

Zastosowanie statyn w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS)

Statins in the treatment of polycystic ovary syndrome

Banaszewska Beata, Spaczyński Robert, Pawelczyk Leszek

Klinika Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu, Katedra Ginekologii i Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Zespół policystycznych jajników (PCOS) jest częstą endokrynopatią dotyczącą 6-9% kobiet w wieku rozrodczym. PCOS charakteryzuje się hiperandrogenizmem, zaburzeniami owulacji i często niepłodnością.

Dodatkowo u kobiet z PCOS występują istotne czynniki ryzyka chorób serca: otyłość, nieprawidłowy profil lipidowy, wykładniki stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna naczyń. Statyny są dobrze poznany lekiem obniżającym ryzyko chorób krążenia.

Działanie statyn polega na hamowaniu reduktazy HMG-CoA głównego ogniwa syntezy cholesterolu. W kilku randomizowanych badaniach pokazano, że statyny u kobiet z PCOS obniżają testosteron, regulują miesiączkowanie oraz poprawiają profil lipidowy.

Słowa kluczowe: **statyny/zespół policystycznych jajników/dyslipidemia /testosteron /**

Summary

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder affecting 6-9% of women in reproductive age. It is characterized by hyperandrogenism, oligo- or anovulation and infertility.

PCOS is associated with important cardiovascular risk factors including: obesity, dyslipidemia, systemic inflammation and endothelial dysfunction. Statins are well-tested medications reducing a broad range of cardiovascular risk factors.

The primary mode of action of statins is inhibition of HMG-Co A reductase, a rate-limiting step of cholesterol synthesis. In recent randomized studies in PCOS women, statins have decreased testosterone level, improved menstrual cycle regularity and lipid profile.

Key words: **statins / polycystic ovary syndrome / dyslipidemia / testosterone /**

Adres do korespondencji:

Banaszewska Beata,
Klinika Niepłodności i Endokrynologii i Rozrodu,
Katedra Ginekologii, Położnictwa i Onkologii Ginekologicznej UM w Poznaniu
60-547 Poznań, ul. Polna 33
tel./fax 61 84 19 412
e-mail: banaszewska@gpsk.am.poznan.pl

Otrzymano: 15.05.2010
Zaakceptowano do druku: 25.07.2010

Zespół policystycznych jajników jest endokrynopatią dotyczącą 6-9% kobiet w wieku rozrodczym [1]. Do charakterystycznych cech tego zespołu należą: zaburzenia miesiączkowania, hiperandrogenizm oraz często otyłość i niepłodność. Zespół PCOS jest jednym z najbardziej heterogennych zespołów endokrynologicznych.

Rozpoznanie PCOS opiera się na stwierdzeniu co najmniej 2 z 3 cech: hiperandrogenizm i/lub hiperandrogenemia, zaburzenia miesiączkowania o typie rzadkich krwawień lub ich wtórnego braku, charakterystyczny obraz jajników w ocenie ultrasonograficznej (obraz PCO) po wykluczeniu innych przyczyn hiperandrogenizmu, (ESHRE/ASRM 2003) [2]. Obecna definicja PCOS jest ciągle dyskutowana przez Towarzystwa Endokrynologiczne, które podkreślają konieczność występowania hiperandrogenizmu wśród objawów.

U chorych z zespołem PCOS zaobserwowano w okresie okołomenopauzalnym zwiększoną zachorowalność na: cukrzycę typu II, chorobę niedokrwienną serca i zawał mięśnia sercowego w porównaniu do grupy kobiet zdrowych [3, 4, 5, 6].

Zespół policystycznych jajników jest związany z nieprawidłowym tzw. aterogennym profilem lipidowym, charakteryzującym się: podwyższeniem stężenia cholesterolu całkowitego, LDL i trójglicerydów oraz obniżeniem stężenia cholesterolu HDL [7, 8, 9]. Niekorzystny profil lipidowy stwierdzono zarówno u kobiet z podwyższonym jak i prawidłowym wskaźnikiem masy ciała (BMI).

Najnowsze badania przeprowadzone w grupie 200 kobiet z PCOS i 200 z grupy kontrolnej, wykazało silną zależność pomiędzy obniżonym stężeniem cholesterolu HDL, a występowaniem zespołu metabolicznego [10]. Podobnie analiza grupy 488 kobiet z PCOS i 261 zdrowych kobiet w grupie kontrolnej przeprowadzona w 2009 przez Gluecka i wsp. wykazała niższy poziom cholesterolu HDL, wyższe ciśnienie skurczowe oraz podwyższone stężenie insuliny i wskaźnik insulinooporności HOMA-IR u kobiet z grupy badanej [11]. Kobiety z PCOS charakteryzują się również podwyższonym stężeniem białka C-reaktywnego uznawanego za marker przewlekłego procesu zapalnego [12, 13].

Poważnym czynnikiem ryzyka dla rozwoju chorób układu krążenia są także zaburzenia w funkcjonowaniu śródbłonna naczyniowego. Jednym z niekorzystnych markerów jest podwyższenie stężenia endoteliny-1 oraz VCAM-1 [14, 15]. Ryzyko rozwoju chorób sercowo-naczyniowych u kobiet z zespołem policystycznych jajników znacząco podwyższają wykładniki stresu oksydacyjnego, przy jednoczesnym obniżeniu potencjału antyoksydacyjnego w tej grupie [16, 17].

Do tej pory jedynymi stosowanymi lekami wpływającymi na zaburzenia metaboliczne u kobiet z PCOS była metformina oraz leki poprawiające insulino-wrażliwość z grupy thiazolidenodionów wprowadzone do leczenia tego zespołu w latach dziewięćdziesiątych^{18-19, 20-21} W ostatnich latach podjęto próby z zastosowaniem statyn w leczeniu kobiet z PCOS.

Statyny

Pierwszą statynę (mewastatynę) odkryto jako produkt w procesie fermentacji grzybni *Aspergillus Citrinium*. Obecnie znanych jest wiele naturalnych (lowastatyna, simwastatyna, prawastatyna) i syntetycznych statyn (atorwastatyna, fluwastatyna, rosuwastatyna i pitavastyna).

Efektom działania statyn w organizmie jest obniżenie stężenia cholesterolu LDL oraz w mniejszym stopniu podwyższenie stężenia cholesterolu HDL. Mechanizm działania statyn polega na kompetywnym i odwracalnym hamowaniu reduktazy HMG-CoA, co prowadzi do zwiększenia ekspresji receptorów dla LDL w wątrobie i wychwyt cząsteczek LDL z układu krążenia. Konsekwencją jest znaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz VLDL w surowicy krwi [22].

Zastosowanie statyn do leczenia chorób kardiologicznych oraz profilaktyki u osób z aterogennym profilem lipidowym można nazwać rewolucją w medycynie ostatnich kilkudziesięciu lat. Badania naukowe dowodzą, iż leczenie statynami istotnie zmniejsza incydenty zaostrzeń choroby niedokrwiennej serca oraz zgonu spowodowane zawałem serca [23-24].

Statyny w farmakoterapii chorych z chorobą niedokrwieną serca prowadzą do poprawy profilu lipidowego oraz funkcji śródbłonna, działają antyoksydacyjnie i przeciwzapalnie co doprowadza do zwiększenia stabilności blaszki miażdżycowej [25-26].

Wpływ statyn na proliferację i steroidogenezę jajnikową

Badania *in vitro* wykazały hamujący wpływ mewastatyny wprost proporcjonalny do zastosowanej dawki na proliferację komórek tekalno- interstycjalnych jajnika oraz produkcję testosteronu. Dodatkowo mewastatyna hamowała ekspresję najważniejszych enzymów biorących udział w steroidogenezie jajnikowej: CYP11A1, CYP17, StAR, 3βHSD [27]. Badania na modelu *in vitro* wykazały hamowanie syntezy DNA oraz obniżenie izoprenylacji prowadzące do hamowania proliferacji [28].

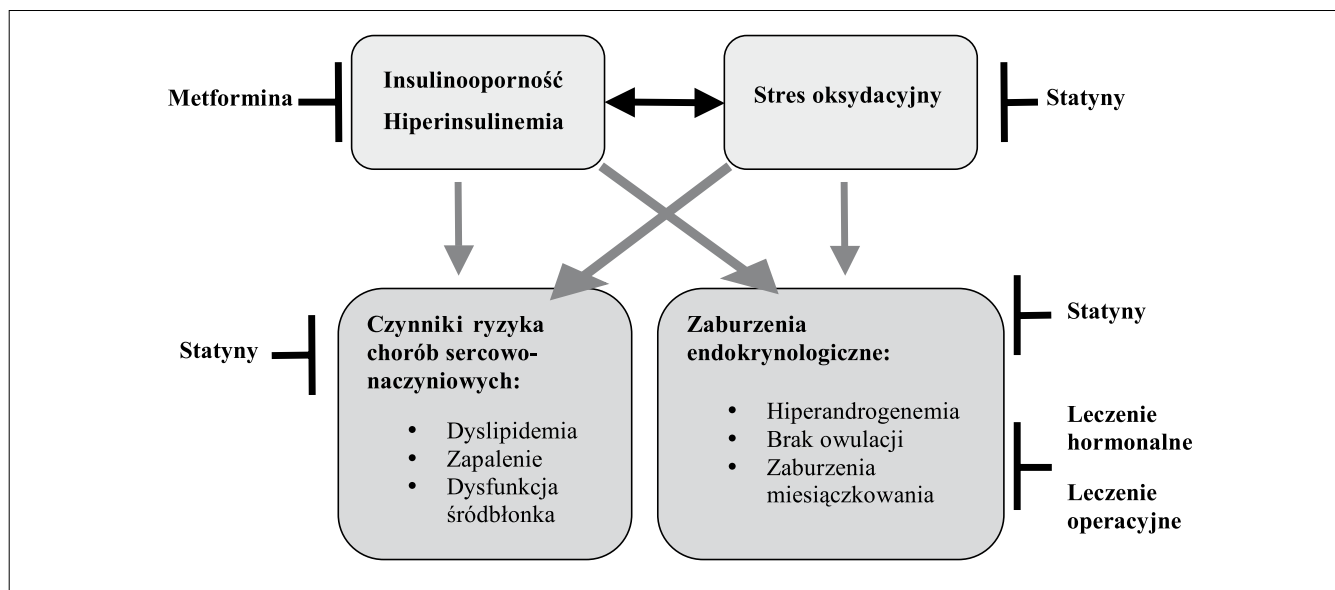
Podstawą zastosowania statyn w leczeniu PCOS jest hipoteza, iż steroidogeneza w komórkach tekalno-interstycjalnych jest zależna od biodostępności cholesterolu (produkt szlaku mewalonowego), a statyny hamują reduktazę HMG-CoA, i ograniczają wytwarzanie prekursora steroli (mewalonianu). Statyny wykazują działania plejotropowe, między innymi efekt antyoksydacyjny oraz poprzez wpływ na izoprenylację białek. Statyny są lekami bardzo dobrze tolerowanymi. W leczeniu kardiologicznym znajduje zastosowanie dawka 10-80mg na dobę. Niezwykle rzadkim objawem ubocznym jest podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych i rhabdomyoliza.

Zastosowanie kliniczne statyn u chorych z PCOS

Pierwsze prospektywne, randomizowane badanie na populacji 48 kobiet z PCOS (grupa badawcza – simwastatyna i tabletki antykoncepcyjna oraz grupa kontrolna – tylko tabletki antykoncepcyjna) przeprowadzono w Klinice Niepłodności i Endokrynologii Rozrodu Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przy współpracy z Uniwersytetem Yale w USA.

W badaniu zastosowano model naprzemianległy (*crossover*), przedstawiając obserwacje po 12 tygodniach oraz po 24 tygodniach. Zaobserwowano, że zastosowanie statyny istotnie obniżyło stężenie testosteronu, lutropiny (LH) oraz zmniejszyło nasilenie hirsutyizmu po 3 i 6 miesiącach terapii. Jak zakładano terapia statynami poprawiła również profil lipidowy, obniżając stężenia całkowitego cholesterolu i LDL cholesterolu oraz zapobiegła wzrostowi trójglicerydów przy stosowaniu tabletki antykoncepcyjnej.

Zastosowanie statyn w leczeniu zespołu policystycznych jajników (PCOS).



Rycina 1. Miejsce statyn w leczeniu PCOS.

W badaniu wykazano dodatkowo korzystny wpływ leczenia statynami na obniżenie wykładników uogólnionego zapalenia (białko CRP) i dysfunkcji śródbłonna (VCAM-1). Przedstawione dane były pierwszym na świecie opracowaniem zastosowania statyn do leczenia kobiet z PCOS [13, 29].

Drugie randomizowane badanie u kobiet z zespołem PCOS polegało na porównaniu monoterapii metforminą, simwastatyną oraz terapii skojarzonej obu leków u kobiet niestosujących tabletki antykoncepcyjnej na łącznej populacji 113 kobiet z zespołem PCOS. Stosowana w tym badaniu dawka statyny była stosunkowo mała i wynosiła 20mg na dobę. Zaobserwowano zwiększenie liczby cykli miesiączkowych oraz istotnie większe obniżenie testosteronu w grupach leczonych simwastatyną.

Dodatkowo, jak się spodziewano, w grupach otrzymujących simwastatynę odnotowano znaczny spadek stężenia cholesterolu całkowitego. U wszystkich leczonych kobiet zaobserwowano obniżenie stężenia trójglicerydów i wysokoczułego CRP oraz VCAM-1 [30].

Powtórzenie i potwierdzenie powyższych obserwacji w późniejszym badaniu randomizowanym uzyskał Sathyapalan i wsp. na grupie 37 kobiet leczonych simwastatyną [31]. W innym badaniu randomizowanym Kaya i wsp. zastosowali dwie różne statyny (atorwastatynę i simwastatynę) u 52 kobiet z PCOS dokonując porównania ich wpływu na stężenie testosteronu, insuliny oraz dodatkowo na poziom homocysteiny i witaminy B12. Zaobserwowano podobny wpływ obydwu statyn na obniżenie poziomu testosteronu, natomiast różnice dotyczyły wpływu atorwastatyny na homocysteinę (obniżenie) i stężenie witaminy B12 (podwyższenie) [32].

W 2010 roku ukazała się kolejna praca potwierdzająca korzystne działanie statyn u kobiet z PCOS. Kazerooni przeprowadził badanie u 84 kobiet z PCOS porównując leczenie simwastatyną i metforminą. Otrzymane wyniki (większe obniżenie stężenia testosteronu w grupie z simwastatyną oraz poprawa profilu lipidowego) stanowią kolejne potwierdzenie wcześniejszych obserwacji [33].

Na podstawie wyników własnych oraz opublikowanych do tej pory prac na temat leczenia statynami kobiet z PCOS można wyciągnąć następujące wnioski:

1. Statyny obniżają poziom androgenów w surowicy krwi.
2. Poprawiają objawy kliniczne (między innymi regulują cykl miesiączkowy).
3. Poprzez poprawienie profilu lipidowego mogą zmniejszyć ryzyko chorób układu krążenia.

W podsumowaniu należy zaznaczyć, że zastosowanie statyn w leczeniu kobiet z zespołem PCOS może stać się alternatywą dla kobiet z przeciwwskazaniami do terapii hormonalnej oraz może stanowić uzupełnienie w zapobieganiu wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych.

Należy jednak podkreślić, że statyny należą do grupy środków teratogennych i trzeba je stosować wraz ze skuteczną antykoncepcją lub w przypadku abstynencji seksualnej.

Przedstawione obserwacje stanowią obiecujący początek badań nad zastosowaniem statyn w PCOS, wymagają wieloletnich dokładnych analiz i obserwacji w celu ustalenia długofalowych wskazań do stosowania statyn w PCOS.

Piśmiennictwo

1. Azziz R, Woods K, Reyna R, Key [et al.]. The Prevalence and Features of the Polycystic Ovary Syndrome in an Unselected Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 2745-2749.
2. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004, 19, 41-47.
3. Holte J, Bergh T, Berne C, [et al.]. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol.* 1994, 41, 463-471.
4. Wild R, Applebaum-Bowden D, Demers L, [et al.]. Lipoprotein lipids in women with androgen excess: independent associations with increased insulin and androgens. *Clin Chem.* 1990, 36, 283-289.
5. Wilding J. Science, medicine and the future. Obesity treatment. *BMJ.* 1997, 315, 997-1000.

Banaszewska B, et al.

KOMUNIKAT

6. Moran L, Misso M, Wild R, [et al.]. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010, 16, 347-363.
7. Meirou D, Raz I, Yossepowitch O, [et al.]. Dyslipidaemia in polycystic ovarian syndrome: different groups, different aetiologies. *Hum Reprod*. 1996, 11, 1848-1853.
8. Talbott E, Clerici A, Berga S, [et al.]. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol*. 1998, 51, 415-422.
9. von Eckardstein S, von Eckardstein A, Bender H, [et al.]. Elevated low-density lipoprotein-cholesterol in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 1996, 10, 311-318.
10. Gambineri A, Repaci A, Patton L, [et al.]. Prominent role of low HDL-cholesterol in explaining the high prevalence of the metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009, 19, 797-804.
11. Glueck C, Morrison J, Goldenberg N, [et al.]. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism*. 2009, 58, 714-721.
12. Kelly C, Lyall H, Petrie J, [et al.]. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86, 2453-2455.
13. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R, [et al.]. Effects of simvastatin and oral contraceptive agent on polycystic ovary syndrome: prospective, randomized, crossover trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007, 92, 456-461.
14. Diamanti-Kandarakis E, Spina G, Kouli C, [et al.]. Increased endothelin-1 levels in women with polycystic ovary syndrome and the beneficial effect of metformin therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, 86, 4666-4673.
15. Serdyńska-Szuster M, Banaszewska B, Spaczynski R, [et al.]. Effects of metformin therapy on markers of endothelial function and fibrinolysis in hyperinsulinemic women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008, 23, suppl. 1, i187.
16. Fencki V, Fencki S, Yilmazer M, [et al.]. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2003, 80, 123-127.
17. Korman M, Spaczynski R, Banaszewska B, [et al.]. Effects of single and combined metformin and rosiglitazone therapy on oxidative stress in women with PCOS: prospective randomized trial. *Hum Reprod*. 2008, 23, suppl. 1. i3.
18. Velazquez E, Mendoza S, Hamer T, [et al.]. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*. 1994, 43, 647-654.
19. Glueck C, Wang P, Fontaine R, [et al.]. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 1999, 48, 511-519.
20. Kolodziejczyk B, Duleba A, Spaczynski R, [et al.]. Metformin improves hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2000, 73, 1149-1154.
21. Jakimiuk A. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Ginekol Pol*. 2008, 79, 8-11. Polish.
22. McFarlane S, Muniyappa R, Francisco R, [et al.]. Clinical review 145: Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002, 87, 1451-1458.
23. Shepherd J, Cobble S, Ford I, [et al.]. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995, 333, 1301-1307.
24. Downs J, Clearfield M, Weis S, [et al.]. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998, 279, 1615-1622.
25. Ridker P, Rifai N, Clerfield M, [et al.]. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001, 344, 1959-1965.
26. Wang T, Chen W, Lin J, [et al.]. Efficacy of fenofibrate and simvastatin on endothelial function and inflammatory markers in patients with combined hyperlipidemia: relations with baseline lipid profiles. *Atherosclerosis*. 2003, 170, 315-323.
27. Izquierdo D, Foyoz N, Kwintkiewicz J, [et al.]. D. Mevastatin inhibits ovarian theca-interstitial cell proliferation and steroidogenesis. *Fertil Steril*. 2004, 82, Suppl 3, 1193-1197.
28. Rzepczynska I, Piotrowski P, Wong D, [et al.]. Role of isoprenylation in simvastatin-induced inhibition of ovarian theca-interstitial growth in the rat. *Biol Reprod*. 2009, 81, 850-865.
29. Duleba A, Banaszewska B, Spaczynski R, [et al.]. Simvastatin improves biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: results of a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2006, 85, 996-1001.
30. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski R, [et al.]. Comparison of simvastatin and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: prospective randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94, 4938-4945.
31. Sathyapalan T, Kilpatrick E, Coady A, [et al.]. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94, 103-108.
32. Kaya C, Cengiz S, Berker B, [et al.]. Comparative effects of atorvastatin and simvastatin on the plasma total homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Fertil Steril*. 2009, 92, 635-642.
33. Kazerooni T, Shojaei-Baghini A, Dehbashi S, [et al.]. Effects of metformin plus simvastatin on polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2010. Epub ahead of print.



**Sekcja Psychosomatyczna
Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego**

**Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii
i Położnictwa w Tychach,
Wydział Opieki Zdrowotnej
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego
w Katowicach**

Przewodnicząca Sekcji Psychosomatycznej PTG
oraz Komitetu Organizacyjnego Sympozjum
dr hab. n. med. Izabela Ulman-Włodarz

z a p r a s z a j ą n a :

**XIII SYMPOZJUM
NAUKOWO-SZKOLENIOWE**

*Stany naglące
w położnictwie i ginekologii*

Tychy

17 - 18 września 2010 roku

Tematyka Sympozjum:

- Stany naglące w ciąży.
- Stany naglące w porodzie.
- Stany naglące w położu.
- Stany naglące w ginekologii.
- Stany naglące w ginekologii onkologicznej.

**Sekretariat Sympozjum
ORBIS TRAVEL**

40-012 Katowice, ul. Św. Jana 11
tel. 32 355 96 64; fax. 32 355 99 66
e-mail: kongresy.katowice@orbistravel.pl

Prace naukowe:

Zredagowane wg regulaminu obowiązującego w Ginekologii i Położnictwie Medical Project w formie streszczeń w języku polskim i angielskim prosimy nadsyłać w formacie MS Word 97-2003. W materiałach zjazdowych zostaną wydrukowane wszystkie nadesłane streszczenia prac.

**Nieprzekraczalny termin nadsyłania prac:
do 15 czerwca 2010 roku.**

Tychy, ul. Edukacji 102
e-mail: **13sympozjum@gmail.com**