

# Statina, o nouă perspectivă în tratamentul sindromului ovarelor polichistice

*Statin, a new perspective in the treatment of polycystic ovarian syndrome*

Șef lucrări dr.  
Rodica Cristian,  
prof. dr.  
R. Vlădăreanu,  
C. Ionescu,  
Alexandra  
Munteanu

Clinica de Obstetrică  
și Ginecologie,  
Spitalul Universitar  
de Urgență Elias, București

## Abstract

**Study objective.** Testing the hypothesis that statins improve androgen status in patients with polycystic ovary syndrome. **Design.** In the study entered 54 women with PCOS who received either statin or oral contraceptive for 12 weeks. **Results.** We observed a decrease in both total cholesterol and the free cholesterol in the group treated with statin. Although there were no changes to FSH or prolactin obtained, good results were obtained on LH achieving a significant reduction by statin administration. As expected, cholesterol decreased in the first group than the second, without affecting other parameters of the lipidic profile. The inflammatory profile assessed by C-reactive protein was significantly improved by taking statin compared to the group receiving oral contraceptive. **Conclusions.** Statin therapy improved clinical and endocrinological aspects of patients with polycystic ovary syndrome, also were observed improved effects on lipid profile and inflammatory markers.

**Keywords:** statin, contraceptive, polycystic ovarian syndrome

## Rezumat

**Obiectivul studiului.** Testarea ipotezei că statinele ameliorează statusul androgenic la paciente cu sindrom de ovar polichistic. **Design.** Au intrat în studiu 54 de femei cu SOPC, care au primit fie statină, fie contraceptiv oral timp de 12 săptămâni. **Rezultate.** S-a observat o scădere atât a colesterolului total, cât și a celui liber în grupul tratat cu statină. Deși nu s-au obținut modificări asupra FSH sau prolactinei, rezultate bune s-au realizat asupra LH-ului, obținându-se o scădere semnificativă prin administrarea de statină. Așa cum era de așteptat, colesterolul a scăzut în primul grup comparativ cu al doilea, fără a fi influențați ceilalți parametri ai profilului lipidic. Statusul inflamator evaluat prin proteina C reactivă a fost mult îmbunătățit prin administrarea de statină față de grupul care a primit contraceptiv oral. **Concluzii.** Terapia cu statină a îmbunătățit aspectele clinice și endocrinologice ale pacientelor cu sindrom al ovarelor polichistice, de asemenea, s-au observat efecte benefice pe profilul lipidic și pe markerii de inflamație. **Cuvinte-cheie:** statina, contraceptiv, sindromul ovarelor polichistice

Sindromul ovarelor polichistice - SOPC - (sindromul Stein-Leventhal, hipertecoza ovariană) reprezintă o afecțiune endocrină ce afectează în medie 6% dintre femei și reprezintă cea mai frecventă tulburare endocrină în rândul femeilor de vârstă fertilă. Debutul lui este în perioada peripubertară și se caracterizează în principal prin anovulație cronică și hiperandrogenism, ce pot merge până la infertilitate, fapt care explică și importanța deosebită a acestuia în practica medicală.

La ora actuală există mai multe seturi de criterii de diagnostic pentru SOPC. Astfel, după ce au fost excluse alte cauze de hiperandrogenism sau de infertilitate (sindrom Cushing, hiperplazie congenitală adrenală, tumori androgen secretante, hiperprolactinemie), principalele criterii utilizate sunt:

**1. Criteriile NIH - 1990** (National Institutes of Health)/NICHD (National Institute of Child Health and Human Development). Este necesară prezența simultană a următoarelor criterii:

- Semne de hiperandrogenism clinic (hirsutism, acnee, alopecie de tip masculin) sau biochimic (concentrații serice crescute de hormoni androgeni).
- Prezența de oligomenoree/amenoree.

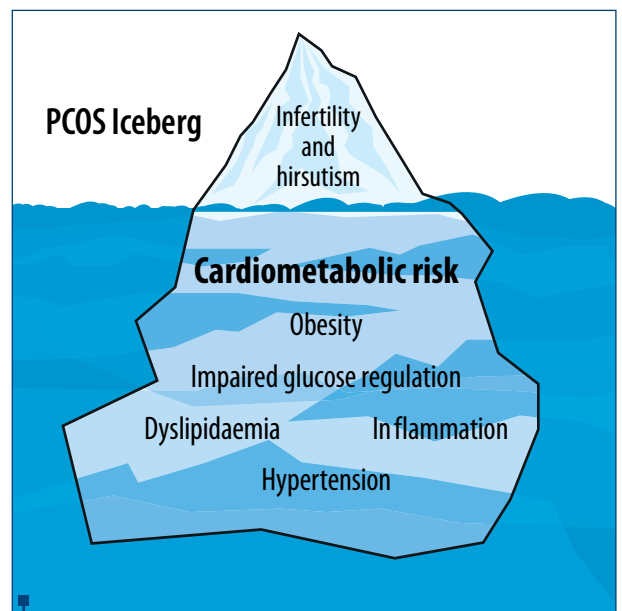


Figura 1. Br.J. Diabetes Vasc Dis (2013): PCOS Iceberg

**Tabelul 1**

Algoritmul screeningului factorilor de risc asociați pacienților cu sindrom al ovarelor polichistice, publicat în Clinical Endocrinology, adaptat după Teede et. al. (2011) și Fauser et. al. (2012)

Factori cardiometabolici	Recomandare	Frecvența screeningului	Mențiuni
Diagnostic	Atenție în stabilirea diagnosticului la adolescente		Necesitatea standardizării criteriilor de diagnostic
Metabolism glucidic	TTGO	La fiecare 2 ani	Dacă nu are alți factori de risc
		Anual în prezența factorilor de risc asociați	Factori de risc asociați: vârstă înaintată, etnie, AHC de diabet, HTA prezentă, circumferință abdominală crescută, fumătoare, sedentarism
Risc cardiovascular	Măsurare IMC	Anual	IMC: 18,5-24,9 kg/m <sup>2</sup> normal
			25-29,9 kg/m <sup>2</sup> = suprapondere
			30+ kg/m <sup>2</sup> = obezitate
			Se recomandă scădere ponderală inițial de 5-10% din greutatea corporală
	Circumferința abdominală	Anual	>80 cm risc crescut >88 cm risc foarte înalt
	Statusul de fumător	La fiecare vizită	Renunțarea la fumat
	Activitate fizică	Anual	Recomandare de 150 de minute activitate fizică/săptămână
	HTA	Anual	
	Profil lipidic	Anual dacă este modificat sau pacientul este obez. La fiecare 2 ani, dacă este normal	Ținte:
			Pentru SPOC fără alți factori de risc
			• Colesterol total <4 mmol/L,
			• LDL-C <3,4, HDL-C >1,0 trigliceride <1,7 mmol/L
			SPOC+factori de risc prezenți
			• Colesterol total <4 mmol/L,
			• LDL-C <1,8-2,6, HDL-C >1,0, trigliceride <1,7 mmol/L
			SPOC +DIABET
			• Colesterol total <4 mmol/L, LDL-C <1,8, HDL-C >1,0, trigliceride <1,7 mmol/L

IMC = Indice de masă corporală, HTA= Hipertensiune arterială, LDL-C = low density lipoprotein colesterol, HDL-C = high density lipoprotein colesterol, SPOC = Sindromul ovarelor polichistice

**Tabelul 2** Parametrii la baseline

Parametrii evaluați	Grup tratat cu statină	Grup tratat cu OCP
Vârstă (ani)	29,2 ± 3,0	31,3 ± 2,8
Greutate (kg)	90,13 ± 2,8	92,3 ± 3,4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	33,2 ± 1,4	33,9 ± 1,5
Testosteron total (ng/ml)	0,77 ± 0,7	0,8 ± 0,5
Testosteron liber (pg/ml)	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,5
FSH (IU/l)	1,32 ± 0,3	1,28 ± 0,4
LH (IU/l)	5,4 ± 0,4	5,6 ± 0,3
PRL (ng/ml)	21,9 ± 4,3	20,8 ± 4,6
Glicemie à jeun (mg/dl)	80,5 ± 18,3	78,4 ± 1,23
PCR (mg/l)	13,4 ± 0,6	13,8 ± 0,7
Colesterol (mg/dl)	235 ± 20,3	221 ± 18,5
Trigliceride (mg/dl)	140,3 ± 24,7	145 ± 23,9
LDLc (mg/dl)	105 ± 8,2	110 ± 9,6
HDLc (mg/dl)	54 ± 6,3	58 ± 5,4

**2. Criteriile Rotterdam - 2003**, emise de către European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) în asociere cu American Society of Reproductive Medicine (ASRM). Sunt suficiente pentru diagnosticul de SOPC existența a două din următoarele trei:

- Tulburări de menstruație-oligomenoree și/sau anovulație.

- Prezența semnelor clinice și/sau biochimice de hiperandrogenism.

- Prezența ovarelor polichistice confirmată ecografic.

**3. Criteriile AES-2006** (Androgen Excess Society):

- Prezența hiperandrogenismului (clinic și/sau biochimic) asociat obligatoriu cu:

- Prezența disfuncției ovariene (oligo-anovulație și/sau ovare polichistice diagnosticate ecografic.

Inexistența unui consens între aceste criterii (de exemplu, conform AES, nu este considerată necesară prezența ovarelor polichistice pentru diagnosticul de SOPC) duce practic la subdiagnosticarea acestei patologii cu important risc metabolic și cardiovascular.

SOPC se asociază cu o creștere a factorilor de risc cardiovasculari, prevenția primară fiind extrem de importantă la acest grup de pacienți. Astfel, insulinorezistența și obezitatea (în special tronco-abdominală), alterarea profilului lipidic, precum și alterarea metabolismului glucidic (manifestat atât prin creșterea prevalenței IGT, dar și a diabetului zaharat cu 25-30% față de femeile de aceeași vârstă, fără SOPC) sunt aspecte metabolice frecvent întâlnite, putând vorbi în cadrul SOPC de un aisberg, în care ceea ce se observă este hiperandrogenismul (necesar diagnosticului), iar baza lui este reprezentată de toți factorii de risc cardiometabolici, pentru care trebuie să existe screening intensiv.

Există diverse recomandări de screening al factorilor de risc asociați pacienților cu sindrom de ovare polichistice, cel mai complet se pare că este cel publicat în 2013 în Clinical Endocrinology (adaptat după TeedeH et al (2011) și Fauster et al. (2012)):

Statinele, Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin sunt o clasă de medicamente intens

prescrise și utilizate la nivel mondial datorită rolului lor în îmbunătățirea profilului lipidic, prin inhibarea sintezei colesterolului și catabolizarea LDL-ului, prin creșterea numărului de receptori pentru LDL. Simvastatina este o lactonă inactivă, rapid hidrolizată *in vivo* la beta-hidroxi-acidul corespunzător ce acționează direct asupra enzimei limitante de viteză în calea de formare a colesterolului prin inhibiția selectivă a 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductază. Această enzimă este catalizator în conversia HMG-CoA la mevalonat, o reacție precece a colesterogenezei, limitând astfel producerea sa. Hidroliza la forma activă a simvastatinei are loc în principal în ficat, iar în plasma umană viteza acesteia este foarte lentă. Simvastatina este bine absorbită și suferă metabolizare marcată la primul pasaj hepatic în funcție de fluxul sangvin hepatic, astfel ficatul devenind primul loc de acțiune al metabolitului activ.

Efectele statinelor asupra funcției ovariene, în particular la femeile cu ovare polichistice, pot acționa pe multiple căi, prima variantă fiind inhibiția directă a producției de colesterol, substratul testosteronului, ameliorând astfel hiperandrogenemia. O a doua cale este limitarea acțiunii insulinei și a IGF-1 asupra ovarului prin limitarea glicozilării N-linkate și astfel a maturării insulinei și receptorilor tip I pentru IGF-I.

### Scopul lucrării

În urma unor studii efectuate *in vitro*, s-a descoperit că statinele reduc producția androgenică ovariană prin inhibarea proliferării și producției de androgeni la nivelul celulelor interstițiale theca. Plecând de la acest fapt s-a

emis ideea că administrarea acestei clase de medicamente ar putea avea un beneficiu în SOPC, nu doar în contextul dislipidemiei, ci și în ameliorarea statusului androgenic (Banaszewska, 2007). Pornind de la aceste ipoteze privind rolul statinelor în ameliorarea aspectelor endocrinologice, în special a statusului androgenic, scopul acestei cercetări este acela de a scoate în evidență rolul benefic al statinei ca tratament administrat femeilor diagnosticate cu sindromul ovarelor polichistice comparativ cu alte metode terapeutice.

### Material și metodă

Premisa studiului nostru constă în posibilitatea aprecierii performanței terapeutice a statinelor în tratamentul de elecție al femeilor diagnosticate cu SOPC. Diagnosticul de sindrom al ovarelor polichistice a fost pus pe baza criteriilor Rotterdam, incluzând în studiu un număr de 54 de femei, studiu efectuat în Clinica de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență Elias în perioada 1 ianuarie 2010 - 30 mai 2010. În lot au fost incluse femei de vârstă reproductivă de la 25 la 35 de ani, 10 dintre paciente cu obezitate gradul I și restul cu un IMC în limite normale.

Lotul de studiu a fost împărțit în 2 grupuri: primul grup format din 28 de paciente care au primit tratament cu simvastatină, 20 mg/zi, și un grup de 26 paciente la care s-a administrat contraceptiv oral combinat. Ca urmare a acestei terapii diferențiate s-au urmărit comparativ nivelul de:

- testosteron (total și liber);
- LH, FSH;
- prolactină;

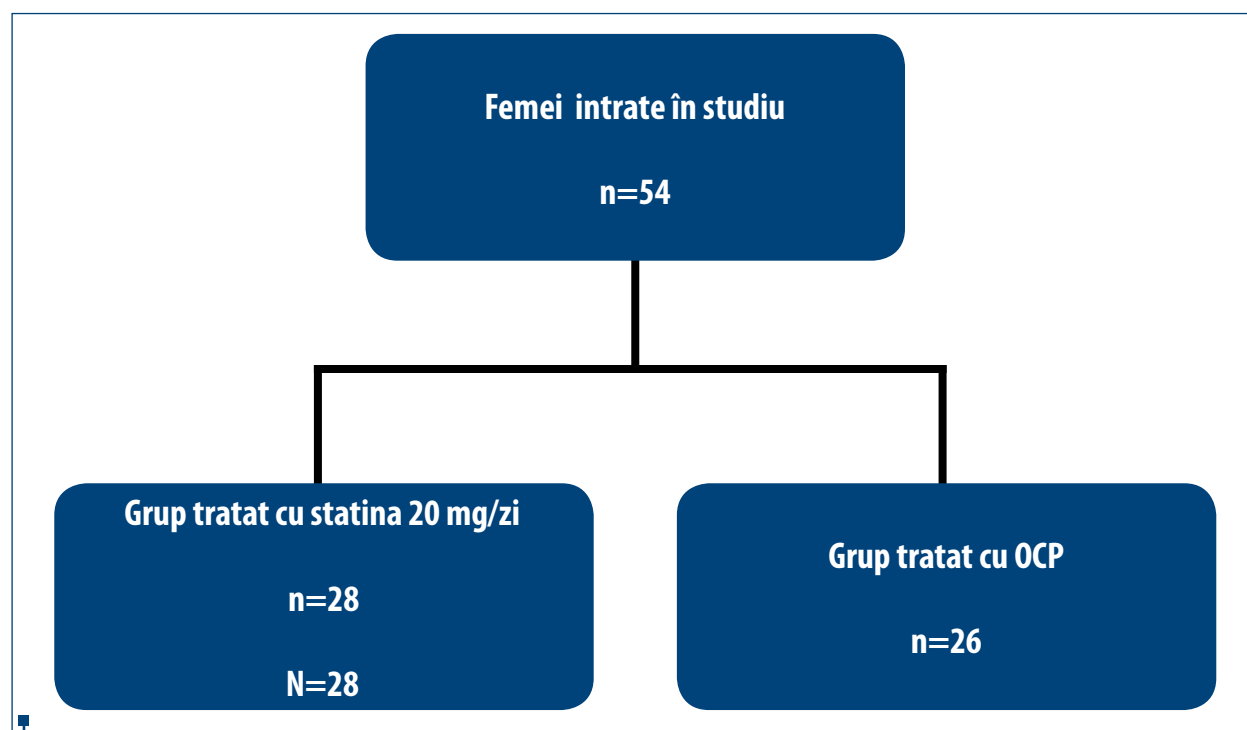


Figura 2

■ colesterol total (pentru definirea profilului lipidic: LDLc, HDLc, trigliceride);

■ proteina C reactivă;

■ glicemia.

Concomitent cu urmărirea acestor parametri de laborator au fost de asemenea urmărite:

■ indicele de masă corporală;

■ circumferința abdominală.

Pornind de la valorile normale ale elementelor de laborator amintite ale unei femei de vârstă reproductivă, studiul nostru a urmărit comparativ revenirea la normal a acestor valori post-terapii administrate diferențiat celor 2 loturi de paciente. Pacientele au fost evaluate la 12 săptămâni de la inițierea terapiei.

Având în vedere că simvastatina, ca și alți inhibitori ai HMG-CoA reductază, poate produce ocazional miopatie, uneori chiar rabdomioliză, au fost excluse din studiu pacientele care prezentau:

1. Insuficiență renală.

2. Hipotiroidism.

3. Antecedente personale sau familiale de tulburări musculare ereditare.

4. Antecedente de toxicitate musculară la administrarea unei statine sau fibrat.

5. Consum cronic de alcool etilic.

## Rezultate

Pacientele înrolate în studiu care au fost supuse tratamentului cu statină au avut o medie de vârstă de 29,2 ani comparativ cu cele din grupul cu administrare de contraceptiv oral combinat care au avut o vârstă medie de 31,5 ani.

Din punctul de vedere al indicelui de masă corporală, pacientele din grupul cu administrare de statină au avut un IMC mediu de 33,2 comparativ cu lotul de femei tratate cu contraceptiv oral combinat care au avut un IMC mediu de 33,9.

În grupul de femei tratate cu statină s-a constatat o scădere a testosteronului total într-un procent de 45% comparativ cu 18% în grupul femeilor tratate cu COC ( $p < 0,005$ ), astfel încât nivelul de testosteron liber a scăzut cu 40% în grupul tratat cu statină față de 35% în grupul supus terapiei cu COC (dar  $p$  nu a avut semnificație statistică).

**Tabela 3** Parametrii evaluați după 12 săptămâni de tratament

Parametrii evaluați	Grup tratat cu statină	Grup tratat cu OCP
Greutate (kg)	88,5 ± 1,8	90,2 ± 2,7
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	30,2 ± 1,6	31,7 ± 1,2
Testosteron total (ng/ml)	0,19 ± 0,3	0,65 ± 0,3
Testosteron liber (pg/ml)	0,98 ± 0,5	0,78 ± 0,35
FSH (IU/l)	1,28 ± 0,22	1,26 ± 0,37
LH (IU/l)	3,34 ± 0,2	5,26 ± 0,28
PRL (ng/ml)	21,7 ± 3,7	20,5 ± 3,7
Glicemie à jeun (mg/dl)	78,5 ± 14,3	77,2 ± 1,4
PCR (mg/l)	8,04 ± 0,3	14,76 ± 0,5
Colesterol (mg/dl)	206,8 ± 16,3	234 ± 17,9
Trigliceride (mg/dl)	140,3 ± 24,7	145 ± 23,9
LDLc (mg/dl)	87,2 ± 9,2	114,3 ± 8,3
HDLc (mg/dl)	58,3 ± 5,6	59,4 ± 6,2

Terapia cu statină a fost asociată cu o scădere importantă a LH cu 38%, comparativ cu scăderea de numai 6% în grupul tratat cu COC, fără modificări semnificative asupra FSH și prolactinei. Pe profilul lipidic, în grupul supus terapiei cu statină s-a obținut o scădere a colesterolului total cu 12% și a LDLc cu 17%, în timp ce în grupul pacientelor tratate cu COC s-a observat o creștere cu 6% a colesterolului total. În ambele grupuri s-a observat o creștere a HDLc, fără semnificație statistică între cele două. Trigliceridele nu au fost influențate, la fel nici metabolismul glucozei.

Proteina C reactivă a scăzut cu 40% în grupul cu statină, în timp ce în grupul cu OCP s-a observat o creștere cu 7% a valorii acesteia.

Cu privire la statusul ponderal al pacientelor s-a observat un trend descrescător al BMI-ului în ambele loturi, fără semnificație statistică, scăderea ponderală fiind mai importantă la pacientele care au respectat un regim alimentar hipocaloric, neputându-se atribui acest efect terapiei administrate.

## Concluzii

Terapia cu statină a îmbunătățit aspectele clinice și endocrinologice ale pacientelor cu sindrom al ovarelor polichistice din lotul studiat, de asemenea observându-se efecte benefice pe profilul lipidic și pe markerii de inflamație.

Statinele par să fie o terapie medicamentoasă promițătoare în managementul sindromului ovarelor polichistice prin acțiunea lor nu numai asupra dislipidemiei frecvent asociate acestei endocrinopatii, cât și asupra stimulării proliferării tecale și steroidogenezei.

Mecanismele de acțiune ale statinelor sunt variate și direcționate împotriva stresului oxidativ, inflamației sistemice și rezistenței insulinice/hiperinsulinemiei

asociate cu fiziopatologia sindromului ovarelor polichistice, demonstrând rolul statinelor ca terapie de viitor în tratamentul sindromului ovarelor polichistice.

Dat fiind că studiul de față este în fază incipientă și pe un număr limitat de cazuri, se pot ridica numeroase întrebări precum:

- Care sunt efectele pe termen lung ale administrării statinelor la femeile de vârstă reproductivă?

- Este important fenotipul sindromului ovarelor polichistice în alegerea acestei terapii (hiperinsulinemie față de normoinsulinemie)?

- Ar trebui folosite statinele la femeile cu sindromul ovarelor polichistice cu profil lipidic normal?

- Au acțiune favorabilă asupra pacientelor fără hiperandrogenemie?

- Pot fi folosite eficient statinele la femeile cu sindromul ovarelor polichistice din grupuri etnice diferite (caucaziene, afro-americane, asiatice)?

- Pot acționa favorabil statinele asupra ovulației?

- Care este momentul optim de inițiere a terapiei cu statine?

Ținând cont de posibilul risc teratogenic al statinelor, cât și de avantajele, administrarea lor necesită criterii individualizate pentru fiecare pacientă.

Un avantaj important al administrării simvastatinei la femeile cu sindromul ovarelor polichistice este că oferă față de tratamentul cu anticoncepționale orale, pe lângă ameliorarea hiperandrogenemiei și a dereglărilor de secreție a hormonilor gonadotropi, și o protecție cardiovasculară pe termen lung.

Limitarea studiului prezent este dată de numărul mic de paciente incluse, fiind necesare studii ulterioare pentru dovedirea aplicabilității rezultatelor. ■

## Bibliografie

1. Elsenbruch S, Hahn S, Kowalsky D, Offner AH, Schedlowski M, Mann K, Janssen OE 2003 Quality of life, psychosocial well-being, and sexual satisfaction in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5801-5807.
2. Wassmann S, Laufs U, Muller K, Konkol C, Ahlborn K, Baumer AT, Linz W, Bohm M, Nickenig G 2002 Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:300-305.
3. Engelhardt H, Gore-Langton RE, Armstrong DT 1989 Mevinolin (lovastatin) inhibits androstenedione production by porcine ovarian theca cells at the level of the 17 $\alpha$ -hydroxylase:C-17,20-lyase complex. *Endocrinology* 124:2297-2304.
4. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO 2004 The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745-2749.
5. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI 1999 A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4006-4011.
6. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF 2000 A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2434-2438.
7. Simvastatin and Oral Contraceptive Agent on Ovary Syndrome: Prospective, Randomized, Beata Banaszewska, Leszek Pawelczyk, Robert Z. Spaczynski, James Dziura, and Antoni J. Duleba.
8. Wild R 2002 Long-term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 8:231-241.
9. Tarkun I, Arslan BC, Canturk Z, Turemen E, Sahin T, Duman C 2004 Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5592-5596.
10. Ando H, Takamura T, Ota T, Nagai Y, Kobayashi K 2000 Cerivastatin improves survival of mice with lipopolysaccharide-induced sepsis. *J Pharmacol Exp Ther* 294:1043-1046.
11. Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F 1976 Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 57:1320-1329.
12. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D 2003 Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 9:505-514.
13. Duleba AJ, Banaszewska B, Spaczynski RZ, Pawelczyk L 2006 Simvastatin improves biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: results of a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 85:996-1001.
14. Mahabeer S, Naidoo C, Norman RJ, Jialal I, Reddi K, Joubert SM 1990 Metabolic profiles and lipoprotein lipid concentrations in non-obese and obese patients with polycystic ovarian disease. *Horm Metab Res* 22:537-540.
15. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A 1992 Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 71:599-604.
16. Izquierdo D, Foyouzi N, Kwintkiewicz J, Duleba AJ 2004 Mevastatin inhibits ovarian theca-interstitial cell proliferation and steroidogenesis. *Fertil Steril* 82(Suppl 3):1193-1197.
17. Spicer LJ, Hamilton TD, Keefer BE 1996 Insulin-like growth factor I enhancement of steroidogenesis by bovine granulosa cells and thecal cells.
18. Julie A Tomlinson, Jonathan H Pinkney, Phil Evans, Ann Millward, Elizabeth Stenhouse, *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2013;13(3):115-123. Screening for Diabetes and Cardiometabolic Disease in Women With Polycystic Ovary Syndrome.
19. Hamidreza Mani, Miles J. Levy, Melanie J. Davies, Danielle H. Morris, Laura J. Gray, John Bankart, Hannah Blackledge, Kamlesh Khunti, Trevor A. Howlett *Clin Endocrinol*. 2013;78(6):926-934. Diabetes and Cardiovascular Events in Women With Polycystic Ovary Syndrome. A 20-Year Retrospective Cohort Study.