



ORIGINAL

Atorvastatina y concentraciones de proteína C reactiva en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos y sobrepeso



G. Nucette-Pirela^a, H. Luz-Araujo^b, M. Guerra Velásquez^c, E. Reyna-Villasmil^{c,*}, J. Mejia-Montilla^c, N. Reyna-Villasmil^c, I. Suárez-Torres^c y A. Bravo-Henríquez^d

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

^c Servicio de Ginecología, Hospital Central «Dr. Urquinaona», Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

^d Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición, La Universidad del Zulia, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

Recibido el 18 de septiembre de 2013; aceptado el 3 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 29 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Atorvastatina;
Proteína C reactiva;
Síndrome de ovarios
poliquísticos

Resumen

Objetivo: Determinar los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones de proteína C reactiva (PCR) en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) con sobrepeso.

Método: Se seleccionaron 45 mujeres con diagnóstico de SOPQ. Se analizaron las concentraciones séricas de PCR, colesterol, triglicéridos, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) antes y después de 6 meses de tratamiento con 20 mg/día de atorvastatina.

Resultados: La edad promedio de las mujeres fue de $23,2 \pm 2,8$ años. El valor promedio del índice de masa corporal fue de $29,4 \pm 4,8$ kg/m² y de la relación cintura cadera fue de $0,87 \pm 0,07$. Al comparar las concentraciones de lípidos plasmáticos se observó una disminución de 19,1% en las concentraciones de colesterol, 11% en las concentraciones de triglicéridos y 8,5% en las concentraciones de LDL ($p < 0,05$). Las concentraciones de PCR iniciales fueron de $24,2 \pm 6,9$ mg/dl. Posterior al tratamiento con atorvastatina, las concentraciones promedio de PCR fueron de $17,4 \pm 5,8$ mg/dl. Esta diferencia fue considerada estadísticamente significativa y superior al 39% ($p < 0,05$). No se reportaron efectos adversos severos.

Conclusión: La atorvastatina produce disminución de las concentraciones de PCR en mujeres con SOPQ y sobrepeso.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna-Villasmil).

KEYWORDS

Atorvastatin;
C-reactive protein;
Polycystic ovary
syndrome

Atorvastatin and c-reactive protein concentrations in overweight women with Polycystic ovary syndrome

Abstract

Objective: To determine the effects of atorvastatin on C-reactive protein (CRP) concentrations in overweight women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods: Forty-five women with a diagnosis of PCOS were included. Serum concentrations of CRP, cholesterol, triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c) were recorded before and after 6 months of atorvastatin therapy (20 mg/d).

Results: The mean age of the women was 23.2 ± 2.8 years. The mean body mass index was 29.4 ± 4.8 Kg/m² and the mean waist/hip ratio was 0.87 ± 0.07 . When lipid concentrations were compared, there were reductions of 19.1% in cholesterol concentrations, 11% in triglyceride concentrations and 8.5% in LDL-C concentrations ($p < 0.05$). The initial CRP value was 24.2 ± 6.9 mg/dl. After atorvastatin therapy, the CRP value was 17.4 ± 5.8 mg/dl. This difference was statistically significant and over 39% ($p < 0.05$). There were no severe side effects.

Conclusion: Atorvastatin lowers CRP concentrations in overweight women with PCOS.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de ovarios poliquísticos (SOPQ) es una condición clínica caracterizada por alteración de la secreción de gonadotropinas, anovulación crónica, hiperandrogenismo y una variedad de efectos metabólicos como obesidad y resistencia a la insulina¹. La asociación entre el SOPQ, insulinoresistencia e hiperandrogenemia ha sido bien documentada en la literatura médica. La resistencia a la insulina y el aumento resultante de la insulina plasmática han sido reportados como los responsables de la alta concentración de andrógenos observada en las mujeres con ovarios poliquísticos^{2,3}. Todos estos cambios endocrinos llevan a la paciente a desarrollar un estado de inflamación crónica de bajo grado³.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda, que fue descubierta hace más de 70 años⁴. Es producida en los hepatocitos y está normalmente presente solo con valores trazas en el suero. Una vez liberada, se une a las estructuras o membranas alteradas o necróticas y sus efectos biológicos incluyen potenciar la fagocitosis, estimular la motilidad leucocitaria y los efectos de opsonización, sugiriendo un papel específico en la regeneración y reparación tisular⁵. Se ha discutido mucho sobre el rol de la PCR en la fisiopatología de la aterosclerosis, por ser un marcador de la inflamación subyacente al proceso aterosclerótico.

Estudios recientes indican que niveles altos de PCR asociados a otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, pueden predecir el riesgo de su desarrollo en los siguientes 15-25 años, independientemente de los valores de colesterol, por lo que su utilización como prueba pronóstica de dicha entidad, ofrece grandes ventajas, entre ellas mayor costo-efectividad que el perfil lipídico⁴. La mayoría de los resultados de los estudios demuestran relación directa entre el nivel de PCR ultrasensible y el riesgo de incidencia de enfermedad coronaria. Algunos estudios más recientes sugieren una relación de altos niveles de PCR ultrasensible

con incidencia de enfermedad cerebrovascular, muerte súbita y enfermedad arterial periférica⁶.

Los inhibidores de la reductasa de la 3 hidroxil-3-metilglutarilcoenzima A, o estatinas, han demostrado disminuir la morbimortalidad por enfermedades cardiovasculares⁷⁻⁹. También tienen otros efectos no lipídicos, que sugieren sus beneficios en pacientes hipertensos con concentraciones lipídicas normales al igual que efectos antiinflamatorios en pacientes con artritis reumatoide¹⁰. Otros efectos de efectos beneficiosos de las estatinas incluyen modificaciones de las concentraciones de PCR, mejoría de la disfunción endotelial, aumento de la biodisponibilidad de óxido nítrico, propiedades antioxidantes, inhibición de la respuesta inflamatoria y estabilización de la placa aterosclerótica¹¹.

Hipotéticamente, la reducción de la inflamación con el tratamiento con estatinas debería ser beneficiosa en las mujeres con SOPQ donde se ha demostrado que la PCR está elevada¹². Por lo que el objetivo de la investigación fue determinar los efectos de la atorvastatina sobre las concentraciones de PCR en mujeres con SOPQ y sobrepeso.

Material y método

Entre abril 2008 y enero 2012, se incluyeron en el estudio 45 mujeres vistas consecutivamente en la consulta de Medicina Interna, Endocrinología y Ginecología del Hospital Central «Dr. Urquinaona» con diagnóstico de SOPQ. El comité de ética del hospital aprobó el estudio y se obtuvo consentimiento por escrito de todas las mujeres.

El diagnóstico de SOPQ se confirmó por los siguientes criterios: evidencia de oligo-anovulación (menos de 6 periodos menstruales en el año previo), signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y/o concentraciones de testosterona plasmática por encima del límite superior normal y ovarios normales o aumentados de tamaño (> 10 ml) con la presencia de microquistes

subcapsulares (en número de 12 o más) de 2-9 milímetros de diámetro en la evaluación ecográfica¹³.

Se excluyeron las mujeres con enfermedad tiroidea o suprarrenal, presencia de hiperprolactinemia, aquellas mujeres que no aceptaron a participar en el estudio o que no asistieron a las consultas de seguimiento del tratamiento o que consumieron algún tratamiento que alterara las concentraciones de alguno de los parámetros estudiados (por ejemplo, anticonceptivos orales).

La evaluación morfológica-ecográfica ovárica se realizó con un ecógrafo Doppler color Logiq Pro 3 Marca General Electrics usando un transductor abdominal convexo de 3,5 MHz y un transductor vaginal de 5 MHz. Se midió la circunferencia de la cintura y la cadera en la región más estrecha del abdomen y en la parte más ancha de la región glútea, respectivamente. Las muestras de sangre venosa se tomaron después de un ayuno de 12 horas; se extrajo una muestra de la vena antecubital en la primera semana posterior a la menstruación espontánea o inducida, antes del inicio del tratamiento y a los 6 meses después. Todas las muestras se manejaron de forma similar y se almacenaron a -8°C en las siguientes 72 horas.

Las mujeres recibieron atorvastatina a una dosis de 20 mg/día por 6 meses. Se seleccionó esta dosis como tratamiento inicial para reducir las concentraciones séricas de colesterol y LDL. Se solicitó a las mujeres que no realizaran modificaciones en su dieta y actividad física y que las realizaran en forma similar a antes del inicio del estudio.

Las concentraciones de FSH, LH, androstenediona y testosterona libre se midieron por radioinmunoensayo y quimioluminiscencia usando kits comerciales. Los coeficientes de variación intra e interensayo fueron de 4 y 7% para FSH, 6 y 7% para LH, 6 y 10% para androstenediona y 4 y 7% para testosterona libre, respectivamente. La globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) se cuantificó por radioinmunoensayo usando anticuerpos policlonales anti-GFHS. El colesterol total y los triglicéridos se midieron usando métodos enzimáticos automáticos en un analizador Roche/Hitachi74. Las concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL) se determinaron después de precipitación selectiva usando manganeso heparina y posterior determinación enzimática de colesterol. El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) se calcularon usando la fórmula de Friedwald ($\text{LDL} = \text{colesterol} - \text{HDL} - [\text{triglicéridos}/5]$). Las concentraciones plasmáticas de PCR ultrasensible se midieron por radioensayo de quimioluminiscencia con coeficientes de variación intra e interensayo de 8,7 y 7%, respectivamente. La sensibilidad de detección fue de 0,01 mg/dl.

La evaluación de los efectos adversos se realizó en forma bimensual con la evaluación clínica (cefalea, astenia, dolor abdominal, dispepsia, náuseas, flatulencia, estreñimiento, diarrea, mialgias) o de laboratorio (concentraciones de transaminasas). Si las mujeres en algún momento presentaban efectos adversos severos o alteraciones del funcionalismo hepático fueron retiradas inmediatamente de la investigación.

Los datos se analizaron usando el análisis de varianza usando la prueba t de Student para muestras relacionadas comparando los resultados de laboratorio antes y después del tratamiento. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Se seleccionaron un total de 45 mujeres que cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio de las mujeres fue de $23,2 \pm 2,8$ años. El valor promedio del índice de masa corporal (IMC) fue de $29,4 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ y de la relación cintura cadera fue de $0,87 \pm 0,07$.

En la [tabla 1](#) se muestran los valores promedio de IMC, andrógenos, lípidos, lipoproteínas en las mujeres estudiadas antes y después del tratamiento con atorvastatina. No se encontraron modificaciones en los valores promedios de IMC y en la relación cintura cadera antes y después del tratamiento ($p < 0,05$). Sí se encontraron disminuciones significativas en las concentraciones de testosterona libre y androstenediona luego del tratamiento por 6 meses ($p < 0,05$). También se observó un aumento significativo en las concentraciones de GFHS al comparar las concentraciones luego de 6 meses de tratamiento comparado con las concentraciones iniciales ($p < 0,05$).

Al comparar las concentraciones de lípidos plasmáticos ([tabla 1](#)) al momento del inicio del estudio las mujeres presentaron valores de colesterol de $212,6 \pm 17,8 \text{ mg/dl}$ y luego del tratamiento se observaron valores promedio de $178,4 \pm 19,1 \text{ mg/dl}$, siendo la disminución de 19,1% ($p < 0,05$). Con respecto a las concentraciones de triglicéridos se observó una disminución estadísticamente significativa de 11% ($p < 0,05$). En forma similar, las mujeres seleccionadas presentaron reducciones significativas de 8,5% en las concentraciones de LDL ($p < 0,05$). Por otra parte, se encontró un aumento significativo de 8,5% en las concentraciones de HDL ($p < 0,05$).

Con respecto a las concentraciones de PCR, las concentraciones iniciales fueron de $24,2 \pm 6,9 \text{ mg/dl}$. Posterior al tratamiento las concentraciones promedios fueron de $17,4 \pm 5,8 \text{ mg/dl}$. Esta diferencia fue considerada estadísticamente significativa y superior al 39% ($p < 0,05$).

No se reportaron efectos adversos severos que ameritaran la retirada de alguna de las participantes de la investigación.

Discusión

Los resultados de la investigación demuestran que el tratamiento con atorvastatina por 6 meses produce disminución significativa de las concentraciones de PCR en mujeres con SOPQ y sobrepeso. También se demostró la modificación en las concentraciones de lípidos y lipoproteínas a un perfil menos aterogénico.

El SOPQ está caracterizado por anovulación crónica, hiperinsulinemia, hiperandrogenismo e infertilidad; y es uno de los desórdenes endocrinos más frecuente en las mujeres en edad reproductiva. Comparte muchas características con el síndrome metabólico, incluyendo obesidad abdominal, resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia y aterosclerosis². El incremento de la adiposidad es un hallazgo común en las mujeres con SOPQ. Aunque los mecanismos moleculares de esta asociación aún no están claros, existen evidencias de que el incremento de la grasa corporal tiene un impacto negativo en varios hallazgos clínicos de estas mujeres^{3,14}. La hipótesis que en estas mujeres la grasa corporal tiene un papel principal en la inflamación crónica

Tabla 1 Efectos del tratamiento con atorvastatina en las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos

	(n = 45)		p
	Antes del tto	Después del tto	
IMC, kg/m ²	29,4 ± 9,6	29,1 ± 5,1	ns
Relación cintura/cadera	0,87 ± 0,07	0,88 ± 0,07	ns
Testosterona libre, pg/ml	3,2 ± 1,1	2,4 ± 0,6	p < 0,05
Androstenodiona, mg/ml	2,6 ± 0,4	2,0 ± 0,3	p < 0,05
GFHS, mmol/l	54,9 ± 10,3	76,7 ± 11,6	p < 0,05
Colesterol, mg/dl	212,6 ± 17,8	178,4 ± 19,1	p < 0,05
Triglicéridos, mg/dl	162,3 ± 37,2	143,3 ± 24,7	p < 0,05
LDL, mg/dl	105,0 ± 21,1	96,7 ± 5,2	p < 0,05
HDL, mg/dl	36,5 ± 4,3	39,9 ± 4,3	p < 0,05
PCR, mg/dl	24,2 ± 6,9	17,4 ± 5,8	p < 0,05

GFHS: globulina fijadora de hormonas sexuales; HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IMC: índice de masa corporal; LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PCR: proteína C reactiva.

de bajo grado, la cual se asocia con el riesgo potencial de aterosclerosis.

La disminución en las concentraciones de PCR y colesterol en las mujeres con SOPQ ha demostrado tener efectos benéficos. En estudios de laboratorio y animales se ha demostrado que la PCR se asocia con un incremento de la depuración de triglicéridos pospandriales, esterificación de los ácidos grasos en el tejido adiposo y disminución de la lipólisis mediada por la lipasa sensible a hormonas⁴. Sin embargo, en estudios en humanos, el incremento en las concentraciones de la PCR se asocia con obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares^{15,16}. Más aún, el incremento de las concentraciones es un mecanismo que indica el desarrollo de resistencia a la insulina. Aunque las mujeres con SOPQ son relativamente sensibles a la insulina, el incremento de las concentraciones de PCR ultrasensible sugiere una alteración del estado metabólico que puede contribuir al incremento del riesgo cardiovascular.

En la presente investigación se observó una reducción del 39% en las concentraciones de PCR luego del tratamiento con atorvastatina durante 6 meses. Esta reducción es mayor al 25% reportado por Sathyapalan et al.¹⁷. La atorvastatina también produce disminuciones significativas de la PCR con la tendencia a reducir la resistencia a la insulina en mujeres con alteración de la tolerancia glucosada¹⁸. Una reducción en la resistencia a la insulina puede ser fundamental para las mejoras reportadas para la hiperandrogenemia en investigaciones previas^{17,19} y en las concentraciones de PCR reportadas en la presente investigación.

Otro hallazgo importante, y esperado, es la demostración de la mejoría del perfil lipídico observado luego del tratamiento con atorvastatina. Este efecto es de particular valor en las mujeres con SOPQ, una condición caracterizada por concentraciones plasmáticas elevadas de colesterol, LDL, VLDL y triglicéridos con reducción significativa de las concentraciones de HDL^{20,21}. Más aún las mujeres con SOPQ tienen una mayor prevalencia de aterosclerosis subclínica¹⁴. El uso de estatinas en estas mujeres es probable que ofrezca una protección significativa de la morbilidad cardiovascular a largo plazo.

La disminución del LDL colesterol es el objetivo primario del tratamiento en pacientes con síndrome metabólico, y

a su vez de las mujeres con SOPQ. La disminución observada en la presente investigación (8,5%) es menor a la considerada ideal para el tratamiento de la hiperlipidemia en pacientes con síndrome metabólico²². Sin embargo, las concentraciones de LDL podrían no reflejar en forma adecuada el riesgo asociado con la dislipidemia aterogénica en este grupo de mujeres. Ciertos expertos han recomendado considerar el colesterol no-HDL. En esta investigación la atorvastatina disminuyó estas concentraciones a valores similares de investigaciones previas en sujetos con síndrome metabólico^{22,23}.

Entre los agentes conocidos que afectan la hiperandrogenemia en las mujeres con SOPQ, la reducción observada en investigaciones previas demuestra que la reducción observada en las concentraciones de testosterona es mayor en las mujeres tratadas con atorvastatina (33%) comparado con otros sensibilizadores de la insulina como la metformina que produce una disminución de 14% en las concentraciones luego de 3 meses de uso^{17,19} y que las tiazolidonas que provocan una disminución entre el 6-15% de las concentraciones de testosterona^{24,25}.

Las concentraciones de PCR son influenciados por las concentraciones de andrógenos. Las estatinas inhiben la proliferación de las células intersticiales de la teca y la esteroidogénesis *in vitro*^{26,27}. Los ovarios de las mujeres con SOPQ están generalmente aumentados de tamaño con hiperplasia prominente de las células intersticiales de la teca y producción excesiva de andrógenos por estas células²⁸. Los efectos de las estatinas sobre la esteroidogénesis están posiblemente más relacionados con la inhibición de la síntesis de colesterol por la vía del mevalonato, con una reducción posterior de la disponibilidad de progesterona y testosterona. La disminución de la isoprenilación puede llevar a reducción de la actividad de pequeñas GTPasas resultando, por lo tanto, en alteración en los mecanismos de proliferación y función de los tejidos ováricos. En particular, las estatinas pueden reducir la actividad de la MAPK1 y disminuir la producción citoplasmática de especies reactivas de oxígeno al atenuar la actividad de la oxidasa fosfato del dinucleótido nicotinamida adenina^{26,27}.

Se concluye que luego del uso de atorvastatina por 6 meses se observó disminución de las concentraciones de

PCR, al igual que en las concentraciones de colesterol, triglicéridos y LDL, en mujeres con SOPQ y sobrepeso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Kelestimur F, Unluhizarci K, Baybuga H, Atmaca H, Bayram F, Sahin Y. Prevalence of polycystic ovarian changes and polycystic ovary syndrome in premenopausal women with treated type 2 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2006;86:405–10.
- Glueck C, Morrison J, Goldenberg N, Wang P. Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population. *Metabolism*. 2009;58:714–21.
- Sánchez L, Azziz R. Síndrome de ovario poliquístico, evaluación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2000;60:47–57.
- Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, Hori Y, Ishikawa M, Zhang H, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:443–9.
- Chambers J, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson S, Gallimore J, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. *Circulation*. 2001;104:145–50.
- Ridker P, MacFadyen J, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al. Number needed to treat with rosuvastatin to prevent first cardiovascular events and death among men and women with low low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: Justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:616–23.
- Pedersen T, Faergeman O, Kastelein J, Olsson A, Tikkanen M, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: The IDEAL study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294:2437–45.
- Bonnet J, McPherson R, Tedgui A, Simoneau D, Nozza A, Martineau P, et al. Comparative effects of 10-mg versus 80-mg Atorvastatin on high-sensitivity C-reactive protein in patients with stable coronary artery disease: Results of the CAP (Comparative Atorvastatin Pleiotropic effects) study. *Clin Ther*. 2008;30:2298–313.
- Wenger N, Lewis S, Herrington D, Bittner V, Welty F. Treating to New Targets Study Steering Committee and Investigators. Outcomes of using high- or low-dose atorvastatin in patients 65 years of age or older with stable coronary heart disease. *Ann Intern Med*. 2007;147:1–9.
- McCarey D, McInnes I, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, et al. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): Double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;363:2015–21.
- Mihos C, Santana O. Pleiotropic effects of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Int J Gen Med*. 2011;4:261–71.
- Hu W, Qiao J, Yang Y, Wang L, Li R. Elevated C-reactive protein and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;157:53–6.
- Hassa H, Tanir HM, Yildiz Z. Comparison of clinical and laboratory characteristics of cases with polycystic ovarian syndrome based on Rotterdam's criteria and women whose only clinical signs are oligo/anovulation or hirsutism. *Arch Gynecol Obstet*. 2006;274:227–32.
- Pardo Palma R. Síndrome de ovarios poliquísticos: una disfunción metabólica de alto riesgo cardiovascular. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1999;59:117–36.
- Paraskevas K, Mikhailidis D. C-reactive protein (CRP): More than just an innocent bystander. *Curr Med Res Opin*. 2008;24:75–8.
- Casas J, Shah T, Hingorani A, Danesh J, Pepys M. C-reactive protein and coronary heart disease: A critical review. *J Intern Med*. 2008;264:295–314.
- Sathyapalan T, Kilpatrick E, Coady A, Atkin S. The effect of atorvastatin in patients with polycystic ovary syndrome: A randomized double-blind placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:103–8.
- Duleba A, Banaszewska B, Spaczynski R, Pawelczyk L. Simvastatin improves biochemical parameters in women with polycystic ovary syndrome: Results of a prospective, randomized trial. *Fertil Steril*. 2006;85:996–1001.
- Cho L, Kilpatrick E, Keevil B, Coady A, Atkin S. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:233–7.
- Yilmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, et al. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005;20:258–63.
- Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D, Vicennati V, Gagliardi L, Colitta D, et al. Effect of long-term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:2767–74.
- Parhofer K, Laubach E, Barrett P. Effect of atorvastatin on postprandial lipoprotein metabolism in hypertriglyceridemic patients. *J Lipid Res*. 2003;44:1192–8.
- Chan D, Watts G, Ooi E, Ji J, Johnson A, Barrett P. Atorvastatin and fenofibrate have comparable effects on VLDL-apolipoprotein C-III kinetics in men with the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28:1831–7.
- Aroda V, Ciaraldi T, Burke P, Mudaliar S, Clopton P, Phillips S, et al. Metabolic and hormonal changes induced by pioglitazone in polycystic ovary syndrome: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:469–76.
- Ortega-González C, Luna S, Hernández L, Crespo G, Aguayo P, Arteaga-Troncoso G, et al. Responses of serum androgen and insulin resistance to metformin and pioglitazone in obese, insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1360–5.
- Wickenheisser J, Nelson-DeGrave V, Hendricks K, Legro R, Strauss J, McAllister J. Retinoids and retinol differentially regulate steroid biosynthesis in ovarian theca cells isolated from normal cycling women and women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4858–65.
- Wickenheisser J, Nelson-DeGrave V, McAllister J. Dysregulation of cytochrome P450 17alpha-hydroxylase messenger ribonucleic acid stability in theca cells isolated from women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1720–7.
- Kwintkiewicz J, Foyouzi N, Piotrowski P, Rzepczynska I, Duleba A. Mevastatin inhibits proliferation of rat ovarian theca-interstitial cells by blocking the mitogen-activated protein kinase pathway. *Fertil Steril*. 2006;86:1053–8.