

Polikistik Over Sendromlu Olgularda İki Ayrı Oral Kontraseptif Tedavisinin Klinik ve Metabolik Etkileri

Özlem PATA¹, Umut DİLEK¹, Ekrem TOK¹, Murat ARSLAN¹, Filiz ÇİL¹, Handan ÇAMDEVİREN², Saffet DİLEK¹

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

²Department of Biostatistics, Mersin University Faculty of Medicine, Mersin, Turkey

Abstract

Clinical and Metabolic Effect of Two Forms of Combined Oral Contraceptives in Women With Polycystic Ovary Syndrome

Objective: The aim of the study was to evaluate the effects of cyproterone acetate and desogestrel, as a part of combined oral contraceptives, on hirsutism scores, patients' drug compliance and lipid metabolism of women with polycystic ovary syndrome.

Materials and Methods: Sixteen women complain of hirsutism and diagnosed as polycystic ovary syndrome were admitted study and randomized into two groups. Group I received 0.15 mg desogestrel + 0.02 mg ethinyl estradiol, Group II received 2 mg cyproterone acetate + 0.035 mg ethinylestradiol daily. Hirsutism, serum lipids were measured before and 6 months after treatments and patient's compliance were evaluated.

Results: Treatment with oral contraceptive pills was well tolerated and patients' compliance was similar for two drugs (compliance, 93%, 90%) respectively. No changes in weight, body mass index and waist /hip ratio was observed. While mean testosterone level and Ferriman Gallwey score was decreased in two groups. Serum LDL and HDL levels increased significantly during therapy. In addition, the difference was not statistically significant between two groups. Although serum triglyceride and total cholesterol level increased in two groups, the increase was higher for Group II.

Conclusions: Both combined oral contraceptive formulations are comparably effective in decreasing hirsutism and androgens. In addition, both of treatments had similar impacts on lipids. However treatment with the cyproterone acetate combined oral contraceptive is associated with a tendency toward increasing level of triglyceride and total cholesterol.

Keywords: polycystic ovary syndrome, oral contraceptive, hirsutism, desogestrel, cyproterone acetate, lipids

Özet

Amaç: Bu çalışmada, siproteron asetat ve desogestrel gibi iki ayrı progesteron içeren kombine oral kontraseptiflerin hasta uyumu, hirsutizm skoru ve lipid metabolizması üzerine etkilerinin araştırılması amaçlandı.

Materyal ve Metot: Kılanma yakınmasıyla kliniğe başvuran ve polikistik over sendrom tanısı alan 60 olgu çalışma kapsamına alındı ve olgular randomize edilerek iki gruba ayrıldı. Birinci gruba 0.15 mg desogestrel+0.02 mg etinil östradiol içeren, ikinci gruba 2 mg siproteron asetat+0.035 mg etinil östradiol içeren düşük doz kombine oral kontraseptif başlandı. Olguların tedavi öncesi ve 6 ay sonraki ilaç uyumu, hirsutizm skorları ve kan lipid düzeyleri değerlendirildi ve farklılıklar istatistiksel olarak analiz edildi.

Sonuçlar: Her iki ilaç hastalar tarafından iyi tolere edildi ve Grup I için hasta uyumu %93 iken, Grup II için %90 idi. Olguların altı aylık tedavi sonucunda kilo, bel/kalça oranı ve vücut kitle indekslerinde bir değişim olmadığı saptandı. Serum testosteron düzeyi ve Ferriman Gallwey hirsutizm skorunun 6 aylık tedavi sonrası her iki grupta benzer oranda düştüğü gözlemlendi. Her iki grupta da serum LDL ve HDL düzeyi tedavi sonrası benzer oranda yükseldi. Serum TG ve total kolesterol oranı her iki grupta da yükselirken yükselmenin Grup II olgularda Grup I olgulara göre daha fazla olduğu saptandı.

Tartışma: Her iki oral kontraseptif formülü hirsutizm skoru üzerine benzer etki yaparken, serum lipidleri üzerine de benzer etki gösterebilmektedir. Ama her iki grupta da TG ve total kolesterol yükselirken, yükselmenin siproteron asetat içeren grupta daha fazla olabileceği akıld tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: polikistik over sendrom, oral kontraseptif, hirsutizm, desogestrel, siproteron asetat, lipid profili

Giriş

Polikistik over sendromu (PCOS), reproduktif dönemde en sık gözlenen hastalık olup, genel toplumun %5-10'unu etkilemektedir (1,2). Hiperandrojenizm, kronik anovulasyon, insülin resistansı bu sendromun tipik özelliğidir ve olgular âdet düzensizliği, infertilite, hirsutizm gibi sorunlar ile karşımıza çıkabilirler. Uzun dönemde diabetes mellitus (DM), dislipidemi, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı (KKH) bu sendromun hayatı tehdit eden metabolik sonuçlarıdır (3,4,5).

Kombine oral kontraseptifler, PCOS'lu olgularda hiperandrojenizm ve buna bağlı klinik semptomların tedavisinde ve menstrüel anormalliklerin düzenlenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ama bu tedavinin uzun dönem etkileri tam bilinmemektedir (6). Yeni jenerasyon oral kontraseptiflerin sağlıklı kadınlarda lipidler üzerine minimum etkileri olduğu belirtilmektedir (3,7). Ama farklı kombinasyon içeren oral kontraseptiflerin özellikle zaten dislipidemiye yatkın zemin oluşturan PCOS'lu olgularda (3,4,8) klinik ve metabolik farklılıkları konusunda çelişkili sonuçlar vardır (9,10,11).

Antiandrojenik progesteron, siproteron asetat içeren kombine oral kontraseptifler özellikle PCOS'lu olgularda hirsutizm tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Desogestrel, 19 türevi progesteron olup, androjenik etkisi oldukça zayıftır. Desogestrel içeren kombine oral kontraseptiflerin, hirsutizm tedavisinde oldukça etkili olduğu ise bilinmektedir (3,12). Ama PCOS'lu olgularda bu iki farklı progesteron içeren kombine oral kontraseptif kullanımının getirdiği klinik ve metabolik etkiler üzerine çalışmalar çelişkilidir (9,10,11). Bu çalışma progesteron içeriği farklı iki oral kontraseptifin PCOS'lu olgularda hirsutizm ve lipid profili üzerine etkilerini araştırma amaçlı düzenlendi.

Materyal ve Metot

Kliniğimize hirsutizm yakınmasıyla başvuran, PCOS tanısı alan ve en az 6 ay zarfında herhangi bir tedavi almayan toplam 60 olgu çalışma kapsamına alındı. Polikistik over sendrom tanısı, oligo-amenore öyküsü ve klinik ve biyokimyasal olarak saptanan hiperandrojenizme dayalı olarak konuldu. Anovülasyon âdetin 21. günü istenen progesteron değerinin <5 ng/dl olması ile doğrulandı. İlgili olabilecek hastalıklar, serum 17 OH progesteron, prolaktin (PRL), tiroid stimüle edici hormon (TSH), dihidroepiandrosteron sülfat (DHEAS) düzeyi bakılarak dışlandı. Olguların pelvik, sistemik muayenesi yapıldı ve tüm olguların ayrıntılı öyküsü alındı. Olguların yaşı, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı bilgi formlarına alındı. Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile hesaplandı.

Tüm hormon incelemeleri spontan siklusun veya progesteron ile sağlanan siklusun 3.-7. günlerinde alınan kan örneğinde yapıldı. Olguların hepsinden açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri (SGOT, SGPT), üre, keratin, 75 gram glukoz tarama testi, LDL, HDL, TG, total kolesterol istendi. Öyküsünde, yapılan incelemeler sonucunda, tedavi başlangıcında herhangi bir endokrin veya metabolik bozukluğu olan ol-

gular veya karaciğer, böbrek, kardiyovasküler sistemle ilgili problemi olan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Olguların yaşı, Ferriman Gallwey skoru, hormonal durumları, (FSH, LH, E2, total testosteron, 17 OH progesteron, DHEAS düzeyleri) biyokimyasal değerleri (AKŞ, SGOT, SGPT, üre, kreatin), kan lipid düzeyleri bilgi formlarına alındı ve olgular basit randomizasyon tablosu kullanılarak iki gruba ayrıldı. Birinci gruba (Grup I), 0.15 mg desogestrel+0.02 mg etinil östradiol içeren (Myralon®), diğer gruba (Grup II), 2 mg siproteron asetat+0.035 mg etinilöstradiol içeren (Diane 35®) kombine oral kontraseptif başlandı ve altı ay sonra olgular tekrar hastaneye çağrılarak, tedaviye devam edip etmedikleri, etmedilerse nedeni, yakınmaları, ilaçla ilgili yakınmaları sorgulandı ve başlangıçta yapılan tüm hormonal, biyokimyasal incelemeler tekrar edilerek iki kombine oral kontraseptifin farklı olup olmadığı istatistiksel olarak analiz edildi.

İstatistiksel hesaplamalar için SPSS (ver. 9.05) istatistiksel paket programı kullanıldı. Yaş bakımından iki grubun karşılaştırılmasında student t-test, tüm hormonal, biyokimyasal ve klinik değişimler (VKİ, vücut ağırlığı, FG skoru) için iki faktörlü tekrarlanan ölçümlü varyans analizi tekniği kullanıldı. İlaç kullanımına bağlı yakınmaların görülme sıklığı bakımından iki grubun karşılaştırılmasında oranlar arası farka ait t-testi kullanıldı. Hesaplamalarda, I. tip hata yapma olasılığı 0.05 olarak kabul edildi.

Sonuçlar

Çalışmaya katılan Grup I olguların yaş ortalaması 22.2±7.1 iken Grup II olgularda yaş ortalaması 24.06±6.05 idi (p>0.05). Tedavi sırasında hastalarda gözlenen klinik semptomlar Tablo 1'de gösterildi. Her iki grup arasında hasta yakınmaları konusunda istatistiksel olarak fark olmadığı saptandı (p>0.05). Altı ay sonunda hasta uyumunun Grup I için %93, Grup II için %90 olduğu saptandı. Her iki grupta tedavi sonrası olguların kilo, VKİ ve bel/kalça oranının değişmediği gözlemlendi (p>0.05). Tedavi sonrası hem Grup I hem de Grup II olgularda FG skorunun ve serum total testosteron düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azaldığı saptanırken (p>0.001), bu azalma bakımından iki grup arasında istatistiksel anlamda fark olmadığı gözlemlendi (Tablo 2).

| | Grup I | Grup II | P değeri |
|-------------------|----------|----------|----------|
| | n=28 (%) | n=27 (%) | |
| Bulantı | 4 (14) | 3 (11) | NS |
| Halsizlik | 1 (3) | 2 (7) | NS |
| Kilo alımı | 2 (7) | 3 (11) | NS |
| Meme hassasiyeti | 4 (14.2) | 5 (18) | NS |
| Genel isteksizlik | 2 (7) | 2 (7) | NS |
| Libido kaybı | 3 (10.7) | 4 (14.8) | NS |
| Ara kanama | 5 (17.8) | 3 (11.1) | NS |

NS: istatistiksel olarak anlamlı değil.

Tablo 2. Grupların klinik, biyokimyasal ve metabolik özellikleri

| | Grup I n=28 | | Grup II n=27 | |
|------------------------------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası |
| Vücut ağırlığı (kg) | 61.2±2.02 | 62.6±1.97 | 59.1±2.3 | 61.1±2.3 |
| Vücut kitle indeksi (kg/m ²) | 23.8±2.3 | 24.2±2.3 | 23.0±0.8 | 23.7±0.8 |
| Bel/kalça | 0.77±0.1 | 0.75±0.1 | 0.74±0.1 | 0.72±0.1 |
| Ferriman Gallwey Skoru (*,Δ) | 11.8±0.5 | 9.6±0.4 | 12.1±0.6 | 9.1±0.4 |
| FSH (IU/ml) (*,Δ,¶) | 5.5±0.3 | 4.2±0.2 | 5.8±0.3 | 3.8±0.2 |
| LH (IU/ml) (*,Δ,¶) | 6.9±0.9 | 3.8±0.2 | 6.1±1.0 | 3.5±0.3 |
| E2 (pg/ml) (*,Δ,¶) | 67.8±9.2 | 32.6±2.5 | 46.07±11.4 | 31.3±3.1 |
| Total testosteron (ng/dl) (*,Δ) | 99.3±54.1 | 56±36.2 | 93.2±48.3 | 58.3±38.1 |
| DHEAS | 2396±422 | 2335±322 | 1699±341 | 1664±320 |
| AKŞ | 85.4±1.6 | 85.5±1.4 | 87.1±1.6 | 87.5±1.5 |
| SGOT | 22.03±1.2 | 18.07±0.8 | 22.7±1.3 | 19.1±0.7 |
| SGPT | 19.7±1.6 | 18.4±0.8 | 18.2±1.7 | 19.1±0.9 |
| HDL (mg/dl) (*,Δ) | 52.5±2.3 | 60.2±2.4 | 52.4±2.5 | 61.8±2.6 |
| LDL(mg/dl) (*,Δ) | 92.7±7.4 | 107.3±25.8 | 91.5±8.6 | 109.5±30 |
| VLDL (mg/dl) | 18.5±1.9 | 24±3.5 | 17.9±2.1 | 19.4±3.7 |
| Trigliserid (mg/dl) (*,Δ,¶) | 88.1±8.4 | 94.7±8 | 85.5±9.5 | 103±9.0 |
| Kolesterol (mg/dl) (*,Δ,¶) | 155.9±6.8 | 173.9±5.9 | 166.6±7.7 | 198.9±6.6 |

(*): Grup I tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerlerin karşılaştırılması (p<0.05) ; (Δ): Grup II tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerlerin karşılaştırılması (p<0.05); (¶): Grup I ve II'de tedaviye bağlı oluşan farkların karşılaştırılması (p<0.05).

Olguların FSH ve LH değerlerinin her iki grupta tedavi sonrası düştüğü ancak bu düşme oranının Grup II'de Grup I'den daha fazla olduğu gözlemlendi (her iki ölçüm için de p=0.001). Buna karşılık E2 değerlerinin her iki grupta tedavi sonrası düştüğü ancak Grup I'de Grup II'ye göre daha fazla düştüğü gözlemlendi (p=0.001). Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası DHEAS açısından fark bulunmazken, her iki grupta da DHEAS'nin tedaviden etkilenmediği saptandı (p>0.05).

Olgularda AKŞ, SGOT, SGPT, VLDL değerleri açısından hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında her iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı saptandı (p>0.05). Olguların istatistiksel analizi HDL ve LDL açısından benzerdi. Hem tedavi öncesinde hem de tedavi sonrasında iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, her iki grupta da tedavi sonrası bir artış olduğu saptandı (HDL için p=0.001, LDL için p=0.039). TG ve total kolesterol değerleri bakımından tedavi öncesi ve sonrası arasındaki farkın gruplara bağlı olarak değişim gösterdiği ve gruplar arasındaki farkın da tedavi öncesi ve tedavi sonrasında farklı olduğu gözlemlendi (TG için p=0.040 ve CHL için p=0.035). Bu sonuca göre ortalamalar incelendiğinde her iki grupta da tedavi sonrası bir artış olduğu ancak Grup II'deki artışın daha fazla olduğu saptandı.

Tartışma

Bu çalışmada her iki oral kontraseptif kombinasyonunun hastalar tarafından iyi tolere edildiği ve bir grupta iki, diğer

grupta üç olgunun özellikle her gün ilaç alma zorluğu nedeniyle ilacı bıraktığı ortaya konuldu. Olguların menstrüel paternlerinde düzelme, FG skorlarında ise istatistiksel olarak anlamlı ve her iki grupta eşit oranda düşme saptanırken, VKİ'lerinde istatistiksel olarak bir değişim olmadığı saptandı. Oral kontraseptiflerde hasta uyumunu halsizlik, meme dolgunluğu, kilo alımı gibi faktörler etkilerken, düşük doz oral kontraseptiflerde bu tür etkilerin daha az olduğu üzerinde durulmaktadır (3). Bu çalışmada da her iki kombinasyonda hastalarda gözlenen yakınmaların ve hasta uyumunun her iki grup için benzer olduğu görüldü.

Bu çalışmada farklı bu iki kombine oral kontraseptif preparatının, gerek serum total testosteron düzeyi üzerine etkisi, gerekse de klinik olarak FG hirsutizm skorunda yaptığı değişim açısından birbirinden istatistiksel olarak farklı olmadığını gözledik. Kombine oral kontraseptiflerin hem östrojenik hem de progestojenik komponent özellikleri ile hirsutizm tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir. Kombinasyonda bulunan etinil östradiol, sHGB düzeyini artırarak serbest androjen düzeylerini düşürmektedir (3,4,13). Daha önceki çalışmalarda üçüncü jenerasyon oral kontraseptifler içerisinde yer alan desogestelin, 19 nortestosteron türevi progesteron olup hafif androjenik etkisinin olduğu ama bu etkinin türevlerine göre oldukça zayıf olduğu gösterilmiştir (3,12). Teorik olarak desogestrel içeren kombine oral kontraseptiflerin diğer düşük doz kombine oral kontraseptiflere göre hirsutizm teda-

visinde daha etkin olması beklenirken bunun klinik yansımalarının pek farklı olmadığı gözlenmiştir. Diğer taraftan kombinasyonun oral kontraseptifler içerisindeki progesteron komponentinin LH üzerine etkisi ile androjen sentezi azalttığı bilinmektedir. Siproteron asetat antiandrojenik progesteron olup, bu etkinin yanında androjen reseptörleri üzerine kompetitif inhibisyon yaparak antiandrojenik etkisini artırmaktadır (13). Ama bu iki farklı oral kontraseptif preparatının klinik olarak FG skoru açısından birbirinden üstün olmadığı gözlemlendi. Bu ise daha önce bu iki kombinasyonu karşılaştıran çalışma sonuçları ile uyumluydu (11,12,14).

Polikistik over sendromlu olgularda anormal lipoprotein profilinin olduğu ve plazma TG konsantrasyonunun yüksek, LDL kolesterol düzeyinin sınırdan yüksek, HDL düzeyinin ise normal popülasyona oranla düşük olduğu belirtilmiştir (8,16). Oral kontraseptiflerin ise normal popülasyonda kullanıldığında serum lipid profilinde istenmeyen etkilerinin olduğu, serum TG düzeyinde yükselme, HDL düzeyinde düşme meydana getirdiği belirtilmiştir (17). Ama oral kontraseptiflerin özellikle hiperandrojenik ortamı bulunan PCOS'lu olgularda kullanıldığında etkilerinin farklı olabileceği üzerinde de durulmuş hatta etinil östradiol-desogestrel içeren kombinasyonun lipid profili üzerine olumlu etkileri bir çalışmada ortaya konulmuştur. Escobar-Morreale ve arkadaşları bu kombinasyonda TG düzeyinde değişim olmaksızın ile HDL ve LDL düzeyinde artış gösterecek şekilde HDL/LDL düzeyindeki artış nedeni ile bu tablonun olumluluğu üzerinde durmuşlardır (18). Biz bu çalışmada HDL, LDL düzeyinin her iki kombinasyonda da arttığını gözledik. HDL ve LDL oranı açısından anlamlı bir değişim olmadığını saptadık. Aynı zamanda her iki tedavi kombinasyonunda total kolesterol ve TG miktarının arttığını ama artış oranının siproteron içeren grupta biraz daha fazla olduğunu gözledik. Bu sonuç ise Mastorakos ve arkadaşlarının sonucu ile uyumluydu (15). Literatürde de siproteron asetat içeren kombinasyonda TG yükselmesinin olduğu üzerinde durulmaktadır (19).

Sonuç olarak, ister antiandrojenik siproteron asetat, isterse de hafif androjenik desogestrel içeren oral kontraseptifler olsun PCOS'lu olgularda menstrüel paternin değişimi, hirsutizmin kontrol altına alınması konusunda birbirine benzer ve olumlu etkiler meydana getirmektedir. Hasta uyumu yönünden ise iki ilaç arasında fark yoktur. Lipid profili üzerine etkileri benzer olsa da siproteron asetat içeren olgularda TG ve kolesterol artışının biraz daha fazla gözlenebileceği akıldan tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31(1):87-120.
2. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the Southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(9):3078-82.
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG (ed). Anovulation and polycystic ovary. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Illustration and page design by Lisa Million. Lippincott Williams and Wilkins. Baltimore, Maryland USA 1999; pp487.
4. Nestler JE. Long term impact of androgen excess. *Androgen excess disorders in women*. Edited by R Azziz, J.E. Nestler, and D.Dewailly. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997;pp 667-705.
5. Talbott EO, Zborowski JV, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Guzick DS. Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28(1):111-33.
6. Legro LS, Kunselman 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;84:165-69.
7. Crook D, Godsland I. Safety evaluation of modern oral contraceptives. Effects on lipoprotein and carbohydrate metabolism. *Contraception*. 1998;57(3):189-201.
8. Pirwany IR, Fleming R, Greer IA, Packard CJ, Sattar N. Lipids and lipoprotein subfractions in women with PCOS: relationship to metabolic and endocrine parameters. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4):447-53.
9. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M, Holm G, Janson PO. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 1998;13(10):2706-11.
10. Cibula D, Hill M, Fanta M, Sindelka G, Zivny J. Does obesity diminish the positive effect of oral contraceptive treatment on hyperandrogenism in women with polycystic ovarian syndrome? *Hum Reprod*. 2001;16(5):940-4.
11. Creasas G, Koliopoulos C, Mastorakos G. Combined oral contraceptive treatment of adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Lipid profile* *Ann N Y Acad Sci*. 2000;900:245-52.
12. Dewis P, Petros P, Newman M, Anderson DC. The treatment of hirsutism with a combination of desogestrel and ethinyl oestradiol. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;22(1):29-36.
13. Speroff L, Glass RH, Kase NG (Ed). Hirsutism. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Illustration and page design by Lisa Million. Lippincott Williams and Wilkins. Baltimore Maryland USA 1999;pp523.
14. Porcile A, Gallardo E. Long-term treatment of hirsutism: desogestrel compared with cyproterone acetate in oral contraceptives. *Fertil Steril*. 1991;55(5):877-81.
15. Mastorakos G, Koliopoulos C, Creasas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined oral contraceptives. *Fertil Steril*. 2002;77(5):919-27.
16. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;41(4):463-71.
17. Azziz R. Use of combination oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenism and hirsutism. In Snyder PJ, Utiger RD. eds. *Endocrinology and diabetes*. Wellesey, MA: Up to date, 1999.
18. Escobar-Morreale HF, Lasuncion MA, Sancho J. Treatment of hirsutism with ethinyl estradiol-desogestrel contraceptive pills has beneficial effects on the lipid profile and improves insulin sensitivity. *Fertil Steril*. 2000;74(4):816-9.
19. 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(1):56-60.