Spinass GA, Carmina E. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract* 2009; 63:56-62.
7. Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of the High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): Executive Summary. *JAMA* 2001; 85:2486-97.
8. Wild RA, Rizzo M, Clifton S, Carmina E. Lipid levels in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 95:1073-9.
9. Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Lobo R, Norman RJ, Talbott E, Dumesic DA. 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; 95:2038-49.

Análisis crítico por experto de trabajo seleccionado

**Dras. Susana Gutt, Nora Vainstein**

*Hospital Italiano de Buenos Aires*

Para cuantificar la magnitud y el patrón de los niveles de las partículas lipídicas plasmáticas en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) vs. mujeres sanas como población control se realizó una revisión sistemática de las publicaciones sobre SOP.

La presencia de insulinoresistencia (IR) hace que la dislipidemia asociada a ella responda al fenotipo aterogénico con aumento de triglicéridos (TG) y disminución del colesterol-HDL. La inquietud de los autores del metaanálisis fue prestar atención a las partículas de LDL y de colesterol no-HDL.

El *National Cholesterol Education Program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III) presta especial atención a la partícula LDL como aterogénica y marcadora de riesgo cardiovascular (CV).

Los resultados encontrados muestran un aumento de 26 mg/dl en los TG, una disminución de 6 mg/dl en el colesterol-HDL, un aumento de 12 mg/dl en el colesterol-LDL y 19 mg/dl para el colesterol no-HDL.

En estas mujeres se halló un índice de masa corporal (IMC) más elevado que en la población control. Aun en aquellas con normopeso, las que presentaban SOP tenían un perfil lipídico con mayores niveles de colesterol-LDL, colesterol no-HDL y TG, y menor concentración de colesterol-HDL.

## Conclusión

Independientemente de la patología de la paciente, la meta primaria es el colesterol-LDL, cuyo objetivo en pacientes con SOP con criterios diagnósticos de síndrome metabólico es LDL <100 mg/dl y una vez alcanzado este valor, el segundo objetivo es lograr la meta del colesterol no HDL (LDL + 30 mg/dl). Todas las partículas con apolipoproteína B son aterogénicas. Finalmente, por último, el objetivo sería incrementar los niveles de colesterol-HDL.