

مقایسه سطح تستوسترون، دهیدرواپی آندروسترون سولفات و شاخص های تن سنجی بین بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مصرف کننده متفورمین و سیپروترون کامپاند

مینا محسنی شوشتری^۱، دکتر مهشید نقاش پور^۲، دکتر فیروزه نیازوند^۳، دکتر ناصر کامیاری^۴، دکتر نازیلا زندی^{۵*}

۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران.
۲. استادیار گروه علوم تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران.
۳. استادیار گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران.
۴. استادیار گروه آمار حیاتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۱/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۴/۰۷

خلاصه

مقدمه: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با هیپراندرژیسم و چاقی ارتباط دارد. مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح تستوسترون، دهیدرواپی آندروسترون سولفات و شاخص های تن سنجی بین بیماران مبتلا به PCOS مصرف کننده متفورمین و سیپروترون کامپاند انجام شد.

روش کار: این مطالعه مقطعی- تحلیلی در سال ۱۴۰۱ با مرور مستندات پزشکی شامل سن، شاخص توده بدنی (BMI)، محیط دور کمر (WC)، نسبت دور کمر به دور باسن (WHR)، نسبت دور کمر به قد (WHtR)، سطح سرمی تستوسترون و دی هیدروکسی اپی آندروسترون سولفات قبل و بعد از مصرف دارو به مدت ۳ ماه انجام شد. ۲۲۰ شرکت کننده در ۴ گروه (۵۵ نفره: ۱) مصرف کننده متفورمین ۵۰۰ میلی گرم روزانه، ۲) مصرف کننده سیپروترون کامپاند ۲ میلی گرم روزانه، ۳) مصرف کننده همزمان متفورمین و سیپروترون کامپاند به طور همزمان و ۴) شرکت کنندگان فاقد PCOS به عنوان کنترل قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) و آزمون های تی زوجی و آنوا انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: قبل از مداخله، میانگین سطوح سرمی تستوسترون و دی هیدروکسی اپی آندروسترون سولفات در گروه های مداخله به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل فاقد PCOS بود (به ترتیب $p < 0/001$ و $p = 0/005$) که پس از مداخله این اختلاف معنی دار نبود (به ترتیب $p = 0/111$ و $p = 0/423$). علاوه بر این، مصرف متفورمین به تنهایی باعث افزایش BMI ($p = 0/001$) و WC ($p = 0/001$) و کاهش WHtR ($p = 0/026$) نسبت به گروه کنترل شد. مصرف همزمان داروهای متفورمین و سیپروترون کامپاند با کاهش میانگین WC در مقایسه با گروه کنترل همراه بود ($p = 0/001$). نتیجه گیری: مصرف متفورمین و سیپروترون کامپاند به تنهایی یا به طور همزمان، اثری بر سطح سرمی آندروژن ها ندارد. تجویز همزمان متفورمین و سیپروترون کامپاند در PCOS ممکن است چاقی شکمی را در بیماران PCOS کاهش دهد.

کلمات کلیدی: تستوسترون، سندرم تخمدان پلی کیستیک، سیپروترون استات، متفورمین، BMI

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نازیلا زندی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آبادان، آبادان، ایران. تلفن: ۰۶۱-۵۳۲۶۵۳۶۳؛ پست الکترونیک:

nazilazandi80@yahoo.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ که در برخی موارد از آن به عنوان تنبلی تخمدان نیز یاد می‌شود، از بیماری‌های شایع در زنان است و به دلیل عوارض قابل توجه خود، از اهمیت بسیاری برخوردار است (۱). این سندرم اغلب به علت وجود سابقه در بستگان درجه ۱ و ۲ اتفاق می‌افتد و شامل مجموعه‌ای از علائم است که ممکن است همه یا برخی از آن‌ها در یک فرد ظاهر شود (۲). این سندرم از جمله اختلالات غدد درون‌ریز است که در سنین باروری زنان خود را نشان می‌دهد و مهم‌ترین علت نازایی به دلیل عدم تخمک‌گذاری در آنان محسوب می‌شود (۳). اختلالات غدد در زنان در سنین باروری و پس از سنین بلوغ آغاز می‌شود و بیشترین سن بروز آن ۲۰-۴۰ سالگی است. میزان شیوع این سندرم در دنیا حدود ۱۰-۶٪ می‌باشد (۴).

از جمله ویژگی‌های بالینی این سندرم می‌توان به اختلالات قاعدگی، پر مویی یا رویش موهای زائد، آکنه، ریزش موی سر و طاسی، ناباروری به همراه تغییرات هورمون‌های غدد درون‌ریز شامل افزایش سطح آندروژن، استروژن، پرولاکتین و کاهش میزان هورمون پروژسترون و اختلالات متابولیک مانند مقاومت به انسولین، چاقی، اختلالات مربوط به چربی خون و دیابت نوع ۲ اشاره کرد که همه به علت تخمک‌گذاری‌های نامنظم و یا عدم تخمک‌گذاری به مدت طولانی رخ می‌دهد (۵، ۶). این سندرم به صورت معمول با وجود ۲ علامت از ۳ نشانه اساسی شامل قاعدگی نامنظم، موهای زائد و بزرگی دوطرفه تخمدان‌های پر از فولیکول‌های ریز مشخص می‌شود. منظور از کیست تخمدان، فولیکول ریز ۲-۹ میلی‌متری حاوی مایع است که پایدار بوده، ولی جز در موارد محدود و در حین نازایی، نیاز به جراحی ندارد (۷). اختلالات قاعدگی (سیکل‌های کمتر از ۲۱ روز و یا بیش از ۳۵ روز)، یکی از شایع‌ترین شکایات این افراد است. از طرفی یکی از شایع‌ترین علل بی‌نظمی قاعدگی در زنان سنین باروری (به خصوص سنین ۲۰-۴۰ سال) نیز همین سندرم است. در واقع هر زنی که با عادت ماهیانه نامنظم مراجعه نماید، سندرم تخمدان پلی کیستیک مطرح است؛

مگر اینکه خلاف آن ثابت شود (۸، ۹). بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به علت عوامل خطری نظیر چاقی، هیپرانسولینمی، هیپراندرژنمی، مقاومت انسولینی و دیس لیپیدمی در معرض بیماری‌های دیگری از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی و ترومبوتیک نیز قرار دارند (۹). چاقی و خصوصاً چاقی شکمی در دو سوم مبتلایان به این سندرم مشاهده می‌شود و یافته علمی که اکثر مقالات به آن استناد می‌کنند، این است که حتی در صورت ۱۰-۵٪ کاهش وزن، احتمال از سرگیری تخمک‌گذاری و حتی بارداری خودبه‌خودی وجود دارد (۸، ۱۰). طبق مطالعات، بارداری در وزن‌های بالا که با شاخص توده بدنی بیش از ۳۰ تعریف می‌شود، با عوارض نامطلوبی همچون سقط جنین، مسمومیت و دیابت بارداری همراه است (۱۱). دیگر عوارض این سندرم شامل عدم تخمک‌گذاری منظم، اختلال در باروری، خونریزی‌های نامنظم رحمی و در صورت عدم توجه و درمان، ضخامت غیرطبیعی مخاط رحم و حتی احتمال سرطان مخاط رحم در سنین بالاتر است (۶). علاوه بر عوارض ذکر شده همچون خونریزی‌های غیرطبیعی و نامنظم رحم، ممکن است حتی پس از این‌که بارداری اتفاق افتاد، یک سری عوارض بارداری زودرس همچون سقط مکرر و یا عوارض دیررس بارداری همانند مسمومیت بارداری، دیابت بارداری یا کاهش رشد داخل رحمی جنین ظاهر شوند (۱۴-۱۲).

مهم‌ترین تغییرات هورمونی PCOS مربوط به افزایش تستوسترون، هورمون لوتئینیزه (LH)^۲ و انسولین سرم است (۱۵). با این حال یک سوم از زنان مبتلا هیچ اختلال هورمونی ندارند (۱۶) و افزایش تولید تستوسترون به صورت خودبه‌خودی و بدون تحریک خارجی یا ناشی از تحریک انسولین یا LH صورت می‌گیرد (۱۵، ۱۶). درمان رایج PCOS استفاده از قرص‌های ضدبارداری ترکیبی جهت سرکوب تولید تستوسترون توسط تخمدان است. در تعدادی از زنان مبتلا، استفاده از این قرص‌ها منجر به افزایش وزن می‌شود که خود سبب تشدید علائم PCOS در درازمدت می‌گردد (۱۷، ۱۸). به این دلایل درمان‌های

¹ Polycystic ovary syndrome

² Luteinizing Hormone

به این ترتیب، مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر تجویز متفورمین و سیپروترون کامپاند به تنهایی و یا به طور همزمان بر سطوح سرمی تستوسترون و دی هیدروکسی اپی آندروسترون سولفات و نمایه های تن سنجی در بیماران مبتلا به PCO قبل و بعد از مصرف داروها انجام شد.

روش کار

مطالعه حاضر، از نوع اپیدمیولوژیک مقطعی- تحلیلی بود که در فاصله اردیبهشت ماه لغایت مرداد ماه سال ۱۴۰۱ بر روی ۲۲۰ بیمار با معیارهای تشخیصی PCOS یعنی الیگومنوره یا سیکل های قاعدگی نامنظم، علائم بالینی و بیوشیمیایی هایپراندروژنیسم و مشاهده نمای تخمدان های پلی کیستیک انجام شد. تشخیص بیماری در حضور حداقل ۲ مورد از معیارهای ذکر شده انجام گرفت.

جمعیت مورد مطالعه، تمام زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به کلینیک های زنان دولتی و خصوصی شهر آبادان به مدت ۳ ماه بودند که به روش نمونه گیری دردسترس وارد مطالعه شدند. شرکت کنندگان پس از تأیید و امضای فرم رضایت نامه آگاهانه کتبی وارد مطالعه شدند. تمام کدهای حفاظت از آزمودنی های انسانی که برگرفته از بیانیه هلسینکی است، در این پژوهش مورد توجه قرار گرفت؛ به این صورت که محقق در خصوص اختیاری بودن شرکت در پژوهش به افراد شرکت کننده شرح داده می شد. علاوه بر این، به افراد شرکت کننده در خصوص محرمانه بودن اطلاعات، گمنام ماندن و حفظ اسرار بیمار، اطمینان خاطر داده شد.

با بهره گیری از فرمول محاسبه حجم نمونه برای تحلیل واریانس بین ۲ گروه (۳۲) و با استفاده از مطالعات گذشته (۳۳)، با در نظر گرفتن حداکثر خطای ۰/۰۵ و توان ۰/۹۰، حداقل حجم نمونه مورد نیاز در هر گروه ۵۵ نفر و برای ۴ گروه برابر با ۲۲۰ نفر به دست آمد.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: یوتیروئید بودن، تأیید PCOS در بیماران توسط پزشک متخصص زنان و

جایگزین به طور روزافزونی با توفیق بیشتری توأم بوده اند. محور این روش های جدید عمدتاً بر اساس سرکوب انسولین است (۱۸، ۱۹). کاهش انسولین توسط محدودیت رژیم غذایی و کاهش وزن یا به کمک مصرف دارو، سبب کاهش تستوسترون و بهبود علائم PCOS خواهد شد (۲۴-۲۰). متفورمین در طی ۳۰ سال گذشته به منظور درمان دیابت نوع ۲ به کار رفته است. چند مطالعه در مورد استفاده از متفورمین در زنان مبتلا به PCOS به عمل آمده است. متفورمین در کاهش سطح تستوسترون و منظم نمودن سیکل های قاعدگی مؤثر است (۲۴، ۲۵). علاوه بر این استفاده از متفورمین در بهبود باروری در ظرف چند هفته مؤثر است (۲۶، ۲۷).

تخمدان ها و غدد فوق کلیوی، مسیر یکسان تولید هورمون استروئید را دارند. دی هیدرو اپی آندروسترون^۱ و به خصوص استر سولفات آن (DHEA-S) عمدتاً در غدد فوق کلیوی تولید می شوند (۹۰٪ کل مقدار گردش خون). مکانیسم دقیق تولید آندروژن از غده فوق کلیه هنوز نامشخص است. تقریباً در ۷۰-۴۰٪ از زنان مبتلا به PCOS سطح Δ^4 -Androstenedione و DHEA-S افزایش داشته اند (۲۸، ۲۹). ارتباط بین DHEA-S با مقاومت به انسولین و متابولیسم گلوکز به طور کامل بررسی نشده است، البته مطالعات اخیر نشان داده اند که انسولین می تواند تولید DHEA-S را افزایش دهد (۳۰).

از سوی دیگر، تأثیر مداخلات دارویی بر نمایه های تن سنجی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در مطالعه قندی و همکاران در سال ۲۰۱۱ نشان داده شده است. این مطالعه نشان داد داروهای متفورمین و اورلیستات اثرات مشابهی بر روی وزن بدن، شاخص توده بدنی (BMI)^۲، محیط دور کمر و میزان تخمک گذاری نشان می دهند. با این حال، میزان کاهش در شاخص های تن سنجی در هر دو گروه یکسان بود. همچنین بیمارانی که تحت درمان با اورلیستات قرار گرفتند، کاهش قابل توجهی در تستوسترون تام سرم نشان دادند (۳۱).

¹ Dehydroepiandrosterone

² Body mass index

زایمان و نرمال بودن سطح پرولاکتین بود. همچنین معیارهای خروج از مطالعه شامل: هایپرپلازی آدرنال، هایپرپرولاکتینمی، دریافت هرگونه درمان هورمونی، مصرف داروهای ضدبارداری (OCP) و مصرف متفورمین بنابر سایر علل به جز PCOS بود.

شرکت کنندگان در طول مطالعه با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج، در هر یک از ۴ گروه مطالعه تخصیص پیدا کردند: گروه اول مصرف کننده متفورمین به مدت ۳ ماه با دوز ۵۰۰ میلی گرم روزانه (۳۴)، گروه دوم مصرف کننده قرص سیپروترون کامپاند (ترکیبی از سیپروترون استات ۲ میلی گرم و اتینیل استرادیول ۰/۰۳۵ میلی گرم) (۳۵) روزانه یک عدد از شب اول سیکل قاعدگی به مدت ۳ ماه، گروه سوم مصرف کننده ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند با دوز ذکر شده روزانه به مدت ۳ ماه و گروه چهارم افراد فاقد PCO (کنترل) بودند.

ابتدا اطلاعات درج شده در پرونده بیماران شامل سن، سطح تستوسترون سرم و سطح دی هیدرواپی آندرسترون سولفات سرم قبل و ۳ ماه پس از مصرف داروها از پرونده‌های آن‌ها استخراج گردید. تمام تست‌های آزمایشگاهی در اوایل مرحله فولیکولی و هنگام خونریزی خودبه‌خود یا مرحله عدم خونریزی انجام شد. اندازه‌گیری سطوح تستوسترون سرم (مقادیر طبیعی ۰/۱-۱/۲ نانوگرم در میلی‌لیتر) و DHEAS سرم (مقادیر طبیعی ۰/۸-۳/۹ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) با استفاده از روش ELISA انجام شد.

وزن بدن برحسب کیلوگرم و قد برحسب سانتی‌متر به ترتیب توسط ترازوی دیجیتال (Seca، ژاپن) و استادیومتر همراه آن اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری وزن از بیماران خواسته شد که پاهای برهنه باشند، جیب‌هایشان خالی باشد، متعلقات به‌همراه نداشته باشند و حداقل میزان لباس را پوشیده باشند. با قرار دادن بیمار در مرکز صفحه دستگاه، قد در وضعیت پاره‌نه در حالی که بازوها در کنار بدن قرار گرفت و در حالی که کف دست‌ها رو به ران پاهای است، اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری محیطی توسط یک متر نواری انجام شد. محیط دور کمر در سطح ناف از نقطه بین آخرین قوس

دنده‌ای و ستیغ ایلیاک در حالت دراز کشیده به پشت اندازه‌گیری شد و با دقت یک دهم سانتی‌متر ثبت می‌گردد. محیط دور لگن با شناسایی بزرگ‌ترین قطر تروکانتر بزرگ اندازه‌گیری شد. این نشانگرها به کمک یک متر نواری مدرج انعطاف‌پذیر و غیرالاستیک به‌دست می‌آمد. سپس نسبت محیط دور کمر به قد برحسب سانتی‌متر برای تعیین ^۱WHR، نسبت دور کمر به دور باسن برحسب سانتی‌متر برای تعیین ^۲WHR و نسبت وزن بدن به مجذور قد برحسب متر برای محاسبه BMI به روش ریاضی محاسبه شد. طبقه‌بندی BMI توسط گایدلاین‌های سازمان جهانی تعیین شد. بر اساس این معیار، BMI کمتر از ۱۸/۵ به‌عنوان کم وزن، BMI بین ۱۸/۵-۲۴/۹ به‌عنوان وزن طبیعی، BMI بین ۲۵-۲۹/۹ به‌عنوان اضافه وزن، BMI بین ۳۰-۳۴/۹ به‌عنوان چاقی درجه اول، BMI بین ۳۵-۳۹/۹ به‌عنوان چاقی درجه دوم و BMI بالای ۴۰ چاقی درجه سوم (بیمارگونه) در نظر گرفته می‌شود (۳۶). تمام اطلاعات در چک‌لیست محقق ساخته جمع‌آوری شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) انجام شد. داده‌های پیوسته به‌صورت انحراف معیار \pm میانگین و داده‌های گسسته به‌صورت فراوانی/درصد بیان شدند. همچنین برای مقایسه میانگین و انحراف از معیار متغیرهای مورد مطالعه قبل و پس از مداخله دارویی از آزمون تی زوجی و برای مقایسه بین گروه‌های مطالعه بعد از مداخله از آزمون ANOVA دنبال شده با LSD Post Hoc استفاده شد. علاوه بر این، جهت مقایسه میانگین و انحراف معیار پاسخ بین گروه‌های مورد مطالعه، با در نظر گرفتن اثر مخدوش‌کنندگی اندازه‌های قبل، از ANCOVA استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

تعداد شرکت‌کنندگان مطالعه حاضر ۲۲۰ نفر (۵۵ نفر در هر گروه) بود. میانگین سن در بیماران مصرف کننده متفورمین به‌تنهایی $27/34 \pm 6/55$ سال، مصرف کننده

¹ Waist-to-height ratio

² Waist to Hip Ratio

سیپروترون کامپاند به تنهایی $27/89 \pm 5/60$ سال، مصرف کننده همزمان هر دو دارو $24/52 \pm 4/66$ سال و گروه کنترل $35/14 \pm 7/46$ سال بود ($p < 0/001$). نتایج در جدول ۱ بیان شده است.

جهت مقایسه مشخصات دموگرافیک و تن سنجی بین گروه‌های مطالعه از آزمون آماری آنووا استفاده شد. بر اساس نتایج جدول ۱، قبل از انجام مداخله بین گروه‌های مطالعه از نظر مشخصات دموگرافیک و تن سنجی تفاوت

معنی‌داری وجود داشت ($p < 0/001$)؛ به طوری که میانگین سن در گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر از سایر گروه‌های مطالعه بود. همچنین افراد مصرف کننده متفورمین، وزن بدن، BMI و محیط دور کمر بالاتری نسبت به سایر گروه‌های مطالعه داشتند. علاوه بر این، مصرف کنندگان داروی سیپروترون کامپاند، WHR و WHtR کمتری نسبت به سایر گروه‌های مطالعه داشتند.

جدول ۱- مقایسه مشخصات پایه دموگرافیک و تن سنجی بین گروه‌های مطالعه

متغیر	متفورمین	سیپروترون	ترکیب متفورمین و سیپروترون	کنترل	سطح معنی‌داری*
سن (سال)	$27/34 \pm 6/55$	$27/89 \pm 5/60$	$24/52 \pm 4/66$	$35/14 \pm 7/46$	$p < 0/001$
وزن بدن (کیلوگرم)	$82/91 \pm 19/11$	$68/01 \pm 8/65$	$69/73 \pm 13/33$	$73/42 \pm 13/87$	$p < 0/001$
BMI (kg/m^2)	$30/99 \pm 6/89$	$25/33 \pm 3/90$	$25/98 \pm 4/33$	$27/47 \pm 4/86$	$p < 0/001$
WC (سانتی‌متر)	$98/74 \pm 13/90$	$82/58 \pm 11/19$	$89/90 \pm 11/68$	$94/24 \pm 12/81$	$p < 0/001$
WHR	$0/84 \pm 0/05$	$0/79 \pm 0/06$	$0/83 \pm 0/05$	$0/84 \pm 0/08$	$p < 0/001$
WHtR	$0/59 \pm 0/08$	$0/50 \pm 0/07$	$0/54 \pm 0/06$	$0/57 \pm 0/08$	$p < 0/001$

* آزمون آنووا

بر اساس نتایج مقایسه درون گروهی، افراد گروه مصرف کننده متفورمین به تنهایی و ترکیب متفورمین و سیپروترون قبل و بعد از مصرف این دارو اختلاف معنی‌داری از نظر سطح تستوسترون سرم نشان دادند؛ به طوری که بعد از مصرف متفورمین و ترکیب متفورمین و سیپروترون، میانگین سطح تستوسترون سرم در هر دو گروه نسبت به قبل از مداخله به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p = 0/001$). سایر گروه‌های مطالعه قبل و بعد از مداخله از نظر سطح تستوسترون سرم تفاوتی نشان ندادند ($p > 0/001$).

همچنین بر اساس نتایج مقایسه بین گروه‌های مطالعه از نظر میانگین سطح تستوسترون سرم، قبل از مداخله اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه از نظر میانگین سطح تستوسترون سرم وجود داشت ($p < 0/001$)؛ به طوری که سطح تستوسترون در گروه مصرف کننده

متفورمین به طور معنی‌داری از گروه مصرف کننده سیپروترون کامپاند ($p = 0/001$) و نیز گروه مصرف کننده ترکیب دو داروی متفورمین و سیپروترون ($p < 0/001$) کمتر بود. علاوه بر این، سطح سرمی تستوسترون در گروه مصرف کننده سیپروترون کامپاند به طور معنی‌داری کمتر از گروه مصرف کننده ترکیب دو دارو بود ($p = 0/014$). قبل از مداخله، سطح تستوسترون سرم در گروه کنترل کمتر از گروه‌های مصرف کننده سیپروترون کامپاند و ترکیب دو دارو بود ($p < 0/001$). با این حال، بعد از مداخله، اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه از نظر سطح سرمی تستوسترون از بین رفت. همچنین مصرف سیپروترون منجر به افزایش غیرمعنی‌دار در سطح تستوسترون سرم شد ($p = 0/503$) (جدول ۲).

جدول ۲- مقایسه سطوح سرمی تستوسترون بین گروه‌های مطالعه*

گروه	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	سطح معنی‌داری [†]
متفورمین	۰/۶۶ ± ۰/۳۵	۰/۳۸ ± ۰/۲۶	۰/۰۰۰۱
سیپروترون	۱/۳۵ ± ۱/۳۷	۲/۰۸ ± ۸/۰۳	۰/۵۰۳
ترکیب متفورمین و سیپروترون	۱/۸۴ ± ۱/۳۹	۰/۷۵ ± ۰/۴۵	۰/۰۰۰۱
کنترل	۰/۵۷ ± ۰/۶۲	۰/۵۶ ± ۰/۵۹	۰/۵۸۸
سطح معنی‌داری [‡]	< ۰/۰۰۱	۰/۱۱۱	

* نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شده است.

† P-value مستخرج از تحلیل تی-زوجی جهت مقایسه درون گروهی پاسخ، قبل و بعد از مصرف دارو
‡ P-value مستخرج از تحلیل آنالیز واریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ، قبل و بعد از مصرف دارو

و $p=0/001$). در گروه کنترل، قبل و بعد از مداخله از نظر سطح DHEAS سرم تفاوتی مشاهده نشد ($p>0/001$).

افزون بر این بر اساس نتایج مقایسه بین گروه‌های مطالعه از نظر میانگین سطح DHEAS سرم، قبل از مداخله اختلاف معنی‌داری بین گروه کنترل با سه گروه دیگر از نظر سطح DHEAS سرم مشاهده شد؛ به طوری که میانگین DHEAS در گروه کنترل به طور معنی‌داری کمتر از گروه مصرف کننده متفورمین ($p=0/001$)، سیپروترون کامپاند ($p=0/009$) و ترکیب دو دارو ($p=0/004$) بود، اما بعد از مداخله اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه از نظر سطح DHEAS سرم مشاهده نشد ($p=0/423$) (جدول ۳).

به منظور مقایسه سطوح سرمی دی هیدروکسی ایپی آندروسترون سولفات بین بیماران PCO مصرف کننده متفورمین، سیپروترون کامپاند، ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند و افراد سالم فاقد PCO (کنترل) قبل و بعد از مصرف دارو از آزمون آنووا دنبال شده با آزمون Post Hoc LSD استفاده شد که بر اساس نتایج مقایسه درون گروهی، افراد گروه مصرف کننده متفورمین به تنهایی، سیپروترون به تنهایی و ترکیب متفورمین و سیپروترون قبل و بعد از مصرف این دارو اختلاف معنی‌داری از نظر سطح DHEAS سرم نشان دادند؛ به طوری که بعد از مصرف، میانگین سطح سرمی این هورمون در هر گروه نسبت به قبل از مداخله به طور معنی‌داری کاهش یافت (به ترتیب $p=0/012$ ، $p=0/001$).

جدول ۳- مقایسه میانگین سطوح سرمی دی هیدروکسی ایپی آندروسترون سولفات بین گروه‌های مطالعه قبل و پس از مصرف دارو

گروه	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	سطح معنی‌داری [†]
متفورمین	۲/۸۸ ± ۳/۲۷	۱/۸۱ ± ۱/۱۰	۰/۰۱۲
سیپروترون	۲/۶۶ ± ۱/۴۰	۱/۶۸ ± ۱/۰۰۴	۰/۰۰۰۱
ترکیب متفورمین و سیپروترون	۲/۷۶ ± ۱/۵۷	۱/۹۵ ± ۱/۱۷	۰/۰۰۰۱
کنترل	۱/۶۵ ± ۰/۹۰	۱/۶۵ ± ۰/۸۹	۰/۵۸۹
سطح معنی‌داری [‡]	۰/۰۰۵	۰/۴۲۳	

* نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شده است.

† P-value مستخرج از تحلیل تی زوجی جهت مقایسه درون گروهی پاسخ، قبل و بعد از مصرف دارو
‡ P-value مستخرج از تحلیل آنالیز واریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ، قبل و بعد از مصرف دارو

اساس نتایج مقایسه درون گروهی، افراد گروه مصرف کننده متفورمین به تنهایی و ترکیب متفورمین و سیپروترون قبل و بعد از مداخله اختلاف معنی‌داری از نظر میانگین BMI نشان دادند؛ به طوری که بعد از مصرف، میانگین BMI در هر گروه نسبت به قبل از

به منظور مقایسه میانگین BMI بین بیماران PCO مصرف کننده متفورمین، سیپروترون کامپاند، ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند و افراد سالم فاقد PCO (کنترل) قبل و بعد از مصرف دارو از آزمون آنووا دنبال شده با آزمون Post Hoc LSD استفاده شد که بر

گروه کنترل نسبت به گروه مصرف کننده سیپروترون میانگین BMI بالاتری داشتند ($p=0/025$). به منظور مقایسه میانگین پاسخ بین گروه‌های مورد مطالعه، با در نظر گرفتن اثر مخدوش کنندگی اندازه‌های قبل از مداخله، از آزمون ANCOVA استفاده شد که بر اساس نتایج آن، با در نظر گرفتن اثر مخدوش کنندگی اندازه‌های قبل، میانگین BMI بین گروه‌های مطالعه اختلاف معنی‌داری داشت ($p=0/001$)؛ به طوری که بعد از مداخله، میانگین BMI در گروه مصرف کننده متفورمین به تنهایی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود (جدول ۴). همچنین بررسی Effect size تفاوت معنی‌دار مشاهده شده در آنالیز ANCOVA نشان داد که $7/3\%$ از معنی‌داری تفاوت مشاهده شده بین گروه‌های مطالعه از نظر BMI، مربوط به اختلاف بین گروه‌ها بعد از مداخله بوده است.

مداخله به طور معنی‌داری کاهش یافت (به ترتیب $p=0/001$ و $p=0/008$). BMI در گروه‌های مصرف کننده سیپروترون به تنهایی و کنترل، قبل و بعد از مداخله تفاوتی نشان نداد ($p>0/001$). افزون بر این بر اساس نتایج مقایسه بین گروه‌های مطالعه از نظر میانگین BMI، قبل از مداخله میانگین BMI در گروه مصرف کننده سیپروترون و ترکیب دو دارو به طور معنی‌داری کمتر از گروه مصرف کننده متفورمین به تنهایی بود ($p<0/001$). همچنین افراد گروه کنترل، BMI کمتری نسبت به گروه‌های مصرف کننده متفورمین به تنهایی و سیپروترون به تنهایی داشتند ($p<0/001$). بعد از مداخله نیز اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها از نظر BMI مشاهده شد؛ به طوری که گروه‌های مصرف کننده سیپروترون، ترکیب دو دارو و کنترل میانگین BMI کمتری نسبت به گروه مصرف کننده متفورمین نشان دادند ($p<0/001$). همچنین

جدول ۴- مقایسه میانگین BMI بین گروه‌های مطالعه قبل و بعد از مصرف دارو

گروه	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	سطح معنی‌داری [†]	سطح معنی‌داری [‡]
متفورمین	$30/99 \pm 6/89$	$30/22 \pm 6/67$	$0/001$	
سیپروترون	$25/33 \pm 3/90$	$25/36 \pm 3/72$	$0/733$	
ترکیب متفورمین و سیپروترون	$25/98 \pm 4/33$	$25/76 \pm 4/35$	$0/008$	$0/001$
کنترل	$27/47 \pm 4/86$	$27/49 \pm 4/6$	$0/885$	
سطح معنی‌داری [§]	$<0/001$	$<0/001$		

نتایج به صورت انحراف معیار \pm میانگین بیان شده است.

†: P-value مستخرج از تحلیل تی زوجی جهت مقایسه درون گروهی پاسخ، قبل و بعد از مصرف دارو

‡: P-value مستخرج از تحلیل آنالیز واریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ، قبل و بعد از مصرف دارو

§: P-value مستخرج از تحلیل آنالیز کواریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ، با در نظر گرفتن اثر مخدوش کنندگی اندازه‌های قبل

a معنی‌دار نسبت به گروه کنترل

مصرف، میانگین WC در هر گروه نسبت به قبل از مداخله به طور معنی‌داری کاهش یافت (به ترتیب $p=0/001$ و $p=0/014$). WC در گروه‌های مصرف کننده سیپروترون به تنهایی و کنترل، قبل و بعد از مداخله تفاوتی نشان نداد ($p>0/001$). افزون بر این، بر اساس نتایج مقایسه بین گروه‌های مطالعه از نظر میانگین WC، قبل از مداخله اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر WC وجود داشت ($p<0/001$)؛ به طوری که WC افراد مصرف

به منظور مقایسه میانگین WC در بیماران PCO مصرف کننده متفورمین، سیپروترون کامپاند، ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند و افراد سالم فاقد PCO (کنترل) قبل و بعد از مصرف دارو از آزمون آنوا دنبال شده با آزمون Post Hoc LSD استفاده شد که بر اساس نتایج مقایسه درون گروهی، افراد گروه مصرف کننده متفورمین به تنهایی و ترکیب متفورمین و سیپروترون قبل و بعد از مداخله اختلاف معنی‌داری از نظر میانگین WC نشان دادند؛ به طوری که بعد از

کننده متفورمین به طور معنی داری بالاتر از افراد مصرف کننده سیپروترون و گروه ترکیب دو دارو بود. همچنین WC در افرادی که سیپروترون مصرف کرده بودند نسبت به سایر گروه‌های مطالعه به طور معنی داری کمتر بود ($p < 0.001$). بعد از مداخله نیز از نظر میانگین WC، اختلاف معنی داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده شد ($p < 0.001$)؛ به طوری که میانگین WC در گروه متفورمین و ترکیب دو دارو به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (به ترتیب $p = 0.001$ و $p = 0.007$). همچنین بعد از مداخله، WC در گروه سیپروترون به طور معنی داری کمتر از گروه متفورمین ($p < 0.001$)، گروه ترکیب دو دارو ($p = 0.032$) و گروه کنترل ($p < 0.001$) بود. به منظور مقایسه میانگین پاسخ بین گروه‌های مورد مطالعه، با در نظر گرفتن اثر مخدوش کنندگی اندازه‌های

قبل از مداخله، از آزمون ANCOVA استفاده شد که بر اساس نتایج آن، با در نظر گرفتن اثر مخدوش کنندگی اندازه‌های قبل، میانگین WC بین گروه‌های مطالعه اختلاف معنی داری داشت ($p = 0.001$)؛ به طوری که بعد از مصرف متفورمین به تنهایی میانگین محیط دور کمر بیماران نسبت به گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر بود؛ با این حال، بیماران بعد از مصرف ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند نسبت به گروه کنترل، میانگین WC کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند ($p = 0.001$) (جدول ۵). همچنین بررسی Effect size تفاوت معنی دار مشاهده شده در آنالیز ANCOVA نشان داد که $0.7/5$ از معنی داری تفاوت مشاهده شده بین گروه‌های مطالعه از نظر WC، مربوط به اختلاف بین گروه‌ها بعد از مداخله بوده است.

جدول ۵- مقایسه میانگین WC بین گروه‌های مطالعه قبل و بعد از مصرف دارو

گروه	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	سطح معنی داری [†]	سطح معنی داری [‡]
متفورمین	۹۸/۷۴ ± ۱۳/۹۰	۹۴/۸۰ ± ۱۴/۱۷ ^a	۰/۰۰۱	
سیپروترون	۸۲/۵۸ ± ۱۱/۱۹	۸۲/۹۹ ± ۱۰/۴۸	۰/۳۵۵	۰/۰۰۱
ترکیب متفورمین و سیپروترون	۸۹/۹۰ ± ۱۱/۶۸	۸۸/۲۰ ± ۱۲/۸۵ ^a	۰/۰۱۴	
کنترل	۹۴/۲۴ ± ۱۲/۸۱	۹۴/۳۱ ± ۱۲/۶۴	۰/۸۸۶	
سطح معنی داری [‡]	< ۰/۰۰۱	< ۰/۰۰۱		

نتایج به صورت انحراف معیار \pm میانگین بیان شده است.

† P-value مستخرج از تحلیل تی زوجی جهت مقایسه درون گروهی پاسخ، قبل و بعد از مصرف دارو

‡ P-value مستخرج از تحلیل آنالیز واریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ، قبل و بعد از مصرف دارو

¶ P-value مستخرج از تحلیل آنالیز کواریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ، با در نظر گرفتن اثر مخدوش کنندگی اندازه‌های قبل معنی دار نسبت به گروه کنترل

به منظور مقایسه میانگین نسبت WHR در بیماران مصرف کننده متفورمین، سیپروترون کامپاند، ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند و افراد سالم فاقد PCO (کنترل) قبل و بعد از مصرف دارو از آزمون آنووا دنبال شده با آزمون Post Hoc LSD استفاده شد که بر اساس نتایج مقایسه درون گروهی، هیچ اختلاف معنی داری در گروه‌های مطالعه از نظر WHR قبل و بعد از مداخله وجود نداشت. افزون بر این، بر اساس نتایج مقایسه بین گروه‌های مطالعه از نظر میانگین WHR، قبل از مداخله از نظر WHR اختلاف معنی داری بین گروه‌های مطالعه مشاهده شد؛ به طوری که میزان WHR

در گروه مصرف کننده متفورمین نسبت به گروه سیپروترون به طور معنی داری بالاتر بود ($p < 0.001$) و میزان WHR در افراد مصرف کننده سیپروترون به طور معنی داری نسبت به سایر گروه‌های مداخله کمتر بود ($p < 0.001$). بعد از مداخله نیز اختلاف معنی داری از نظر WHR بین گروه‌های مطالعه مشاهده شد ($p < 0.001$)؛ به طوری که میزان WHR در گروه مصرف کننده متفورمین به طور معنی داری از گروه مصرف کننده سیپروترون به تنهایی بالاتر بود و در گروه سیپروترون کمتر از همه گروه‌های مورد مطالعه بود ($p < 0.001$).

کنندگی اندازه‌های قبل، میانگین نسبت WHR بین گروه‌های مطالعه اختلاف معنی‌داری نداشت ($p=0/071$) (جدول ۶).

به‌منظور مقایسه میانگین پاسخ بین گروه‌های مورد مطالعه، با در نظر گرفتن اثر مخدوش‌کنندگی اندازه‌های قبل از مداخله، از آزمون ANCOVA استفاده شد که بر اساس نتایج آن، با در نظر گرفتن اثر مخدوش

جدول ۶- مقایسه میانگین نسبت دور کمر به دور باسن (WHR) بین گروه‌های مطالعه قبل و بعد از مصرف دارو

گروه	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	سطح معنی‌داری [†]	سطح معنی‌داری [‡]
متفورمین	$0/84 \pm 0/05$	$0/84 \pm 0/07$	$0/98$	
سیپروترون	$0/79 \pm 0/06$	$0/75 \pm 0/19$	$0/10$	$0/071$
ترکیب متفورمین و سیپروترون	$0/83 \pm 0/05$	$0/83 \pm 0/07$	$0/27$	
کنترل	$0/841 \pm 0/08$	$0/844 \pm 0/08$	$0/42$	
سطح معنی‌داری [‡]	$<0/001$	$<0/001$		

نتایج به‌صورت انحراف معیار \pm میانگین بیان شده است.

†: P-value مستخرج از تحلیل تی زوجی جهت مقایسه درون گروهی پاسخ قبل و بعد از مصرف دارو

‡: P-value مستخرج از تحلیل آنالیز واریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ قبل و بعد از مصرف دارو

¶: P-value مستخرج از تحلیل آنالیز کواریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ با در نظر گرفتن اثر مخدوش‌کنندگی اندازه‌های قبل

افراد گروه کنترل نسبت به افراد مصرف‌کننده سیپروترون و ترکیب دو دارو WHtR بالاتری داشتند ($p=0/046$). بعد از مداخله نیز اختلاف معنی‌داری از نظر WHtR بین گروه‌های مطالعه مشاهده شد ($p=0/001$). به‌طوری‌که میانگین WHtR بعد از مداخله در گروه کنترل بالاتر از سایر گروه‌های مطالعه بوده و افراد مصرف‌کننده متفورمین به‌طور معنی‌داری WHtR بالاتری از گروه مصرف‌کننده سیپروترون و ترکیب دو دارو داشتند (به‌ترتیب $p<0/001$ ، $p=0/038$). همچنین در گروه مصرف‌کننده سیپروترون کامپاند، WHtR به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه مصرف‌کننده ترکیب دو دارو و گروه کنترل بود که از نظر آماری معنی‌دار بود (به‌ترتیب $p=0/012$ ، $p<0/001$). همچنین افراد گروه کنترل میزان WHtR بالاتری نسبت به گروه ترکیب دو دارو داشتند ($p=0/021$).

همچنین به‌منظور مقایسه میانگین پاسخ بین گروه‌های مورد مطالعه، با در نظر گرفتن اثر مخدوش‌کنندگی اندازه‌های قبل از مداخله، از آزمون تحلیل کواریانس استفاده شد که بر اساس نتایج، با در نظر گرفتن اثر مخدوش‌کنندگی اندازه‌های قبل، میانگین WHtR بین گروه‌های مطالعه اختلاف معنی‌دار داشت ($p=0/026$); به‌طوری‌که بیماران مصرف‌کننده متفورمین به‌تنهایی، WHtR کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند (جدول

به‌منظور مقایسه میانگین نسبت WHtR در بیماران PCO مصرف‌کننده متفورمین، سیپروترون کامپاند، ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند و افراد فاقد PCO (کنترل) قبل و بعد از مصرف دارو از آزمون آنووا دنبال شده با آزمون Post Hoc LSD استفاده شد که بر اساس نتایج مقایسه درون‌گروهی، افراد گروه مصرف‌کننده متفورمین به‌تنهایی، قبل و بعد از مصرف این دارو اختلاف معنی‌داری از نظر WHtR نشان دادند؛ به‌طوری‌که بعد از مصرف متفورمین، میانگین WHtR در این گروه نسبت به قبل از مداخله به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ($p=0/001$). سایر گروه‌های مطالعه قبل و بعد از مداخله از نظر WHtR تفاوتی نشان ندادند ($p>0/001$).

افزون بر این بر اساس نتایج مقایسه بین گروه‌های مطالعه از نظر فاکتور WHtR، قبل و بعد از مداخله اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مطالعه از نظر WHtR وجود داشت ($p<0/001$); به‌طوری‌که قبل از مطالعه، میانگین WHtR در گروه مصرف‌کننده متفورمین به‌تنهایی به‌طور معنی‌داری بیشتر از سایر گروه‌های مطالعه بود که از نظر آماری معنی‌دار بود ($p<0/001$). همچنین افراد مصرف‌کننده سیپروترون به‌تنهایی میزان WHtR کمتری نسبت به سایر گروه‌های مطالعه داشتند ($p<0/001$). علاوه بر این،

۷. همچنین بررسی Effect size تفاوت معنی‌دار مشاهده شده در آنالیز ANCOVA نشان داد که ۴/۲٪ از معنی‌داری تفاوت مشاهده شده بین گروه‌های مطالعه

جدول ۷- مقایسه میانگین WHtR بین گروه‌های مطالعه قبل و بعد از مصرف دارو

گروه	قبل از مصرف دارو	بعد از مصرف دارو	سطح معنی‌داری [†]	سطح معنی‌داری [‡]
متفورمین	۰/۵۹ ± ۰/۰۸	۰/۵۶ ± ۰/۰۹ ^a	۰/۰۰۰۱	۰/۰۲۶
سیپروترون	۰/۵۰ ± ۰/۰۷	۰/۴۹ ± ۰/۰۹	۰/۴۶۷	
ترکیب متفورمین و سیپروترون	۰/۵۴ ± ۰/۰۶	۰/۵۳ ± ۰/۰۷	۰/۰۴۱	
کنترل	۰/۵۷ ± ۰/۰۸	۰/۵۷ ± ۰/۰۸	۰/۹۱۶	
سطح معنی‌داری [‡]	<۰/۰۰۱	<۰/۰۰۱		

نتایج به صورت انحراف معیار ± میانگین بیان شده است.

†: P-value مستخرج از تحلیل تی زوجی جهت مقایسه درون گروهی پاسخ قبل و بعد از مصرف دارو

‡: P-value مستخرج از تحلیل آنالیز واریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ قبل و بعد از مصرف دارو

¶: P-value مستخرج از تحلیل آنالیز کواریانس جهت مقایسه بین گروهی پاسخ با در نظر گرفتن اثر مخدوش‌کنندگی اندازه‌های قبل معنی‌دار نسبت به گروه کنترل a

بحث

نخستین هدف مطالعه حاضر، مقایسه سطوح سرمی تستوسترون در بیماران PCO مصرف‌کننده متفورمین، سیپروترون کامپاند، ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند و افراد سالم فاقد PCO (کنترل) قبل و بعد از مصرف دارو بود. یافته‌ها نشان داد که بین میانگین سطوح سرمی تستوسترون در بیماران مصرف‌کننده داروی متفورمین و ترکیب دو دارو قبل و بعد از مصرف دارو اختلاف معنی‌داری وجود دارد؛ به طوری که متفورمین و ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند باعث کاهش میزان تستوسترون در بیماران شد، اما در گروه کنترل و سیپروترون اختلاف معنی‌داری قبل و بعد از مصرف دارو مشاهده نشد.

بعد از مداخله، با توجه به نتایج تحلیل کواریانس و با در نظر گرفتن اثر مخدوش‌کنندگی اندازه‌های قبل، گروه مصرف‌کننده متفورمین به تنهایی نسبت به گروه کنترل میانگین BMI و WC بیشتر و میانگین WHtR کمتری داشتند. با این حال، بیماران بعد از مصرف ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند نسبت به گروه کنترل، میانگین WC کمتری نسبت به گروه کنترل داشتند.

همچنین بر اساس نتایج، بیشترین معنی‌داری در تفاوت مشاهده شده مربوط به اختلاف بین گروه‌ها بعد از مداخله به ترتیب در BMI، WC و WHtR بود.

همسو با یافته‌های مطالعه حاضر، در مطالعه کارآزمایی بالینی اُربیتسوا و همکاران (۲۰۰۶) که بر روی زنان مبتلا به PCOS که تحت سه رژیم درمانی شامل داروهای ضدبارداری خوراکی Diane ۳۵ به‌تنهایی (OHC)^۱ و یا در ترکیب با متفورمین یا روزیگلیتازون^۲ قرار داشتند، انجام شد؛ تک‌درمانی با Diane ۳۵ منجر به تغییراتی در وزن بدن، توده و توزیع چربی بدن نشد و مصرف متفورمین به‌تنهایی اثر ضد آندروژنی قابل توجهی نداشت. با این حال، مشابه با یافته به‌دست آمده از مطالعه حاضر، درمان ترکیبی با Diane ۳۵ و متفورمین منجر به کاهش وزن، توده چربی و توزیع چربی شکمی شد. با این حال برخلاف مطالعه حاضر، دارای اثر ضد آندروژنی معنی‌داری بود. همچنین درمان ترکیبی دیان ۳۵ و روزیگلیتازون تغییری در وزن بدن، توده چربی و توزیع چربی شکمی ایجاد نکرد و دارای اثر ضد آندروژنی قابل توجهی بود (۳۷).

همسو با یافته‌های این مطالعه، مطالعه مورین و همکاران (۲۰۰۰) که با هدف بررسی اثرات غدد درون‌ریز و متابولیسمی متفورمین در مقابل اتیلن استرادیول - سیپروترون در زنان چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی-کیستیک در فنلاند انجام شد، نشان داد که متفورمین

¹ Oral hormonal contraceptives

² Rosiglitazone

بر اساس نتایج مطالعات، در زنان دچار اضافه وزن و چاق مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان بدون این سندرم، با افزایش محیط دور کمر، خطر PCOS حتی پس از کنترل عوامل مخدوش کننده بالقوه افزایش می‌یابد. علاوه بر این، خود چاقی که می‌تواند به صورت محیط دور کمر بالا ظاهر شود، می‌تواند شدت اختلالات متابولیک مانند PCOS را تشدید کند (۴۳). در کنار آن، چندین عارضه از جمله مقاومت به انسولین (۵۳-۴۷)، دیابت نوع ۲ (۴۴-۴۸)، بیماری قلبی - عروقی (۴۴، ۴۶، ۵۱-۴۹)، سرطان آندومتر (۳، ۴۴، ۴۸)، اختلالات روانی و رفتاری (به عنوان مثال اضطراب، افسردگی و عدم اعتماد به نفس) (۴۵)، دیس لیپیدمی (۴۶، ۴۷، ۵۰، ۵۲)، سندرم متابولیک (۴۷، ۴۹، ۵۱) و به ویژه چاقی (۴۶، ۵۰، ۵۲) با PCOS درمان نشده مرتبط است. از این رو، با توجه به یافته مطالعه حاضر، احتمالاً مصرف همزمان متفورمین و سیپروترون کامپاند با کاهش WC، شدت اختلالات متابولیک مشاهده شده در PCOS را کاهش داده است. بر این اساس، نشان داده شده است که داروهای پایین آورنده قندخون همچون متفورمین با کاهش مقاومت به انسولین به بهبود عملکرد تخمک‌گذاری کمک می‌کنند (۵۳). با توجه به این مکانیسم، ترکیب متفورمین و سیپروترون کامپاند احتمالاً با کاهش محیط دور کمر و به دنبال آن کاهش خطر مقاومت به انسولین به درمان PCOS کمک می‌کند.

با این حال، برخلاف مطالعه حاضر، چندین مطالعه بررسی کننده اثر متفورمین و سیپروترون کامپاند بر سطح آندروژن‌های سرم در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک، گزارش کردند که متفورمین و سیپروترون کامپاند منجر به کاهش معنی‌دار در سطح تستوسترون سرم می‌شوند (۱۲، ۱۸، ۳۸، ۳۹، ۴۱، ۵۴). در این مطالعه، متفورمین به تنهایی یا در ترکیب با سیپروترون کامپاند، باعث کاهش BMI و محیط دور کمر بعد از مصرف دارو شد. همچنین ترکیب دو دارو با کاهش WHtR بعد از مصرف داروها همراه بود، اما با وجود این کاهش، BMI همچنان در محدوده اضافه وزن (بالای ۲۵) و چاقی (بالای ۳۰) قرار داشت. مصرف متفورمین به تنهایی یا در ترکیب با سیپروترون کامپاند،

به طور قابل توجهی نسبت دور کمر به باسن را کاهش می‌دهد (۱۸).

در مطالعه آینده‌نگر فریرا و همکاران (۲۰۰۴) زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و تحت درمان با متفورمین، تغییری در وزن و BMI نشان ندادند، اما اندازه دور کمر و WHR آنان کاهش یافت که با مطالعه حاضر همسو بود (۳۸). هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر، در مطالعه لیکان و همکاران (۲۰۰۵) بر روی زنان غیرچاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در وهان چین، بعد از درمان با ترکیب متفورمین و سیپروترون استات به مدت ۶ ماه، BMI و WHR به طور قابل توجهی کاهش یافت (۳۹).

در مطالعه آینده‌نگر میتکاو و همکاران (۲۰۰۵) بر روی زنان مبتلا به PCOS که با هدف مقایسه اثر ۸۵۰ میلی گرم متفورمین ۲ بار در روز به طور مستقل و ترکیب متفورمین با داروی ضد بارداری خوراکی حاوی اتینیل استرادیول و سیپروترون استات (دیان^۱ ۳۵) که در طول ۲ ماه اول بررسی به همان درمان اضافه شد، در گروه مصرف کننده ترکیب متفورمین و دیان ۳۵ نسبت به گروه مصرف کننده متفورمین به تنهایی، سطح سرمی تستوسترون و نمایه آندروژن آزاد کاهش بسیار بهتر و سریع تری بدون بدتر شدن نمایه‌های آنتروپومتریک BMI و WHR و حساسیت به انسولین نشان داد (۴۰).

با این حال، در مطالعه کنترل شده تصادفی جینگ و همکاران (۲۰۰۸) ترکیب Diane-۳۵ و متفورمین به طور قابل توجهی BMI و WHR را در بیماران چاق و مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک کاهش داد (۴۱). همچنین در مطالعه فنگ و همکاران (۲۰۱۶) درمان با متفورمین باعث کاهش قابل توجهی در BMI شد (۴۲).

در مطالعه کارآزمایی بالینی یک سوکور امیری و همکاران (۲۰۱۴) که بر روی ۱۲۰ زن PCOS انجام شد، استفاده از ترکیب متفورمین و فلوتامید باعث بهبود نمایه‌های تن‌سنجی و تست‌های آزمایشگاهی در زنان چاق یا دچار اضافه وزن PCOS تحت رژیم کم کالری شد (۳۳).

¹ Diane35

تأثیر معنی‌داری در کاهش تستوسترون و DHEA-S داشت. در ضمن، سیپروترون به‌تنهایی کاهش معنی‌داری در سطح DHEA-S نشان داد؛ با این‌حال در مطالعه حاضر کاهشی در سطح تستوسترون سرم نشان نداد. احتمالاً به‌دلیل کاهش معنی‌دار WC، BMI و WHtR ایجاد شده به‌دنبال مصرف متفورمین و کاهش تولید تستوسترون از بافت چربی، متفورمین به‌تنهایی یا در ترکیب با سیپروترون کامپاند تأثیر معنی‌داری در کاهش تستوسترون دارد؛ همچنان‌که بر اساس شواهد، افزایش وزن بدن ممکن است منجر به تشدید هیپراندرونیسم شود (۵۵). به این‌ترتیب، احتمال دارد عدم بهبود اندروژن‌های سرم مشاهده شده در این مطالعه، ناشی از قرار داشتن BMI بیماران در محدوده اضافه وزن و چاقی حتی پس از مصرف داروها باشد که بر سطوح اندروژن‌های سرم اثر گذاشته است. محدودیت مطالعه حاضر آن بود که به‌صورت مقطعی و تنها بر روی زنان مبتلا به PCOS مراجعه‌کننده به مراکز درمانی خصوصی و دولتی جنوب غربی ایران در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۰ انجام گرفته بود و قطعاً نتایج قابل تعمیم نمی‌باشد. همچنین عدم همسان‌سازی گروه بیماران با گروه افراد غیرمبتلا از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر بود که البته با استفاده از آنالیز ANCOVA، عوامل مخدوش‌کننده مطالعه کنترل شد و تحلیل نتایج بر اساس این آنالیز صورت گرفت. افزون بر این، در مطالعه حاضر دریافت سیپروترون کامپاند به‌تنهایی به‌طور غیرمعنی‌داری سطح تستوسترون سرم را افزایش داد؛ این نتیجه می‌تواند ناشی از عدم همسان‌سازی گروه‌ها پیش از مطالعه باشد. از این رو، پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده اثر این دارو بر سطح تستوسترون سرم با در نظر گرفتن عوامل مخدوش‌کننده بالقوه، حجم نمونه بیشتر و بهره‌گیری از تکنیک‌های همسان‌سازی نمونه‌ها از نظر متغیرهای زمینه‌ای شامل متغیرهای دموگرافیک و تن‌سنجی، جهت دستیابی به چشم‌اندازی جامع‌تر و کاربردی‌تر مورد بررسی موشکافانه قرار گیرد.

از نقاط قوت مطالعه حاضر می‌توان به کنترل عوامل مخدوش‌کننده مطالعه با استفاده از آنالیزهای آماری و یافتن راهکار درمانی برای کاهش چاقی شکمی در مبتلایان به PCOS اشاره کرد که خود نقش بسزایی در درمان نازایی این بیماران بر عهده دارد.

نتیجه‌گیری

استفاده از متفورمین به‌تنهایی منجر به افزایش BMI و WC و کاهش WHR در زنان مبتلا به PCOS نسبت به گروه کنترل می‌شود. همچنین استفاده از ترکیب داروهای متفورمین و سیپروترون کامپاند در زنان مبتلا به این بیماری با کاهش میانگین محیط دور کمر همراه است. با این‌حال، داروهای مصرفی در مقایسه با گروه کنترل، اثری بر سطوح سرمی اندروژن‌ها ندارند؛ به این‌ترتیب، تجویز همزمان متفورمین ۵۰۰ میلی‌گرم روزانه با سیپروترون کامپاند (ترکیب سیپروترون استات ۲ میلی‌گرم و اتینیل استرادیول ۰/۰۳۵ میلی‌گرم) از روز اول سیکل قاعدگی روزانه به‌مدت ۳ ماه می‌تواند به‌عنوان رژیم دارویی مناسب برای بهبود چاقی شکمی که خود از عوامل زمینه‌ساز PCOS محسوب می‌شود، در بیماران مبتلا به این بیماری در نظر گرفته شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر برگرفته از پایان‌نامه دکترای حرفه‌ای رشته پزشکی مصوب دانشگاه علوم پزشکی آبادان با کد ۱۳۷۴-۱۴۰۰T می‌باشد که در کمیته اخلاق در پژوهش‌های زیستی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی آبادان با کد اخلاق در پژوهش IR.ABADANUMS.REC.1401.018 به تصویب رسید. بدین‌وسیله از معاونت آموزشی، تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی آبادان که حمایت مالی این پروژه را بر عهده داشتند و همچنین از تمام زنان شرکت‌کننده در مطالعه، تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ نوع تعارض منافی وجود ندارد.

1. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 2005; 352(12):1223-36.
2. Urbanek M. The genetics of the polycystic ovary syndrome. *Nature clinical practice Endocrinology & metabolism* 2007; 3(2):103-11.
3. Elizabeth M, Leslie NS, Critch EA. Managing polycystic ovary syndrome: a cognitive behavioral strategy. *Nursing for women's health* 2009; 13(4):292-300.
4. Tsilchorozidou T, Overton C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology* 2004; 60(1):1-7.
5. Barber TM, Franks S. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Polycystic ovary syndrome* 2013; 40:28-39.
6. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertility and sterility* 2003; 80(1):123-7.
7. Tarlatzis BC, Fauser BC, Legro RS, Norman RJ, Hoeger K, Pasquali R, et al. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 2008; 23(3):462-77.
8. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2008; 22(2):261-74.
9. Wild S, Pierpoint T, McKeigue P, Jacobs H. Cardiovascular disease in women with polycystic ovary syndrome at long-term follow-up: a retrospective cohort study. *Clinical endocrinology* 2000; 52(5):595-600.
10. Glueck CJ, Wang P, Kobayashi S, Phillips H, Sieve-Smith L. Metformin therapy throughout pregnancy reduces the development of gestational diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2002; 77(3):520-5.
11. Glueck CJ, Goldenberg N, Pranikoff J, Loftspring M, Sieve L, Wang P. Height, weight, and motor-social development during the first 18 months of life in 126 infants born to 109 mothers with polycystic ovary syndrome who conceived on and continued metformin through pregnancy. *Human Reproduction* 2004; 19(6):1323-30.
12. Amiri M, Golsorkhtabamiri M, Esmailzadeh S, Ghofrani F, Bijani A, Ghorbani L, et al. Effect of metformin and flutamide on anthropometric indices and laboratory tests in obese/overweight PCOS women under hypocaloric diet. *Journal of reproduction & infertility* 2014; 15(4):205.
13. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, Sahebkar A, Östlundh L, Al-Rifai RH, et al. Impact of pharmacological interventions on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Endocrinology* 2022; 96(3):371-94.
14. Machin D. Comparing two independent groups for binary, ordered categorical and continuous data. *Sample size tables for clinical studies* 1997: 18-68.
15. Björntorp P. The android woman—a risky condition. *Journal of Internal Medicine* 1996; 239(2):105-10.
16. Baillargeon JP, Carpentier A. Respective role of insulin and LH in the ovarian steroidogenic production of non-obese women with PCOS and normal insulin levels—preliminary results. *Annual Scientific Meeting of the Endocrine Society*.
17. Edition S, Ryan KJ, Berkowitz RS, Barbieri RL, Dunaif A. *Kistner's Gynecology and Women's Health* (Doctoral dissertation, Brigham and Women's Hospital Boston, Massachusetts); 1999.
18. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Ruokonen A, Martikainen HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(9):3161-8.
19. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *The lancet* 2003; 361(9371):1810-2.
20. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N. Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *The Lancet* 2003; 361(9372):1894-901.
21. Moghetti P, Castello R, Negri C, Tosi F, Perrone F, Caputo M, et al. Metformin effects on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2000; 85(1):139-46.
22. Kolodziejczyk B, Duleba AJ, Spaczynski RZ, Pawelczyk L. Metformin therapy decreases hyperandrogenism and hyperinsulinemia in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility* 2000; 73(6):1149-54.
23. Baillargeon JP. Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Current Opinion in Investigational Drugs* (London, England: 2000) 2005; 6(10):1012-22.
24. Homburg R. Should patients with polycystic ovarian syndrome be treated with metformin? A note of cautious optimism. *Human Reproduction* 2002; 17(4):853-6.
25. Glueck CJ, Wang P, Fontaine R, Tracy T, Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 1999; 48(4):511-9.
26. El Biely MM, Habba M. The use of metformin to augment the induction of ovulation in obese infertile patients with polycystic ovary syndrome; 2001.

27. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002; 87(2):569-74.
28. Azziz R, Black V, Hines GA, Fox LM, Boots LR. Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1998; 83(7):2317-23.
29. Ersoy AO, Tokmak A, Ozler S, Oztas E, Ersoy E, Celik HT, et al. Are progranulin levels associated with polycystic ovary syndrome and its possible metabolic effects in adolescents and young women?. *Archives of gynecology and obstetrics* 2016; 294:403-9.
30. Christodoulaki C, Trakakis E, Pergialiotis V, Panagopoulos P, Chrelias C, Kassanos D, et al. Dehydroepiandrosterone-sulfate, insulin resistance and ovarian volume estimation in patients with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Family & Reproductive Health* 2017; 11(1):24.
31. Ghandi S, Aflatoonian A, Tabibnejad N, Moghaddam MH. The effects of metformin or orlistat on obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized open-label study. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2011; 28:591-6.
32. Chow SC, Wang H, Shao J. *Sample size calculations in clinical research*. 2nd ed. New York: CRC press; 2007.
33. Amiri M, Golsorkhtabamiri M, Esmailzadeh S, Ghofrani F, Bijani A, Ghorbani L, et al. Effect of metformin and flutamide on anthropometric indices and laboratory tests in obese/overweight PCOS women under hypocaloric diet. *Journal of reproduction & infertility* 2014; 15(4):205-13.
34. Agrawal A, Mahey R, Kachhawa G, Khadgawat R, Vanamail P, Kriplani A. Comparison of metformin plus myoinositol vs metformin alone in PCOS women undergoing ovulation induction cycles: randomized controlled trial. *Gynecological Endocrinology* 2019; 35(6):511-4.
35. Ruan X, Kubba A, Aguilar A, Mueck AO. Use of cyproterone acetate/ethinylestradiol in polycystic ovary syndrome: rationale and practical aspects. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 2017; 22(3):183-90.
36. Hunter GR, Snyder SW, Kekes-Szabo T, Nicholson C, Berland L. Intra-abdominal adipose tissue values associated with risk of possessing elevated blood lipids and blood pressure. *Obesity research* 1994; 2(6):563-8.
37. Orbetsova M, Kamenov Z, Kolarov G, Zakhariyeva S, Khristov V, Atanasova I, et al. Effect of 6-month treatment with oral antiandrogen alone and in combination with insulin sensitizers on body composition, hormonal and metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) in order to determine therapeutic strategy. *Akusherstvo i Ginekologiya* 2006; 45(7):16-28.
38. Ferreira Santana L, Silva de Sa MF, Ferriani RA, De Moura MD, Foss MC, Dos Reis RM. Effect of metformin on the clinical and metabolic assessment of women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological endocrinology* 2004; 19(2):88-96.
39. Liqun L, Yi L, Yongyu S, Kan T. Effects of metformin combined with cyproterone acetate on clinical features, endocrine and metabolism of non-obese women with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Huazhong University of Science and Technology [Medical Sciences]* 2005; 25:194-7.
40. Mitkov M, Pehlivanov B, Terzieva D. Combined use of metformin and ethinyl estradiol–cyproterone acetate in polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 118(2):209-13.
41. Jing Z, Liang-Zhi X, Tai-Xiang W, Ying T, Yu-Jian J. The effects of Diane-35 and metformin in treatment of polycystic ovary syndrome: an updated systematic review. *Gynecological Endocrinology* 2008; 24(10):590-600.
42. Feng W, Jia YY, Zhang DY, Shi HR. Management of polycystic ovarian syndrome with Diane-35 or Diane-35 plus metformin. *Gynecological Endocrinology* 2016; 32(2):147-50.
43. Badri-Fariman M, Naeini AA, Mirzaei K, Moeini A, Hosseini M, Bagheri SE, et al. Association between the food security status and dietary patterns with polycystic ovary syndrome (PCOS) in overweight and obese Iranian women: a case-control study. *Journal of Ovarian Research* 2021; 14:1-14.
44. Neves LP, Marcondes RR, Maffazioli GD, Simões RS, Maciel GA, Soares Jr JM, et al. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: insights into the biology of nutritional interventions. *Gynecological Endocrinology* 2020; 36(12):1047-50.
45. Kite C, Lahart IM, Afzal I, Broom DR, Randeve H, Kyrou I, et al. Exercise, or exercise and diet for the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Systematic reviews* 2019; 8:1-28.
46. Abedini M, Ghaedi E, Hadi A, Mohammadi H, Amani R. Zinc status and polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology* 2019; 52:216-21.
47. Foroozanfard F, Rafiei H, Samimi M, Gilasi HR, Gorjizadeh R, Heidar Z, et al. The effects of dietary approaches to stop hypertension diet on weight loss, anti-Müllerian hormone and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Clinical endocrinology* 2017; 87(1):51-8.
48. Eslamian G, Hekmatdoost A. Nutrient patterns and risk of polycystic ovary syndrome. *Journal of Reproduction & Infertility* 2019; 20(3):161.



49. Panjeshahin A, Salehi-Abargouei A, Anari AG, Mohammadi M, Hosseinzadeh M. Association between empirically derived dietary patterns and polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Nutrition* 2020; 79:110987.
50. Jafari-Sfidvajani S, Ahangari R, Hozoori M, Mozaffari-Khosravi H, Fallahzadeh H, Nadjarzadeh A. The effect of vitamin D supplementation in combination with low-calorie diet on anthropometric indices and androgen hormones in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Endocrinological Investigation* 2018; 41:597-607.
51. Ganie MA, Sahar T, Rashid A, Wani IA, Nisar S, Sathyapalan T, et al. Comparative evaluation of biomarkers of inflammation among Indian women with polycystic ovary syndrome (PCOS) consuming vegetarian vs. non-vegetarian diet. *Frontiers in endocrinology* 2019; 10:699.
52. Muscogiuri G, Palomba S, Laganà AS, Orio F. Current insights into inositol isoforms, Mediterranean and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside. *Current Pharmaceutical Design* 2016; 22(36):5554-7.
53. Morgante G, Massaro MG, Di Sabatino A, Cappelli V, De Leo V. Therapeutic approach for metabolic disorders and infertility in women with PCOS. *Gynecological Endocrinology* 2018; 34(1):4-9.
54. Mhao NS, Al-Hilli AS, Hadi NR, Jamil DA, Al-Aubaidy HA. A comparative study to illustrate the benefits of using ethinyl estradiol-cyproterone acetate over metformin in patients with polycystic ovarian syndrome. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2016; 10(1):S95-8.
55. Omran MY. Metformin and polycystic ovary syndrome. *International journal of health sciences* 2007; 1(1):75.