

مقایسه اثرات قرص‌های اتیسترون و کنتراسمین بر یافته‌های بالینی و بیوشیمیایی هیپراندروژنیسم و پارامترهای متابولیک بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: یک کارآزمایی بالینی تصادفی

دکتر مینا امیری^۱، دکتر راضیه بیدهندی^۲، دکتر فاطمه ناهیدی^۳، دکتر فهیمه رضانی تهرانی^{۴*}

۱. استادیار غدد تولید مثل، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲. دکترای تخصصی آمار زیستی، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳. دانشیار گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۴. استاد غدد تولید مثل، مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولید مثل، پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۰۳/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۶/۰۵

خلاصه

مقدمه: امروزه انتخاب کنتراسپتیو با بیشترین اثرات ضد آندروژنی، یک چالش مهم در درمان بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثربخشی قرص‌های اتیسترون و کنتراسمین بر پیامدهای PCOS انجام شد.

روش کار: این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۹۶-۱۳۹۴ بر روی ۱۰۸ بیمار مبتلا به PCOS مراجعه‌کننده به درمانگاه غدد پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انجام شد. بیماران به صورت تصادفی در یکی از گروه‌های مداخله با قرص‌های اتیسترون یا کنتراسمین قرار گرفتند. پیامدهای مورد بررسی شامل: پارامترهای آندروژنیک، بالینی و متابولیک در وضعیت پایه، ماه سوم و ششم درمان بود. اندازه‌گیری‌های بالینی، هورمونی و متابولیک، با استفاده از پرسشنامه‌های استاندارد، ابزارهای بیوفیزیولوژیک و کیت‌های تشخیصی آزمایشگاهی انجام شد. به‌منظور بررسی اختلاف بین دو گروه درمان از مدل آماری معادلات برآورد تعمیم یافته استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: پس از ۳ ماه درمان، میزان آندروژن‌ها بین دو گروه درمان تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0/05$)، درحالی‌که پس از ۶ ماه درمان، میزان تستوسترون در بیماران درمان شده با اتیسترون در مقایسه با کنتراسمین کمتر بود ($p = 0/029$). ۳ ماه پس از درمان، پارامترهای متابولیک بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p > 0/05$)، درحالی‌که در ماه ششم درمان، بیماران درمان شده با اتیسترون در مقایسه با کنتراسمین میزان تری‌گلیسیرید بیشتری داشتند ($p = 0/049$). در پایان ماه سوم و ششم درمان، فشارخون دیاستولیک در بیماران درمان شده با اتیسترون در مقایسه با کنتراسمین به‌طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: مصرف کنتراسپتیوهای حاوی سیپروترون استات در مقایسه با فرآورده‌های حاوی دروسپیرنون با بهبود بیشتر هیپراندروژنیسم بیوشیمیایی همراه است، درحالی‌که این ترکیبات می‌توانند موجب دیس‌لیپیدمی و افزایش فشارخون در بیماران مبتلا به PCOS گردند.

کلمات کلیدی: پروژستین، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کنتراسپتیو، هیپراندروژنیسم

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فهیمه رضانی تهرانی؛ پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۲۲۴۲۵۰۰؛ پست الکترونیک: ramezani@endocrine.ac.ir

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)^۱، شایع‌ترین اختلالات اندوکراین در زنان سنین باروری می‌باشد که با مجموعه‌ای از علائم از جمله هیپرآندروژنیسم (بالینی و یا آزمایشگاهی)، عدم تخمک‌گذاری مزمن و مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک (POM)^۲ همراه است (۳-۱). برخی از آمارها نشان می‌دهند که از هر ۱۵ زن در سنین باروری، یک نفر مبتلا به این بیماری است (۴). بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)^۳ در سال ۲۰۱۰ حدود ۴/۳٪ از جمعیت دنیا (۱۱۶ میلیون زن) در سراسر جهان از این بیماری رنج می‌برند (۵). این اختلال پیچیده چندعاملی علاوه بر پیامدهای باروری، می‌تواند با افزایش اختلالات متابولیک نظیر چاقی، هیپرانسولینمی، مقاومت به انسولین و دیس‌لیپیدمی همراه باشد که زمینه را برای بروز دیابت، سندرم متابولیک، اختلالات قلبی - عروقی و هیپرتانسیون فراهم می‌نماید (۱۱-۶). با توجه به عواقب این بیماری بر سلامت افراد مبتلا، یافتن مناسب‌ترین روش درمانی جهت بهبود سلامت جسمی، روانی و اجتماعی بیمار از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. از آنجایی که PCOS با پیامدهای کوتاه‌مدت و بلندمدت و طیف گسترده‌ای از علائم همراه است، گزینه‌های درمانی متعددی با توجه به شرایط بیمار مورد استفاده قرار می‌گیرد. اهداف درمان در PCOS، کاهش وزن، بهبود وضعیت هورمونال، پیشگیری از مشکلات متابولیک و تولیدمثلی و بهبود کیفیت زندگی است (۱۲). کنتراستپوهای خوراکی ترکیبی (OCs)^۴ به طور رایج، به‌عنوان خط اول درمان دارویی برای درمان اختلالات قاعدگی و تظاهرات هیپرآندروژنیسم در بیماران مبتلا به PCOS که تمایل به بارداری ندارند، توصیه شده است. برخی از علائم PCOS از جمله اختلالات قاعدگی و هیپرآندروژنیک می‌تواند با مصرف OCs بهبود یابد (۱۳، ۱۴). مطالعات متعدد اثربخشی این ترکیبات هورمونی را بر سنتز و متابولیسم آندروژن‌ها در سطوح مختلف نشان داده‌اند (۱۹-۱۵). این عوامل

دارویی از طریق سرکوب ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی (FSH و LH) و افزایش گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG)^۵ موجب کاهش آندروژن‌های آزاد و در نتیجه کاهش یافته‌های بالینی هیپرآندروژنیسم می‌گردند (۱۹، ۲۰).

امروزه یکی از مسائل مورد بحث در درمان بیماران مبتلا به PCOS، انتخاب کنتراستپوئی با جزء پروژسترونی ضدآندروژنی است (۲۱). کنتراستپوهای حاوی پروژستین‌های جدیدتر که دارای اثرات ضعیف آندروژنیک یا اثرات آنتی‌آندروژنی هستند، می‌توانند بر روی پروفایل هورمونی و تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به PCOS با علائم هیپرآندروژنیسم مؤثر باشند (۱۵، ۲۲، ۲۳). سیپروترون استات (CPA)^۶ و درسپرون (DRSP)^۷ از جمله اجزای پروژستینی هستند که دارای اثرات ضدآندروژنی می‌باشند (۱۵). کنتراستپوهای حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک از جمله CPA و DRSP علاوه بر مکانیسم‌های اصلی (مهار گونادوتروپین‌ها، سرکوب فولیکولوژن و افزایش SHBG) می‌توانند از طریق مکانیسم‌های اختصاصی شامل افزایش کلیرانس کبدی تستوسترون، رقابت با آندروژن‌ها در سطوح گیرنده و مهار آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز (آنزیم مبدل تستوسترون به دی‌هیدروتستوسترون) موجب بهبود تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی PCOS گردند (۱۵، ۲۴).

علی‌رغم وجود پژوهش‌های متعدد در زمینه اثرات OCs حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک، یافته‌های آنها اغلب ضدونقیض بوده (۱۵، ۲۲، ۲۷-۲۵) و برخی از این مطالعات فاقد گروه مقایسه می‌باشند (۲۰، ۲۸، ۲۹). اکثریت مطالعات تنها برخی از آندروژن‌های سرم و پروفایل متابولیک را به‌عنوان پیامد بررسی نموده بودند. مطالعات اندکی به‌طور همزمان پیامدهای بالینی (هیرسوتیسم، وزن، BMI، چاقی مرکزی)، آندروژن‌های سرمی، پروفایل متابولیک و فشارخون را در گروه‌های زنان مصرف‌کننده ترکیبات مختلف OC مقایسه کرده بودند. در بسیاری از مطالعات میزان انسولین ناشتا و

¹ Polycystic ovary syndrome

² Polycystic ovary morphology

³ World health organization

⁴ Oral contraceptives

⁵ Sex hormone binding globulin

⁶ Cyproterone acetate

⁷ Drospirenone

شرکت‌کنندگان در این مطالعه، به‌طور تصادفی یکی از مداخلات درمانی شامل مصرف کنتراسپتیوهای خوراکی اتیسترون که حاوی ۳۵ میکروگرم اتیل استرادیول (EE)^۲ + ۳ میلی‌گرم سیپروترون استات (CPA)؛ و یا کنتراسپتیوهای کنتراسمین که حاوی ۳۵ میکروگرم EE + ۳ میلی‌گرم دروسپیرنون (DRSP) می‌باشد را برای مدت ۶ ماه دریافت کردند. مداخلات درمانی توسط یک متخصص سلامت باروری و مامایی با کمک شخص دیگری که از نوع مداخله آگاه بود، انجام می‌شد.

پیامد اولیه مطالعه شاخص آندروژن آزاد (FAI)^۳ و پیامدهای ثانویه شامل: پروفایل‌های آندروژنی از جمله تستوسترون تام (TT)^۴، گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG)، و دی هیدرواپی آندسترون سولفات (DHEAS)^۵؛ نمره فریمن-گالوی اصلاح شده (m-FG)؛ پارامترهای آنتروپومتریک شامل وزن، شاخص توده بدنی، اندازه دور کمر و پروفایل‌های متابولیک شامل قندخون ناشتا (FBS)^۶، انسولین ناشتا، HOMA-IR، تری‌گلیسیرید (TG)^۷، کلسترول تام (TC)^۸، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا (LDL-C)^۹، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL-C)^{۱۰}، و فشارخون (BP)^{۱۱} بود.

پیامدهای اولیه و ثانویه در سه ویزیت پایه، ماه سوم و ماه ششم درمان مورد بررسی قرار گرفت. به‌منظور به حداقل رسیدن خطای ارزیابی، تمام معاینات بالینی شرکت‌کنندگان تنها توسط یک نفر که نسبت به گروه‌های درمان کور شده بود، انجام شد. اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی توسط یک تکنیسین آزمایشگاه متخصص و زیر نظر یک متخصص علوم آزمایشگاهی انجام شد.

به‌منظور ارزیابی‌های آنتروپومتریک و بالینی، یک نفر متخصص سلامت باروری و مامایی تمام پارامترهای آنتروپومتریک، سیکل قاعدگی، هیرسوتیسم و آکنه را

مقاومت به انسولین اندازه‌گیری نشده بود. بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثرات ۳-۶ ماه درمان با کنتراسپتیوهای اتیسترون و کنتراسمین بر پارامترهای بالینی، هورمونی و متابولیکی بیماران مبتلا به PCOS انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی از سال ۹۶-۱۳۹۴ بر روی ۱۰۸ نفر از بیماران مبتلا به PCOS (محدوده سنی ۱۸-۴۵ سال) که به کلینیک سرپایی غدد پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه کرده بودند، انجام شد. PCOS طبق معیارهای انجمن افزایش آندروژن (AES)^۱ (۲۰۰۶)، شامل عدم تخمک‌گذاری، کاهش تخمک‌گذاری مزمن و یا تخمدان‌های پلی‌کیستیک (PCO) و علائم بالینی و یا بیوشیمیایی هیپراندروژنیسم تشخیص داده شد (۳). تشخیص PCOS پس از رد نمودن علل ثانویه هیپراندروژنیسم از جمله هایپروپرولاکتینمی، اختلال عملکرد تیروئید، سندرم کوشینگ، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و تومورهای تخمدانی ترشح‌کننده آندروژن مسجل گردید. معیارهای خروج از مطالعه شامل: داشتن سابقه استفاده از هرگونه عوامل هورمونی در طول ۳ ماه اخیر، بیماری‌های سیستمیک، موارد منع مصرف OCs، استفاده از هرگونه داروی مرتبط با PCOS مانند هورمونی، حساس‌کننده انسولین یا داروهای ضدآندروژن حداقل ۳ ماه قبل از مطالعه، وقوع بارداری و یا تمایل به بارداری، سیگار کشیدن یا بروز عوارض جانبی جدی به‌دنبال استفاده از داروهای ضد بارداری مانند ترومبوز، زردی یا اختلالات کبدی بود.

به‌منظور محاسبه حجم نمونه متغیر شاخص آندروژن آزاد (FAI) به‌عنوان متغیر پاسخ اصلی در نظر گرفته شد. با در نظر گرفتن اندازه اثر ۰/۶ و توان ۰/۸۰ و خطای نوع اول ۰/۵ و احتساب ۰/۱۰ ریزش نمونه، تقریباً ۴۸ نفر در هر گروه مورد نیاز می‌باشد.

² Ethinylestradiol

³ Free androgen index

⁴ Total testosterone

⁵ Dehydroepiandrosterone sulfate

⁶ Fasting blood sugar

⁷ Triglycerides

⁸ Total cholesterol

⁹ High-density lipoprotein cholesterol

¹⁰ Low-density lipoprotein cholesterol

¹¹ Blood pressure

¹ Androgen excess society

در شرکت‌کنندگان در سه ویزیت پایه، ماه سوم و ششم ارزیابی نمود. وزن بدن با استفاده از ترازوی دیجیتال در وضعیت کمترین پوشش لباس اندازه‌گیری و تا ۱۰۰ گرم گرد شد. به‌طور مشابه، قد بدون کفش در حالت ایستاده و شانه‌ها در تراز طبیعی با استفاده از اندازه‌گیری متر اندازه‌گیری شد. دور کمر (WC)^۱ با یک نوار متر، در سطح بند ناف، بدون هیچ‌گونه فشار به سطح بدن، اندازه‌گیری و تا ۰/۱ سانتی‌متر گرد و ثبت شد. دور باسن (HC)^۲ در سطح ستون فقرات ایلیاک قدامی برتر و بدون هیچ‌گونه فشار به سطح بدن اندازه‌گیری شد. دور مچ دست نیز به همین روش اندازه‌گیری شد. شاخص توده بدنی (BMI) به‌عنوان وزن در کیلوگرم (کیلوگرم) تقسیم شده بر اساس مربع قد (متر مربع) محاسبه شد. فشارخون سیستولیک (SBP)^۳ و فشار خون دیاستولیک (DBP)^۴ دو بار بر روی بازو سمت راست در حالت نشسته با اسفیگمانومانومتر استاندارد جیوه‌ای، پس از ۱۵ دقیقه نشستن افراد اندازه‌گیری و میانگین این دو اندازه‌گیری به‌عنوان SBP/DBP بیمار در نظر گرفته شد. تمام بیماران از نظر نظم سیکل‌های قاعدگی مورد ارزیابی قرار گرفتند. افرادی که فواصل سیکل‌های قاعدگی بیش از ۳۵ روز داشتند، به‌عنوان الیگومنوره، افراد با فواصل کمتر از ۲۱ روز به‌عنوان پلی‌منوره و افراد فاقد سیکل‌های قاعدگی به‌مدت ۶ ماه یا بیشتر به‌عنوان آمنوره تشخیص داده شدند (۳۲-۳۰). هیپراندرونیسم بالینی به‌صورت وجود هیرسوتیسم، آکنه و یا آلوپسی تعریف شد. از نمره m-FG برای تعیین تراکم موهای ترمینال در ۹ محل مختلف بدن، یعنی لب فوقانی، چانه، قفسه سینه، پشت، کمر، پایین شکم، شکم تحتانی، شکم تحتانی، بازو و ران استفاده شد. نمره کل ۸ یا بیشتر به‌عنوان هیرسوتیسم در نظر گرفته شد (۳۱، ۳۳). به‌منظور بهبود دقت در اندازه‌گیری، از بیماران خواسته شد تا در ماه قبل از ارزیابی، از اصلاح و یا استفاده از روش‌های دیگر خودداری نمایند. آکنه مطابق یک

سیستم درجه‌بندی بر اساس تعداد ضایعات و شیوع آن در صورت، پشت و قفسه سینه، آکنه تشخیص داده شد و به درجات خفیف، متوسط، متوسط تا شدید و شدید طبقه‌بندی شد (۳۴). همچنین در این مطالعه به‌منظور تشخیص طاسی آندروژنیک از سیستم امیتازدهی لودویگ استفاده شد (۳۵).

به منظور اندازه‌گیری‌های آزمایشگاهی (هورمونی و متابولیک)، در شروع مطالعه، ماه سوم و ششم درمان، نمونه‌های سرمی در وضعیت ناشتایی شبانه (حداقل ۹ ساعت) بین روزهای ۳ و ۵ سیکل قاعدگی خودبه‌خود یا به‌دنبال تجویز پروژسترون جمع‌آوری شد. تمامی سرم‌ها تا در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری ذخیره شدند.

هیپراندرونیسم بیوشیمیایی به‌صورت مقادیر تستوسترون تام، FAI یا DHEAS و یا A4 بالای صدک ۹۵ برای زنان سالم غیرهیرسوت با سیکل‌های قاعدگی نرمال تعیین گردید (۳۶). پروفایل‌های آندروژنی از جمله تستوسترون کل (TT) و DHEAS، با روش ایمونواسی آنزیمی (EIA) (DRG Diagnostics GmbH، آلمان) اندازه‌گیری شد. SHBG با استفاده از روش آنزیموتری ایمنی (IEMA)، (شرکت تشخیصی بیوشیمی کانادا انتاریو، کانادا) اندازه‌گیری شد. ضرایب درون و درون‌سنجی تغییرات (CV) به‌ترتیب: ۲/۳ و ۳/۷ برای TT، ۳/۳ و ۴/۹ برای DHEAS، ۱/۶ و ۳/۶ و ۴/۵ برای SHBG بود. FAI با استفاده از فرمول $TT \text{ (nmol/L)} / SHBG \text{ (nmol/L)} \times 100$ محاسبه شد.

پارامترهای متابولیک شامل قندخون ناشتا (FBS)، TG، TC، LDL کلسترول و کلسترول HDL توسط آنزیم رنگی (شرکت پارس آزمون تهران، ایران) و انسولین توسط ECLIA (Roche Diagnostics GmbH، مانهایم، آلمان) اندازه‌گیری شد. HOMA-IR با فرمول زیر محاسبه شد:

$IR = \frac{22}{5} \times \frac{\text{انسولین (nmol/L)} \times \text{انسولین (}\mu\text{U / میلی لیتر)}}{HOMA}$
 $IR \leq 2/63$ در نظر گرفته شد (۳۷). ضرایب سنجش درون و بین تغییرات (CV) به‌ترتیب: ۲/۲ و ۲/۹ برای

¹ Waist circumference

² Hip circumference

³ Systolic blood pressure

⁴ Diastolic blood pressure

آگاهانه کتبی اخذ گردید و تمام ابزارهای تحقیق از جمله پرسشنامه، بدون نام بودند.

فرض نرمال بودن متغیرهای پاسخ با استفاده از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف بررسی گردید. داده‌ها به صورت میانه (دامنه میان چارکی) ارائه شدند. به منظور بررسی اختلاف بین دو گروه درمان (ایتسترون در مقایسه با کنتراسمین) از مدل آماری معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE)¹ استفاده شد. با توجه به عدم نیاز به فرضیاتی مانند نرمال بودن، این مدل‌ها از توان بالایی برخوردار هستند. همچنین با در نظر گرفتن اثر متقابل زمان و درمان در این مدل، اندازه اختلافات با در نظر گرفتن اندازه پایه محاسبه می‌گردد و مقدار (P-Value) اختلافات برآورد می‌گردد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری STATA (نسخه ۱۳) و SPSS (نسخه ۲۰) انجام گرفت. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، تعداد ۱۰۸ بیمار مبتلا به PCOS (۶۰ بیمار در گروه ایتسترون و ۴۸ بیمار در گروه کنتراسمین) که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، آنالیز شدند. قبل از انجام مداخله (baseline)، دو گروه درمان از نظر میزان آندروژن‌های سرمی، نمره فریمن گالوی، پارامترهای آنتروپومتریک (وزن، شاخص توده بدنی و اندازه دور کمر) و متابولیک (FBS، انسولین ناشتا، TG، TC، LDL و HDL) و فشارخون تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ($p > 0/05$). ارزیابی‌های هورمونی با استفاده از مدل‌های آماری GEE نشان داد که پس از سه ماه درمان با OCS، میزان آندروژن‌های مورد بررسی (SHBG، FAI)، تستوسترون تام و DHEAS، بین دو گروه درمان شده با ایتسترون و کنتراسمین تفاوت معنی‌داری نداشت ($p > 0/05$). در حالی‌که پس از ۶ ماه درمان، بیماران درمان شده با ایتسترون در مقایسه با بیمارانی که تحت درمان با کنتراسمین بودند، میزان تستوسترون کمتری داشتند ($p = 0/029$) (جدول ۱).

FBS، ۱/۲ و ۳/۱ برای TG، ۰/۹ و ۳/۶ برای TC، ۱/۴ و ۲ برای کلسترول HDL و ۰/۹ و ۲/۶ برای کلسترول LDL بود.

ارزیابی‌های سونوگرافیک از رحم و تخمدان‌ها با استفاده از مبدل ۶ مگاهرتز ترانس واژینال و یا مبدل ترانس شکمی ۴ مگاهرتز برای بیماران بررسی شده توسط سونوگرافی شکمی، انجام شد. سونوگرافی به منظور بررسی مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک (POM) فقط در ابتدای مطالعه، در همان روز جمع‌آوری نمونه‌های سرمی انجام شد. ضخامت آندومتر، حجم تخمدان، تعداد، قطر و توزیع فولیکول‌ها ثبت شد. وجود ۱۲ فولیکول تخمدانی یا بیشتر با اندازه ۲-۹ میلی‌متر به عنوان مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک در نظر گرفته شد (۳۸). به منظور تصادفی‌سازی و کورسازی، تخصیص تصادفی نمونه‌ها با استفاده از یک ژنراتور تولید اعداد تصادفی مبتنی بر رایانه توسط یک الگوریتم تصادفی ساده (با تولید اعداد تصادفی بین ۰ و ۱) آماده شد تا شرکت‌کنندگان را به گروه‌های درمانی اختصاص دهد. تصادفی‌سازی قبل از شروع کارآزمایی، توسط یک فرد آماری مستقل انجام شد؛ به این صورت که افراد بر اساس اعداد تولید شده به دو گروه A (کنتراسپتیوهای ایتسترون) و B (کنتراسپتیوهای کنتراسمین) تخصیص داده شدند. بیمارانی که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند و رضایت آگاهانه کتبی را امضاء نمودند، به صورت تصادفی به یکی از گروه‌های درمانی تخصیص داده شدند. از آنجایی که به خاطر ماهیت درمان‌ها، امکان کورسازی شرکت‌کنندگان وجود نداشت، فقط معاینه‌گر بالینی و تحلیل‌گر آماری در طی کارآزمایی بالینی نسبت به نوع درمان‌ها کورسازی شدند؛ بدین ترتیب که داروها توسط فردی دیگر (خارج از تیم پژوهش) به بیماران داده شد. از نظر ملاحظات اخلاقی، این کارآزمایی بالینی در سامانه کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت شد (شماره ثبت: IRCT201702071281N2) و تأییدیه اخلاق از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران گرفته شد (کد اخلاق: IR.SBMU.PHNM.1395.649). از تمام افراد شرکت‌کننده واجد شرایط ورود به مطالعه، رضایت

¹ Generalized estimating equation

جدول ۱- نتایج آنالیز مدل آماری معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) برای پارامترهای هورمونی در ماه سوم و ششم درمان با

کنتراسپتیوهای هورمونی

پارامترهای هورمونی	مقطع زمانی اندازه گیری	اتیسترون (۶۰ نفر)			کنتراسمین (۴۸ نفر)		
		میان	صدک ۲۵	صدک ۷۵	میان	صدک ۲۵	صدک ۷۵
پایه	۴	۱/۷	۷/۷	۳/۷	۱/۵	۶/۵	
شاخص آندروژن آزاد	ماه سوم	۱/۲	۰/۷	۱/۴	۰/۵	۱/۱	
ماه ششم	۱/۲	۰/۵	۳/۱	۰/۸	۰/۵	۱/۰۵	
گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (نانومول بر لیتر)	پایه	۵۲/۸	۳۴	۹۵/۴	۲۵/۹	۶۸/۱	
ماه سوم	۱۶۱/۸	۱۴۰/۴	۲۰۶/۲	۱۵۵/۸	۱۴۰/۹	۱۹۶/۹	
ماه ششم	۱۶۱/۱	۷۳/۳	۱۸۴/۳	۱۷۲/۲	۱۲۸/۸	۲۰۳/۲	
تستوسترون تام (نانوگرم بر میلی لیتر)	پایه	۰/۷	۰/۶	۰/۸	۰/۳	۰/۷	
ماه سوم	۰/۶	۰/۴	۰/۷	۰/۳	۰/۲	۰/۶	
ماه ششم	۰/۵	۰/۳	۰/۶	۰/۴	۰/۲	۰/۵	
دی هیدرواپی آندروستندین سولفات (میکروگرم بر دسی لیتر)	پایه	۱۳۸	۹۴	۲۱۶	۷۳	۱۷۵	
ماه سوم	۱۱۶	۷۸	۱۸۲	۱۶۳	۱۱۰	۲۱۳	
ماه ششم	۸۳	۶۹	۱۶۶	۸۴	۵۷	۱۱۸	

مقادیر حاصل از مدل آماری GEE برای پارامتر اثر تقابل زمان و درمان به دست آمده است و اثر مقدار پایه تعدیل شده است.
مقادیر $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شده است.

همچنین نتایج آنالیزهای پارامترهای بالینی با استفاده از مدل های GEE نشان داد که تفاوت معنی داری میان دو گروه درمان به لحاظ پارامترهای آنتروپومتریک (وزن، شاخص توده بدنی و دور کمر) و نمره فریمن گالوی وجود نداشت ($p > 0.05$) (جدول ۲).

جدول ۲- نتایج آنالیز مدل آماری معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) برای پارامترهای آنتروپومتریک و بالینی در ماه سوم و

ششم درمان با کنتراسپتیوهای هورمونی

پارامترهای آنتروپومتریک و بالینی	مقطع زمانی اندازه گیری	اتیسترون (۶۰ نفر)			کنتراسمین (۴۸ نفر)		
		میان	صدک ۲۵	صدک ۷۵	میان	صدک ۲۵	صدک ۷۵
پایه	۶۳	۵۶/۸	۷۳/۵	۶۷	۵۷/۳	۸۱/۶	
وزن (کیلوگرم)	ماه سوم	۶۱/۸	۵۷/۵	۷۳	۵۸	۸۲/۲	
ماه ششم	۶۲	۵۶/۸	۷۴/۷	۶۷/۴	۵۶/۸	۷۶/۹	
نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	پایه	۲۵/۱	۲۲/۶	۲۸	۲۵/۸	۳۰	
ماه سوم	۲۴/۷	۲۲/۷	۲۷/۸	۲۴/۶	۲۱/۶	۳۰	
ماه ششم	۲۴/۹	۲۲/۲	۲۸/۶	۲۴/۶	۲۱/۶	۳۰	
دور کمر (سانتی متر)	پایه	۸۶/۸	۷۸/۳	۹۸	۸۶/۲	۹۵	
ماه سوم	۸۵	۸۰	۹۲	۸۴/۸	۸۰	۹۸	
ماه ششم	۸۶/۸	۸۰/۵	۹۲	۸۸	۸۰/۸	۹۷	
پایه	۹	۶	۱۱	۹	۴	۱۲	
نمره فریمن گالوی	ماه سوم	۷	۵	۹	۴	۹	
ماه ششم	۶	۴	۹	۷	۳	۸	

مقادیر حاصل از مدل آماری GEE برای پارامتر اثر تقابل زمان و درمان به دست آمده است و اثر مقدار پایه تعدیل شده است.
مقادیر $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شده است.

سه ماه پس از درمان، پارامترهای متابولیک (FBS، انسولین ناشتا، TG، TC، LDL و HDL) بین دو گروه درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p > 0.05$)، در حالی که در ماه ششم درمان، بیماران درمان شده با آتیسترون در ماه سوم و ششم درمان به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران درمان شده با کنتراسمین بود ($p < 0.05$) (جدول ۳).

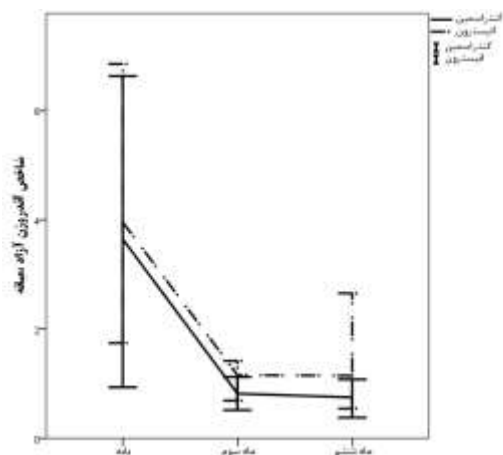
سه ماه پس از درمان، پارامترهای متابولیک (FBS، انسولین ناشتا، TG، TC، LDL و HDL) بین دو گروه درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p > 0.05$)، در حالی که در ماه ششم درمان، بیماران درمان شده با آتیسترون در ماه سوم و ششم درمان به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران درمان شده با کنتراسمین بود ($p < 0.05$) (جدول ۳).

جدول ۳- نتایج آنالیز مدل آماری معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) برای پارامترهای متابولیک در ماه سوم و ششم درمان با کنتراسپتیوهای هورمونی

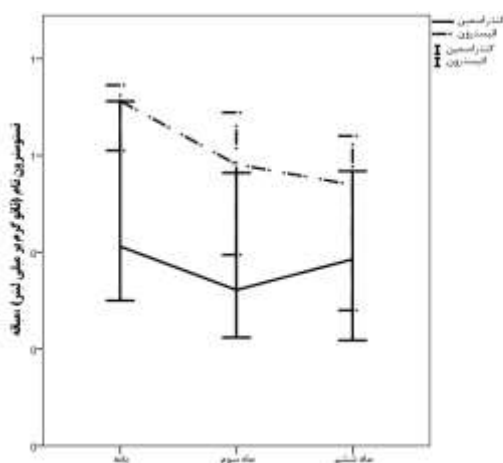
پارامترهای متابولیک	مقطع زمانی اندازه‌گیری	آتیسترون (۶۰ نفر)			کنتراسمین (۴۸ نفر)		
		میان	صدک ۲۵	صدک ۷۵	میان	صدک ۲۵	صدک ۷۵
قند خون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۸۵/۵	۷۸	۹۲	۸۹	۸۰	۹۸
	ماه سوم	۸۳	۷۸/۵	۹۲/۵	۸۵	۷۶	۹۲
	ماه ششم	۸۱/۵	۷۵/۵	۹۰/۵	۸۸	۷۹	۹۲
انسولین ناشتا (میلی‌واحد در لیتر)	پایه	۷/۲	۵/۸	۱۳/۴	۹/۳	۵/۸	۱۵/۱
	ماه سوم	۸/۲	۷/۳	۱۳/۳	۱۱	۸/۲	۲۱
	ماه ششم	۹/۳	۵/۷	۱۱/۲	۸/۶	۵/۷	۱۷
مقاومت به انسولین (HOMA-IR)	پایه	۱/۵	۱/۲	۳/۴	۲/۱	۱/۳	۳/۰۳
	ماه سوم	۱/۷	۱/۴	۳/۱	۲/۳	۱/۵	۴/۵
	ماه ششم	۱/۸	۱/۱	۲/۵	۱/۷	۱/۲	۴/۱
تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۹۵	۶۰	۱۴۱/۵	۸۹	۸۰	۱۲۰
	ماه سوم	۱۴۰/۵	۱۱۰/۵	۱۷۳	۱۱۳	۹۶	۱۲۷
	ماه ششم	۱۵۲	۱۲۷	۱۸۲	۱۱۱	۸۰	۱۲۷
کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۱۷۰	۱۴۷	۲۰۲	۱۶۲	۱۴۷	۱۷۴
	ماه سوم	۱۹۲	۱۶۰	۲۱۸	۱۷۴	۱۵۰	۱۹۹
	ماه ششم	۱۹۱	۱۶۰	۲۳۹	۱۷۸	۱۵۷	۱۹۴
کلسترول LDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۹۳/۵	۸۳/۱	۱۱۵/۳	۹۱	۷۹/۶	۱۰۰/۴
	ماه سوم	۹۹/۱	۷۷/۱	۱۱۸/۶	۸۴/۵	۷۵/۴	۱۰۹
	ماه ششم	۱۰۵/۱	۸۷/۱	۱۲۵/۹	۹۰/۹	۷۴	۱۰۵/۹
کلسترول HDL (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۴۷	۳۹/۵	۵۵/۸	۴۳	۳۸/۳	۴۹/۷
	ماه سوم	۵۲	۳۷/۹	۶۰/۷	۵۵/۱	۴۸/۳	۵۹
	ماه ششم	۵۵/۳	۴۴/۳	۶۳	۵۶	۵۱	۵۹/۲
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	پایه	۱۰۵	۱۰۰	۱۱۰	۱۱۰	۱۰۳	۱۲۸
	ماه سوم	۱۰۷/۵	۱۰۰	۱۱۰	۱۱۰	۱۰۰	۱۲۰
	ماه ششم	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۵	۱۱۰	۱۰۳	۱۱۵
فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	پایه	۷۰	۶۰	۷۰	۷۸	۷۰	۸۰
	ماه سوم	۷۰	۷۰	۷۵	۷۰	۷۰	۷۵
	ماه ششم	۷۰	۶۷/۵	۸۰	۷۰	۷۰	۷۸

مقادیر حاصل از مدل آماری GEE برای پارامتر اثر تقابل زمان و درمان به‌دست آمده است و اثر مقدار پایه تعدیل شده است.
* مقادیر $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

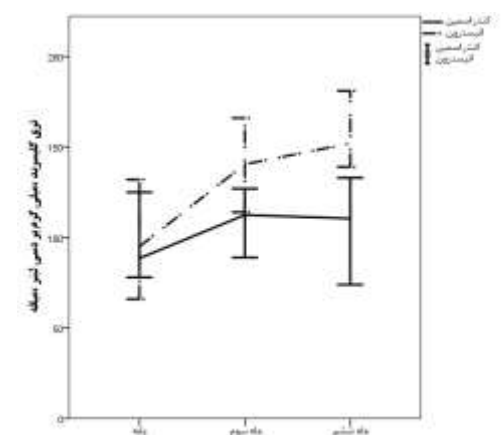
نمودارهای ۱ تا ۴ روند تغییرات پارامترهای FAI، تستوسترون تام، تری‌گلیسیرید و فشارخون دیاستولیک را در سه مقطع زمانی، ویزیت پایه، ماه سوم و ششم بین دو گروه مداخله نشان می‌دهد.



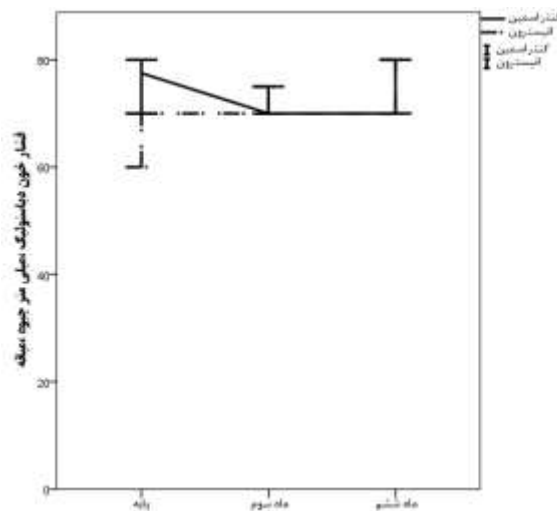
نمودار ۱- روند تغییرات شاخص آندروژنی آزاد (FAI) در سه مقطع زمانی پایه، ماه سوم و ماه ششم در دو گروه درمان با ایتسترون و کنتراسمین



نمودار ۲- روند تغییرات تستوسترون تام در سه مقطع زمانی پایه، ماه سوم و ماه ششم در دو گروه درمان با ایتسترون و کنتراسمین



نمودار ۳- روند تغییرات تری‌گلیسیرید (TG) در سه مقطع زمانی پایه، ماه سوم و ماه ششم در دو گروه درمان با ایتسترون و کنتراسمین



نمودار ۴- روند تغییرات فشارخون دیاستولیک در سه مقطع زمانی پایه، ماه سوم و ماه ششم در دو گروه درمان با آتیسترون و کنتراسمین

بحث

مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثرات ۳-۶ ماه درمان با کنتراسپتیوهای آتیسترون و کنتراسمین بر یافته‌های بالینی و بیوشیمیایی هیپراندروژنیسم و پارامترهای متابولیسمی بیماران مبتلا به PCOS انجام گرفت. در مطالعه حاضر مصرف کنتراسپتیوهای حاوی CPA در مقایسه با فرآورده‌های حاوی DRSP با کاهش بیشتر هیپراندرژنی و افزایش لیپیدهای سرمی و فشارخون بیماران مبتلا به PCOS همراه بودند، درحالی‌که این ترکیبات اثربخشی یکسانی بر یافته‌های بالینی این بیماران داشتند.

امروزه OCS متشکل از یک جزء استروژنی (به‌طور رایج ۳۵-۲۰ میکروگرم اتینیل استرادیول) و جزء دیگر پروژستینی (اغلب پروژستین‌های خنثی، دارای اثرات اندک آندروژنیک و یا دارای اثر آنتی‌آندروژنیک) می‌باشند (۲۱). مکانیسم کلیدی COC مهار فولیکولوژنز می‌باشد که از طریق مهار ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی یا اثر مستقیم بر فولیکولوژنز تخمدانی و مهار آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز (توسط کنتراسپتیوهای آنتی‌آندروژن)، کاهش آندروژن‌های آزاد، افزایش SHBG (در نتیجه کاهش آندروژن آزاد و افزایش اتصال آندروژن) و افزایش اتصال گیرنده آندروژن ایجاد می‌گردد (۳۹). OCS می‌تواند

همچنین از طریق تأثیر روی استروئیدوژنز آدرنال، غلظت استروئیدها به‌ویژه DHEAS را کاهش دهند (۴۰). در واقع جزء استروژنی کنتراسپتیوهای ترکیبی سطوح در گردش SHBG را افزایش داده که موجب کاهش سطوح سرمی تستوسترون آزاد می‌گردد. جزء پروژستین ترکیبات فوق آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز را مهار نموده و به‌عنوان آنتاگونیست در سطح گیرنده آندروژن عمل می‌نماید (۱۷، ۲۲). فعالیت همزمان استروژن و پروژسترون موجب سرکوب مؤثر ترشح گونادوتروپین‌ها و پیک LH در میانه سیکل قاعدگی می‌شود (۲۰). OCS حاوی ۲ میلی‌گرم سپیروترون استات و ۳۵ میکروگرم اتینیل استرادیول (CPA/EE) که اغلب تحت عناوین تجاری سپیروترون کامپاند، دیان یا آتیسترون به بازار عرضه می‌شوند، در درمان علائم هیپراندروژنیسم و اختلالات قاعدگی بیماران مبتلا به PCOS مؤثر می‌باشند. کنتراسپتیوهای حاوی CPA در مهار نمودن ترشح آندروژن‌های تخمدانی می‌توانند به‌خوبی عملکرد آندروژن‌ها را متوقف نمایند که این مکانیسم برای درمان هیپراندروژنیسم مزمن در بیماران مبتلا به PCOS ایده‌آل می‌باشد (۴۱). CPA موجود در این ترکیب دارای ویژگی‌های پروژستینی و آنتی‌آندروژنیک می‌باشد. این جزء پروژستینی LH را مهار می‌کند و متعاقباً تولید آندروژن‌ها توسط سلول‌های تکا را مهار می‌کند و کلیرانس کبدی

تستوسترون را افزایش می‌دهد. همچنین CPA در سطوح گیرنده با آندروژن‌ها رقابت کرده و بنابراین اثرات آنتی‌آندروژنیک اعمال می‌نماید. CPA اثرات گلوکوکورتیکوئید خفیف نیز اعمال می‌کند که با افزایش دوز آشکارتر می‌گردد (۲۱). یکی از اشکال جدیدتر پروژستین‌ها، دروسپیرنون (DRSP) بوده که از مشتقات ۱۷ آلفا اسپیرونولاکتون می‌باشد و در ترکیب با استرادیول برای درمان علائم هیپرآندروژنیسم در بیماران مبتلا به PCOS تجویز می‌گردد (۲۵). کنتراسپتو خوراکی فوق با نام تجاری یاسمین و کنتراسمین به بازار عرضه می‌شود. این OC حاوی ۳ میلی‌گرم DRSP و ۳۰ میکروگرم EE می‌باشد. ترکیب DRSP/EE قادر است گونادوتروپین‌های را مهار نموده و مانع تخمک‌گذاری گردد. این نوع پروژستین تفاوت قابل توجهی با سایر پروژستین‌هایی که در ترکیب کنتراسپتوهای هورمونی به کار رفته است، دارد. از آنجایی که ساختار و عملکرد DRSP مشابه اسپیرونولاکتون می‌باشد، DRSP نیز همانند اسپیرونولاکتون علاوه بر اثرات آنتی‌آندروژنیک قادر است اثرات آنتی‌مینرالوکورتیکوئید اعمال نماید (۲۱، ۲۲). در سطح تخمدان، ترکیب DRSP/EE تولید تستوسترون و پیش‌سازهای آن را از طریق مهار فعالیت‌های آنزیمی استروژنیک کاهش می‌دهد (۴۲). در توافق با مطالعات گذشته، مطالعه حاضر اثربخشی OCs حاوی پروژستین ضدآندروژن CPA بر هیپرآندروژنیسم بیوشیمیایی بیماران مبتلا به PCOS را نشان داد. در مطالعه حاضر ۶ ماه پس از درمان با OCs حاوی CPA در مقایسه با ترکیبات حاوی DRSP، میزان تستوسترون کاهش بیشتری یافته بود. یک کارآزمایی بالینی متقاطع اخیر اثربخشی بیشتر OCs حاوی پروژستین‌های ضد آندروژن (CPA) و DRSP در مقایسه با ترکیبات حاوی پروژستین‌های قدیمی در کاهش آندروژن‌های سرمی را نشان دادند (۱۰). در مطالعه فالستی و همکاران (۲۰۰۱)، مصرف کنتراسپتوهای حاوی CPA به مدت ۶ ماه، با بهبود پروفایل هورمونی همراه بود. ادامه درمان به مدت ۱۲ ماه و بیشتر موجب کاهش بیشتری در میزان

گنادوتروپین‌ها، استروژن و آندروژن‌ها و یک افزایش میزان SHBG سرمی گردید (۲۸). همچنین در مطالعه ماستوراکوس و همکاران (۲۰۰۲) استفاده از کنتراسپتوهای حاوی CPA حداقل به مدت ۶ ماه با کاهش معنی‌داری در آندروژن‌های سرمی از جمله تستوسترون تام و آزاد و آندروستندیون و افزایش SHBG همراه بود (۴۳). کین و همکاران (۲۰۱۲)، طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۶۲ بیمار مبتلا به PCOS دریافتند که هر دو رژیم دارویی حاوی CPA و DRSP می‌توانند به‌طور مؤثری محیط اندوکرین هیپرآندروژنیسم را بهبود دهند (۴۴). علی‌رغم اینکه در مطالعه حاضر ترکیبات حاوی CPA با بهبود بیشتر پروفایل آندروژنیک بیماران مبتلا به PCOS همراه بود، پارامترهای آنتروپومتریک (وزن، BMI و دور کمر) و هیرسوتیسم بین دو گروه درمان با ترکیبات حاوی CPA و DRSP تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه کارآزمایی بالینی قبلی امیری و همکاران (۲۰۲۰)، مصرف OCs حاوی پروژستین‌های مختلف، اثرات مشابهی بر یافته‌های بالینی هیپرآندروژنیسم داشتند که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی داشت (۱۰). فالستی و همکاران (۲۰۰۱) اثربخشی کنتراسپتوهای هورمونی حاوی پروژستین دارای فعالیت آنتی‌آندروژنیک (CPA) را بر روی علائم بالینی هیپرآندروژنیسم تأیید نمودند، درحالی‌که آنها دریافتند که هیرسوتیسم نسبت به درمان مقاوم‌تر بود (۲۸). در مطالعه دیگری ماستوراکوس و همکاران (۲۰۰۲) نشان دادند که درمان دختران نوجوان مبتلا به PCOS با ترکیبات هورمونی CPA به مدت حداقل ۶ ماه در کاهش هیرسوتیسم مؤثر می‌باشد (۴۳). مطالعه کوهورت آینده‌نگر هلیوانو و همکار (۲۰۰۷) بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به PCOS نشان داد که مصرف قرص‌های کنتراسپتو حاوی DRSP به مدت ۶ ماه، با بهبود چشمگیر هیرسوتیسم همراه می‌باشد. پژوهشگران چنین نتیجه‌گیری نمودند که فعالیت آنتی‌آندروژنیک کنتراسپتوهای خوراکی حاوی پروژستین DRSP در بهبود تظاهرات هیپرآندروژنیسم در بیماران مبتلا به PCOS مؤثر می‌باشد (۲۰).

کربوهیدرات‌ها و انسولین نداشت. اگرچه پارامترهای لیپیدی از قبیل کلسترول توتال، کلسترول HDL، کلسترول LDL و تری‌گلیسیرید به‌دنبال درمان افزایش یافتند، ولی در محدوده طبیعی قرار داشتند. پژوهشگران چنین بیان نمودند که با توجه به اثرات مشاهده شده کنتراسپتیوهای هورمونی دارای پروژستین DRSP بر پارامترهای بالینی، متابولیکی و هورمونی می‌توان آن را برای بیماران مبتلا به PCOS به‌عنوان یکی از گزینه‌های درمانی در نظر گرفت. با توجه به اینکه مطالعه مذکور پایلوت و فاقد گروه کنترل بود، پژوهشگران مطالعه فوق اظهار نظر قطعی در ارتباط با اثربخشی مداخله را منوط به انجام مطالعات بزرگ‌تر با حجم نمونه کافی و با طراحی کارآزمایی بالینی تصادفی همراه با گروه کنترل دانستند (۲۹). در مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده کریپلانی و همکاران (۲۰۱۰)، ۶ ماه درمان با کنتراسپتورهای حاوی DRSP، کاهش معنی‌داری در سطوح گلوکز ناشتا و انسولین ایجاد شد. پژوهشگران چنین نتیجه‌گیری نمودند که ترکیبات حاوی DRSP اثرات مطلوب‌تری بر پروفایل متابولیک بیماران PCOS دارند (۲۲). در مطالعه کین و همکاران (۲۰۱۲)، ترکیبات حاوی DRSP در مقایسه با ترکیبات حاوی CPA، اثرات مخرب کمتری روی متابولیسم چربی‌ها داشت (۴۴). در مطالعه متآنالیز امیری و همکاران (۲۰۱۷) بر روی ۲۶ مطالعه کارآزمایی بالینی، نشان داد که مصرف کنتراسپتیوهای هورمونی، به‌ویژه به‌صورت طولانی‌مدت با دیس‌لیپیدمی همراه بود، درحالی‌که این ترکیبات هورمونی بر روی BMI، قندخون ناشتا، مقاومت به انسولین و فشارخون اثر معنی‌داری نداشتند. اگرچه مطالعه فوق نشانگر آن بود که همه کنتراسپتیوهای هورمونی می‌توانند با اختلالات لیپیدی همراه باشند، به‌نظر می‌رسد که ترکیبات حاوی CPA حتی با مصرف کوتاه‌مدت (۶ ماه) نیز قادر به ایجاد این اختلالات متابولیک می‌باشد (۹).

مهم‌ترین نقاط قوت این مطالعه، طراحی آن به‌صورت به یک کارآزمایی بالینی تصادفی، طول مدت درمان مناسب اندازه‌گیری درمان صرفاً توسط یک فرد به‌دلیل

مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی هاتاچاریا و همکار (۲۰۱۲) نشان داد که اگرچه مصرف طولانی‌مدت کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌های دارای فعالیت ضد‌آندروژنیک با پیامدهای بهتری در مقایسه با سایر کنتراسپتیوهای هورمونی همراه است، ولی ترکیباتی با پروژستین‌های دارای اثرات اندک آندروژنیک نیز می‌توانند به‌خوبی ترکیبات حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک، در درمان بیماران PCOS مفید باشند (۱۵).

در مطالعه حاضر ۳ ماه پس از درمان، پارامترهای متابولیک (FBS، انسولین ناشتا، TG، TC، LDL و HDL) بین دو گروه درمان تفاوت معنی‌داری نداشتند، درحالی‌که در ماه ششم درمان، بیماران درمان شده با OCS حاوی CPA در مقایسه با بیماران مصرف‌کننده ترکیبات حاوی DRSP، میزان تری‌گلیسیرید بیشتری داشتند. علاوه بر این، فشارخون دیاستولیک بیماران درمان شده با OCS حاوی CPA در ماه سوم و ششم درمان به‌طور معنی‌داری بیشتر از بیماران درمان شده با فرآورده‌های حاوی DRSP بود. در توافق با یافته‌های مطالعه حاضر، در مطالعه ماستوراکوس و همکاران (۲۰۰۲)، ۳ ماه پس از درمان با کنتراسپتیوهای حاوی CPA، سطوح کلسترول توتال و کلسترول LDL کاهش و کلسترول HDL افزایش یافته بود، درحالی‌که تری‌گلیسیرید افزایش یافته بود (۴۳). در مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده راتیو و همکاران (۲۰۰۵) بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به PCOS (۱۸ زن چاق و ۱۷ زن غیر چاق)، کنتراسپتیوهای حاوی CPA پس از ۳-۶ ماه درمان، سطوح سرمی کلسترول و کلسترول HDL افزایش و نسبت کلسترول توتال به کلسترول HDL کاهش یافته بود. همچنین میزان تری‌گلیسیرید به‌دنبال درمان با کنتراسپتیوها افزایش معنی‌داری یافت. سطوح کلسترول LDL طی هر دو نوع درمان بدون تغییر باقی ماند. فشارخون سیستول و دیاستول به‌دنبال درمان با کنتراسپتیوهای حاوی CPA تغییر معنی‌داری نیافته بود (۴۵). در مطالعه پایلوت گویدو و همکاران (۲۰۰۴)، درمان با OCS حاوی DRSP اثر معنی‌داری بر متابولیسم

نتیجه‌گیری

مصرف کنتراسپتیوهای حاوی سپیروترون استات (CPA) در مقایسه با فرآورده‌های حاوی دروسپیرنون (DRSP) با بهبود بیشتر هیپراندرژیسم بیوشیمیایی همراه است، درحالی‌که این ترکیبات می‌توانند موجب دیس‌لیپیدمی و افزایش فشارخون در بیماران مبتلا به PCOS گردند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از مسئولین محترم پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی جهت حمایت در انجام این پژوهش و همچنین از تمام شرکت‌کنندگان در مطالعه تشکر و قدردانی می‌گردد.

کاهش خطای اندازه‌گیری افراد و همچنین اندازه‌گیری پیامدهای متعدد بود. به هر حال مطالعه حاضر محدودیت‌هایی داشت که بایستی در نظر گرفته شود؛ این محدودیت‌ها شامل: افت قابل توجه نمونه‌ها، عمدتاً به دلیل عدم تمایل به ادامه درمان به دلایل فردی نظیر تمایل به بارداری یا عدم تمایل به مصرف روزانه قرص و عدم امکان استفاده از روش طیف‌سنجی جرمی کروماتوگرافی مایع به‌عنوان یک استاندارد طلایی برای اندازه‌گیری این هورمون تستوسترون بود، هرچند شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد روش‌های ایمونواسی نیز در زنان برای اندازه‌گیری تستوسترون می‌تواند از نظر کارایی و دقت قابل مقایسه باشد (۴۶).

منابع

- Balen A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome--the enigma unravels?. *Lancet* 1999; 354(9183):966-967.
- Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352(12):1223-1236.
- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4237-45.
- Barbieri R, Ehrmann D. Diagnosis of polycystic ovary syndrome in adults. *UptoDate Sep*; 2014.
- Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet* 2012; 380(9859):2163-96.
- Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi-Yarandi R, Noroozadeh M, Farahmand M, Rostami Dovom M, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88(2):169-184.
- Amiri M, Ramezani Tehrani F, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Risk of hypertension in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Reprod Biol Endocrinol* 2020; 18(1):23.
- Ramezani Tehrani F, Amiri M, Behboudi-Gandevani S, Bidhendi-Yarandi R, Carmina E. Cardiovascular events among reproductive and menopausal age women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2020; 36(1):12-23.
- Amiri M, Ramezani Tehrani F, Nahidi F, Kabir A, Azizi F, Carmina E. Effects of oral contraceptives on metabolic profile in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis comparing products containing cyproterone acetate with third generation progestins. *Metabolism* 2017; 73:22-35.
- Amiri M, Nahidi F, Bidhendi-Yarandi R, Khalili D, Tohidi M, Ramezani Tehrani F. A comparison of the effects of oral contraceptives on the clinical and biochemical manifestations of polycystic ovary syndrome: a crossover randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2020; 35(1):175-186.
- Amiri M, Ramezani Tehrani P, Ramezani Tehrani F. Effect of interventions based on lifestyle modification on clinical, hormonal and metabolic findings in the patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism* 2016; 17(6):489-500.
- Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Galletly C, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2):812-819.
- Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Effects of medical therapy on insulin resistance and the cardiovascular system in polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2007; 30(3):471-478.
- Palep-Singh M, Mook K, Barth J, Balen A. An observational study of Yasmin in the management of women with polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30(3):163-165.

15. Bhattacharya SM, Jha A. Comparative study of the therapeutic effects of oral contraceptive pills containing desogestrel, cyproterone acetate, and drospirenone in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2012; 98(4):1053-1059.
16. Helvaci N, Yildiz B. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome. *Minerva endocrinologica* 2014; 39(3):175.
17. Kahraman K, Sükür YE, Atabekoğlu CS, Ateş C, Taşkın S, Cetinkaya SE, et al. Comparison of two oral contraceptive forms containing cyproterone acetate and drospirenone in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290(2):321-8.
18. Gul OB, Somunkiran A, Yucel O, Demirci F, Ozdemir I. The effect of ethinyl estradiol-cyproterone acetate treatment on homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 277(1):25-30.
19. Vrbíková J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11(3):277-291.
20. Pehlivanov B, Mitkov M. Efficacy of an oral contraceptive containing drospirenone in the treatment of women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2007; 12(1):30-35.
21. Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4(2):487-492.
22. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, Kulshrestha V, Kumar A, Ammini AC. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82(2):139-146.
23. Ozdemir S, Görkemli H, Gezginç K, Ozdemir M, Kiyici A. Clinical and metabolic effects of medroxyprogesterone acetate and ethinyl estradiol plus drospirenone in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 103(1):44-49.
24. De Leo V, Di Sabatino A, Musacchio MC, Morgante G, Scolaro V, Cianci A, et al. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82(3):276-80.
25. Colonna L, Pacifico V, Lello S, Sorge R, Raskovic D, Primavera G. Skin improvement with two different oestrogestins in patients affected by acne and polycystic ovary syndrome: clinical and instrumental evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(11):1364-1371.
26. Mastorakos G, Koliopoulos C, Deligeoroglou E, Diamanti-Kandarakis E, Creatsas G. Effects of two forms of combined oral contraceptives on carbohydrate metabolism in adolescents with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85(2):420-427.
27. Cagnacci A, Paoletti AM, Renzi A, Orrù M, Pilloni M, Melis GB, et al. Glucose metabolism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome during therapy with oral contraceptives containing cyproterone acetate or desogestrel. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(8):3621-5.
28. Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16(1):36-42.
29. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6):2817-23.
30. Chiazze L Jr, Brayer FT, Macisco JJ Jr, Parker MP, Duffy BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA* 1968; 203(6):377-380.
31. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocr Pract* 2015; 21(11):1291-300.
32. Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12(1 Pt 2):77-126.
33. Escobar-Morreale HF, Lasunción MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74(4):816-819.
34. Wang XL, Wang HW, Zhang LL, Guo MX, Huang Z. Topical ALA PDT for the treatment of severe acne vulgaris. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2010; 7(1):33-38.
35. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97(3):247-254.
36. Hashemi S, Ramezani Tehrani F, Noroozadeh M, Azizi F. Normal cut-off values for hyperandrogenaemia in Iranian women of reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172:51-55.
37. Zadeh-Vakili A, Tehrani FR, Hosseinpanah F. Waist circumference and insulin resistance: a community based cross sectional study on reproductive aged Iranian women. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3:18.
38. Jonard S, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Pigny P, Decanter C, Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles?. *Hum Reprod* 2003; 18(3):598-603.
39. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003; 63(5):463-492.

40. Wiegratz I, Jung-Hoffmann C, Kuhl H. Effect of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and gestodene or norgestimate upon androgen parameters and serum binding proteins. *Contraception* 1995; 51(6):341-346.
41. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod* 2008; 23(2):231-232.
42. Fuhrmann U, Krattenmacher R, Slater EP, Fritzemeier KH. The novel progestin drospirenone and its natural counterpart progesterone: biochemical profile and antiandrogenic potential. *Contraception* 1996; 54(4):243-251.
43. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril* 2002; 77(5):919-927.
44. Qin YQ, Jiang FY, Huang KL. Comparison of clinical efficacies of Yasmin and Diane-35 in treatment of polycystic ovary syndrome. *Maternal Child Health Care China* 2012; 27:1944-7.
45. Rautio K, Tapanainen J, Ruukonen A, Morin-Papunen L. Effects of metformin and ethinyl estradiol–cyproterone acetate on lipid levels in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. *European journal of endocrinology* 2005; 152(2):269-75.
46. Taylor AE, Keevil B, Huhtaniemi IT. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. *Eur J Endocrinol* 2015; 173(2):D1-D12.