

مقایسه‌ی اثرات قرص‌های دزوسپتیو و اتیسترون بر یافته‌های بالینی، هورمونی و متابولیک بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک: یک کارآزمایی بالینی تصادفی

دکتر مینا امیری^۱، دکتر راضیه بیدهندی^۱، دکتر فاطمه ناهیدی^۲، دکتر فهیمه رضانی تهرانی^۱

(۱) مرکز تحقیقات اندوکرینولوژی تولیدمثل، پژوهشکده‌ی علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی، (۲) دانشکده پرستاری و مامایی،
دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول: تهران، ولنجک، خیابان یمن، خیابان پروانه، پلاک ۲۴،
پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم، دکتر فهیمه رضانی تهرانی؛ e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

چکیده

مقدمه: کنتراستپتوهای خوراکی (OCs) به عنوان خط اول درمان دارویی برای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) توصیه شده‌اند. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثربخشی قرص‌های دزوسپتیو با اتیسترون در درمان بیماران مبتلا به PCOS با تکیه بر پارامترهای بالینی، هورمونی و متابولیکی بود. **مواد و روش‌ها:** طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی، ۲۰۰ بیمار مبتلا به PCOS به صورت تصادفی به یکی از گروه‌های مداخله با کنتراستپتوهای دزوسپتیو (اتینیل استرادیول+دزوژسترل) و یا اتیسترون (اتینیل استرادیول+سیپروترون استات) تخصیص داده شدند. پیامدهای مورد بررسی شامل پروفایل‌های آندروژنی؛ نمره فریمن‌گالوی اصلاح شده؛ پارامترهای آنترپومتریک و متابولیک بودند. **یافته‌ها:** پس از سه تا شش ماه درمان با OCs، میزان آندروژن‌های مورد بررسی شامل شاخص آندروژن آزاد، گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی، تستوسترون تام و دی‌هیدرواپی آندروسترون سولفات، بین دو گروه درمان شده با دزوسپتیو و اتیسترون تفاوت معنی‌داری نداشت. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری میان دو گروه به لحاظ نمره فریمن‌گالوی و پارامترهای آنترپومتریک وجود نداشت. سه تا شش ماه پس از درمان، بیماران درمان شده با دزوسپتیو در مقایسه با افراد دریافت‌کننده اتیسترون، سطوح تری‌گلیسیرید پایین‌تری داشتند، به ترتیب (ضریب رگرسیونی: $32/3 \pm$ فاصله اطمینان $95\%: 56/4$ تا $8/2 \pm$ ؛ $P=0/009$) و (ضریب رگرسیونی: $33/5 \pm$ فاصله اطمینان $95\%: 57/6$ تا $9/4 \pm$ ؛ $P=0/006$). نتایج مطالعه نشان داد که سه ماه پس از درمان، بیماران درمان شده با دزوسپتیو در مقایسه با افراد دریافت‌کننده اتیسترون میزان لیپوپروتئین کم‌چگالی (LDL) بیشتری داشتند (ضریب رگرسیونی: $12/3 \pm$ فاصله اطمینان $95\%: 0/5$ تا $24/1$ ؛ $P=0/040$)، در حالی که در ماه ششم درمان، مقادیر LDL بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. **نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های این پژوهش؛ مصرف کنتراستپتوهای حاوی پروژستین‌های ضد آندروژنیک و آندروژنیک برای مدت سه تا شش ماه، تفاوت معنی‌داری بر پروفایل هورمونی، پارامترهای آنترپومتریک و هیرسوتیسم ندارد. مصرف OCs حاوی دزوژسترل با کاهش بیشتر در میزان تری‌گلیسیرید و ترکیبات حاوی سیپروترون استات با افزایش بیشتر در میزان LDL همراه بودند.

واژگان کلیدی: دزوسپتیو، اتیسترون، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، هیپراندروژنیسم، پروفایل متابولیک

دریافت مقاله: ۹۹/۲/۱ - دریافت اصلاحیه: ۹۹/۶/۱ - پذیرش مقاله: ۹۹/۷/۲۲

مقدمه

که با عدم تخمک‌گذاری مزمن، اختلالات قاعدگی، علایم بالینی/و یا بیوشیمیایی هیپراندروژنیسم، کاهش باروری و هم‌چنین اختلالات متابولیک مشخص می‌گردد.^۱ با توجه به عواقب این بیماری بر سلامت افراد مبتلا، یافتن مناسب‌ترین روش درمانی جهت بهبود سلامت جسمی،

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، یکی از شایع‌ترین اختلالات آندوکراین در زنان سنین باروری محسوب می‌شود،

مطالعات نگرانی‌هایی را در خصوص افزایش ریسک برخی از اختلالات متابولیک، نظیر حوادث ترومبوتیک در ارتباط با مصرف کنتراسپتیوهای آنتی‌آندروژن مطرح نموده‌اند.^{۱۱}

گرچه پژوهش‌های متعدد در خصوص اثربخشی OCs بر یافته‌های بالینی، آندروژنی و متابولیک در بیماران مبتلا به PCOS وجود دارد، نتایج این مطالعات در خصوص برتری ترکیبات حاوی پروژستین‌های ضد آندروژنیک در مقایسه با پروژستین‌های دارای فعالیت ضعیف آندروژنیک در تناقض می‌باشد.^{۱۰-۵} از این‌رو، کارآزمایی بالینی حاضر با هدف مقایسه اثرات کنتراسپتیوهای خوراکی دزوسپتیو و اتیسترون بر یافته‌های بالینی، هورمونی و متابولیک انجام گردیده است.

مواد و روش‌ها

طراحی مطالعه و شرکت‌کنندگان

مطالعه‌ی حاضر یک کارآزمایی بالینی تصادفی است که در سال ۱۳۹۴ آغاز گردید. شرکت‌کنندگان این پژوهش بیماران مبتلا به PCOS (طیف سنی ۱۸ تا ۴۵ سال) بودند که به کلینیک سرپایی غدد پژوهشکده غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه و در مطالعه شرکت داده شدند. تشخیص PCOS، طبق معیارهای انجمن افزایش آندروژن (AES)^{vii} (۲۰۰۶)، شامل عدم تخمک‌گذاری/ کاهش تخمک‌گذاری مزمن و/ یا تخمدان‌های پلی‌کیستیک و علائم بالینی و/ یا بیوشیمیایی هیپراآندروژنیسم صورت پذیرفت.^۱ تشخیص PCOS پس از رد نمودن علل ثانویه هیپراآندروژنیسم از جمله هایپروپرولاکتینمی، اختلال عملکرد تیروئید، سندرم کوشینگ، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال و تومورهای تخمدانی ترشح‌کننده آندروژن تایید گردید. معیارهای خروج از مطالعه، شامل داشتن سابقه استفاده از 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 ضد آندروژن حداقل ۳ ماه قبل از مطالعه، وقوع بارداری و یا تمایل به بارداری، سیگار کشیدن، یا بروز عوارض جانبی جدی به دنبال استفاده از داروهای ضد بارداری مانند ترومبوز، زردی یا اختلالات کبدی بود.

روانی و اجتماعی بیمار از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. به طور کلی اهداف درمان در PCOS؛ شامل کاهش وزن، بهبود وضعیت هورمونی و پیشگیری از مشکلات متابولیک و تولیدمثل می‌باشد.^۲ کنتراسپتیوهای خوراکیⁱ (OCs) به طور رایج، به عنوان خط اول درمان دارویی برای درمان اختلالات قاعدگی و تظاهرات هیپراآندروژنیسم در بیماران مبتلا به PCOS، که تمایل به بارداری ندارند، توصیه شده است.^{۳،۴} اثرات درمانی کنتراسپتیوهای خوراکی اغلب قابل انتساب به سرکوب ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی (FSHⁱⁱⁱ و LHⁱⁱⁱ)، افزایش گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی (SHBG) و در نتیجه کاهش آندروژن‌های آزاد می‌باشد.^{۵،۶} امروزه انتخاب کنتراسپتیوی با مناسب‌ترین جزء پروژسترونی، که دارای اثرات ضد آندروژنی باشد، یک موضوع مورد بحث در درمان بیماران مبتلا به PCOS می‌باشد.^۷ کنتراسپتیوهای 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 علایم هیپراآندروژنیسم موثر باشند.^{۸-۱۱} دزوسترل^{iv} (DSG) یک پروژستین تقریباً خنثی با اثرات بسیار ضعیف آندروژنیک بوده که در ترکیب با اتینیل استرادیول^v (EE) در درمان تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی بیماران مبتلا به PCOS موثر است.^{۱۰،۱۲} سپیروترون استات^{vi} (CPA) نیز یک پروژستین دارای اثرات ضد آندروژنی می‌باشد.^{۸،۹} در واقع، کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک از جمله CPA، علاوه بر مکانسیم‌های اصلی می‌توانند از طریق مکانسیم‌های اختصاصی؛ شامل افزایش کلیرانس کبدی تستوسترون، رقابت با آندروژن‌ها در سطوح گیرنده و مهار آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز، موجب بهبود تظاهرات PCOS گردند.^{۱۱،۱۲}

گرچه کنتراسپتیوهای دارای ترکیب‌های ضد آندروژنیک در دسترس اغلب بیماران قرار دارد، ترکیب‌های فوق در مقایسه با فرآورده‌های نسل‌های قبلی هزینه بالاتری دارند. از سوی دیگر، مطالعات برتری ترکیبات آنتی‌آندروژن را نسبت به این کنتراسپتیوها اثبات نکرده‌اند. علاوه بر آن برخی از

i -Oral Contraceptives

ii -Follicle Stimulating Hormone

iii -Luteinizing Hormone

iv -Desogestrel

v -Ethinyl Estradiol

vi -Cypoterone acetate

vii -Androgen Excess Society

مداخلات

شرکت‌کنندگان در این مطالعه به طور تصادفی یکی از مداخلات درمانی؛ شامل مصرف کنتراسپتیوهای خوراکی دزوسپتیو که حاوی ۲۰ میکروگرم EE + ۱۵۰ میکروگرم DSG بود و یا کنتراسپتیوهای اتیسترون که حاوی ۳۵ میکروگرم EE + ۲ میلی‌گرم CPA بود را، برای مدت ۶ ماه دریافت نمودند. مداخلات درمانی توسط یک متخصص سلامت باروری با کمک یک تکنسین که از نوع مداخله آگاه بود، انجام می‌شد.

پیامدهای مطالعه

پیامد اولیه ی مطالعه شاخص آندروژن آزاد (FAI)ⁱ بود. پیامدهای ثانویه عبارت بودند از: علائم بالینی شامل، نمره فریمن‌گالوی اصلاح شدهⁱⁱ (m-FG)، و آکنه؛ پارامترهای آنتروپومتریک شامل وزن، نمایه توده‌ی بدنیⁱⁱⁱ (BMI)، دور کمر^{iv} (WC) و نسبت دور کمر به لگن^v (WHR). پروفایل‌های آندروژنی از جمله تستوسترون تام^{vi}، گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی^{vii} (SHBG)، و دی‌هیدرواپی-آندروسترون سولفات^{viii} (DHEAS)؛ و پروفایل‌های متابولیک متابولیک شامل FBS، انسولین ناشتا، ارزیابی مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین^{ix} (HOMA-IR)، TC، TG، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم^x (LDL)، کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا^{xi} (HDL) و فشار خون^{xii} (BP) می‌باشد.

پیامدهای اولیه و ثانویه در سه ویزیت پایه، ماه سوم و ماه ششم پس از آغاز مداخله مورد بررسی قرار گرفت. برای به حداقل رسیدن خطای ارزیابی، کلیه معاینه‌های بالینی شرکت‌کنندگان تنها توسط یک نفر، که نسبت به گروه‌های درمان کور شده بود، انجام گردید. اندازه‌گیری‌های بیوشیمیایی توسط یک تکنسین آزمایشگاه متخصص و زیر نظر یک متخصص علوم آزمایشگاهی انجام شد.

ارزیابی‌های آنتروپومتریک و بالینی

یک نفر متخصص سلامت باروری و مامایی کلیه پارامترهای آنتروپومتریک، سیکل قاعدگی، هیرسوتیسم و آکنه را در شرکت‌کنندگان در سه ویزیت پایه، ماه سوم و ششم ارزیابی نمود. وزن بدن با استفاده از ترازوی دیجیتالی در وضعیت کمترین پوشش لباس اندازه‌گیری و تا ۱۰۰ گرم گرد شد. به طور مشابه، قد در حالت ایستاده، شانه‌ها در تراز طبیعی و بدون کفش با استفاده از متر اندازه‌گیری شد. دور کمر با یک متر نواری، در سطح بند ناف، بدون هیچ‌گونه فشار به سطح بدن، اندازه‌گیری و تا ۰/۱ سانتی‌متر گرد و ثبت شد. دور باسن^{xiii} (HC) در سطح ستون فقرات ایلپاک قدامی برتر و بدون هیچ‌گونه فشار به سطح بدن اندازه‌گیری شد. دور مچ دست نیز به همین روش اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدنی به عنوان وزن در کیلوگرم (کیلوگرم) تقسیم شده بر اساس مربع قد (متر مربع) محاسبه شد. فشار خون سیستمولیک^{xiv} (SBP) و فشار خون دیاستولیک^{xv} (DBP) دو بار بر روی بازو سمت راست در حالت نشسته با اسفیگمانومتر استاندارد جیوه‌ای، پس از ۱۵ دقیقه نشستن افراد اندازه‌گیری و میانگین این دو اندازه‌گیری به عنوان SBP/DBP بیمار در نظر گرفته شد.

کلیه بیماران از نظر نظم سیکل‌های قاعدگی مورد ارزیابی قرار گرفتند. افرادی که فواصل سیکل‌های قاعدگی بیش از ۳۵ روز داشتند؛ الیگومنوره، فواصل کمتر از ۲۲ روز؛ پلی‌منوره و افراد فاقد سیکل‌های قاعدگی به مدت ۶ ماه یا بیشتر؛ آمنوره تشخیص داده شدند.^{۱۶-۱۸} هیپرآندروژنیسم بالینی به صورت وجود هیرسوتیسم، آکنه و یا آلوپسی تعریف شد. از نمره فریمن‌گالوی برای تعیین تراکم موهای ترمینال در ۹ محل مختلف بدن، یعنی لب فوقانی، چانه، قفسه سینه، پشت، کمر، پایین شکم، فوقانی شکم، تحتانی شکم، بازو و ران استفاده شد. نمره کل ۸ یا بیشتر به عنوان هیرسوتیسم در نظر گرفته شد.^{۱۷،۱۹} به منظور 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 براساس تعداد ضایعات و شیوع آن در صورت، پشت و قفسه سینه، به درجه‌های خفیف، متوسط، متوسط تا شدید و شدید طبقه‌بندی شد.^{۲۰} همچنین در این

xiii - Hip Circumference
xiv - Systolic Blood Pressure
xv - Diastolic Blood Pressure

i- Free Androgen Index
ii -Modified Ferryman-Gallwey score
iii- Body Mass Index
iv- Waist Circumference
v -Waist To Hip Ratio
vi -Total Testosterone
vii -Sex Hormone Binding Globulin
viii -Dehydroepiandrosterone Sulfate
ix- Homeostatic Model Assessment For Insulin Resistance
x -Low-Density Lipoprotein
xi -High-Density Lipoprotein
xii- Blood Pressure

مطالعه به منظور تشخیص طاسی آندروژنیک از سیستم امتیازدهی لودویگ استفاده شده است.^{۲۱}

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 خود به خود یا به دنبال تجویز پروژسترون جمع‌آوری شد. تمامی سرم‌ها تا دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری ذخیره شدند.

هیپراندرژنیسم بیوشیمیایی به صورت مقادیر تستوسترون تام، FAI یا DHEAS و یا آندروستندیون بالای صدک ۹۵ برای زنان سالم غیر هیرسوت با سیکل‌های قاعدگی نرمال تعیین گردید.^{۲۲} پروفایل‌های آندروژنی از جمله تستوسترون تام و DHEAS با روش ایمونواسی آنزیمی (EIA)، (DRG Diagnostics GmbH، آلمان) اندازه‌گیری شد. مقادیر SHBG با استفاده از روش آنزیموتری ایمنی (IEMA)^{۲۳}، (شرکت تشخیصی بیوشیمی کانادا انتاریو، کانادا) اندازه‌گیری شد. ضرایب درون و درون سنجی تغییرات (CV) به ترتیب: ۲/۳ و ۴/۷ برای TT، ۳/۳ و ۴/۹ برای DHEAS، ۶/۸ و ۳/۶ و ۴/۵ برای SHBG بود. مقدار FAI با استفاده از فرمول تستوسترون تام (نانوگرم بر میلی‌لیتر) × ۱۰۰ / SHBG (نانومول بر لیتر) محاسبه شد.

پارامترهای متابولیک شامل قند خون ناشتا (FBS)، TG، TC، LDL کلسترول و کلسترول HDL؛ توسط روش کالریمتری آنزیمی^{۲۴} (شرکت پارس آزمون تهران، ایران) اندازه‌گیری شد. انسولین خون توسط (Roche ECLIA Diagnostics GmbH، مانهایم، آلمان) اندازه‌گیری شد. مقاومت به انسولین به صورت میزان $HOMA-IR \leq 2/63$ در نظر گرفته شد و با فرمول: [گلوکز (نانومول بر لیتر) × انسولین (میکرونیوت بر میلی‌لیتر)] / ۲۲/۵ محاسبه شد.^{۲۵} ضرایب سنجش درون و بین تغییرات (CV) به ترتیب: ۲/۲ و ۲/۹ برای FBS، ۱/۲ و ۳/۱ برای TG، ۰/۹ و ۳/۶ برای TC، ۱/۴ و ۲ برای کلسترول HDL، ۰/۹ و ۲/۶ برای کلسترول LDL بود.

اندازه‌گیری‌های سونوگرافیک

ارزیابی‌های سونوگرافیک از رحم و تخمدان‌ها با استفاده از مبدل ۶ مگاهرتز ترانس واژینال و مبدل ترانس شکمی ۴

مگاهرتز برای بیمارانی که توسط سونوگرافی شکمی بررسی شدند، انجام گردید. سونوگرافی به منظور بررسی مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک^{۲۶} فقط در ابتدای مطالعه، در همان روز جمع‌آوری نمونه‌های سرمی انجام شد. ضخامت آندومتر، حجم تخمدان، تعداد، قطر و توزیع فولیکول‌ها ثبت شد. افزایش حجم تخمدان و یا مشاهده حداقل ۱۲ فولیکول تخمدانی با اندازه ۹-۲ میلی‌متر به عنوان مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک در نظر گرفته شد.^{۲۷}

تصادفی‌سازی و کورسازی

تخصیص تصادفی نمونه‌ها با استفاده از یک مولد شماره تصادفی مبتنی بر رایانه انجام گردید تا شرکت‌کنندگان را به گروه‌های درمانی اختصاص دهد. ترتیب تصادفی‌سازی قبل از شروع کارآزمایی، توسط یک کارشناس آماری مستقل، تهیه گردید. بیمارانی که دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند با امضای رضایت آگاهانه کتبی به یکی از گروه‌های درمانی تخصیص داده شدند. هم معاینه‌گر بالینی و هم تحلیل‌گر آماری در طی کارآزمایی بالینی نسبت به نوع درمان‌ها کورسازی شدند.

ملاحظات اخلاقی

کارآزمایی بالینی حاضر در سامانه‌ی کارآزمایی‌های بالینی ایران (شماره ثبت: IRCT201702071281N2 ثبت و تاییدیه‌ی اخلاق از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران) (کد اخلاق: IR.SBMU.PHNM.1395.649) گرفته شده است. در این مطالعه کلیه‌ی ابزارهای تحقیق، از جمله پرسش‌نامه‌ها، بدون نام بودند.

روش‌های آماری

فرض نرمال بودن متغیرهای پاسخ با استفاده از آزمون آماری کولموگروف-اسمیرنوف بررسی گردید. داده‌های کمی پیوسته به صورت میانه (دامنه میان چارکی) و داده‌های گسسته به صورت تعداد (درصد) ارائه شده است. به منظور بررسی اختلاف بین دو گروه درمان (دزوسپتیو در مقایسه با اتیسترون) از مدل آماری معادلات برآورد تعمیم یافته^{۲۸} (GEE) استفاده شده است. 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

iv- Polycystic Ovary Morphology
v -Generalized Estimating Equation

i -Enzyme Immunoassay
ii -Immunoenzymometric Assay
iii -Colorimetric enzymatic

محاسبه شد و پی مقدار (P-Value) اختلافات برآورد گردید. آنالیز آماری به وسیله نرم‌افزار آماری STATA، ویرایش ۱۳ و SPSS ویرایش ۲۰ و سطح معنی‌داری ۵ درصد در نظر گرفته شده است.

حجم نمونه

برای محاسبه حجم نمونه، متغیر FAI به عنوان متغیر پاسخ اصلی در نظر گرفته شد. با احتساب اندازه‌ی اثر ۰/۶ و توان ۸۰ درصد و خطای نوع اول ۵ درصد و ۳۰ درصد ریزش نمونه و با استفاده از فرمول زیر، تقریباً ۶۰ نمونه برای هر گروه در نظر گرفته شد:

$$n_A = kn_B \text{ and } n_B = \left(1 + \frac{1}{k}\right) \left(\sigma \frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\mu_A - \mu_B}\right)^2$$

یافته‌ها

نتایج آزمون نرمالیتی نشان داد که، متغیرهای SHBG در ماه سوم و ششم، DHEAS در ماه سوم، تستوسترون تام در ماه سوم و ششم، قند خون ناشتا در ویزیت پایه و ماه سوم، کلسترول تام در ویزیت پایه، ماه سوم و ششم، تری‌گلیسیرید در ویزیت پایه، کلسترول LDL در ویزیت پایه، ماه سوم و ششم، کلسترول HDL در ویزیت پایه، ماه سوم

و ششم، نمره فریمن گالوی در ویزیت پایه و ماه سوم، وزن در ویزیت پایه، ماه سوم و ششم، BMI در ویزیت پایه، ماه سوم و ششم، نسبت دور کمر به دور باسن در ویزیت پایه، ماه سوم و ششم، دور شکم در ویزیت پایه، ماه سوم و ششم، فشار خون سیستولیک در ویزیت پایه دارای توزیع نرمال بودند. سایر متغیرهای مورد مطالعه توزیع نرمال نداشته و مقادیر مربوط به آن‌ها به صورت میانه و دامنه میان چارکی گزارش شده است.

در این کارآزمایی بالینی، تعداد کلی ۱۳۸ بیمار مبتلا به PCOS (۷۸ بیمار در گروه دزوسپتیو و ۶۰ بیمار در گروه اتیسترون) مورد بررسی قرار گرفتند. دو گروه مورد بررسی به لحاظ متغیرهای بالینی، هورمونی و متابولیکی در ابتدای مطالعه (Baseline) تفاوت آماری مهمی نداشتند.

نتایج ارزیابی‌های هورمونی با استفاده از مدل‌های آماری GEE نشان داد که سه تا شش ماه پس از آغاز درمان با کنتراستپتوهای خوراکی، میزان آندروژن‌های مورد بررسی (FAI، SHBG، تستوسترون تام، و DHEAS)، بین دو گروه درمان شده با دزوسپتیو و اتیسترون تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. (جدول ۱)

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

مقدار P	ضریب رگرسیونی (فاصله اطمینان)	اتیسترون (تعداد: ۶۰)	دزوسپتیو (تعداد: ۷۸)	مقطع زمانی اندازه‌گیری	پارامترهای هورمونی
		میانه (دامنه میان چارکی) / میانگین (انحراف معیار)	میانه (دامنه میان چارکی) / میانگین (انحراف معیار)		
...	...	۴ (۱/۷ - ۷/۷)	۳/۵ (۲/۲ - ۶/۸)	پایه	شاخص آندروژن آزاد
۰/۷۱۹	۰/۳ (-۱/۴، ۲)	۱/۲ (۰/۷ - ۱/۴)	۰/۹ (۰/۷ - ۱/۳)	ماه سوم	
۰/۶۳۵	- ۰/۴ (-۲/۱، ۱/۳)	۱/۲ (۰/۵ - ۳/۱)	۰/۸ (۰/۵ - ۱/۳)	ماه ششم	
...	...	۵۲/۸ (۳۴ - ۹۵/۴)	۴۹/۹ (۲۷/۸ - ۷۱/۴)	پایه	گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (نانومول بر لیتر)
۰/۶۱۴	- ۸/۹ (-۴۳/۳، ۲۵/۶)	۱۷۶/۱ (۵۸/۲)	۱۵۳/۲ (۷۰/۶)	ماه سوم	
۰/۶۳۵	۲۴/۱ (-۱۰/۲، ۵۸/۷)	۱۴۸/۴ (۷۴/۷)	۱۵۸/۶ (۶۷/۳)	ماه ششم	
...	...	۰/۷ (۰/۶ - ۰/۸)	۰/۵ (۰/۴ - ۰/۷)	پایه	تستوسترون تام (نانوگرم بر میلی‌لیتر)
۰/۲۰۸	۰/۰۹ (-۰/۰۵، ۰/۲)	۰/۶ (۰/۲)	۰/۴ (۰/۲)	ماه سوم	
۰/۶۳۵	۰/۱ (-۲/۱، ۱/۳)	۰/۵ (۰/۲)	۰/۴ (۰/۲)	ماه ششم	
...	...	۱۳۸ (۹۴ - ۲۱۶)	۱۷۵ (۱۰۳ - ۲۰۲)	پایه	دی هیدرواپی آندروستندیون سولفات (میکروگرم بر دسی‌لیتر)
۰/۷۰۴	۱۲/۸ (-۵۳، ۷۹)	۱۳۵ (۷۵)	۱۵۸ (۹۱)	ماه سوم	
۰/۷۱۰	- ۱۱/۳ (-۷۰، ۴۸/۲)	۸۳ (۶۹ - ۱۶۶)	۱۰۰ (۷۵ - ۱۷۱)	ماه ششم	

کمر، نسبت دور کمر به دور باسن) و نمره فریمن‌گالوی وجود نداشت. (جدول ۲)

هم‌چنین نتایج آنالیزهای پارامترهای بالینی با استفاده از مدل‌های GEE نشان داد که تفاوت آماری معنی‌داری میان دو گروه به لحاظ پارامترهای آنتروپومتریک (وزن، BMI، دور

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

مقدار P	ضریب رگرسیونی (فاصله اطمینان)	اتیسترون (تعداد: ۶۰۰)	دزوسپتیو (تعداد: ۷۸)	مقطع زمانی اندازه‌گیری	پارامترهای آنتروپومتریک و بالینی
		میانۀ (دامنه میان چارکی) / میانگین (انحراف معیار)	میانۀ (دامنه میان چارکی) / میانگین (انحراف معیار)		
...	...	۶۶ (۱۲)	۶۷ (۱۲)	پایه	وزن (کیلوگرم)
۰/۳۵۹	۰/۹ (-۱/۰۲ ، ۲/۹)	۶۵ (۱۲)	۶۷ (۱۲)	ماه سوم	
۰/۶۷۱	۰/۴ (-۲/۳ ، ۱/۳)	۶۶ (۱۲)	۶۶ (۱۲)	ماه ششم	
...	...	۲۶/۱ (۵)	۲۵/۷ (۴/۷)	پایه	نمایه توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۰/۳۵۲	۰/۴ (-۰/۴ ، ۱/۱)	۲۵/۷ (۴/۸)	۲۵/۷ (۴/۹)	ماه سوم	
۰/۶۸۵	- ۰/۱۵ (-۰/۹ ، ۰/۶)	۲۶/۰۲ (۴/۷)	۲۵/۵ (۴/۸)	ماه ششم	
...	...	۸۷ (۱۰)	۸۸ (۱۲)	پایه	دور کمر (سانتی‌متر)
۰/۶۹۶	۰/۶ (-۲/۴ ، ۳/۶)	۸۷ (۱۱)	۸۸ (۱۱)	ماه سوم	
۰/۳۷۸	- ۱/۳ (-۴/۳ ، ۱/۶)	۸۷ (۹)	۸۶ (۱۲)	ماه ششم	
...	...	۰/۹ (۰/۱)	۰/۹ (۰/۱)	پایه	نسبت دور کمر به دور باسن
۰/۴۹۵	۰/۰۱ (-۰/۰۲ ، ۰/۰۴)	۰/۹ (۰/۱)	۰/۹ (۰/۱)	ماه سوم	
۰/۹۴۸	۰/۰۰۱ (-۰/۰۳ ، ۰/۰۳)	۰/۹ (۰/۱)	۰/۹ (۰/۱)	ماه ششم	
...	...	۹ (۴)	۱۰ (۶)	پایه	نمره فریمن‌گالوی
۰/۹۹۶	۰/۰۴ (-۱/۷ ، ۱/۷)	۷ (۳)	۸ (۵)	ماه سوم	
۰/۵۹۴	۰/۵ (-۲/۲ ، ۱/۲)	۷ (۴ - ۱۰)	۷ (۴ - ۱۰)	ماه ششم	

LDL بیشتری داشتند (ضریب رگرسیونی: ۱۲/۳، فاصله اطمینان ۹۵٪: ۰/۵ تا ۲۴/۱؛ $P=۰/۰۴۰$)، در حالی که در ماه ششم درمان، مقادیر کلسترول LDL بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. هم‌چنین ۳ تا ۶ ماه پس از درمان، دو گروه مداخله به لحاظ سایر پارامترهای متابولیک (قند خون ناشتا، انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین، کلسترول تام، کلسترول HDL و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک) تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند. (جدول ۳)

سه تا شش ماه پس از درمان، بیماران درمان شده با دزوسپتیو در مقایسه با افراد دریافت‌کننده‌ی اتیسترون، سطوح تری‌گلیسیرید پایین‌تری داشتند. [ضریب رگرسیونی: ۳۲/۳-؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۶/۴- تا ۸/۲-؛ $P=۰/۰۰۹$]، در مقابل (ضریب رگرسیونی: ۳۳/۵-؛ فاصله اطمینان ۹۵٪: ۵۷/۶- تا ۹/۴-؛ $P=۰/۰۰۶$). هم‌چنین نتایج مطالعه نشان داد که سه ماه پس از درمان، بیماران درمان شده با دزوسپتیو در مقایسه با افراد دریافت‌کننده اتیسترون میزان کلسترول

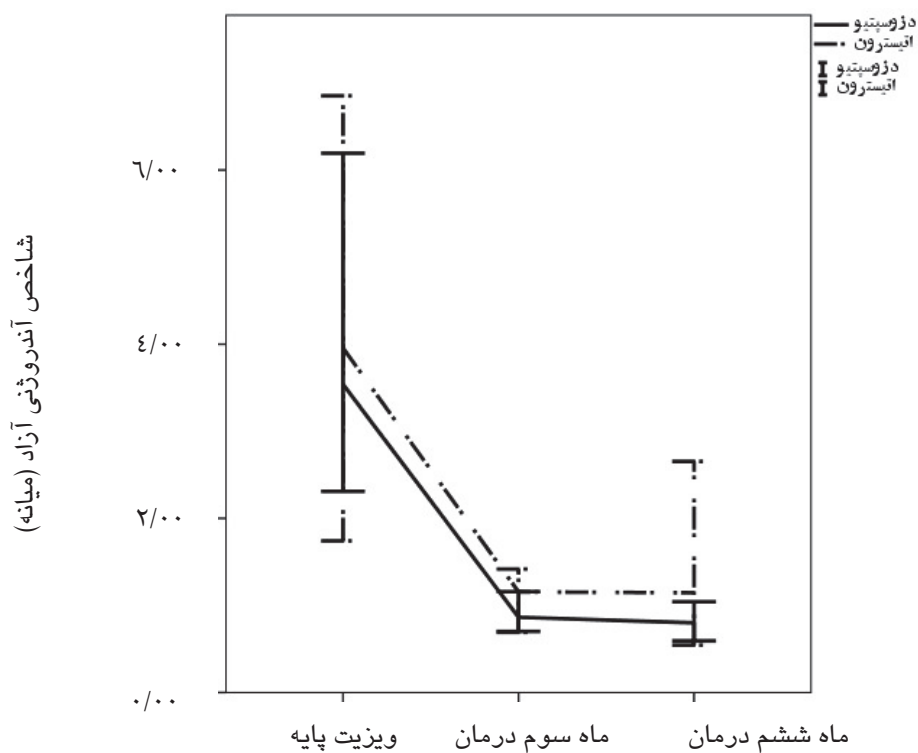
جدول ۳- نتایج آنالیز مدل آماری معادلات برآورد تعمیم یافته (GEE) برای پارامترهای متابولیک در ماه سوم و ششم درمان با کنتراسپتیوهای هورمونی.

پارامترهای متابولیک	مقطع زمانی اندازه‌گیری	دزوسپتیو (تعداد: ۷۸)	اتیسترون (تعداد: ۶۰)	ضریب رگرسیونی (فاصله اطمینان)	مقدار P*
		میانۀ (دامنه میان چارکی) / میانگین (انحراف معیار)	میانۀ (دامنه میان چارکی) / میانگین (انحراف معیار)		
قند خون ناشتا (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۸۶ (۱۳)	۸۶ (۱۱)	...	...
	ماه سوم	۸۳ (۱۲)	۸۶ (۱۱)	-۲ (-۹/۵، ۶)	۰/۶۰۵
	ماه ششم	۸۳ (۷۶ - ۸۸)	۸۱/۵ (۷۵/۵ - ۹۰/۵)	۳ (-۴/۵، ۱۰/۶)	۰/۴۲۵
انسولین ناشتا	پایه	۱۰/۵ (۵/۱ - ۱۱/۸)	۷/۲ (۵/۸ - ۱۳/۴)	...	...
	ماه سوم	۱۰/۷ (۷/۵ - ۱۲/۷)	۱۳/۳ (۷/۳ - ۸/۲)	۱/۱ (-۲/۱، ۴/۴)	۰/۴۹۹
	ماه ششم	۹/۶ (۸/۸ - ۱۴/۹)	۹/۳ (۵/۷ - ۱۱/۲)	۳ (-۰/۳، ۶/۳)	۰/۰۷۸
مقاومت به انسولین	پایه	۲/۲ (۱ - ۲/۶)	۱/۵ (۱/۲ - ۳/۴)	...	...
	ماه سوم	۲/۲ (۱/۵ - ۲/۵)	۱/۷ (۱/۴ - ۳/۱)	۰/۲ (-۱، ۱/۳)	۰/۷۵۲
	ماه ششم	۲ (۱/۸ - ۳/۱)	۱/۸ (۱/۱ - ۲/۵)	۱/۱ (-۰/۰۴، ۲/۲)	۰/۰۵۹
تری‌گلیسیرید (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۹۹ (۴۲)	۱۰۰ (۴۶)	...	...
	ماه سوم	۱۰۱ (۸۵ - ۱۲۲)	۱۴۰/۵ (۱۱۰/۵ - ۱۷۳)	-۳۲/۳ (-۵۶/۴، -۸/۲)	۰/۰۰۹†
	ماه ششم	۱۲۱ (۸۲ - ۱۳۹)	۱۲۹ (۱۲۷ - ۱۵۲)	-۳۳/۵ (-۵۷/۶، -۹/۴)	۰/۰۰۶†
کلسترول تام (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۱۷۰ (۳۷)	۱۷۷ (۴۰)	...	...
	ماه سوم	۱۹۳ (۳۲)	۱۹۵ (۳۸)	۵/۶ (-۱۲/۶، ۲۳/۷)	۰/۵۴۶
	ماه ششم	۱۸۹ (۳۶)	۲۰۱ (۴۵)	-۴/۸ (-۲۳، ۱۳/۳)	۰/۶۰۳
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۹۳/۹ (۲۶/۲)	۹۹/۴ (۲۲/۶)	...	...
	ماه سوم	۱۰۸ (۲۴/۶)	۱۰۱/۲ (۲۴/۵)	۱۲/۳ (۰/۵، ۲۴/۱)	۰/۰۴۰†
	ماه ششم	۱۰۴/۷ (۲۴/۶)	۱۰۶/۸ (۲۶/۳)	۳/۴ (-۸/۴، ۱۵/۱)	۰/۵۷۴
کلسترول (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر)	پایه	۴۳/۶ (۱۰/۹)	۴۷/۹ (۱۱/۷)	...	...
	ماه سوم	۵۰/۲ (۹/۸)	۵۲/۳ (۱۶)	۲/۳ (-۲/۹، ۷/۴)	۰/۳۸۴
	ماه ششم	۵۱ (۱۲/۷)	۵۶/۴ (۱۴/۴)	-۱/۱ (-۶/۲، ۴/۰۴)	۰/۶۸۱
فشارخون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	پایه	۱۰۶ (۹)	۱۰۶ (۹)	...	...
	ماه سوم	۱۱۰ (۱۰۰ - ۱۲۰)	۱۰۷/۵ (۱۰۰ - ۱۱۰)	۲/۸ (-۲/۷، ۸/۲)	۰/۳۱۷
	ماه ششم	۱۰۷ (۱۰۰ - ۱۱۰)	۱۰۰ (۱۰۰ - ۱۰۵)	۳/۲ (-۲/۲، ۸/۶)	۰/۲۴۶
فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	پایه	۷۰ (۶۵ - ۷۰)	۷۰ (۶۰ - ۷۰)	...	...
	ماه سوم	۷۰ (۷۰ - ۸۰)	۷۰ (۷۰ - ۷۵)	۰/۵ (-۳/۹، ۴/۹)	۰/۸۱۸
	ماه ششم	۷۰ (۷۰ - ۸۰)	۷۰ (۶۷/۵ - ۸۰)	-۱/۱ (-۵/۵، ۳/۳)	۰/۶۲۱

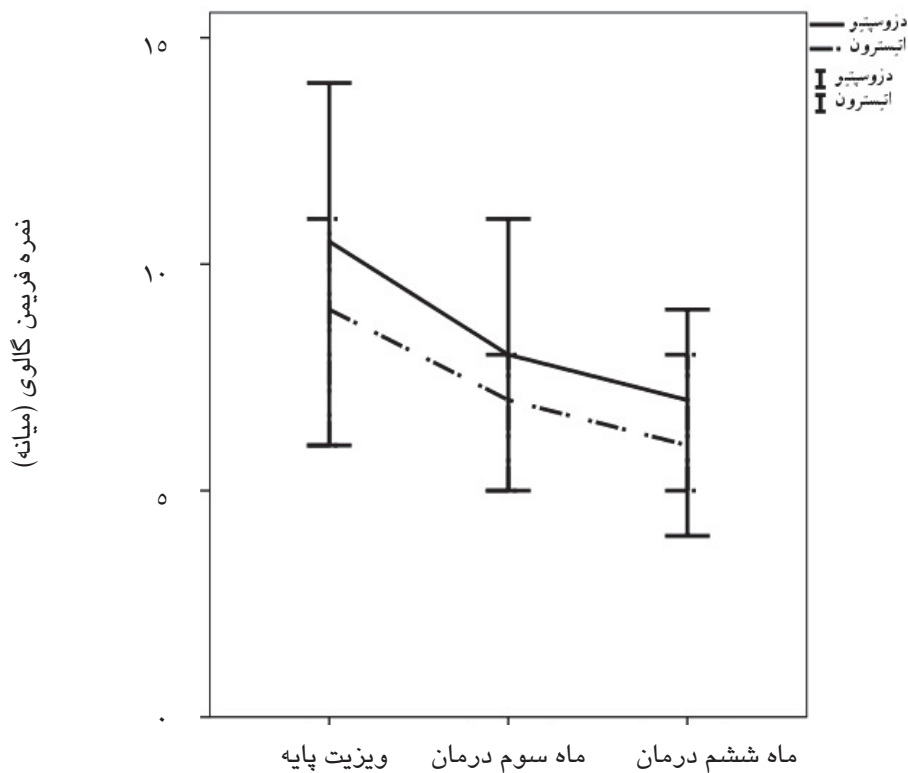
* مقادیر حاصل از مدل آماری GEE برای پارامتر اثر تعادل زمان و درمان به دست آمده است و اثر مقدار پایه تعدیل شده است. † مقادیر $P < ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

نمودارهای ۱-۴ روند تغییرات پارامترهای FAI، نمره فریمن‌گالوی، تری‌گلیسیرید و کلسترول LDL را در سه مقطع زمانی، ویزیت پایه، ماه سوم و ششم بین دو گروه مداخله ترسیم می‌نماید. همان‌طور که نمودارها نشان می‌دهند مصرف ترکیبات دزوسپتیو و اتیسترون، به مدت ۳ تا ۶ ماه، موجب کاهش میزان FAI و نمره فریمن‌گالوی گردیده است،

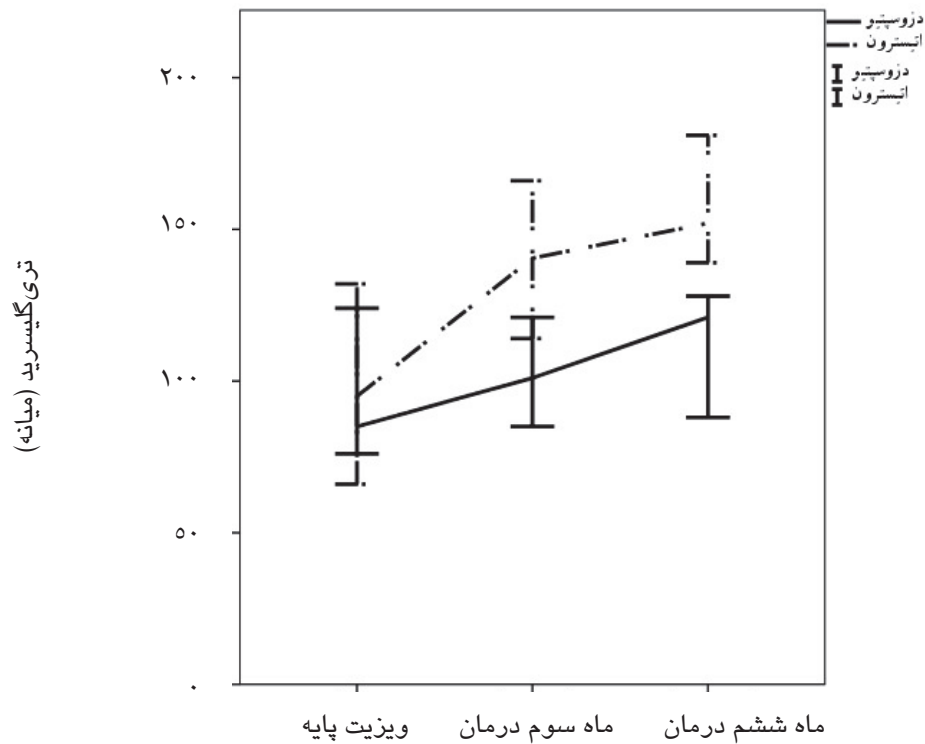
گرچه این تغییرات به لحاظ آماری معنی‌دار نبودند. هم‌چنین پارامترهای تری‌گلیسیرید و کلسترول LDL به دنبال ۳-۶ ماه درمان با هر دو ترکیب کنتراسپتیو روند افزایشی داشتند که این تغییرات فقط برای تری‌گلیسیرید (در ماه سوم و ششم) و کلسترول LDL در ماه سوم معنی‌دار بوده است.



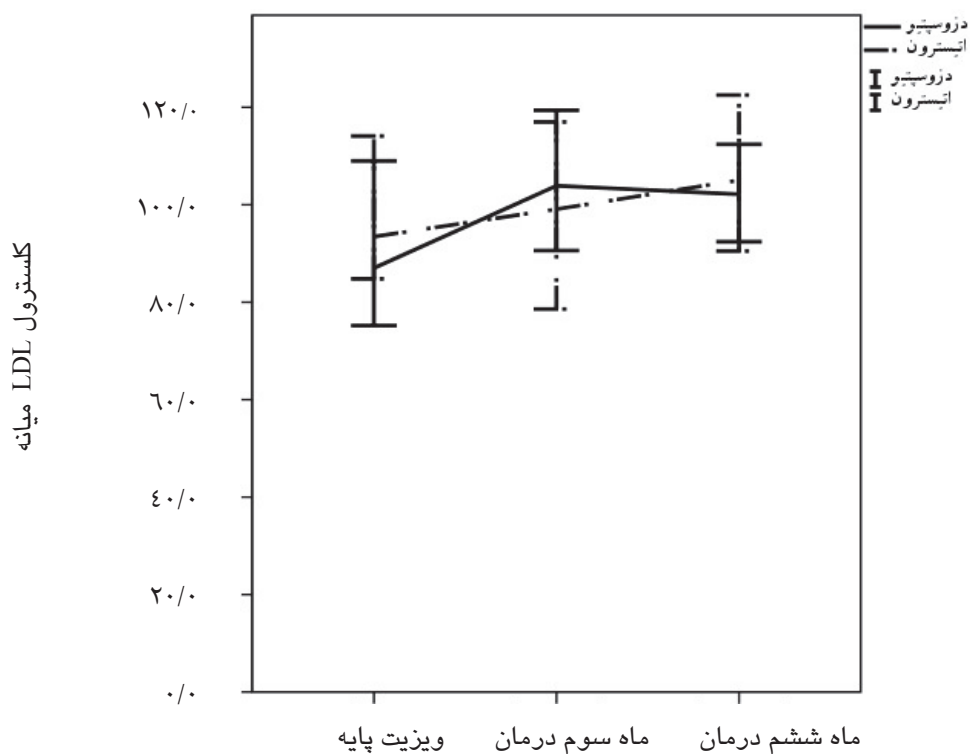
نمودار ۱- روند تغییرات شاخص آندروژنی آزاد (FAI) در سه مقطع زمانی پایه، ماه سوم و ماه ششم در دو گروه درمان با دزوسپتیو و اتیسترون



نمودار ۲- روند تغییرات نمره فریمن گالوی در سه مقطع زمانی پایه، ماه سوم و ماه ششم در دو گروه درمان با دزوسپتیو و اتیسترون



نمودار ۳- روند تغییرات تری‌گلیسرید در سه مقطع زمانی پایه، ماه سوم و ماه ششم در دو گروه درمان با دزوسپتیو و اتیسترون



نمودار ۴- روند تغییرات کلسترول LDL در سه مقطع زمانی پایه، ماه سوم و ماه ششم در دو گروه درمان با دزوسپتیو و اتیسترون

بحث

گرچه اثربخشی کنتراسپتیوهای خوراکی در درمان PCOS ثابت گردیده است، برتری ترکیب‌های حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک با فرآورده‌های دارای پروژستین‌های آندروژنیک ضعیف بر پارامترهای بالینی، هورمونی و متابولیکی بیماران مبتلا به PCOS به خوبی مشخص نشده است. مطالعه‌ی ما نشان داد که، مصرف کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌های ضد آندروژنیک و آندروژنیک به مدت سه تا شش ماه اثرات یکسانی بر پروفایل هورمونی، و پارامترهای آنروپومتریکی و هیرسوتیسم داشتند، در حالی که ترکیبات حاوی DSG در مقایسه با OCs حاوی CPA با اثرات مخرب بیشتری بر میزان لیپیدهای سرمی همراه بودند.

مکانیسم کلیدی OCs مهار فولیکولوژن می‌باشد که از طریق مهار ترشح گونادوتروپین‌ها یا اثر مستقیم بر فولیکولوژن تخمدانی و مهار آنزیم ۵ آلفا ردوکتاز (توسط کنتراسپتیوهای آنتی آندروژن)، کاهش آندروژن‌های آزاد، افزایش SHBG (در نتیجه کاهش آندروژن آزاد و افزایش اتصال آندروژن) و افزایش اتصال گیرنده آندروژن ایجاد می‌گردد.^{۲۵-۲۷} همچنین OCs می‌توانند از طریق تاثیر روی استروئیدوژن آدرنال، غلظت استروئیدها، به ویژه DHEAS را کاهش دهند.^{۲۸} علاوه بر این، OCs می‌توانند آلبومین را کاهش داده و در نتیجه موجب کاهش سطوح سرمی DHEAS گردند.^۷ فعالیت هم‌زمان استروژن و پروژسترون موجب سرکوب موثر ترشح گونادوتروپین‌ها و پیک LH در میانه سیکل قاعدگی می‌شود.^۶ کنتراسپتیوهای DSG، با نام تجاری دزوسپتیو یا مارولون در ایران در دسترس می‌باشند. DSG یک پروژستین نسل سوم و از مشتقات ۱۹ نورتستوسترون، با ویژگی‌های آندروژنیک اندک می‌باشد که در ترکیب با اتینیل استرادیول به عنوان یکی از گزینه‌های درمانی در بیماران مبتلا به PCOS توصیه می‌گردد.^{۱۱،۲۹} OCs حاوی DSG استروژن را مهار کرده و موجب افزایش سطح SHBG می‌گردند. بنابراین می‌توانند سطوح سرمی آندروژن‌های آزاد را در بیماران مبتلا به هیپرآندروژنیسم کاهش دهند.^{۱۰،۱۹} کنتراسپتیوهای حاوی CPA که اغلب تحت عناوین تجاری سیپروترون کامپاند، دیان یا اتیسترون به بازار عرضه می‌شوند، در درمان علائم هیپرآندروژنیسم و اختلالات قاعدگی بیماران مبتلا به PCOS موثر می‌باشند.

کنتراسپتیوهای حاوی CPA در مهار نمودن ترشح آندروژن‌های تخمدانی می‌توانند به خوبی عملکرد آندروژن‌ها را متوقف نماید که این مکانیسم برای درمان هیپرآندروژنیسم مزمن در بیماران مبتلا به PCOS ایده‌آل می‌باشد.^{۳۰} این ترکیبات به طور رایج برای درمان هیرسوتیسم در بیماران مبتلا به PCOS توصیه می‌شوند. 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.^۷

با وجود اینکه از نظر تثوریک OCs دارای اجزای پروژستینی ضد آندروژنیک اثرات اختصاصی‌تری بر ویژگی‌های PCOS اعمال کرده و در کنترل علائم آن مناسب‌تر از ترکیبات هورمونی دیگر به نظر می‌رسند، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد؛ ترکیبات هورمونی حاوی پروژستین‌های دارای اثرات اندک آندروژنیک نیز می‌توانند، به اندازه کنتراسپتیوهای با اجزاء آنتی‌آندروژن در بهبود علائم PCOS موثر باشند.^{۳۱-۳۳}

در توافق با شواهد قبلی، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کنتراسپتیوهای خوراکی حاوی DSG و CPA اثربخشی یکسانی بر کاهش آندروژن‌های سرمی بیماران مبتلا به PCOS دارند؛ بنابراین ترکیبات حاوی پروژستین‌های دارای اثرات ضعیف آندروژنیک مانند DSG نیز می‌توانند همانند ترکیب‌های حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک (CPA) در بهبود هیپرآندروژنمی بیماران موثر باشند. همسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، ماستوراکوس^۱ و همکاران (۲۰۰۳)، ثابت نمودند که استفاده از کنتراسپتیوهای حاوی DSG و 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.^{۳۴} در جهت مخالف نتایج مطالعه ما، کریپلانی^{۱۱} و همکاران (۲۰۱۰)، طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده شش ماه درمان با کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژن

i -Mastorakos

ii -Kriplani

(DRSP)، کاهش معنی‌داری را در سطوح تستوسترون آزاد نشان دادند، در حالی که در گروه دریافت کننده ترکیب‌های حاوی DSG، تغییر معنی‌داری در این پارامترها مشاهده نگردید. پژوهش‌گران چنین نتیجه‌گیری نمودند که ترکیب‌های حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژن در مقایسه با ترکیب‌هایی با اثرات آندروژنیک ضعیف، در بهبود یافته‌های آندروژنیک PCOS موثرتر می‌باشند.^{۱۰} کارآزمایی بالینی بعدی که توسط هاتاچاریا^{۱۱} و همکاران در سال ۲۰۱۲ انجام شد، اثربخشی ۶ ماه مصرف کنتراسپتیوهای حاوی DSG بر علائم هیپراندرونیسم را قابل مقایسه با کنتراسپتیوهای آنتی‌آندروژن نشان داد. آن‌ها پیشنهاد نمودند که اثر تحریکی کنتراسپتیوهای حاوی DSG بر SHBG ممکن است به دلیل جزء استروژنی قرص‌ها باشد.^{۱۱} کاگناسی^{۱۲} و همکاران نیز طی یک کارآزمایی بالینی دریافتند که کنتراسپتیوهای حاوی DSG به خوبی ترکیبات حاوی CPA می‌توانند آندروژن‌های سرمی را در بیماران مبتلا به PCOS کاهش دهند.^{۳۰} کارآزمایی بالینی متقاطع اخیر نشان داد که گرچه کنتراسپتیوهای ترکیبی خوراکی اثرات مشابهی بر بهبود تظاهرات بالینی PCOS داشتند، ترکیب‌های حاوی لونورژسترل^{۳۱} (LNG) (یک پروژستین دارای خواص آندروژنیک ضعیف) در کاهش آندروژن‌های سرم اثربخشی کمتری داشتند.^{۳۱} بر اساس شواهد موجود، می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که باوجود اثربخشی انواع کنتراسپتیوهای هورمونی، صرف‌نظر از نوع ترکیب آن‌ها، در کاهش هیپراندرونیسم، OCs دارای پروژستین ضد آندروژنیک، در بیماران PCOS با علائم بالینی و بیوشیمیایی هیپراندرونیسم گزینه درمانی مناسب‌تری می‌باشند.

نتایج مطالعه‌ی حاضر به مدت سه تا شش ماه اثربخشی یکسان ترکیب‌های حاوی DSG و CPA، بر یافته‌های آنتروپومتریک (وزن، BMI، اندازه دور کمر، نسبت دور کمر به دور باسن) را نشان داد. گرچه نتایج پژوهش‌های پیشین در خصوص اثر OCs روی پارامترهای آنتروپومتریک متناقض می‌باشد، اکثریت مطالعه‌ها عدم افزایش معنی‌دار عوامل خوراکی هورمونی را بر پارامترهای فوق گزارش نموده‌اند. نهایتاً یک متاآنالیز اخیر بر روی ۲۶ مطالعه ثابت نمود که هیچ‌یک از انواع OCs بر روی وزن معنی‌داری

نداشتند و ترکیبات مختلف اثرات مشابهی بر پارامترهای آنتروپومتریک داشتند.^{۱۲}

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که پس از سه تا شش ماه درمان، بین گروه‌های درمان شده با کنتراسپتیوهای حاوی DSG و CPA، از نظر نمره فریمن گالوی تفاوتی وجود نداشت؛ یافته‌ی فوق نشان گر آن است که ترکیب‌های قدیمی‌تر، که حاوی پروژستین‌هایی با ویژگی‌های ضعیف آندروژنیک هستند نیز، مانند ترکیب‌های دارای پروژستین آنتی‌آندروژن کارایی و اثربخشی دارند. در واقع شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد انواع کنتراسپتیوهای هورمونی، صرف‌نظر از نوع پروژستینشان، می‌توانند از طریق سرکوب ترشح گونادوتروپین‌ها و همچنین افزایش میزان هورمون SHBG موجب مهار آندروژن‌های آزاد سرمی و در نتیجه بهبود یافته‌های بالینی هیپراندرونیسم گردند.^{۳۰،۳۴} یک کارآزمایی بالینی بر روی جمعیت زنان استرالیایی مبتلا به PCOS نشان داد که مصرف COC حاوی پروژستین آندروژنیک LNG قادر است همانند کنتراسپتیوهای حاوی CPA علائم هیرسوتیسم را بهبود دهد.^۴ مطالعه دیگری که توسط ماستوراگوس و همکاران (۲۰۰۳) انجام گردید، نشان داد که درمان دختران نوجوان مبتلا به PCOS با ترکیبات هورمونی حاوی DSG و CPA به مدت حداقل ۶ ماه در کاهش هیرسوتیسم موثر می‌باشد.^۴ یک کارآزمایی بالینی در ایران چنین گزارش نمود که پس از مصرف کوتاه مدت کنتراسپتیوهای ترکیبی حاوی CPA و ترکیبات حاوی LNG تفاوت قابل ملاحظه‌ای در پارامترهای بالینی و بیوشیمیایی دو گروه مشاهده نگردید. مطالعه فوق چنین نتیجه‌گیری نمود که کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌هایی با ویژگی‌های اندک آندروژنیک نیز می‌توانند همانند پروژستین‌های آنتی-آندروژنیک در درمان تظاهرات هیپراندرونیسم در بیماران مبتلا به PCOS موثر واقع شوند.^{۱۴} یک کارآزمایی بالینی تصادفی، اثربخشی کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌های DRSP، CPA و DSG را بر بیماران مبتلا به PCOS بررسی نمود. یافته‌های مطالعه فوق نشان داد که درمان با انواع کنتراسپتیوهای خوراکی به مدت مصرف ۶ تا ۱۲ ماه موجب بهبود معنی‌دار هیرسوتیسم گردید. گرچه مصرف کنتراسپتیوهای هورمونی به مدت ۶ ماه تفاوتی را در پیامدهای مورد بررسی میان گروه‌ها ایجاد نکرد، ولیکن ادامه درمان به مدت ۱۲ ماه با ترکیبات حاوی CPA بهبود بیشتری را در هیرسوتیسم در مقایسه با کنتراسپتیوهای حاوی DSG

i -Bhattacharya

ii -Cagnacci

iii -Levonorgestrel

و DRSP ایجاد نمود. مطالعه فوق چنین نتیجه‌گیری نمود که اگرچه مصرف طولانی مدت کنتراستپتوهای حاوی CPA با پیامدهای بهتری در مقایسه با سایر کنتراستپتوهای هورمونی همراه است، ولی ترکیب‌هایی با پروژستین‌های دارای اثرات اندک آندروژنیک مانند DSG نیز می‌توانند به خوبی ترکیب‌های حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک از جمله DRSP در درمان بیماران PCOS مفید باشند.^{۱۱} یک مطالعه کارآزمایی بالینی متقاطع اخیر در ایران، اثبات نمود که پس از ۶ ماه درمان، کنتراستپتوهای خوراکی حاوی پروژستین‌های آنتی‌آندروژنیک به مدت ۶ ماه و فرآورده‌های حاوی پروژستین‌های دارای فعالیت آندروژنیک ضعیف اثرات مشابهی بر یافته‌های بالینی هیپرآندروژنیسم داشتند.^{۳۶} یافته‌های این کارآزمایی بالینی نشان داد که مصرف سه تا شش ماه کنتراستپتوهای حاوی DSG، در مقایسه با ترکیب‌های حاوی CPA موجب کاهش بیشتر مقادیر تری‌گلیسیرید شدند، در حالی که مصرف کوتاه‌مدت ترکیبات CPA در مقایسه با OCs حاوی DSG با افزایش بیشتر مقادیر کلسترول LDL همراه بودند. سایر پارامترهای متابولیک شامل (قند خون و انسولین ناشتا، مقاومت به انسولین، کلسترول تام، کلسترول HDL و فشارخون) بین دو گروه درمان تفاوتی نداشت.

ماستوراگوس و همکاران (۲۰۰۳) دریافتند که سه ماه پس از درمان با کنتراستپتوهای حاوی DSG و CPA، سطوح کلسترول توتال و کلسترول LDL کاهش و کلسترول HDL افزایش یافته بود، در حالی که تری‌گلیسیرید تنها به دنبال مصرف کنتراستپتوهای حاوی CPA افزایش یافته بود و ترکیب‌های حاوی DSG با تغییر معنی‌داری در این پارامتر همراه نبودند.^{۳۴} در مطالعه‌ای که توسط کاکناسی و همکاران انجام شد چنین گزارش شد که در بیماران دریافت‌کننده ترکیب‌های حاوی DSG متابولیسم گلوکز به صورت معنی‌داری مختل گردید؛ به طوری که پاسخ پپتید C نسبت به OGTT، نسبت پپتید C به انسولین و مقاومت به انسولین افزایش یافت. همچنین در بیماران دریافت‌کننده ترکیب‌هایی با محتوای پروژستینی CPA، متابولیسم گلوکز تغییری معنی‌داری را نشان نداد. نتایج مطالعه فوق نشان داد که ترکیب‌های حاوی CPA با بهبود حساسیت به انسولین همراه می‌باشند.^{۳۵} کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده دیگری بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به PCOS (۱۸ زن چاق و ۱۷ زن غیر چاق) نشان‌گر آن بود که کنتراستپتوهای حاوی

CPA پس از ۲ تا ۶ ماه درمان، سطوح سرمی کلسترول و کلسترول HDL افزایش و نسبت کلسترول توتال به کلسترول HDL کاهش داده بودند. همچنین میزان تری‌گلیسیرید بدنال درمان با کنتراستپتوها افزایش معنی‌داری یافت. سطوح کلسترول LDL طی هر دو نوع درمان بدون تغییر باقی ماند. فشارخون سیستول و دیاستول بدنال درمان با کنتراستپتوهای حاوی CPA تغییر معنی‌داری نیافته بود.^{۳۷} کریپلانی و همکاران (۲۰۱۰)، طی یک کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده نشان دادند که شش ماه درمان با کنتراستپتوهای حاوی DRSP، کاهش معنی‌داری را در سطوح گلوکز ناشتا و انسولین ایجاد نمود، در حالی که در گروه دریافت‌کننده ترکیب‌های حاوی DSG، تغییر معنی‌داری در این پارامترها مشاهده نگردید. پژوهش‌گران چنین نتیجه‌گیری نمودند که ترکیبات حاوی DRSP اثرات مطلوب‌تری بر پروفایل متابولیک بیماران PCOS دارند.^{۱۰} کین^۱ و همکاران (۲۰۱۲)، دریافتند که ترکیب‌های حاوی DRSP در مقایسه با ترکیب‌های حاوی CPA، اثرات مخرب کمتری روی متابولیسم چربی‌ها داشت.^{۳۸} نتایج متاآنالیز بر روی ۲۶ مطالعه کارآزمایی بالینی (۲۰۱۷)، نشان داد که مصرف کنتراستپتوهای هورمونی، به ویژه به صورت طولانی مدت با دیس‌لیپیدمی همراه می‌باشد، در حالی که این ترکیب‌ها هورمونی بر روی BMI، قند خون ناشتا، مقاومت به انسولین و فشار خون اثر معنی‌داری نداشتند؛^{۱۲} گرچه مطالعه فوق نشان‌گر آن بود که همه کنتراستپتوهای هورمونی می‌توانند با اختلالات لیپیدی همراه باشند، به نظر می‌رسد که ترکیب‌های حاوی CPA حتی با مصرف کوتاه‌مدت (۶ ماه) نیز قادر به ایجاد این اختلال‌های متابولیک می‌باشد.

مهم‌ترین نقطه قوت مطالعه‌ی حاضر، طراحی آن به عنوان یک کارآزمایی بالینی تصادفی و مدت زمان مناسب درمان (۶ ماه) بیماران مبتلا به PCOS بود. همچنین در مطالعه‌ی حاضر پیامدهای متعدد آنتروپومتریک، یافته‌های بالینی و بیوشیمیایی هیپرآندروژنیسم و پروفایل‌های متابولیک مورد سنجش قرار داده شده است. محدودیت‌های مطالعه شامل، افت قابل توجه نمونه‌ها، بیشتر به دلیل عدم تمایل به ادامه درمان و دلایل فردی نظیر تمایل به بارداری یا عدم تمایل به مصرف روزانه قرص، و عدم امکان استفاده از روش طیف سنجی جرمی کروماتوگرافی مایع، به عنوان یک استاندارد

آنترپومتریک و هیرسوتیسم نگردید. کنتراسپتیوهای حاوی DSG با کاهش بیشتر میزان تری‌گلیسیرید و ترکیبات حاوی CPA با افزایش بیشتر LDL همراه بودند.

سپاس‌گزاری: پژوهش حاضر با حمایت‌های مالی پژوهشکده علوم غدد درون‌ریز و متابولیسم شهید بهشتی انجام شده، که بدین‌وسیله نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را اعلام می‌دارند.

تعارض منافع: در پژوهش حاضر هیچ‌گونه تضاد منافعی وجود ندارد.

طلایی برای اندازه‌گیری این هورمون تستوسترون بود. به هر حال شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد روش‌های ایمونواسی نیز در خانم‌ها برای اندازه‌گیری تستوسترون می‌تواند از نظر کارایی و دقت قابل مقایسه باشد.^{۳۹}

نتیجه‌گیری

علی‌رغم برتری تئوریک کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌های ضد آندروژنیک، این کارآزمایی بالینی نشان داد که مصرف کنتراسپتیوهای حاوی پروژستین‌های ضد آندروژنیک و آندروژنیک به مدت سه تا شش ماه، موجب ایجاد تفاوت معنی‌داری در پروفایل هورمونی، و پارامترهای

References

- Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale F, Futterweit W, et al. Criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an androgen excess society guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4237-45.
- Moran L, Noakes M, Clifton P, Tomlinson L, Norman R. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 812-9.
- 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: 163-5.
- 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: 471-8.
- Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 277-91.
- 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: 30-5.
- Mathur R, Levin O, Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 487-92.
- Özdemir S, Görkemli H, Gezginç K, Özdemir 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: 44-9.
- Bhattacharya SM, Ghosh M, Basu R. Effects of ethinyl estradiol and desogestrel on clinical and metabolic parameters in Indian patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38: 285-90.
- 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: 139-46.
- 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: 1053-9.
- 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: 276-80.
- Amiri M, Tehrani FR, 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.
- Taheripناه R, Sepahvandi M, Entezari A, Amiri Z, Samani EN. Evaluation of serum PSA after cyproterone compound treatment compared with oral contraceptive pill in hirsute polycystic ovary syndrome patients. *Middle East Fertility Society Journal* 2010; 15: 159-62.
- Yildiz BO. Approach to the patient: contraception in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 794-802.
- Chiazze L, Brayer FT, Macisco JJ, Parker MP, Duffy BJ. The length and variability of the human menstrual cycle. *JAMA* 1968; 203: 377-80.
- Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. 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: 1291-300.
- Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12: 77-126.
- 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: 816-9.
- Wang X-L, Wang H-W, Zhang L-L, Guo M-X, Huang Z. Topical ALA PDT for the treatment of severe acne vulgaris. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2010; 7: 33-8.
- Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol* 1977; 97: 247-54.
- Hashemi S, Tehrani FR, Noroozadeh M, Azizi F. Normal cut-off values for hyperandrogenaemia in Iranian

- women of reproductive age. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014; 172: 51-5.
23. Zadeh-Vakili A, Tehrani FR, Hosseiniapanah F. Waist circumference and insulin resistance: a community based cross sectional study on reproductive aged Iranian women. *Diabetol Metab Syndr* 2011; 3: 18.
24. 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: 598-603.
25. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38.
26. Raudrant D, Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties. *Drugs* 2003; 63: 463-92.
27. Burkman RT. The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *Am J Med* 1995; 98: S130-S6.
28. 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: 341-6.
29. Badawy A, Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. *Int J Womens Health* 2011; 3: 25-35.
30. Franks S, Layton A, Glasier A. Cyproterone acetate/ethinyl estradiol for acne and hirsutism: time to revise prescribing policy. *Hum Reprod* 2007; 23: 231-2.
31. Darney PD. The androgenicity of progestins. *Am J Med* 1995; 98: S104-S10.
32. Archer DF, Maheux R, DelConte A, O'Brien FB. Efficacy and safety of a low-dose monophasic combination oral contraceptive containing 100 µg levonorgestrel and 20 µg ethinyl estradiol (Alesse). *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: S39-S44.
33. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8: 3-63.
34. 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: 919-27.
35. Cagnacci A, Paoletti A, Renzi A, Orrù M, Pilloni M, Melis G B, 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: 3621-5.
36. 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: 175-86.
37. Rautio K, Tapanainen J, Ruokonen 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. *Eur J Endocrinol* 2005; 152: 269-75.
38. Qin Y-Q, Jiang F-Y, Huang K-L. Comparison of clinical efficacies of Yasmin and Diane-35 in treatment of polycystic ovary syndrome. *Maternal Child Health Care China* 2012; 27: 1944-7.
39. Taylor AE, Keevil B, Huhtaniemi IT. Mass spectrometry and immunoassay: how to measure steroid hormones today and tomorrow. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: D1-D12.

Original Article

Comparison of the Effects of Desoceptive and Etisterone Pills on the Clinical, Hormonal, and Metabolic Findings of Patients with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Clinical Trial

Amiri M¹, Bidhendi-Yarandi R¹, Nahidi F², Ramezani Tehrani F¹

¹Reproductive Endocrinology Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, ²Department of Midwifery and Reproductive Health, Faculty of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran.

e-mail: ramezani@endocrine.ac.ir

Received: 20/04/2009 Accepted: 13/10/2020

Abstract

Introduction: Oral contraceptives (OCs) have been recommended as the first-line drug therapy for polycystic ovary syndrome (PCOS). This study aimed to compare the effectiveness of Desoceptive and Etisterone OCs on the clinical, hormonal, and metabolic parameters of patients with PCOS over six months. **Materials and Methods:** In this randomized clinical trial, 200 patients with PCOS were randomly assigned to one of the intervention groups: Desoceptive (ethinyl estradiol+desogestrel) and Etisterone (ethinyl estradiol+cypoterone acetate). The outcomes of interest included the androgenic profile, Ferriman-Gallwey score, and anthropometric and metabolic parameters. **Results:** After 3-6 months of treatment with OCs, there were no significant differences in the levels of androgens, including the free androgen index, sex hormone-binding globulin, total testosterone, and dehydroepiandrosterone sulfate between patients treated with Desoceptive and Etisterone. The results also showed no significant differences between the two groups in terms of the Ferriman-Gallwey score and anthropometric parameters. After 3-6 months of treatment, patients treated with Desoceptive had lower serum triglyceride levels than those treated with Etisterone (regression coefficient: -32.3; 95% CI: -56.4, -8.2; P=0.009 and regression coefficient: -33.5; 95% CI: -57.6, -9.4; P=0.006, respectively). Moreover, the results showed that three months after treatment, patients treated with Desoceptive had higher levels of low-density lipoprotein (LDL) than those treated with Etisterone (regression coefficient: 12.3; 95% CI: 0.5, 24.1; P=0.040), while after six months of treatment, the LDL level was not significantly different between the two groups. **Conclusion:** Based on the present findings, use of OCs, containing anti-androgenic and androgenic progestins for 3-6 months, did not significantly change the hormonal profile or anthropometric and hirsutism parameters. OCs containing Desogestrel were associated with a more significant decrease in the triglyceride level, while OCs containing cypoterone acetate were associated with a more significant increase in LDL.

Keywords: Oral contraceptives (OCs), Polycystic ovary syndrome (PCOS), Hyperandrogenism, Metabolic profile