

Влияние фолатсодержащих комбинированных оральных контрацептивов на уровень гомоцистеина у женщин с синдромом поликистозных яичников

Е.Н. Андреева, Е.Н. Григорян, Е.В. Шереметьева

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (дир. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), г. Москва

Проблемы репродукции, 2, 2014

Актуальность. Фолатсодержащие КОК являются новым способом обеспечения оптимальных уровней фолатов у женщин с СПЯ, планирующих беременность, с целью профилактики ДНТ плода и осложнений течения беременности. Цель – изучение влияния препарата Ярина Плюс (ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат) на уровень ГЦ у женщин с СПЯ.

Материалы и методы. Обследованы 75 женщин в возрасте от 21 года до 35 лет (средний возраст 26,7±1,8 года) с СПЯ. Диагноз СПЯ устанавливался на основании критериев консенсуса ESHRE/ASRM (2003). Лечебную группу (1-я) составили 25 пациенток, получавших в качестве терапии ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат. В исследовании участвовали также две контрольные группы, включавшие по 25 пациенток: получавших КОК, не содержащих фолатов (Ярина) – 2-я группа, и не получавших лечения (3-я группа).

Результаты. Средний уровень ГЦ в 1-й, 2-й и 3-й группах исходно составил 13,1±4,2, 12,9±5,4 и 10,2±3,9 мкмоль/л соответственно. Через 6 мес терапии концентрация ГЦ в 1-й группе составила 8,7±2,5 мкмоль/л ($p<0,01$), в то время как во 2-й и 3-й контрольных группах она достоверно не изменилась ($p>0,05$).

Выводы. Фолатсодержащие КОК являются новым способом обеспечения оптимальных уровней фолатов у женщин с СПЯ, планирующих беременность, с целью профилактики ДНТ плода и осложнений течения беременности.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, гомоцистеин, фолаты.

У женщин с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) чаще встречаются компоненты метаболического синдрома, такие как ожирение, нарушения углеводного обмена, дислипидемия, артериальная гипертензия, которые в свою очередь являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, среди них чаще встречаются и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, такие как эндотелиальная дисфункция, нарушения фибринолиза, агрегации тромбоцитов, кальцификация коронарных сосудов и увеличение интимы-медия сонных артерий [5].

Гомоцистеин (ГЦ) – серосодержащая аминокислота, обмен которой неразрывно связан с обменом незаменимой аминокислоты метионина и цистеина. ГЦ является цитотоксичной аминокислотой, а его избыток служит фактором риска для развития атеросклеротических изменений и тромбоэмболических осложнений, оказывая неблагоприятное влияние на механизмы, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, обмена липидов и коагуляционного каскада. В метаанализе Homocysteine Studies Collaboration показано, что гипергомоцистеинемия (ГГЦ) ассоциирована с развитием ишемической болезни сердца и инсультов [9]. В метаанализе K. Toullis и соавт. [22] обнаружено, что у пациенток с СПЯ уровень ГЦ достоверно выше в сравнении с женщинами, не

страдающими этим заболеванием. Низкое содержание ГЦ в клетках обеспечивается путем реметилирования до метионина, а также путем транссульфирования до цистеина. Реметилирование ГЦ до метионина осуществляется двумя путями: фолатзависимым и бетаинзависимым. В фолатзависимом пути в качестве донора метильной группы, необходимой для превращения ГЦ в метионин, используется 5-метилтетрагидрофолат – активная форма фолиевой кислоты (ФК). Катализирует данную реакцию фермент метионинсинтаза, а в качестве кофермента при этом выступает витамин В₁₂. Наиболее частым ферментным дефектом, приводящим к умеренной ГГЦ, является мутация гена, кодирующего метилентетрагидрофолатредуктазу (*MTHFR*), которая катализирует переход ФК в ее активную форму [21]. Метаанализ P. Vagos [1] не выявил более высокой частоты полиморфизма C677T гена *MTHFR* у женщин с СПЯ.

ГГЦ является ранним маркером дефицита фолатов, а дополнительный прием фолатсодержащих продуктов или медикаментозных препаратов приводит к снижению уровня ГЦ. В метаанализе рандомизированных исследований Homocysteine Lowering Trialists Collaboration показано, что действия ФК на концентрацию ГЦ в крови является дозозависимым: чем выше доза ФК, тем более выраженное снижение уровня ГЦ наблюдается при ее приеме [8]. В проспективном исследовании, включившем 70 женщин с СПЯ и ГГЦ, показано, что дополнительный прием ФК в течение 3 мес приводит к достоверно значимому снижению уровня ГЦ [10].

В начале 90-х годов прошлого века было высказано предположение, что высокий уровень ГЦ является фактором, ассоциированным с развитием акушерских осложнений, таких как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, преэклампсия, преждевременные роды, задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР), а также с привычным невынашиванием беременности [21]. В то же время имеются данные о том, что у женщин с СПЯ отмечается более частое развитие таких осложнений беременности, как невынашивание, гестационный сахарный диабет, ЗВУР, гипертензия, индуцированная беременность, и преэклампсия [7]. С целью профилактики осложнений беременности адекватное обеспечение фолатами данной категории женщин необходимо с этапа прегравидарной подготовки и на всем протяжении беременности. Это способствует коррекции (профилактике) ГГЦ, а также снижению риска развития дефектов нервной трубки (ДНТ).

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) снижают овариальную продукцию андрогенов за счет подавления продукции лютеинизирующего гормона. Кроме того, эти препараты увеличивают продукцию глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), печенью за счет входящего в их состав этинилэстрадиола (ЭЭ), снижают продукцию андрогенов надпочечниками, препятствуют связыванию андрогенов с их рецепторами. Большинство прогестинов, вхо-

дящих в состав КОК, являются дериватами тестостерона (Т) и обладают некоторой андрогенной активностью. Ряд прогестинов, в том числе ципротерона ацетат, диеногест и дроспиренон (ДРСП), не являются производными Т и действуют как антагонисты андрогеновых рецепторов. ДРСП – уникальный прогестаген, являющийся аналогом 17 α -спиронолактона и обладающий помимо антиандрогенной также прогестагенной и антиминералокортикоидной активностью [17]. Комбинация ЭЭ/ ДРСП снижает продукцию тестостерона и его предшественников в яичнике, подавляя активность ферментов, участвующих в стероидогенезе [11].

Антиминералокортикоидный эффект препятствует задержке натрия и воды в организме, уменьшая побочные эффекты, связанные с задержкой жидкости, такие как нагрубание молочных желез и увеличение массы тела. КОК при СПЯ позволяют достичь оптимального контроля менструального цикла, предотвратить развитие гиперплазии эндометрия и уменьшить проявления андрогензависимых дерматитов [17]. R. Steegers-Theunissen и соавт. [18, 20] наблюдали ГЦ у время приема низкодозированных КОК, в то время как другие авторы не обнаружили этого феномена. P. Durand и соавт. [4] наблюдали снижение уровня фолатов эритроцитов и умеренную ГЦ у крыс при введении им КОК.

Ярина – низкодозированный монофазный КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП, в режиме 21 активная таблетка. В исследовании F. Mancini и соавт. [16] у женщин с СПЯ прием КОК, содержащих ДРСП, в течение 6 мес приводил к увеличению уровня ГЦ вне зависимости от наличия избыточной массы тела. Ярина Плюс («Bayer Health Care Pharmaceuticals», Германия) – низкодозированный монофазный КОК, в состав которого помимо ЭЭ 30 мкг и ДРСП 3 мг входит 451 мкг кальция левомефолата, идентичного естественному L-5-метилтетрагидрофолату, основной фолатной форме содержащейся в пище (21 таблетка). Кроме того, Ярина Плюс содержит 7 неактивных витаминных таблеток, содержащих только кальция левомефолат. В рандомизированном двойном слепом исследовании прием КОК, содержащего ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат, приводил к достоверному повышению уровня фолатов как в эритроцитах, так и в плазме в сравнении с КОК, содержащим ЭЭ/ДРСП, через 6 мес приема [2].

Цель настоящего исследования: изучение влияния препарата Ярина Плюс (ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат) на уровень ГЦ у женщин с СПЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 75 женщин в возрасте от 21 года до 35 лет (средний возраст 26,7 \pm 1,8 года) с СПЯ. Диагноз СПЯ устанавливался на основании критериев консенсуса ESHRE/ASRM (2003) [19]. Лечебную группу (1-я) составили 25 пациенток, получавших в качестве терапии ЭЭ/ДРСП/кальция левомефолат. В исследовании участвовали также две контрольные группы по 25 пациенток в каждой, получавших КОК, не содержащий фолатов (Ярина) – 2-я группа и не получавших лечения (3-я группа).

Критерии исключения: аллергические реакции на компоненты препаратов, беременность, лактация, прием гормональных препаратов, а также препаратов, содержащих ФК, в течение трех предшествующих месяцев, противопоказания к приему КОК, а также состояния, относящиеся к категориям 3 и 4, согласно критериям приемлемости использования КОК ВОЗ [23].

Всем пациенткам проводилось комплексное обследование, включавшее оценку антропометрических данных (индекс массы тела – ИМТ), выраженности гирсутизма по шкале Ферримана–Голлвея (Ф–Г), алопеции – по шкале Людвиг, гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, а также исследование концентрации

гормонов и ГЦ в сыворотке крови. Лабораторно-инструментальные исследования выполнялись в лабораториях ФБГУ ЭНЦ. Уровень ЛГ, ФСГ, эстрадиола, ТТГ, пролактин, 17-гидроксипрогестерона (17-ОН), дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГА-С), Т и ГСПГ определяли в сыворотке крови методом хемилюминесцентного иммуноанализа на аппарате Immulite 2000 с использованием диагностических наборов Siemens Medical Solutions Diagnostics. Забор крови для гормонального анализа проводился в 8 ч утра на 3–7-й день менструального цикла. Индекс свободных андрогенов (ИСА) рассчитывали по формуле: ИСА=Т/ГСПГ \times 100. Уровень ГЦ в плазме крови определяли методом ферментативно-усиленной хемилюминесценции на анализаторе Immulite 2000 (DPC, США) с использованием наборов Homocysteine Immulite 2000. Обследование проводили исходно и через 6 мес терапии.

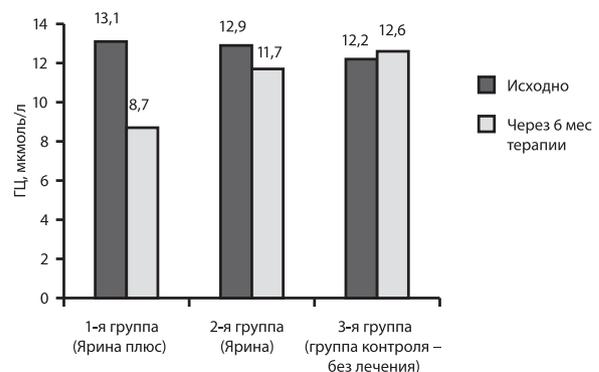
Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 6,0 («StatSoft Inc.», США). Количественные показатели представлялись в виде среднего значения и стандартного отклонения. Изменения количественных показателей в связанных группах в разные сроки лечения оценивались при помощи парного критерия Вилкоксона (для двух временных точек). Сравнение количественных показателей между несвязанными группами осуществлялось при помощи критерия Краскела–Уоллиса. «Нулевая гипотеза» об отсутствии достоверности различий между сравниваемыми выборками отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группах пациенток, получавших КОК, отмечалось уменьшение выраженности гирсутизма. Так, в 1-й группе число баллов по шкале Ф–Г исходно составило 16,20 \pm 5,63, а через 6 мес терапии – 13,52 \pm 4,97 ($p < 0,01$). Во 2-й группе данный показатель до начала терапии был равен 17,15 \pm 5,98, а через 6 мес – 14,31 \pm 4,79 ($p < 0,01$). В 3-й группе число баллов по шкале Ф–Г в ходе исследования достоверно не изменялось.

Что касается антропометрических показателей, то ни ИМТ, ни отношение объема талии к объему бедра (ОТ/ОБ) статистически значимо не изменялись через 6 мес наблюдения в сравнении с исходными значениями ни в одной из групп (таблица). Через 6 мес терапии в группах пациенток, получавших КОК, отмечалось статистически значимое снижение уровня Т, ДГА-С, 17-ОН, а также значений ИСА и увеличение концентрации ГСПГ в сравнении с исходными величинами. В 3-й группе статистически значимых изменений в гормональном профиле не отмечалось (см. таблицу).

Средний уровень ГЦ в 1, 2 и 3-й группах исходно составил 13,1 \pm 4,2, 12,9 \pm 5,4 и 10,2 \pm 3,9 мкмоль/л соответственно. Через 6 мес терапии концентрация ГЦ в 1-й группе составила 8,7 \pm 2,5 мкмоль/л ($p < 0,01$), в то время как в контрольных 2-й и 3-й группах она достоверно не изменялась ($p > 0,05$) (рисунок).



Динамика концентрации ГЦ в крови

Антропометрические параметры и гормональный статус исходно и через 6 мес терапии

Группа	Параметр	Исходно	Через 6 мес терапии
1-я	ИМТ	25,15±1,91	24,90±1,34
2-я		24,47±1,78	23,80±1,03
3-я		24,68±1,95	24,57±1,6
1-я	ОТ/ОБ	0,77±0,1	0,78±0,1
2-я		0,74±0,1	0,73±0,1
3-я		0,76±0,1	0,77±0,1
1-я	Т, нмоль/л	3,98±0,06	2,23±0,06
2-я		3,94±0,08	2,37±0,06
3-я		3,87±0,08	3,93±0,06
1-я	ГСПГ, нмоль/л	43,48±16,53	212,21±96,50**
2-я		35,39±14,79	171,80±72,10**
3-я		40,88±14,91	47,85±17,44
1-я	ИСА	6,45±4,09	2,26±0,98**
2-я		6,29±4,02	2,21±0,96**
3-я		6,54±4,13	6,89±4,37
1-я	ДГА-С, мкмоль/л	9,24±5,02	5,60±2,55**
2-я		8,69±4,92	4,71±2,18**
3-я		8,90±4,96	9,31±5,16
1-я	17-ОН, нмоль/л	3,51±2,09	2,72±2,29*
2-я		3,32±2,03	2,12±0,91*
3-я		3,64±2,10	3,75±2,16

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ в сравнении с исходными данными.

ОБСУЖДЕНИЕ

КОК являются препаратами выбора в терапии СПЯ у женщин, не планирующих беременность в ближайшее время. Эффективность ДРСП-содержащих препаратов у пациенток с СПЯ была показана в ряде исследований. Так, в исследовании М. Guido и соавт. [6] терапия КОК, содержащим 30 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП, в течение 6 мес приводила к достоверному снижению баллов по шкале Ф–Г, а также уровня Т, ДГА-С, 17-ОН и значений ИСА, что согласуется с данными настоящего исследования. В рандомизированном проспективном сравнительном исследовании КОК [12], содержащих 20 мкг ЭЭ и дезогестрел или ДРСП в качестве прогестинового компонента, было показано, что последний приводит к достоверному снижению выраженности гирсутизма и уровня Т у женщин с СПЯ через 6 мес приема. В рандомизированном сравнительном исследовании КОК [14], содержащих 30 мкг ЭЭ, прием препаратов, включавших в качестве прогестинового компонента хлормадинона ацетат и ДРСП, приводил к более выраженному снижению уровня андрогенов в сравнении с препаратами, в состав которых входили гестоден и дезогестрел. Обращает на себя внимание значительное увеличение уровня ГСПГ на фоне терапии КОК в настоящем исследовании. Это связано с тем, что ДРСП в отличие от производных 19-нортестостерона не противодействует стимулирующему влиянию ЭЭ на синтез ГСПС в печени. Также можно отметить и статистически значимое снижение уровня ДГА-С на фоне терапии КОК в настоящем исследовании. Этот факт объясняют данные V. DeLeo и соавт. [15], в соответствии с которыми КОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 3 мг

ДРСП, оказывает влияние на стероидогенез в надпочечниках, уменьшая активность 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы, что в свою очередь приводит к снижению синтеза андрогенов в ответ на стимуляцию аденокортикотропным гормоном у женщин с СПЯ.

В настоящем исследовании уровень ГЦ достоверно не изменялся на фоне приема КОК, не содержащего фолатов, что соответствует данным F. Mancini и соавт. [16], согласно которым прием ДРСП-содержащих КОК в течение 6 мес не приводил к увеличению уровня ГЦ у женщин с СПЯ. Терапия фолатсодержащими КОК приводила к его достоверному снижению. Это явление объясняют данные T. Kazerooni и соавт. [10], которые отметили снижение уровня ГЦ у женщин с СПЯ и ГЦ на фоне приема ФК.

В настоящее время можно считать доказанным то, что прием ФК женщинами в периконцепционном периоде позволяет снизить частоту ДНТ у плода, а также является безопасным как для матери, так и для ее будущего потомства. Более того, рекомендации приема ФК за 2–3 мес до зачатия являются общепринятыми [13]. У женщин с СПЯ, страдающих бесплодием, применение КОК целесообразно перед проведением стимуляции овуляции. В метаанализе J. Beck [3, 18] было показано, что стимуляция овуляции сразу после отмены КОК (продолжительность лечения не менее 6 мес) повышает ее эффективность. Положительное влияние КОК связано как с потенцированием действия кломифена, так и с развитием «ребаунд-эффекта» при отмене КОК. В нескольких исследованиях [18] показано, что у женщин, принимающих КОК, чаще отмечается дефицит фолатов, что диктует необходимость дополнительного обеспечения ФК во время терапии этими препаратами, предшествующей стимуляции овуляции, с целью профилактики ДНТ у плода. При этом дефицит фолатов чаще выявляется у женщин с избыточной массой тела и ожирением и обусловлен, скорее всего, не влиянием самого КОК, а наличием имеющейся прогрессирующей инсулинорезистентности при отсутствии снижения массы тела [3, 18]. Таким образом, фолатсодержащие КОК являются новым способом обеспечения оптимального уровня фолатов у женщин с СПЯ, планирующих беременность, с целью профилактики ДНТ плода и осложнений течения беременности.

Вплив фолатумісних комбінованих оральних контрацептивів на рівень гомоцистеїну у жінок із синдромом полікістозних яєчників
О.М. Андрєєва, Е.Н. Григорян, К.В. Шереметьєва

Актуальність. Фолатумісні КОК є новим способом забезпечення оптимальних рівнів фолатів у жінок із СПЯ, які планують вагітність, з метою профілактики ДНТ плода і ускладнень перебігу вагітності. Мета – вивчення впливу препарату Ярина Плюс (ЕЕ/ДРСП/кальцію левомефолат) на рівень ГЦ у жінок з СПЯ. Матеріали і методи. Обстежені 75 жінок у віці від 21 року до 35 років (середній вік 26,7±1,8 року) із СПЯ. Діагноз СПЯ встановлювався на підставі критеріїв консенсусу ESHRE/ASRM (2003). Лікувальну групу (1-у) склали 25 пацієнок, які отримували в якості терапії ЕЕ/ДРСП/кальцію левомефолат. У дослідженні брали участь також дві контрольні групи, що включали по 25 пацієнок: отримували КОК, що не містять фолатів (Ярина), – 2-а група, і не отримували лікування (3-тя група). Результати. Середній рівень ГЦ у 1-й, 2-й і 3-й групах початково склали 13,1±4,2, 12,9±5,4 і 10,2±3,9 мкмоль/л відповідно. Через 6 міс терапії концентрація ГЦ у 1-й групі склала 8,7±2,5 мкмоль/л ($p < 0,01$), у той час як у 2-й і 3-й контрольних групах вона достовірно не змінювалася ($p > 0,05$). Висновки. Фолатумісні КОК є новим способом забезпечення оптимальних рівнів фолатів у жінок із СПЯ, які планують вагітність, з метою профілактики ДНТ плода і ускладнень перебігу вагітності. **Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, гомоцистеїн, фолати.

The influence of folate-containing combined oral contraceptives on homocysteine level in women with polycystic ovary syndrome
E.N. Andreeva, O.R. Grigoryan, E.V. Sheremetyeva

Objective. To investigate the influence of Yarina Plus (ethinylestradiol/drospirenone/ calcium levofemolate) on homocysteine level in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

Methods. Single-center, open labeled prospective parallel-group randomized controlled trial. 75 females (aged 26.7±1.8 years old) with PCOS diagnosed on the base of ESHRE/ASRM consensus (2003) were divided into 3 groups (n=25 each). Group 1 received

EE/Drospirenone/calcium levomefolate, group 2 used non-folate combined oral contraception without folates (Yarina) and group 3 received no treatment.

Results. Basal homocysteine levels in groups 1, 2 and 3 were 13.1±4.2 jmol/l, 12.9±5.0 jmol/l, 10.2±3.9 jmol/l, respectively. After 6 months of the therapy the homocysteine concentration decreased significantly in group 1 (8.7±2.5 jmol/l, (p<0,01); in groups 2 and 3 there was no significant changes (p>0,05).

Conclusion. Folate-containing combined oral contraception is effective way of providing optimal folate level in patients with PCOS before planning pregnancy.

Key words: *polycystic ovary syndrome, homocysteine, drospirenone, folates.*

Сведения об авторах

Андреевна Елена Николаевна – д.м.н., проф., зав. отд. эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений ФГБУ ЭНЦ

Григорян Ольга Рафаэльевна – д.м.н., г.л.н.с. отд. эндокринной гинекологии с группой скрининга и профилактики репродуктивных нарушений

Шереметьева Екатерина Викторовна – к.м.н., врач ФГБУ ЭНЦ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Bagos P.G. MTHFR C677T polymorphisms in PCOS: a metaanalysis. *Mol Human Reprod* 2009; 15: 1: 19–26.
- Bart S.Sr., Marr J., Diefenbach K., Trummer D., Sampson-Landers C. Folate status and homocysteine levels during a 24-week oral administration of a folate-containing oral contraceptive: a randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group, US-based multicenter study. *Contraception* 2012; 85: 1: 42–50.
- Beck J.L., Boothroyd C., Proctor M. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD002249.
- Durand P., Prost M, Blache D. Folic Acid Deficiency Enhances Oral Contraceptive-Induced Platelet Hyperactivity. *Arterioscler Thrombos Vasc Biol* 1997; 17: 1939–1946.
- ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 5: 483–497.
- 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 Metabol* 2004; 89: 6: 2817–2823.
- Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2006; 20: 2: 281–292.
- Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Dose-dependent effects of folic acid on blood concentrations of homocysteine: a meta-analysis of the randomized trials. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 806–812.
- Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a metaanalysis. *JAMA* 2002; 288: 16: 2015–2022.
- Kazerooni T., Asadi N., Dehbashi S., Zolghadri J. Effect of folic acid in women with and without insulin resistance who have hyperhomocysteinemic polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 101: 2: 156–160.
- Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29–8.
- Kriplani A., Periyasamy A.J., Agarwal N., Kulshrestha V., Kumar A., Ammini A.C. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82: 2: 139–146.
- Lassi Z.S., Bhutta Z.A. Clinical utility of folate-containing oral contraceptives. *Int J Womens Health* 2012; 4: 185–190.
- De Leo V., Morgante G., Piomboni P., Musacchio M.C., Petraglia F., Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 88: 1: 113–117.
- De Leo V., Di Sabatino A., Musacchio M.C., Morgante G., Sclaro V., Cianci A., Petraglia F. Effect of oral contraceptives on markers of hyperandrogenism and SHBG in women with polycystic ovary syndrome. *Contraception* 2010; 82: 3: 276–280.
- Mancini F., Cianciosi A., Persico N., Facchinetti F., Busacchi P., Battaglia C. Drospirenone and cardiovascular risk in lean and obese polycystic ovary syndrome patients: a pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 2: 169.
- Mathur R., Levin O., Azziz R. Use of ethinylestradiol/drospirenone combination in patients with the polycystic ovary syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 2: 487–492.
- Obwegeser R., Hohlagschwandtner M., Sinzinger H. Homocysteine-a pathophysiological cornerstone in obstetrical and gynaecological disorders? *Hum Reprod Update* 1999; 5: 1: 64–72.
- 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 (PCOS). *Hum Reprod* 2004; 19: 41–47.
- Steegers-Theunissen R.P., Boers G.H., Steegers E.A., Trijbels F.J., Thomas C.M., Eskes T.K. Effects of sub-50 oral contraceptives on homocysteine metabolism: a preliminary study. *Contraception* 1992; 45: 2: 129–139.
- Tamura T., Picciano M.F. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 5: 993–1016.
- Toulis K.A., Goulis D.G., Mintzioris G., Kintiraki E., Eukarpidis E., Mouratoglou S.A., Pavlaki A., Stergianos S., Poulasouchidou M., Tzello T.G., Makedos A., Chourdakis M., Tzello B.C. Metaanalysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 6: 741–760.
- WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO 2009.