

Ανασκόπηση

Αντισυλληπτικά δισκία: η χρήση τους σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

Η. Κατούνης
Α. Πιούκα
Α. Καρκανάκη
Χ. Αστεριάδης
Δ. Πανίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην ανασκόπηση αυτή, περιγράφονται οι μηχανισμοί δράσης, οι ενδείξεις, οι αντενδείξεις, οι παρενέργειες και οι σοβαροί δυνητικοί κίνδυνοι από τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων (OCs). Ιδιαίτερα, τονίζεται η χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Στη χρόνια θεραπεία του PCOS, τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία χρησιμοποιούνται συχνά για ομαλοποίηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, για προστασία του ενδομητρίου και για βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας. Εντούτοις, μέχρι σήμερα, δεν έχει τεκμηριωθεί η ασφάλεια της μακροχρόνιας χορήγησής τους σε γυναίκες με PCOS και στη βιβλιογραφία αναφέρονται αντικρουόμενα δεδομένα, όσον αφορά τις μεταβολικές δράσεις των συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων, με αποτελέσματα που κυμαίνονται από βελτίωση της ανοχής στη γλυκόζη μέχρι και ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Όροι ευρετηρίου: αντισυλληπτικά δισκία, συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία, PCOS, μεταβολικές διαταραχές.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία (οιστρογόνο και προγεσταγόνο) είναι τα πλέον συχνά χρησιμοποιούμενα σκευάσματα στην ενδοκρινολογική και γυναικολογική πράξη. Κατά την έναρξη του εικοστού πρώτου αιώνα, 600 εκατομμύρια γυναίκες (500 εκατομμύρια στις αναπτυσσόμενες χώρες) χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά δισκία¹.

Η ορμονική αντισύλληψη, η ευρύτερα γνωστή μέθοδος, που προσφέρθηκε αρχικά με τη μορφή του δισκίου, χορηγείται σήμερα με επτά διαφορετικούς τρόπους: ενδομυϊκά, ενδορρινικά, ενδομήτρια, ενδοκολπικά, υποδόρια, διαδερμικά και από του στόματος¹.

Οι νέες στρατηγικές για τα αντισυλληπτικά δισκία περιλαμβάνουν τη μείωση της δόσης των ορμονών, τη σύνθεση νέων δραστικών ουσιών, αλλά και νέα σχήματα χορήγησης. Τα ορμονικά αντισυλληπτικά δισκία μπορούν να ταξινομηθούν σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με το ορμονικό τους περιεχόμενο: τα δισκία που περιέχουν μόνο οιστρογόνο και τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία². Εξάλλου, τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία ταξινομούνται σε μονοφασικά, διφασικά και τριφασικά. Τα μονοφασικά αντισυλληπτικά δισκία έχουν σταθερή δόση και των δύο ορμονών σε όλη τη διάρκεια του κύκλου, ενώ τα διφασικά περιέχουν δύο διαφορετικές δόσεις των ορμονών, χωρισμένες σε δύο φάσεις του κύκλου. Τέλος, τα τριφασικά

Μονάδα Ενδοκρινολογίας και
Ανθρώπινης Αναπαραγωγής της
Β' Μαιευτικής και Γυναικολογικής
Κλινικής του Α.Π.Θ.

Αλληλογραφία:
Δ. Πανίδης, Ενδοκρινολόγος
Μητροπόλεως 119
54622, Θεσσαλονίκη
Τηλ.: 2310 992915
E-mail: panidisd@med.auth.gr
Κατατέθηκε: 27/6/08
Εγκρίθηκε: 3/9/08

Πίνακας 1. Χαμηλής δόσης οιστρογόνου (<50μg αιθυνυλική οιστραδιόλη: ΕΕ) συνδυασμένα μονοφασικά αντισυλληπτικά δισκία

Οιστρογόνο (μg)	Προγεσταγόνο (mg)	Εμπορικό όνομα
ΕΕ 35	Νορεθινδρόνη (1)	Orthonovum 1/35
	Νορεθινδρόνη (0,4)	Ovcon 35
	Εθνοδιόλη (1)	Demulen 1/35
	Νοργεστιμάτη (0,25)	Orthocyclen
ΕΕ 30	Κυπροτερόνη (2)	Gynofen, Diane 35
	Νορεθινδρόνη (1,5)	Loestrin 21 1,5/30
	Νοργεστρέλη (0,3)	Lo-ovral
	Δεσογεστρέλη (0,15)	Desogen, Marvelon
	Λεβονοργεστρέλη (0,15)	Levlen, Nordette
	Γεστοδένη (0,075)	Gynera, Minulet
ΕΕ 20	Δροσπιρενόνη (3)	Yasmin
	Νορεθινδρόνη ((1)	Loestrin 21 1/20
	Λεβονοργεστρέλη (0,1)	Alesse, Levlite
	Δεσογεστρέλη (0,15)	Mercilon
	Γεστοδένη (0,075)	Meliane, Harmonette
	Δροσπιρενόνη (3)	Yaz

αντισυλληπτικά δισκία περιέχουν τρεις διαφορετικές δόσεις των ορμονών, χωρισμένες σε τρεις φάσεις του κύκλου².

Τα πρώτα αντισυλληπτικά δισκία, που διατέθηκαν στην αγορά των Ηνωμένων Πολιτειών το 1960 και το 1961, περιείχαν δύο έως πέντε φορές περισσότερο οιστρογόνο και πέντε έως δέκα φορές περισσότερο προγεσταγόνο. Οι δόσεις του οιστρογόνου και του προγεσταγόνου μειώθηκαν γρήγορα, λόγω ανησυχίας για την ασφάλειά τους και επειδή η μείωση των δόσεων δεν ελάττωσε την αντισυλληπτική τους αποτελεσματικότητα³. Έτσι, τα αντισυλληπτικά δισκία που κυκλοφορούν σήμερα περιέχουν οιστρογόνο (αιθυνυλική οιστραδιόλη ή, σπανιότερα, μεστρανόλη), σε δόσεις που κυμαίνονται από 20 έως 50μg. Τα οιστρογόνα αυτά συνδυάζονται με διαφορετικές κατηγορίες προγεσταγόνων.

Τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία έχουν ταξινομηθεί και ανάλογα με τη «γενιά», σε πρώτης, δεύτερης, τρίτης και, πρόσφατα, τέταρτης γενιάς³. Ο χαρακτηρισμός αυτός γίνεται με βάση τη δόση του οιστρογόνου και τον τύπο της προγεστερόνης, το χρόνο εισαγωγής της προγεστερόνης στην αγορά και τη δομή του δακτυλίου του άνθρακα από τον οποίο προέρχεται η προγεστερόνη (εστράνη ή γονάνη). Λόγω του ασαφούς ορισμού, το ίδιο σκεύασμα μπορεί να ταξινομηθεί σε διαφορετικές γενιές. Για το λόγο αυτό, συνιστάται η αποφυγή της παραπάνω ταξινόμησης³.

Τα χαμηλής δόσης συνδυασμένα μονοφασικά αντι-

συλληπτικά δισκία φαίνονται στον Πίνακα 1. Εξάλλου, τα χαμηλής δόσης συνδυασμένα διφασικά και τριφασικά αντισυλληπτικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Όπως αναφέρθηκε, τα οιστρογόνα και τα προγεσταγόνα αποτελούν τα δραστικά συστατικά της ορμονικής αντισύλληψης. Ο βασικός μηχανισμός δράσης των ορμονών αυτών είναι η αναστολή της ωοθυλακιορρηξίας. Τα οιστρογόνα καταστέλλουν την έκκριση της FSH και την επιλογή κυρίαρχου ωοθυλακίου, αυξάνουν τα επίπεδα της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και μειώνουν τις συγκεντρώσεις των ελεύθερων ανδρογόνων, ενδυναμώνουν τη δράση των προγεσταγόνων και σταθεροποιούν το ενδομήτριο. Εξάλλου, τα προγεσταγόνα καταστέλλουν την έκκριση της LH και τις μεσοκυκλικές αιχμές της FSH και της LH, καθιστούν εχθρική την τραχηλική βλέννη και μη δεκτικό το ενδομήτριο και επιβραδύνουν την κίνηση του ωαρίου, την κινητικότητα των σπερματοζωαρίων και την κινητικότητα των κροστών της σάλπιγγας^{4,5,6}.

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΨΗ

Ως επείγουσα, χαρακτηρίζεται η αντισύλληψη που λαμβάνεται μέσα σε 72 ώρες, από γυναίκες που είχαν σεξουαλική επαφή χωρίς αντισυλληπτική προστασία ή από γυναίκες στις οποίες υπήρξε αποτυχία μίας άλλης

Πίνακας 2. Χαμηλής δόσης οιστρογόνου (<50μg αιθυνυλική οιστραδιόλη: ΕΕ) συνδυασμένα διφασικά και τριφασικά αντισυλληπτικά δισκία

Οιστρογόνο (μg)	Προγεσταγόνο (mg)	Εμπορικό όνομα
• Διφασικά ΕΕ 30/40	Δεσογεστέλη (0,025-0,125)	Gracial
• Τριφασικά ΕΕ 30/40/30	Λεβονογεστέλη (0,125-0,750)	Trivelen, Triphasic
ΕΕ 35	Νοργεσιμάτη (0,18-0,25)	Orthotricyclen
ΕΕ 25	Νοργεσιμάτη (0,18-0,25)	Orthotricyclen LO
ΕΕ 30/40/30	Γεστοδένη (0,05-0,1)	Trigynera, Tri-Minulet

μεθόδου αντισύλληψης, όπως για παράδειγμα η ρήξη προφυλακτικού. Τα φάρμακα που χορηγούνται για επείγουσα αντισύλληψη αναστέλλουν την ωοθυλακιορρηξία. Επιπλέον, εμποδίζουν την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Τέλος, προκαλούν υποστροφία του ωχρού σωματίου. Οι μέθοδοι επείγουσας αντισύλληψης παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Το μόνο φάρμακο που διακόπτει την εγκυμοσύνη, από τη στιγμή που έχει συμβεί η εμφύτευση, είναι το αντιπρογεσταγόνο μifeπριστόνη (RU-486)⁷.

Στο πλαίσιο της επείγουσας αντισύλληψης περιγράφεται επίσης, η επείγουσα τοποθέτηση ενδομήτριου σπειράματος, μέχρι και πέντε ημέρες από την εκτιμώμενη ημέρα της ωοθυλακιορρηξίας, με ποσοστό επιτυχίας στην αποφυγή εγκυμοσύνης στον τρέχοντα κύκλο, σχεδόν 100%. Σημειώνεται ότι όποια μορφή επείγουσας αντισύλληψης και αν χρησιμοποιηθεί, πρέπει να γίνεται έλεγχος για εγκυμοσύνη, εφόσον δεν παρατηρηθεί αιμορραγία από το γεννητικό σύστημα μέσα σε τέσσερις εβδομάδες⁷.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΟΦΕΛΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Η κύρια ένδειξη για τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων είναι η αντισύλληψη. Άλλα οφέλη από τη χορήγηση των αντισυλληπτικών δισκίων είναι η μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου των ωοθηκών, του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου, καθώς και η ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης καλοήθων όγκων του μαστού. Επιπλέον, ελαττώνουν τη συχνότητα εμφάνισης κύστεων των ωοθηκών και βελτιώνουν τα συμπτώματα της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ακόμη, βελτιώνουν τη δυσμηνόρροια και την προεμμηνορροιακή τάση και ελαττώνουν την απώλεια αίματος. Τέλος, διατηρούν την οστική πυκνότητα και βελτιώνουν την ακμή και την υπερτριχώση^{2,3,8}.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών δισκίων εκφράζεται ως θεωρητική και ως πραγματική. Η πρώτη αναφέρεται στα ποσοστά εγκυμοσύνης μεταξύ των γυναικών που χρησιμοποιούν σωστά τη μέθοδο. Η πραγματική αποτελεσματικότητα είναι συνήθως χαμηλότερη, λόγω της μη συνεπούς ή της μη σωστής χρήσης.

Υπάρχουν αρκετές ερμηνείες για την αποτυχία της αντισύλληψης, όπως η μη συμμόρφωση, η μη σωστή χρήση και η αποτυχία της ίδιας της μεθόδου. Η κατανόηση του μηχανισμού δράσης των διαθέσιμων μεθόδων αντισύλληψης θα δώσει τη δυνατότητα στους γιατρούς, αφού λάβουν υπόψη τους τον τρόπο ζωής των γυναικών, να τις συμβουλευθούν για την πλέον κατάλληλη μέθοδο⁹⁻¹¹.

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΘΕΜΑΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

1) Φάση κύκλου για έναρξη αντισυλληπτικών δισκίων

Απαραίτητη προϋπόθεση για την έναρξη της χορήγησης των αντισυλληπτικών δισκίων είναι ο αποκλεισμός της εγκυμοσύνης. Η έναρξη της λήψης των δισκίων μπορεί να γίνει από την πρώτη έως την πέμπτη ημέρα του εμμηνορροιακού κύκλου. Στην περίπτωση αυτή, δεν απαιτείται επιπρόσθετη αντισυλληπτική προστασία στον τρέχοντα κύκλο, δεδομένου ότι αναστέλλεται η ωοθυλακιορρηξία¹².

2) Μη συμμόρφωση στον τρόπο λήψης των αντισυλληπτικών δισκίων

Ο κίνδυνος για ωοθυλακιορρηξία είναι μικρός, όταν παραληφθούν ένα ή δύο δισκία. Εάν η παράληψη αυτή γίνει στις δύο πρώτες εβδομάδες της λήψης, η γυναίκα πρέπει να λάβει το δισκίο το συντομότερο δυνατό και να συνεχίσει κανονικά τη λήψη των υπόλοιπων δι-

Πίνακας 3. Μέθοδοι επείγουσας αντισύλληψης

Μέθοδος	Δόση	Μηχανισμός δράσης	Αποτελεσματικότητα
Οιστρογόνο + προγεσταγόνο	100μg αιθινυλικής οιστραδιόλης + 0,6mg λεβονοργεστρελης	Αναστέλλει την ωοθυλακιορρηξία	Αποτροπή των κυήσεων στο 75-80%
Λεβονοργεστρέλη	0,75mg, 2 φορές ανά 12 ώρες	Αναστέλλει την ωοθυλακιορρηξία	Αποτροπή των κυήσεων στο 75-80%
Υψηλές δόσεις οιστρογόνων	5mg την ημέρα για 5 ημέρες	Αναστέλλει την εμφύτευση	Αποτροπή των κυήσεων στο 75-80%
Μιφεπριστόνη	600mg σε μία δόση	Αναστέλλει την ωοθυλακιορρηξία και εμποδίζει την εμφύτευση	Αποτροπή των κυήσεων στο 100%

σκίων, χωρίς επιπρόσθετα μέτρα αντισύλληψης. Εφόσον παραληφθούν τρία ή περισσότερα δισκία, κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της λήψης, συνιστάται αποχή ή συμπληρωματική αντισύλληψη για επτά ημέρες. Εάν η παράληψη αυτή γίνει κατά τη διάρκεια της τρίτης εβδομάδας της λήψης, η γυναίκα πρέπει να ολοκληρώσει τη λήψη όλων των δισκίων της συσκευασίας και την επόμενη ημέρα να αρχίσει τη νέα συσκευασία¹².

3) Αντισυλληπτικά δισκία και αύξηση βάρους σώματος

Αύξηση του βάρους του σώματος αναφέρεται συχνά, ως παρενέργεια της λήψης των συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων, και πολλές γυναίκες, αλλά και γιατροί, πιστεύουν ότι υπάρχει τέτοια συσχέτιση. Ο προβληματισμός αυτός μπορεί να αποτρέψει τη χρήση των αντισυλληπτικών ή να οδηγήσει στη διακοπή τους¹³.

Έχουν προταθεί πολλοί μηχανισμοί, με τους οποίους τα αντισυλληπτικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν αύξηση του βάρους:

- κατακράτηση υγρών, λόγω της δράσης της οιστραδιόλης στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης,
- αύξηση της μυϊκής μάζας,
- αύξηση της εναπόθεσης λίπους από την οιστραδιόλη στους μαστούς, στους γοφούς και στους μηρούς και
- αύξηση της πρόσληψης τροφής, λόγω των αναβολικών ιδιοτήτων των αντισυλληπτικών ή της πρόκλησης άγχους ή κατάθλιψης από το προγεσταγόνο¹³.

Τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών δεν έδειξαν αύξηση του βάρους του σώματος, με τη λήψη συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων¹³⁻¹⁵. Επιπλέον, οι συγκρίσεις μεταξύ διαφορετικών από του στόματος αντισυλληπτικών δεν αποκάλυψαν ουσιαστικές διαφορές στο βάρος του σώματος ή στα ποσοστά διακοπής των δισκίων, λόγω πρόσληψης βάρους, ανάμε-

σα στα διάφορα αντισυλληπτικά¹⁴. Επομένως, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ανεπαρκή για να στηρίξουν την ακριβή επίδραση των αντισυλληπτικών δισκίων στην αύξηση του βάρους του σώματος. Πάντως, όποια και αν είναι η αύξηση αυτή, δεν είναι σημαντική.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Οι αντενδείξεις για τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων διακρίνονται σε απόλυτες και σχετικές. Στις απόλυτες αντενδείξεις περιλαμβάνονται: προηγούμενο θρομβοεμβολικό ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, στεφανιαία ή εγκεφαλική αρτηριακή νόσος, ιστορικό οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου και ενεργός ηπατική νόσος. Επιπλέον, η εγκυμοσύνη αποτελεί απόλυτη αντένδειξη για χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων, επειδή μπορεί να οδηγήσει σε συγγενείς ανωμαλίες του ουροποιητικού συστήματος του εμβρύου, εφόσον τα δισκία χορηγηθούν στα αρχικά στάδια της εγκυμοσύνης. Τέλος, τα αντισυλληπτικά δισκία αντενδείκνυνται σε γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 35 ετών, που είναι βαριές καπνίστριες (πάνω από 15 τσιγάρα/ημέρα)^{2,3,8}.

Στις σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνονται: η αρρυθμιστή αρτηριακή πίεση, η ημικρανία με εστιακή νευρολογική σημειολογία, αύρα, η αγγειακή συμμετοχή και ο σακχαρώδης διαβήτης, εφόσον υπάρχει αγγειακή νόσος^{2,3,8}.

ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Τα αντισυλληπτικά δισκία προκαλούν ορισμένες παρενέργειες. Στις παρενέργειες αυτές ανήκουν η ζάλη, η ναυτία και οι έμετοι, η κεφαλαλγία και οι μεταβολές στη διάθεση (κατάθλιψη, ευερεθιστότητα). Ακόμη, τα αντισυλληπτικά προκαλούν μεταβολές στην ποσότητα της εμμηνορρυσίας, αιμορραγίες κατά τη διάρκεια του κύκλου, τάση των μαστών και μαστοδυνία, καθώς και αλλαγές στη σεξουαλική διάθεση. Άλλες παρενέργειες

των αντισυλληπτικών είναι η ακμή και άλλες εκδηλώσεις από το δέρμα, η φλεγμονή των ούλων, το τραχηλικό εκτόπιο, που οδηγεί σε αύξηση της προσβολής από χλαμύδια, και η αυξημένη συχνότητα σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων^{2,3,8}.

ΣΟΒΑΡΟΙ ΔΥΝΗΤΙΚΟΙ ΚΙΝΔΥΝΟΙ ΑΠΟ ΤΗ ΛΗΨΗ ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΩΝ ΔΙΣΚΙΩΝ

Στους σοβαρούς δυνητικούς κινδύνους από τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων περιλαμβάνεται το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Ο κίνδυνος εμφάνισης αυτής της επιπλοκής αυξάνει κατά δύο έως έξι φορές σε γυναίκες με ιστορικό ημικρανιών⁸. Εξάλλου, στους σοβαρούς δυνητικούς κινδύνους ανήκουν η φλεβοθρόμβωση και η πνευμονική εμβολή. Οι επιπλοκές αυτές παρουσιάζονται τρεις με έξι φορές συχνότερα και είναι δυνατό να εμφανιστούν από τον τέταρτο μήνα της χορήγησης των δισκίων. Ακόμη, η αρτηριακή υπέρταση, οι διαταραχές της πήκτικότητας του αίματος και το καρδιακό επεισόδιο περιλαμβάνονται στους σοβαρούς δυνητικούς κινδύνους. Επιπλέον, ο κίνδυνος για καρρίνο του τραχήλου και των μαστών αυξάνεται, ύστερα από πέντε ή περισσότερα έτη χορήγησης. Τέλος, η χολολιθίαση, τα καλοήγη ηπατικά νεοπλασμάτα και οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών περιλαμβάνονται στους σοβαρούς δυνητικούς κινδύνους της χορήγησης αντισυλληπτικών δισκίων^{2,3,8}.

Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης, στην οποία εκτιμήθηκαν 48.321 γυναίκες ηλικίας 30-49 ετών, που έλαβαν αντισυλληπτικά δισκία για μεγάλα χρονικά διαστήματα και παρακολούθηθηκαν για 11 χρόνια, δεν έδειξαν αύξηση των περιπτώσεων εμφράγματος του μυοκαρδίου. Οι συγγραφείς της μελέτης αυτής κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, εάν υπάρχει κάποια αύξηση, είναι πολύ μικρή¹⁶. Σημειώνεται ακόμη, ότι σε μελέτη 23.000 γυναικών, που έλαβαν αντισυλληπτικά, και 23.000 μαρτύρων, οι οποίες παρακολούθηθηκαν από το 1968, δε βρέθηκε αύξηση της επίπτωσης καμίας μορφής καρρίνου¹⁷.

ΑΝΤΙΣΥΛΛΗΠΤΙΚΑ ΔΙΣΚΙΑ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΩΝ ΠΟΛΥΚΥΣΤΙΚΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ

1) Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών

Το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS) αποτελεί τη συχνότερη ίσως ενδοκρινική διαταραχή των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας και το πλέον συχνό αίτιο υπερανδρογοναιμίας και oligo- ή αν-ωοθυλακιορρηξίας. Η υπερανδρογοναιμία και η oligo- ή η αν-ωοθυλακιορρηξία έχουν ως αποτέλεσμα σημαντικές ψυχολογικές, κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις¹⁸⁻²¹.

Τα τελευταία χρόνια, παρατηρήθηκε έντονη αύξηση του ενδιαφέροντος για το σύνδρομο, τόσο από το γενικό

πληθυσμό όσο και από τον ιατρικό κόσμο, αφού διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες με PCOS εμφανίζουν συχνότερα από το γενικό πληθυσμό δυσμεταβολικό σύνδρομο, με όλες του τις επιπτώσεις^{22,23}.

Από το 1990 μέχρι το 2003, η oligo- ή η αν-ωοθυλακιορρηξία και η υπερανδρογοναιμία ή ο υπερανδρογονισμός ήταν απαραίτητα κριτήρια για τη διάγνωση του PCOS²⁴ ενώ, με βάση την αναθεώρηση του 2003^{25,26}, αρκούν δύο από τα εξής τρία κριτήρια: oligo- ή αν-ωοθυλακιορρηξία, υπερανδρογοναιμία ή υπερανδρογονισμός και πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών. Η συνύπαρξη των τριών ή των δύο πρώτων χαρακτηριστικών στοιχειοθετεί το «κλασικό» PCOS, ενώ οι άλλοι συνδυασμοί τους ανά δύο, τις ηπιότερες μορφές^{20,21}.

Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών έχουν τεκμηριώσει την άποψη ότι, τόσο οι λεπτόσωμες όσο και οι παχύσαρκες γυναίκες με PCOS, παρουσιάζουν αντίσταση στην ινσουλίνη. Οι λεπτόσωμες γυναίκες με PCOS εμφανίζουν μία εγγενή και μοναδική μορφή αντίστασης στην ινσουλίνη, ενώ οι παχύσαρκες γυναίκες με το σύνδρομο παρουσιάζουν δύο τύπους αντίστασης στην ινσουλίνη, αυτόν που χαρακτηρίζει το σύνδρομο και εκείνον που οφείλεται στην παχυσαρκία τους²⁷.

Η αντίσταση στην ινσουλίνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρών παθήσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η αρτηριακή υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αύξηση των επιπέδων του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου τύπου 1 (PAI-1), η αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης-1 και η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, καθώς και η καρδιαγγειακή νόσος. Όλες οι παραπάνω παθήσεις περιλαμβάνονται στο δυσμεταβολικό σύνδρομο ή σύνδρομο X^{28,29}.

Όσον αφορά τον κίνδυνο εμφάνισης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στις γυναίκες με PCOS, έχει αναφερθεί ότι οι γυναίκες αυτές παρουσιάζουν διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη σε ποσοστό 31-35% και σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 σε ποσοστό 7,5-10%^{30,31}. Ακόμη, το ενδεχόμενο μετάπτωσης της διαταραγμένης ανοχής στη γλυκόζη σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 αυξάνεται κατά 5 έως 10 φορές^{30,32}. Σημειώνεται ότι, σε μελέτη 101.073 γυναικών (Nurses' Health Study II), ο ρυθμός μετάπτωσης σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 ήταν περίπου δύο φορές μεγαλύτερος στις αμνηρορροϊκές από ό,τι στις ευμνηρορροϊκές γυναίκες, ανεξάρτητα από το δείκτη μάζας σώματος (BMI), εύρημα που ενισχύει την άποψη ότι η oligομνηρορροϊα αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2³³. Σημειώνεται ακόμη ότι, σε Πανεπιστημιακή Διαβητολογική Κλινική των Ηνωμένων Πολιτειών, βρέθηκε ότι το 27% των προεμμηνοπαυσιακών γυναικών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εμφάνιζε το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών³⁴. Τέλος, σημειώνεται ότι, σε Διαβητολογική Κλινική της Αγγλίας, διαπιστώθηκε ότι το 82% των γυναικών με

σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 παρουσίαζε πολυκυστική μορφολογία των ωοθηκών στο υπερηχογράφημα³⁵. Οι παραπάνω παρατηρήσεις στηρίζουν τη θέση ότι οι γυναίκες με PCOS αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου, αρκετά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι στο σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών υπάρχει αυξημένος κίνδυνος, μολονότι η άποψη αυτή δεν είναι καθολικά αποδεκτή. Στο PCOS, υπάρχουν αρκετοί παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο, όπως η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία, η αύξηση του PAI-1, της ενδοθηλίνης 1 και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης. Κατά συνέπεια, δεν προκαλεί έκπληξη το γεγονός ότι σε αρκετές μελέτες, όχι όμως σε όλες, βρέθηκε αυξημένη επίπτωση καρδιαγγειακής νόσου στο PCOS³⁶⁻⁴¹.

Τα αντισυλληπτικά δισκία σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών χορηγούνται για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Στη χρόνια θεραπεία του PCOS, τα αντισυλληπτικά δισκία χρησιμοποιούνται για ομαλοποίηση του εμμηνορρυσιακού κύκλου, για προστασία του ενδομητρίου και για βελτίωση των κλινικών εκδηλώσεων της υπερανδρογοναιμίας. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι η χρόνια θεραπεία μίας πάθησης απαιτεί κριτική αξιολόγηση των μακροπρόθεσμων κινδύνων και των ωφελειών από την εφαρμογή μίας τέτοιας θεραπείας. Το ερώτημα λοιπόν, που απορρέει από τη μακροχρόνια χρησιμοποίηση των αντισυλληπτικών δισκίων είναι: πώς θα μπορούσαν τα αντισυλληπτικά δισκία να επηρεάζουν τις εκδηλώσεις του δυσμεταβολικού συνδρόμου στο PCOS; Το ερώτημα αυτό δεν έχει τύχει της ανάλογης προσοχής⁴³.

Τα αντισυλληπτικά δισκία στο PCOS:

- α) αναστέλλουν τις γοναδοτροπίνες, με αποτέλεσμα την ελάττωση της παραγωγής τεστοστερόνης από τις ωοθήκες (40-60%),
- β) αυξάνουν σημαντικά τα επίπεδα της σφαιρίνης που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG), με συνέπεια την ελάττωση της ελεύθερης, δηλαδή της βιολογικά δραστηρικής, τεστοστερόνης,
- γ) εφόσον το προγεσταγόνο έχει αντιανδρογονικές δράσεις, δεσμεύει τους υποδοχείς των ανδρογόνων και
- δ) αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου 5α-αναγωγάση και επομένως, ελαττώνεται η μετατροπή της τεστοστερόνης στην κατά πολύ ισχυρότερη διυδροτεστοστερόνη.

Λόγω των παραπάνω δράσεων, η χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων σε γυναίκες με PCOS οδηγεί σε βελτίωση της ακμής, της υπερτρίχωσης και της αλωπεκίας ανδρικού τύπου⁴⁴. Επιπλέον, οδηγεί σε ελάττωση της συχνότητας εμφάνισης ωοθηκικών κύστεων, σε μείωση του όγκου των ωοθηκών και σε αποτροπή της εμφάνισης δυσλειτουργικών αιμορραγιών⁴⁵. Τέλος, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου για καρκίνο του

ενδομητρίου⁴⁶.

Πριν να αναφερθεί η επίδραση των αντισυλληπτικών δισκίων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων και των λιπιδίων των γυναικών με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών, κρίνεται σκόπιμη η αναφορά ορισμένων στοιχείων για τις μεταβολικές δράσεις των δισκίων αυτών στο γενικό πληθυσμό.

2) Μεταβολισμός υδατανθράκων και αντισυλληπτικά δισκία στο γενικό πληθυσμό

Ο πιθανός συνδετικός κρίκος μεταξύ των δυσμενών καρδιαγγειακών συμβαμάτων και των αντισυλληπτικών δισκίων είναι η επιδείνωση της ανοχής στη γλυκόζη και του μεταβολισμού των υδατανθράκων. Σε τρεις επιδημιολογικές μελέτες, εκτιμήθηκε η πιθανή διαταραχή στην ομοιοστασία της γλυκόζης από τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων στο γενικό πληθυσμό. Στην πρώτη (Nurses' Health Study), μελετήθηκαν 110.000 νοσοκόμες οι οποίες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με αντισυλληπτικά, που περιείχαν οιστρογόνο σε υψηλή δόση, και παρακολούθηθηκαν για δώδεκα έτη⁴⁷. Στη μελέτη αυτή, βρέθηκε 10% μεγαλύτερος κίνδυνος για σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 στις προηγούμενες χρήστριες αντισυλληπτικών δισκίων. Στη δεύτερη, πιο πρόσφατη προοπτική μελέτη εκτιμήθηκαν 100.000 νοσοκόμες, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με αντισυλληπτικά, που περιείχαν οιστρογόνο σε χαμηλή δόση, και παρακολούθηθηκαν για τέσσερα έτη⁴⁸. Στη μελέτη αυτή, δε βρέθηκε καμία σημαντική αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Στην τρίτη προοπτική μελέτη, εκτιμήθηκαν 4.190 γυναίκες, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με αντισυλληπτικά, που περιείχαν οιστρογόνο σε χαμηλή δόση, και παρακολούθηθηκαν με ερωτηματολόγια⁴⁹. Οι προηγούμενες και οι παρούσες χρήστριες δε διέφεραν από εκείνες που δεν έλαβαν ποτέ αντισυλληπτικό δισκίο στις συγκεντρώσεις της γλυκόζης, της ινσουλίνης, του C-πεπτιδίου και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης. Σε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από τον Godsland το 1996, αναφέρθηκε μειωμένη ανοχή στη γλυκόζη, αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναίμια. Πιθανολογήθηκε ως κύριο υπεύθυνο το οιστρογόνο, αλλά και το προγεσταγόνο θα μπορούσε να εμπλέκεται στις διαταραχές αυτές, λόγω μεταβολής της ημιπεριόδου ζωής της ινσουλίνης και επιβράδυνσης του μεταβολισμού των οιστρογόνων. Επιπλέον, τα προγεσταγόνα με ανδρογονικές δράσεις θα μπορούσαν και άμεσα να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη⁵⁰.

Σε ό,τι αφορά το μεταβολισμό των υδατανθράκων και τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων στο γενικό πληθυσμό, υπάρχουν και δύο μελέτες με χρήση ευγλυκαιμικής αντλίας^{51,52}. Στην πρώτη μελέτη⁵¹, χορηγήθηκε αντισυλληπτικό δισκίο με κυπροτερόνη, ως προγεστα-

γόνο, και δε βρέθηκε καμία μεταβολή στην ευαισθησία στην ινσουλίνη. Στη δεύτερη εξέταση μελέτη⁵², χορηγήθηκε αντισυλληπτικό δισκίο με δεσογεστρέλη ή γεστοδένη, ως προγεσταγόνο, και παρατηρήθηκε μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη.

3) Μεταβολισμός λιπιδίων και αντισυλληπτικά δισκία στο γενικό πληθυσμό

Η χορήγηση συνδυασμένων αντισυλληπτικών δισκίων στο μεταβολισμό των λιπιδίων στο γενικό πληθυσμό οδηγεί σε αύξηση των τριγλυκεριδίων, ιδιαίτερα όταν το προγεσταγόνο έχει χαμηλότερη ανδρογονική δράση⁵³. Τα επίπεδα της HDL αυξάνονται όταν το προγεσταγόνο είναι χαμηλής ανδρογονικότητας, ενώ μειώνονται όταν το προγεσταγόνο είναι υψηλής ανδρογονικότητας⁵³.

4) Μεταβολισμός υδατανθράκων και αντισυλληπτικά δισκία στο PCOS

Οι επιδράσεις των αντισυλληπτικών δισκίων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς. Οι μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία παρουσιάζουν αρκετούς περιορισμούς, όπως η γενετικά προκαθορισμένη ενδογενής ευαισθησία στην ινσουλίνη, η ηλικία και τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά των γυναικών, οι διαφορετικές εργασιολογικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν και οι διαφορές στη σύνθεση και στη δράση του οιστρογόνου και του προγεσταγόνου στο αντισυλληπτικό χάπι⁵⁴.

Έτσι, τα αποτελέσματα των διαφόρων μελετών παρουσιάζουν:

- α) βελτίωση⁵⁵⁻⁵⁷,
- β) καμία μεταβολή⁵⁸⁻⁶⁵,
- γ) επιδείνωση^{57,66-69} και
- δ) ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη⁷⁰.

Επομένως, το εύρος της απάντησης καλύπτει όλες τις πιθανότητες⁷¹.

Είναι πιθανό οι επιδράσεις των αντισυλληπτικών δισκίων στο μεταβολισμό των υδατανθράκων στο PCOS να καθορίζονται⁷¹:

- από τη γενετικά καθορισμένη ενδογενή ευαισθησία στην ινσουλίνη
- από τη φυσική ιστορία του PCOS ή των περιβαλλοντικών επιρροών
- από τις ανθρωπομετρικές διαφορές, που επηρεάζουν τη δράση της ινσουλίνης
- από το βαθμό της υπερανδρογοναιμίας της γυναίκας
- από το βαθμό της ανδρογονικής επίδρασης του δισκίου.

Με βάση τις διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης, από τη χρήση των αντισυλληπτικών δισκίων σε γυναίκες με PCOS, έχει προταθεί η ταξινόμηση των γυναικών αυτών σε τέσσερις ομάδες⁷¹:

• **Ομάδα I:** Λεπτόσωμες γυναίκες, με φυσιολογική γενετική ευαισθησία στην ινσουλίνη και με υπερανδρογοναιμία.

Η θεραπεία με αντισυλληπτικά στις γυναίκες αυτές μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση του μεταβολισμού των υδατανθράκων (η μείωση των ανδρογόνων βελτιώνει την ανοχή στη γλυκόζη).

• **Ομάδα II:** Γυναίκες με φυσιολογικό βάρος ή υπέρβαρες, με σχεδόν φυσιολογική ή ήπια διαταραγμένη γενετική ευαισθησία στην ινσουλίνη και με υπερανδρογοναιμία.

Η θεραπεία με αντισυλληπτικά στις γυναίκες αυτές μπορεί να μην οδηγήσει σε καμία αλλαγή στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (η πιθανή διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη εξισορροπείται από τη μείωση των ανδρογόνων, που προκαλείται από το δισκίο).

• **Ομάδα III:** Γυναίκες μέτρια υπέρβαρες, με μέτρια διαταραγμένη γενετική ευαισθησία στην ινσουλίνη και με υπερανδρογοναιμία, οι οποίες βρίσκονται στην εφηβεία και το προγεσταγόνο του αντισυλληπτικού που λαμβάνουν έχει ανδρογονικές δράσεις.

Η θεραπεία με αντισυλληπτικό μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση στο μεταβολισμό των υδατανθράκων (η πιθανή διαταραχή της ανοχής στη γλυκόζη μπορεί να είναι μεγαλύτερη από το όφελος της μείωσης των ανδρογόνων, που προκαλείται από το δισκίο).

• **Ομάδα IV:** Γυναίκες σοβαρά παχύσαρκες, με σοβαρά διαταραγμένη γενετική ευαισθησία στην ινσουλίνη και με υπερανδρογοναιμία, οι οποίες βρίσκονται στην εφηβεία και το προγεσταγόνο του αντισυλληπτικού που λαμβάνουν έχει ανδρογονικές δράσεις.

Η θεραπεία με αντισυλληπτικά στις γυναίκες αυτές μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

5) Μεταβολισμός λιπιδίων και άλλες επιδράσεις από τα αντισυλληπτικά δισκία στο PCOS

Η HDL χοληστερόλη και τα τριγλυκερίδια αυξάνονται συνήθως στις γυναίκες με PCOS, που λαμβάνουν αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις τριγλυκεριδίων παρουσιάζονται όταν το προγεσταγόνο του αντισυλληπτικού εμφανίζει ασθενέστερες ανδρογονικές ιδιότητες⁷². Ακόμη, τα αντισυλληπτικά δισκία στο PCOS αυξάνουν τις παθολογικές λιποκίνες. Έτσι, η χορήγηση αντισυλληπτικού δισκίου, με δροσπυρενόνη ως προγεσταγόνο, σε έφηβες ασθενείς με PCOS οδήγησε σε αύξηση των παθολογικών λιποκινών και σε υπερτριγλυκεριδαίμια, διαταραχές που βελτιώθηκαν ύστερα από ταυτόχρονη χορήγηση φλουταμίδης και μετφορμίνης⁷³⁻⁷⁵.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, σε μερικές ασθενείς με PCOS

(έφηβες, παχύσαρκες), οι διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων και των λιπιδίων πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν συνταγογραφούνται συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία. Στις ασθενείς αυτές, προτείνεται συστηματική παρακολούθηση και προσθήκη ενδεχομένως, μετφορμίνης. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η ταυτοποίηση και η εφαρμογή δοκιμασιών στην καθημερινή κλινική πράξη, με τις οποίες θα καθορίζονται οι δράσεις των αντισυλληπτικών δισκίων σε κάθε μία ξεχωριστή γυναίκα, θα οδηγήσουν σε βελτίωση της αποτελεσματικότητας και ταυτόχρονα, θα καταστήσουν ασφαλέστερη τη χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων σε γυναίκες με το σύνδρομο των πολυκυστικών ωοθηκών. Τα παραπάνω αποτελούν πρόκληση για το μέλλον.

Summary

Katsikis I, Piouka A, Karkanaki A, Asteriadis C, Panidis D

Oral contraceptives: their use in women with polycystic ovary syndrome

Helen Obstet Gynecol 20(4):319-329, 2008

In this review, the mechanisms of action, the indications, the contraindications, and the potential severe risks by the use of oral contraceptive pills are described. There is a special reference for the use of OCPs in the polycystic ovary syndrome. In the chronic treatment of PCOS oral contraceptive pills are commonly used to induce regular menses, protect the endometrium and ameliorate androgenic symptoms. However, the long-term safety of OCPs in PCOS has not been established, and the literature reveals conflicting data concerning the metabolic effects of OCPs in this patient population, with outcomes ranging from improvement of glucose tolerance to the development of frank diabetes.

Key words: *oral contraceptives, combined oral contraceptive pills, PCOS, metabolic disorders.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Benagiano G, Bastianelli C, Farris M. Contraception today. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 1-32.
- Frye CA. An overview of oral contraceptives: mechanisms of action and clinical use. *Neurol* 2006; 66: S29-36.
- Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med* 2003; 349: 1443-1450.
- Chi I. The safety and efficacy issues of progestin-only oral contraceptives-an epidemiologic perspective. *Contraception* 1993; 47: 1-21.
- Bell S, Wise L, Cooper-Doyle S, Norsigian J. Birth control. In: *The Boston women's health book collective*, eds. *Our bodies, ourselves for the new century*. New York: Touchstone; 1998: 288-340.
- Plan B[package insert]. Pomona, NY: Duramed Pharmaceuticals, Inc., revised 2004.
- Glasier A, Baird D. The effects of self-administering emergency contraception. *N Engl J Med* 1998; 339: 1.
- Roederer MW, Blackwell JC. FPIN's Clinical inquiries. Risks and benefits of combination contraceptives. *Am Fam Physician* 2006; 74: 1915-6.
- Trussell J, Vaughan B. Contraceptive failure, method-related discontinuation and resumption of use: results from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31: 64.
- Fu H, Darroch JE, Haas T, Ranjit N. Contraceptive failure rates: new estimates from the 1995 National Survey of Family Growth. *Fam Plann Perspect* 1999; 31: 56.
- Steiner MJ. Contraceptive effectiveness: what should the counselling message be? *JAMA* 1999; 282: 1405.
- Cutris KM, Chrisman CE, Mohllajee AP, Peterson HP. Effective use of hormonal contraceptives. Part I: Combined oral contraceptive pills. *Contraception* 2006; 73: 115-124.
- Gallo MF, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhost FM. Combination estrogen-progestin contraceptives and body weight: systematic review of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 359-373.
- Goldzieher JW, Moses LF, Averkin E, Scheel C, Taber BZ. A placebo-controlled double-blind crossover investigation of the side effects attributed to oral contraceptives. *Fertil Steril* 1971; 22: 609-623.
- Coney P, Washenik K, Langley RG, DiGiovanna JJ, Harrison DD. Weight change and adverse event incidence with a low-dose oral contraceptive: two randomised, placebo-controlled trials. *Contraception* 2001; 63: 297-302.
- Margolis KL, Adami H, Luo J, Weiderpass E. A prospective study of oral contraceptive use and risk of myocardial infarction among Swedish women. *Fertil Steril* 2007; 88: 310-316.
- Hannaford P, Selvaraj S, Elliott A, Angus V, Iversen L, Lee A. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007; 335: 651.
- Panidis DK, Rousso DH, Kourtis AI, Papathanasiou KV. Could the theory of chaos contribute to the interpretation of pathogenesis of polycystic ovary syndrome? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2003; 30: 187-189.
- Matalliotakis I, Kourtis A, Koukoura O, Panidis D. Polycystic ovary syndrome: etiology and pathogenesis. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274: 187-197.

20. Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 67: 735-742.
21. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; 370: 685-697.
22. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 48-53.
23. Essah PA, Nestler JE. The metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest* 2006; 29: 270-280.
24. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, eds. *Polycystic ovary syndrome*. Boston: Blackwell Scientific, 1992: 377-84.
25. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
26. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2004; 19: 41-47.
27. Diamanti-Kandarakis E, Baillargeon JP, Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Nestler J. A modern medical quandary: polycystic ovary syndrome, insulin resistance and oral contraceptive pills. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1927-1932.
28. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-1607.
29. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia, and hypertension. Parallels between human disease and human models. *Diabetes Care* 1991; 14: 195-202.
30. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, Cavaghan MK, Imperial J. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 1999; 22: 141-146.
31. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 165-169.
32. Norman RJ, Masters L, Milner CR, Wang JX, Davies MJ. Relative risk of conversion from normoglycaemia to impaired glucose tolerance or non-insulin dependent diabetes mellitus in polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod* 2001; 16: 1995-1998.
33. Salomon SG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards J, Willett WC, Hunter DJ, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE. Long or highly irregular menstrual cycles as a marker for risk of type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001; 286: 2421-2426.
34. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE. Prevalence of polycystic ovary syndrome among premenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1050-1052.
35. Conn JJ, Jacobs HS, Conway GS. The prevalence of polycystic ovaries in women with type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxford)* 2000; 52: 81-86.
36. Bjorntorp P. The android woman—a risky condition. *J Intern Med* 1996; 239: 105-110.
37. Talbott E, Clerici A, Berga SL, Kuller L, Guzick D, Detre K, Daniels T, Engberg RA. Adverse lipid and coronary heart disease risk profiles in young women with polycystic ovary syndrome: results of a case-control study. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 415-422.
38. Legro RS, Kusanman AR, Dunaif A. Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001; 111: 607-613.
39. Charitidou Ch, Farmakiotis D, Zournatzi V, Pidonias I, Pegiou T, Karamanis N, Hatzistylianou M, Katsikis I, Panidis D. The administration of estrogens, combined with anti-estrogens, has beneficial effects on the hormonal features and markers of endothelial dysfunction, in women with the polycystic ovary syndrome *Atherosclerosis* 2007; [Epub ahead of print].
40. Kelly CC, Lyall H, Petrie JR, Gould GW, Connell JM, Sattar N. Low grade chronic inflammation in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2453-2455.
41. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH. Evidence for association between polycystic ovary syndrome and premature carotid atherosclerosis in middle-aged women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2414-2421.
42. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599-604.
43. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2005; 352: 1223-1236.
44. Azziz R. The evaluation and management of hir-

- utism. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 995-1007.
45. Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Oral contraceptives, tubal sterilization and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 252-258.
 46. Balen A. Polycystic ovary syndrome cancer. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 522-525.
 47. Rimm EB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Oral contraception use and the risk of type 2 diabetes in a large prospective study of women. *Diabetologia* 1992; 35: 967-972.
 48. Chasen-Taber L, Willett WC, Stampfer MJ, Hunter DJ, Colditz GA, Spiegelman D, Manson JE. A prospective study of oral contraceptives and NIDDM among U.S. women. *Diabetes Care* 1997; 20: 330-335.
 49. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI. Oral contraceptive use and glucose metabolism in a national sample of women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 389-395.
 50. Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *Jn Inter Med Suppl* 1996; 738: 1-60.
 51. Scheem AJ, Jandrain BJ, Humblet DMP, Jaminet CB, Gaspard UJ, Lefebver PJ. Effects of a 1 year treatment with a low-dose combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and cyproterone acetate on glucose and insulin metabolism. *Fertil Steril* 1993; 59: 797-802.
 52. Perseghin G, Scifo P, Pagliato E, Battezzati A, Benedini S, Soldini L, Testolin G, Del Maschio A, Luzi L. Gender factors affecting fatty acids-induced insulin resistance in non-obese humans: effects of oral steroidal contraception. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3188-3196.
 53. Van Rooijen M, Schoultz BV, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. Different effects of oral contraceptives containing levonorgestrel or desogestrel on plasma lipoproteins and coagulation factor VII. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 44-48.
 54. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005; 11: 277-291.
 55. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, Caramelli E, Casimirri F, Morselli-Labate AM. The natural history of the metabolic syndrome in young women with polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestogen treatment. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 517-527.
 56. Escobar-Morreale H, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl/estradiol-desogestral contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2000; 74: 816-819.
 57. Cagnacci A, Paoletti AM, Renzi A, Orru M, Pilloni M, Melis GB, Volpe E. 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: 3621-3625.
 58. Falsetti L, Pasinetti E. Effects of long-term administration of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate on lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 56-60.
 59. Armstrong VL, Wiggam MI, Ennis CN, Sheridan B, Traub A, Atkinson AB, Bell PM. Insulin action and insulin secretion in polycystic ovary syndrome treated with ethinyl/estradiol/ cyproterone acetate. *Q J Med* 2002; 94: 31-37.
 60. Cibula D, Fanta M, Hill M, Sindelka A, Skrha J, Zivny J. Insulin sensitivity in non-obese women with polycystic ovary syndrome during treatment with oral contraceptives containing low androgenic progestin. *Hum Reprod* 2002; 17: 76-82.
 61. Elter K, Imir G, Durmusoglu F. Clinical, endocrine and metabolic effects of metformin added to ethinyl/estradiol-cyproterone acetate in nonobese women with polycystic ovary syndrome: a randomized control study. *Hum Reprod* 2002; 17: 1729-1737.
 62. Morin-Papunen L, Vauhkonen I, Koivunen R, Ruokonen A, Martikainen H, Tapanainen JS. Metformin versus ethinyl/estradiol-cyproterone acetate in the treatment of non-obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 148-156.
 63. Sabuncu T, Harma M, Harma M, Nazligul Y, Kilic F. Sibutramin has a positive effect on clinical and metabolic parameters in obese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003; 80: 1199-1204.
 64. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, Lanzone A. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2817-2823.
 65. Cibula D, Fanta M, Vrbikova J, Stanicka S, Dvorahova K, Hill M, Skrha J, Zivny J, Skrenkova J. The effect of combination therapy with metformin and combined oral contraceptives (COC) versus COC alone on insulin sensitivity, hyperandrogenemia, SHBG and lipids in PCOS patients. *Hum Reprod* 2005; 20:180-184.
 66. Korytkowski MT, Mokan M, Horwitz MJ, Berga SL. Metabolic effects of oral contraceptives in

- women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3327-3334.
67. Morin-Papunen LC, Vauhkonen I, Koivunen RM, Puokonen A, Martikaine HK, Tapanainen JS. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl/estradiol cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3161-3168.
68. Palep-Singh M, Barth JH, Mook K, Balen AH. An observational study of Yasmin in the management of polycystic ovary syndrome. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004; 30: 163-165.
69. Vrbikova J, Stanicka S, Dvorakova K, Hill M, Vondra K, Bendlova B, Stanka L. Metabolic and endocrine effects of treatment with peroral or transdermal oestrogen in conjunction with peroral cyproterone acetate in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 215-223.
70. Nader S, Riad-Gabriel MG, Saad MF. The effect of desogestrel-containing oral contraceptives on glucose tolerance and leptin concentrations in hyperandrogenic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3074-3077.
71. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum Reprod* 2007; 22: 317-322.
72. 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: 919-927.
73. Ibanez L, de Zegher R. Flutamide-metformin plus an oral contraceptive (OC) for young women with polycystic ovary syndrome: switch from third-to fourth-generation OC reduces body adiposity. *Hum Reprod* 2004; 19: 1725-1727.
74. Ibanez L, de Zegher R. Ethinylestradiol-drospirenone, flutamidemetformin, or both for adolescents and women with hyperinsulinemic hyperandrogenism: opposite effects on adipocytokines and body adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1592-1597.
75. Ibanez L, de Zegher F. Flutamide-metformin plus ethinylestradiol-drospirenone for lipolysis and anti-atherogenesis in young women with ovarian hyperandrogenism: the key role of metformin at the start and after more than one year of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 39-43.