

## مقایسه همزمان مداخلات دارویی در زنان چاق مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان: یک مطالعه سیستماتیک و متاآنالیز شبکه‌ای

مینا مرسلی<sup>۱\*</sup>، امین دوستی ایرانی<sup>۲</sup>

۱- کارشناس ارشد، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۲- استادیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

\*نویسنده رابط: morsali.mina97@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۲/۱۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** تاکنون درمان‌های دارویی مختلفی برای درمان چاقی معرفی شده است. در این مطالعه به مقایسه داروهای موجود برای درمان چاقی زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان (PCOS) به صورت همزمان پرداخته شده است.

**روش کار:** این مطالعه به روش مرور سیستماتیک و متاآنالیز شبکه‌ای (NMA) انجام شد. پایگاه‌های اطلاعاتی عمده بین‌المللی از جمله PubMed، Web of Science، Scopus، Cochrane Library و Embase تا مارس ۲۰۲۲ جستجو شدند. در این مطالعه فقط کارآزمایی‌های تصادفی سازی و کنترل شده (RCT) که مداخلات دارویی زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان را با هم مقایسه می‌کردند، وارد مطالعه شدند. دو محقق مسئول غربالگری منابع بازبایی شده بودند. برای ارزیابی خطر سوگیری از ابزار کاکرین استفاده شد. فرض سازگاری توسط حلقه خاص و طراحی با رویکردهای تعامل درمان ارزیابی شد. تفاوت میانگین، بر اساس تجزیه و تحلیل از P-score برای خلاصه کردن اثرات درمان در NMA استفاده شد. برای گزارش نتایج از مدل اثرات تصادفی استفاده شد. نتایج با فاصله اطمینان ۹۵٪ (CI) گزارش شد. برای بررسی ناهمگنی مطالعات از آماره I<sup>2</sup> استفاده شد.

**نتایج:** از ۹۳۳۵ مرجع بازبایی شده، ۹ مطالعه RCT معیارهای واجد شرایط برای این مطالعه را داشتند. دو شبکه برای درمان چاقی در زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان وجود داشت. Liraglutide (1.2) با [P-score=۰/۸۶،MD=-۸/۰۲(-۲۰/۹۹،۴/۹۴)] و Orlistat (120) با [P-score=۰/۸۸،MD=-۳/۴۹ (-۵/۱۷،-۱/۸۱)] بهترین درمان در شبکه اول و بهترین درمان در شبکه دوم بود.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج این NMA به نظر می‌رسد Liraglutide (1.2) و Orlistat (120) به عنوان بهترین درمان چاقی در زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک باشد.

**واژگان کلیدی:** چاقی، متاآنالیز شبکه، مرور سیستماتیک، درمان‌های دارویی

### مقدمه

شیوع چاقی در دهه‌های اخیر به سرعت در سراسر جهان افزایش یافته است (۱). در سال ۲۰۱۹، حدود ۳۸/۲ میلیون کودک زیر پنج سال چاق یا دارای اضافه وزن بودند (۲). علاوه بر این، چاقی شکمی یک عامل خطر مستقل برای عوارض متابولیک و قلبی عروقی و مرگ‌ومیر است (۱). کاهش وزن و مدیریت چاقی فواید زیادی برای افراد مبتلا

و Cochrane Library، Scopus، of Science Embase استفاده شد. به همین دلیل مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده که مداخلات مربوط به چاقی را بررسی کرده باشند جستجو شدند. بر اساس PICOS یک استراتژی جستجو طراحی شد اجزای PICOS در این مطالعه به شرح زیر بود. در این رویکرد جستجو به دلیل اینکه هدف متاآنالیز شبکه‌ای مقایسه فقط دو درمان نیست، گروه Comparison وجود ندارد. رویکرد جستجوی موردنظر در این مطالعه در جدول ۱ آورده شده است. به منظور دستیابی به منابع بیشتر، کنفرانس‌ها و کنگره‌های علمی و همایش‌های مرتبط که احتمالاً چاپ نشده‌اند بررسی و جستجو شد. از طرفی به منظور دستیابی به مقالات منتشر نشده در صورت امکان با نویسندگان مسئول مکاتبه شد.

– نحوه استخراج و مدیریت داده‌ها: در مرحله اول همه مطالعات اولیه منطبق با معیارهای ورود و خروج این مطالعه وارد نرم‌افزار EndNote شدند. در مرحله بعد مطالعات تکراری با استفاده از نرم‌افزار EndNote و دید چشمی حذف شدند. سپس متن کامل تمام مطالعات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده بر اساس معیارهای ورود و خروج بررسی شدند. لازم به ذکر است که غربالگری این مطالعات توسط دو نویسنده در تمامی مراحل به طور مستقل انجام شد. داده‌های استخراج شده از مطالعات کارآزمایی‌های تصادفی استخراج شد و در یک چک لیست الکترونیکی که از قبل با استفاده از نرم‌افزار Stata 14 طراحی شده وارد شدند.

داده‌های مورد نیاز در این مطالعه شامل موارد زیر بود:  
۱- داده‌های مربوط به مشخصات مطالعات شامل: نام نویسنده مسئول مطالعه، سال انتشار و چاپ مطالعه، سال انجام مطالعه، کشوری که کارآزمایی بالینی تصادفی شده در آن انجام شده بود، مدت زمان پیگیری در مطالعات. در صورت امکان تاریخ شروع و اتمام کارآزمایی بالینی تصادفی شده، رویکرد تجزیه و تحلیل داده‌ها (Intention to treat یا Per protocol)، تعداد شرکت‌کنندگان که برای بازوهای کارآزمایی

به چاقی در همه زیر گروه‌های سنی و جنسی دارد که از آن جمله می‌توان به کاهش عوامل خطر، پیشگیری از بیماری‌های مزمن و بهبود کیفیت زندگی اشاره کرد (۱).

رویکردهای مختلفی برای مدیریت چاقی در بیماران وجود دارد، از جمله رژیم درمانی (۳)، رفتار درمانی (۴)، مداخلات جراحی و درمان‌های دارویی. انواع مختلفی از درمان‌های دارویی برای چاقی معرفی شد. به عنوان مثال، داروهای توصیه شده برای درمان دارویی چاقی در ایالات متحده شامل دی اتیل پروپیون، اورلیستات، لورکاسرین، رزین فنترمین، فنترمین (P) / توپیرامات (T)، نالتراکسون/بوپروپیون و لیراگلوتاید (۵) است. درمان‌های مذکور دارای عوارض جانبی و منع مصرف متفاوتی هستند (۵). بر اساس دانش ما، برخی از مرورهای سیستماتیک با هدف مقایسه درمان‌های دارویی موجود در زنان مبتلا به چاقی و PCOS انجام شد. با این حال، به نظر می‌رسد در زمینه مقایسه همزمان تمامی درمان‌های دارویی موجود از نظر کاهش وزن در بیماران چاق، شکافی در دانش وجود دارد. بنابراین، در این بررسی سیستماتیک و متاآنالیز شبکه (NMA)، هدف ما مقایسه درمان‌های دارویی موجود برای کاهش وزن در زنان چاق مبتلا به PCOS بطور هم زمان بود.

## روش کار

این مطالعه به طور مستقیم با نمونه‌های انسانی در ارتباط نیست و واحدهای این مطالعه کارآزمایی‌های بالینی منتشر شده هستند که به تمامی کارآزمایی‌های وارد شده استناد شده است. این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد اخلاق IR.UMSHA.REC.۱۳۹۸.۸۳۳ تصویب شده است و نوع پژوهش به صورت ساختاریافته و متاآنالیز شبکه‌ای انجام شد. در این مطالعه به منظور استخراج اطلاعات مربوط به مطالعه، پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر Web، PubMed

و بعد و انحراف معیار آن‌ها را در هر بازو گزارش کرده بودند، ما تفاوت میانگین را با استفاده از فرمول زیر محاسبه کردیم. در این فرمول همبستگی میانگین وزن قبل و بعد ۰/۵ در نظر گرفته شد (۷).

$$SD_{\text{change}} = \sqrt{SD_{\text{baseline}}^2 + SD_{\text{post}}^2 - (2 \times \text{corr} \times SD_{\text{baseline}} \times SD_{\text{post}})}$$

برای محاسبه انحراف معیار اندازه اثر از فرمول زیر استفاده شد (۷).

$$SD = \sqrt{N} \times \frac{\text{upper limit} - \text{lower limit}}{3 / 92}$$

نحوه بررسی سوگیری در مطالعات انتخاب شده: در این مطالعه برای ارزیابی کیفیت مطالعات از ابزار کارکین استفاده شد (۸). چهار مورد از این ابزارها از جمله توالی تخصیص تصادفی، پنهان‌سازی تخصیص، کور کردن ارزیابی نتیجه و داده‌های پیامد ناقص، برای ارزیابی خطر سوگیری انتخاب شدند. RCT‌های موجود در این مطالعه در صورت تحقق کلیه موارد ذکر شده، مطالعاتی که تمام معیارهای ذکر شده را داشته باشند در زمره مطالعات کم خطر (Low risk) و مطالعاتی که حداقل یکی از معیارهای ذکر شده را رعایت نکرده باشند جزو مطالعات پرخطر (High risk) و در صورت عدم تحقق یک مورد خطر سوگیری متوسط قرار خواهند گرفت.

بررسی فرض‌های consistency و similarity در شبکه مداخلات: برای ارزیابی تشابه، مطالعات کارآزمایی‌های بالینی تصادفی از نظر تعدیل‌کننده‌های اثر مورد بررسی بالینی و اپیدمیولوژیکی قرار گرفتند. برای بررسی ناهمگنی در مقایسه‌ی دو به دو، یک مقایسه‌ی جفتی و درون شبکه‌ای مداخلات انجام دادیم. همچنین برای بررسی ناهمگنی در این مطالعه از آزمون آماری  $I^2$  استفاده شد.

رتبه‌بندی درمان‌ها: برای رتبه‌بندی درمان‌ها در روش کلاسیک از نمره پی برای هر درمان استفاده شد و هر درمانی که نمره پی بالاتری داشت در رتبه نخست درمان‌های موجود در شبکه محسوب شد. هر دو نرم افزار Stata 14 و R نسخه (R ۳.۳.۰ (۲۰۱۶-۰۵-۰۳) با استفاده از پکیج

تصادفی‌سازی شده‌اند. ۲- داده‌های مربوط به مداخلات در مانی شامل: نوع مداخله‌های دارویی در بازوهای کارآزمایی بالینی، مدت زمان درمان، دوز داروی مصرفی در مطالعاتی که مداخلات دارویی استفاده شده بود. ۳- داده‌های مربوط به پیامدهای مورد بررسی (برای هر پیامد و هر کدام از بازوهای مطالعه): تعداد شرکت‌کنندگانی که از هر بازو مطالعه وارد آنالیز شده بودند، اختلاف میانگین کاهش وزن و شاخص توده بدنی در کارآزمایی‌های بالینی، خطای استاندارد و یا ۹۵٪ فاصله اطمینان اختلاف میانگین. ۴- داده‌های مربوط به تعدیل‌کننده‌های اثر (Effect modifiers) شامل: شاخص توده بدنی شرکت‌کنندگان در هنگام ورود به مطالعه، میانگین سن شرکت‌کنندگان در هر مطالعه، داشتن یا نداشتن بیماری زمینه‌ای تخمدان پلی کیستیک. در این مطالعه برای تجزیه و تحلیل مطالعات نیاز به اختلاف میانگین وزن قبل و بعد و انحراف معیار در هر بازو در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده بود. در تمامی این مطالعات میانگین وزن و انحراف معیار بر اساس کیلوگرم بیان شده و در مواردی که در مطالعات اولیه میانگین وزن و انحراف معیار و حتی فاصله اطمینان شان به پوند بیان شده بود به کیلوگرم تبدیل کردیم. در مواردی که به جای میانگین وزن، میانه وزن و به جای انحراف معیار چارک اول و چارک سوم گزارش شده بود میانگین وزن که ما با استفاده از فرمول زیر میانگین قبل و بعد را محاسبه و سپس اختلاف میانگین وزن را به دست آوردیم (۶).

$$\bar{X} = \frac{q_1 + m + q_3}{3}$$

و با استفاده از فرمول زیر انحراف معیار اندازه اثر را محاسبه کردیم (۶).

$$SD = \frac{q_3 - q_1}{1 / 35}$$

از طرفی برخی مطالعات تفاوت میانگین وزن قبل و بعد و انحراف معیار در هر بازو را گزارش نکرده بودند. اما وزن قبل

netmeta برای تجزیه و تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. نتایج با استفاده از مدل اثرات تصادفی در سطح اطمینان ۹۵٪ گزارش شد.

## نتایج

به طور کلی، در این بررسی از ۹۳۳۵ مرجع بازیابی شده، ۹ مطالعه RCT معیارهای واجد شرایط را برای مرور سیستماتیک جامع ما داشتند (نمودار تکمیلی ۱). ویژگی‌های RCT های گنجانده شده در جدول ۲ ارائه شده است. فرض شباهت از نظر ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک برای همه RCT های شامل برآورده شد. خوشبختانه میزان  $I^2$  در هر دو شبکه کمتر از ۵۰٪ بود و تست  $Tau^2$  در هیچ یک از این شبکه‌ها معنی دار نبود. نتایج ارزیابی خطر سوگیری در شکل تکمیلی ۱ نشان داده شده است.

در این مطالعه برای حل مشکل ناهمگونی، مداخلات دارویی ما فقط به طور جداگانه به بررسی چاقی سندرم پلی کیستیک تخمدان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. این گروه از مطالعات شامل ۲ شبکه می‌باشد که در ذیل آورده شده است:

الف) شبکه اول درمانی در زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک تخمدان: با توجه به نمودار ۱ مشاهده شد، درمان Liraglutide (1.2) در مقایسه با در مان (1000) Metformin وزن را کاهش می‌دهد و بالاترین رتبه درمانی را به خود اختصاص داد. درمان Liraglutide (1.2) با [P-score=۰/۸۶, MD= -۸/۰۲ (-۲۰/۹۹, ۴/۹۴)] درمان بهتر در شبکه اول مداخلات دارویی در زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک تخمدان محسوب می‌شود. جدول مقایسه‌ی همزمان و دو به دوی مداخلات در جدول ۳ آورده شده است.

ب) شبکه دوم درمانی در زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک تخمدان: با توجه به نمودار ۲ مشاهده شد، درمان

Orlistat (۱۲۰) در مقایسه با درمان Placebo وزن را به شکل معنی‌داری کاهش می‌دهد و بالاترین رتبه درمانی را به خود اختصاص داد. درمان Orlistat(120) با [P-score=۰/۸۸, MD= -۳/۴۹ (-۵/۱۷, -۱/۸۱)] در مان بهتر در شبکه دوم مداخلات دارویی در زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک تخمدان می‌باشد. جدول مقایسه همزمان و دو به دوی مداخلات در جدول ۴ آورده شده است.

## بحث

در این NMA مداخلات دارویی موجود برای در مان چاقی در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به طور همزمان مقایسه شد. گروه‌ها بر اساس تأثیر آنها بر کاهش وزن رتبه بندی شدند. در این مطالعه، داروی Liraglutide (1.2) به عنوان بهترین دارو در مقایسه با متفورمین (1000) شناسایی شد. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که درمان با اورلیستات برای کاهش وزن در بیماران چاق کاهش وزن خفیف (۵٪ وزن اولیه بدن) موثر است. همچنین مشخص شده است که اورلیستات دفعات تخمک گذاری و باروری را افزایش می‌دهد و منجر به بهبود تستوسترون و پروفایل لیپیدی در زنان مبتلا به PCOS می‌شود (۹-۱۳). Cho و همکاران اثر اورلیستات را بر مقاومت به انسولین در زنان مبتلا به PCOS گزارش کرد (۱۴). Jayagopal و همکاران، نیز همین نتایج را در زنان چاق غیر دیابتی انجام دادند و تعادل قابل توجهی را در پروفایل گلوکز همراه با کاهش مداوم وزن و کاهش وزن و کاهش لیپیدهای خون در طول مدت پیگیری گزارش کردند (۱۵). با توجه به مطالعات قندی و همکاران (۱۶)، Diaz و Folgueras (۱۷) و Smit و همکاران (۱۸)، به نظر می‌رسد که اورلیستات یک داروی معقول برای بیماران چاق مبتلا به PCOS و آنهایی که PCOS ندارند تشخیص داده شده است. از سوی دیگر، عوارض جانبی و نیاز به محدودیت طولانی مدت درمان استفاده از آن را نیز باید در نظر گرفت.

شبکه‌ها بود و در نتیجه به دلیل قدرت کم و عدم اعتبار آزمون های آماری برای ارزیابی سوگیری انتشار، ما نتوانستیم این سوگیری را در این NMA ارزیابی کنیم (۲۸). محدودیت دیگر عدم دسترسی به متن کامل برخی از RCTها بود که ممکن است خطر سوگیری در نتایج را افزایش دهد.

ما گمان می‌کنیم این مطالعه یک مرور جامع است که مداخلات دارویی موجود برای کاهش وزن را ارزیابی می‌کند. ما RCT های موجود در مورد مداخلات دارویی مربوط به زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان در زنان را در یک مرور جمع آوری کردیم، بنابراین فکر می‌کنیم این مطالعه ممکن است برای تصمیم‌گیری ارزشمند باشد.

### نتیجه‌گیری

از میان ۹ مطالعه RCT که معیارهای واجد شرایط را برای مرور سیستماتیک جامع ما را داشتند و وارد این مطالعه متآنالیز شبکه‌ای شدند به نظر می‌رسد، (1.2) *Liraglutide* و (120) *Orlistat* به عنوان درمان مناسبی برای کاهش وزن در زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان باشند.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه بخشی از پایان‌نامه [۹۸۱۰۱۷۷۹۵۵] کارشناسی ارشد اپیدمیولوژی بود. بدینوسیله از مرکز تحقیقات علوم بهداشتی و معاونت پژوهشی و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان برای حمایت از این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود. این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد اخلاق IR.UMSHA.REC.۱۳۹۸.۸۳۳ تصویب شده است.

در مطالعات پیشین نشان داده شده است که *Liraglutide* منجر به کاهش وزن حدود ۳ کیلوگرم در مقابل متفورمین شد (۱۹). اما اینکه به صورت تک درمانی مورد استفاده قرار گیرد یا به همراه داروهای دیگر مورد بحث است. در مطالعه ای که ما انجام دادیم (1.2) *Liraglutide* به صورت تک درمانی و به تنهایی منجر به کاهش وزن ۲/۷ کیلوگرمی شد که البته این تفاوت از نظر آماری معنادار بود.

از جمله عوارض جانبی *Liraglutide* می‌توان به تهوع، اسهال، سردرد و بی‌خوابی اشاره کرد. حالت تهوع *Liraglutide* تا ۳ روز پس از شروع دوز ۰/۶ میلی‌گرم تزریقی زیرجلدی یک بار در روز و در صورت وجود پس از افزایش دوز، به مدت ۲ تا ۳ روز تا ۱/۲ میلی‌گرم در روز پس از ۱ هفته ایجاد می‌شود (۱۹). بنابراین در زمان استفاده از این دارو باید عوارض جانبی را نیز در نظر گرفت.

در این NMA ما محدودیت‌هایی داریم. اولاً، برخی از درمان‌ها در RCTهای موجود به هیچ شبکه‌ای متصل نبودند، بنابراین این RCTها در NMA گنجانده نشدند. ابتدا RCTهای گنجانده شده در این بررسی سیستماتیک دو شبکه مجزا را تشکیل دادند. اگرچه در هر شبکه همه درمان‌ها را به طور همزمان مقایسه کردیم، اما نتوانستیم همه درمان‌ها را در یک شبکه به طور همزمان مقایسه کنیم. ثانیاً تعداد RCTها در برخی از شبکه‌ها کم بود، این موضوع بر قدرت شبکه‌ها برای تخمین اندازه‌های اثرات غیرمستقیم تأثیر گذاشت و ما با فواصل اطمینان گسترده در برخی از اندازه‌های اثرات غیرمستقیم در معرض دید قرار گرفتیم (۲۷)، بنابراین سوگیری داده‌های پراکنده ممکن است بر نتایج ما تأثیر بگذارد. محدودیت دیگر تعداد کم RCT

جدول ۱- استراتژی جستجوی طراحی شده مورد استفاده در مداخلات دارویی برای درمان افراد مبتلا به چاقی مبتلا به سندرم پلی کیستیک

تخمندان

- 
- #1 Obesity [MeSh term]
  - #2 Obes\* [tw]
  - #3 (#1 OR #2)
  - #4 Obesity management [MeSh term]
  - #5 Anti-Obesity Agents [MeSh term]
  - #6 Anti-Obesity Agents [Pharmacological Action] [MeSh term]
  - #7 Diethylpropion [MeSH Term]
  - #8 Exenatide [MeSH Term]
  - #9 Islet Amyloid Polypeptide [MeSH Term]
  - #10 Orlistat [MeSH Term]
  - #11 Phenmetrazine [MeSH Term]
  - #12 Phentermine [MeSH Term]
  - #13 Phenylpropanolamine [MeSH Term]
  - #14 Rimonabant [MeSH Term]
  - #15 Lorcaserin [tw]
  - #16 Inositol [MeSh term]
  - #17 choline [MeSh term]
  - #18 Glutathione [MeSh term]
  - #19 Taurine [MeSh term]
  - #20 Liraglutide [MeSh term]
  - #21 Carnitine [MeSh term]
  - #22 Methionine [MeSh term]
  - #23 Niacin [MeSh term]
  - #24 Sibutramine [tw]
  - #25 Acupuncture [MeSh term]
  - #26 Weight Reduction Programs [MeSh term]
  - #27(#4 OR #5 OR ..... OR #26)
  - #28 Weight loss [MeSh term]
  - #29 Randomized Controlled Trial [Publication Type]
  - #30 Randomized Controlled Trials as Topic
  - #31 Controlled Clinical Trial [Publication Type]
  - #32 (#29 OR #30 OR #31)
  - #33 (#3 AND #27 AND #28 AND #32)
-

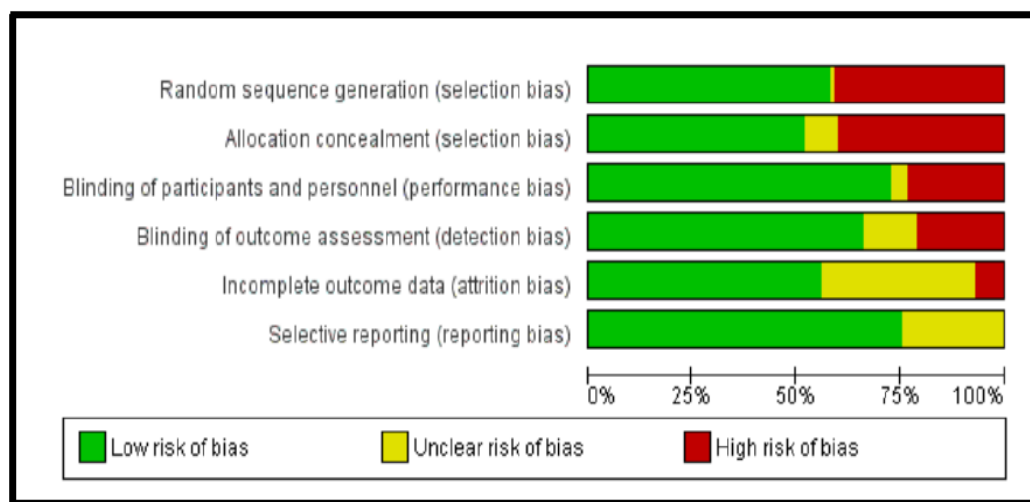
شاخص توده بدنی (BMI)	میانگین سنی	تعداد نمونه	درمان‌ها	کورسازی	دوره مطالعه	کیفیت	کشور	نام نویسنده سال انتشار
۳۹/۲: ۱: بازوی	۳۴/۶: ۱: بازوی	۱۵: ۱: بازوی	T1: liraglutide 3 mg QD alone for 12 weeks	خیر	۳	۳	اسلونی	Jensterle (۲۰) (۲۰۱۷)
۳۷/۵: ۲: بازوی	۳۱/۶: ۲: بازوی	۱۵: ۲: بازوی	T2: Metformin 1000 mg BID+ liraglutide 1.2 mg QD for ۱۲ weeks					
۳۹/۴: ۱: بازوی	۳۰/۷: ۱: بازوی	۱۳: ۱: بازوی	T1: Metformin 1000 mg BID for ۱۲ weeks	خیر	۳	۳	اسلونی	Jensterle (۲۱) (۲۰۱۵)
۳۶/۷: ۲: بازوی	۳۰/۷: ۲: بازوی	۱۴: ۲: بازوی	T2: Liraglutide 1.2 mg QD s.c. for ۱۲ weeks					
۳۹/۹: ۳: بازوی	۳۰/۷: ۳: بازوی	۱۴: ۳: بازوی	T3: Roflumilast 500 mg QD					
۴۰/۸: ۱: بازوی	۲۹/۵: ۱: بازوی	۱۷: ۱: بازوی	T1: Liraglutide 1.2 mg QD subcutaneously	خیر	۳	۳	اسلونی	Jensterle (۱۹) (۲۰۱۵)
۳۸/۲: ۲: بازوی	۲۵/۳: ۲: بازوی	۱۵: ۲: بازوی	T2: Metformin 1000 mg BID					
۳۶/۶: ۱: بازوی	۳۱/۳: ۱: بازوی	۱۴: ۱: بازوی	T1: Metformin 1000 mg BID for ۱۲ weeks	خیر	۳	۳	اسلونی	Jensterle Sever (۲۲) (۲۰۱۴)
۳۹/۳: ۲: بازوی	۳۱/۵: ۲: بازوی	۱۱: ۲: بازوی	T2: Liraglutide 1.2 mg QD s.c for ۱۲ weeks					
۳۷/۶: ۳: بازوی	۳۱/۱: ۳: بازوی	۱۱: ۳: بازوی	T3: Liraglutide 1.2 mg QD s.c +Metformin 1000 mg BID for ۱۲ weeks					
۳۲/۵: ۱: بازوی	۳۰/۳: ۱: بازوی	۲۱: ۱: بازوی	T1: Sibutramine 15 mg once daily + brief lifestyle modification	بله	۶	۳	سوئد	Lindholm (۲۳) (۲۰۰۸)
۳۵/۶: ۲: بازوی	۲۹/۵: ۲: بازوی	۲۰: ۲: بازوی	T2: Placebo + brief lifestyle modification					
۲۸/۲۹: ۱: بازوی	۲۷/۶۹: ۱: بازوی	۸۸: ۱: بازوی	T1: Metformin 1000 mg BID	خیر	۳	۳	چین	Liu (۲۴) (۲۰۱۷)
۲۹/۱۶: ۲: بازوی	۲۷/۹۳: ۲: بازوی	۸۸: ۲: بازوی	T2: Exenatide 10 mg BID + Metformin 1000 mg BID					
۲۹/۰۱: ۱: بازوی	۲۶/۸: ۱: بازوی	۵۰: ۱: بازوی	T1: Orlistat 120 mg three times per day	بله	۳	۳	ایران	Moini (۲۵) (۲۰۱۵)
۲۸/۶: ۲: بازوی	۲۷/۴۲: ۲: بازوی	۵۰: ۲: بازوی	T2: Placebo					
۲۸/۹: ۱: بازوی	۲۵/۵: ۱: بازوی	۳۰: ۱: بازوی	T1: Placebo	بله	۳	۳	ایران	Samimi (۲۶) (۲۰۱۶)
۲۹/۱: ۲: بازوی	۲۴/۸: ۲: بازوی	۳۰: ۲: بازوی	T2: Oral Carnitine supplements 250 mg ۱۲ weeks					
۲۹/۱۸: ۱: بازوی	۲۷/۷: ۱: بازوی	۴۱: ۱: بازوی	T1: Exenatide group 10 mg BID sc for ۱۲ weeks	خیر	۳	۳	چین	Zheng (۲۷) (۲۰۱۷)
۲۹: ۲: بازوی	۲۸/۱۶: ۲: بازوی	۴۰: ۲: بازوی	T2: Metformin 1000 mg BID po for ۱۲ weeks					

جدول ۳- مقایسه همزمان و دو به دوی مداخلات دارویی در زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک تخمدان در شبکه اول

Exenatide(10)						-۰/۱۹ (-۵/۵۴ , ۵/۱۶)
۱/۸۹ (-۳/۹۲ , ۷/۷۰)	Exenatide(10)+Metformin(1000)					-۲/۰۸ (-۴/۳۲ , ۰/۱۶)
۲/۵۸ (-۳/۱۴ , ۸/۳۰)	۰/۶۹ (-۲/۳۲ , ۳/۷۱)	Liraglutide(1.2)				-۲/۷۷ (-۴/۷۸ , -۰/۷۶)
۲/۵۸ (-۳/۱۴ , ۸/۳۰)	۰/۶۹ (-۲/۳۲ , ۳/۷۱)	۵/۲۵ (-۷/۸۲ , ۱۸/۳۳)	Liraglutide(3)			۲/۷۰ (-۱۲/۳۳ , ۱۷/۷۳)
۷/۸۳ (-۶/۱۹ , ۲۱/۸۶)	۵/۹۴ (-۷/۲۱ , ۱۹/۱۰)	۵/۲۵ (-۷/۸۲ , ۱۸/۳۳)	۵/۲۵ (-۷/۸۲ , ۱۸/۳۳)	Liraglutide(3)		-۲/۷۰ (-۴/۹۶ , -۰/۴۴)
-۰/۱۹ (-۵/۵۴ , ۵/۱۶)	-۲/۰۸ (-۴/۳۲ , ۰/۱۶)	-۲/۷۷ (-۴/۷۸ , -۰/۷۶)	-۸/۰۲ (-۲۰/۹۹ , ۴/۹۴)	Metformin(1000)		۵/۳۰ (-۷/۵۲ , ۱۸/۱۲)
۵/۱۳ (-۸/۷۱ , ۱۸/۹۷)	۳/۲۴ (-۹/۷۲ , ۱۶/۲۰)	۲/۵۵ (-۱۰/۳۲ , ۱۵/۴۳)	-۲/۷۰ (-۴/۹۶ , -۰/۴۴)	۵/۳۲ (-۷/۴۴ , ۱۸/۰۹)	Metformin(1000)+Liraglutide(1.2)	۱/۹۰ (۰/۴۶ , ۳/۳۴)
۱/۶۸ (-۳/۸۶ , ۷/۳۳)	-۰/۲۱ (-۲/۸۸ , ۲/۴۶)	-۰/۹۰ (-۲/۹۷ , ۱/۱۷)	-۶/۱۵ (-۱۹/۱۸ , ۶/۸۸)	۱/۸۷ (۰/۴۳ , ۳/۳۱)	-۳/۴۵ (-۱۶/۲۹ , ۹/۳۸)	Roflumilast (500)

جدول ۴- مقایسه همزمان و دو به دوی مداخلات دارویی در زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک تخمدان در شبکه دوم

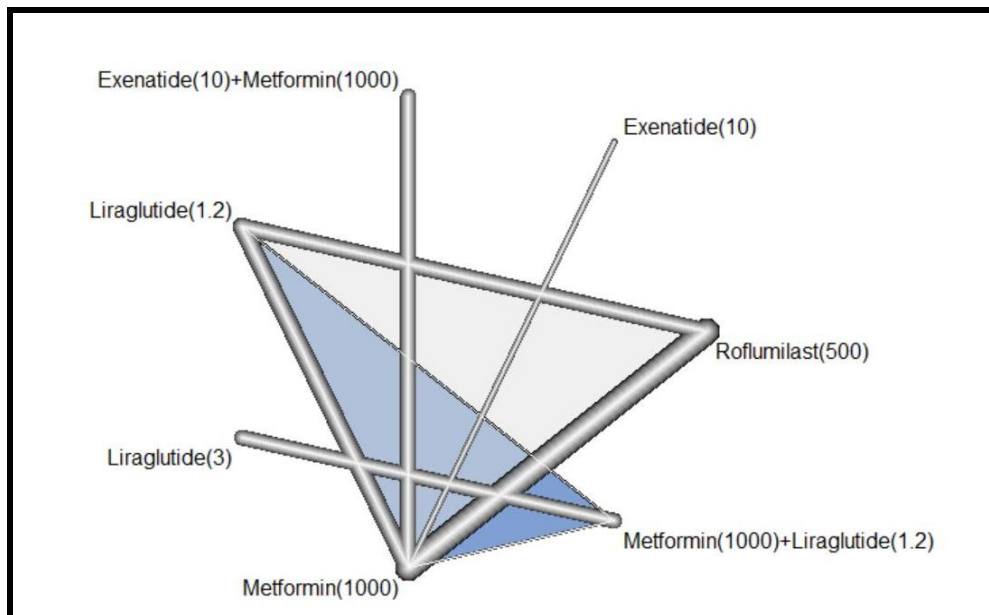
Carnitine(250)			-۲/۸۰ (-۳/۶۴ , -۱/۹۶)
۰/۶۹ (-۱/۱۸ , ۲/۵۶)	Orlistat(120)		-۳/۴۹ (-۵/۱۷ , -۱/۸۱)
-۲/۸۰ (-۳/۶۴ , -۱/۹۶)		Placebo	



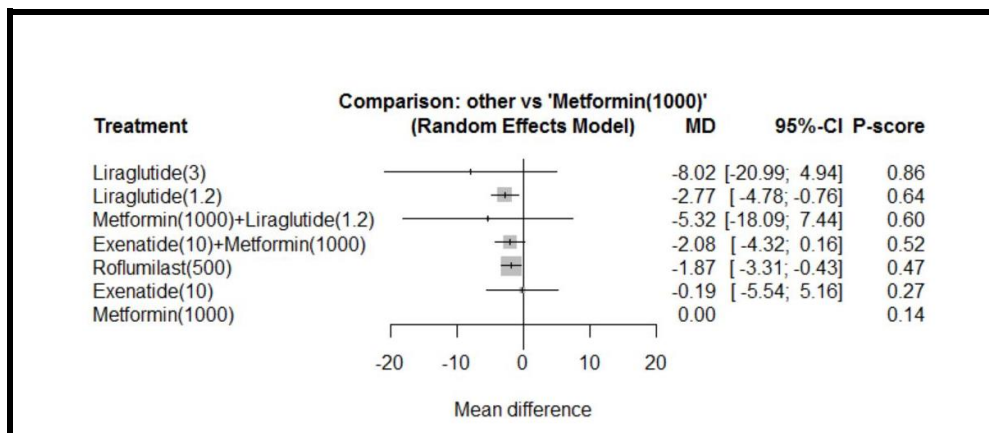
شکل ۱- خلاصه نتایج ارزیابی خطر سوگیری در مطالعه مقایسه همزمان مداخلات دارویی در زنان چاق مبتلا به سندرم پلی کیستیک

تخمدان

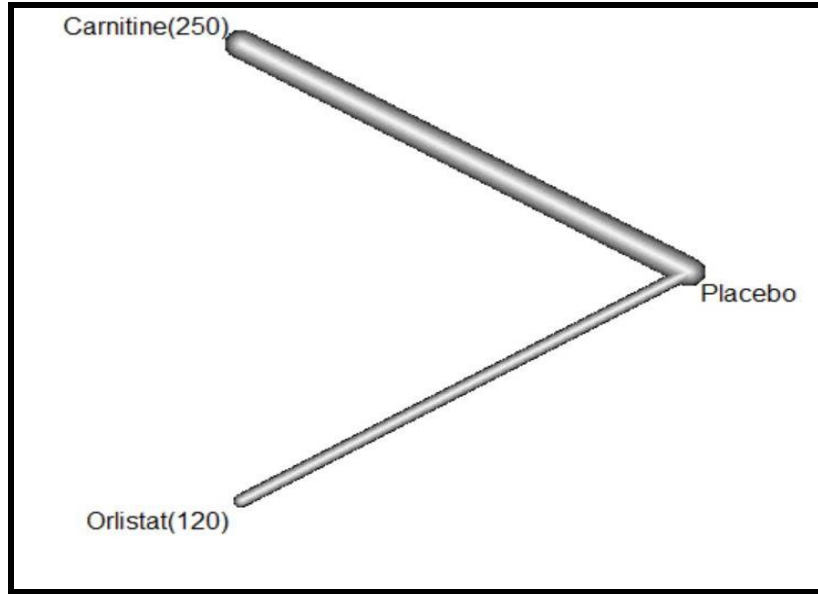




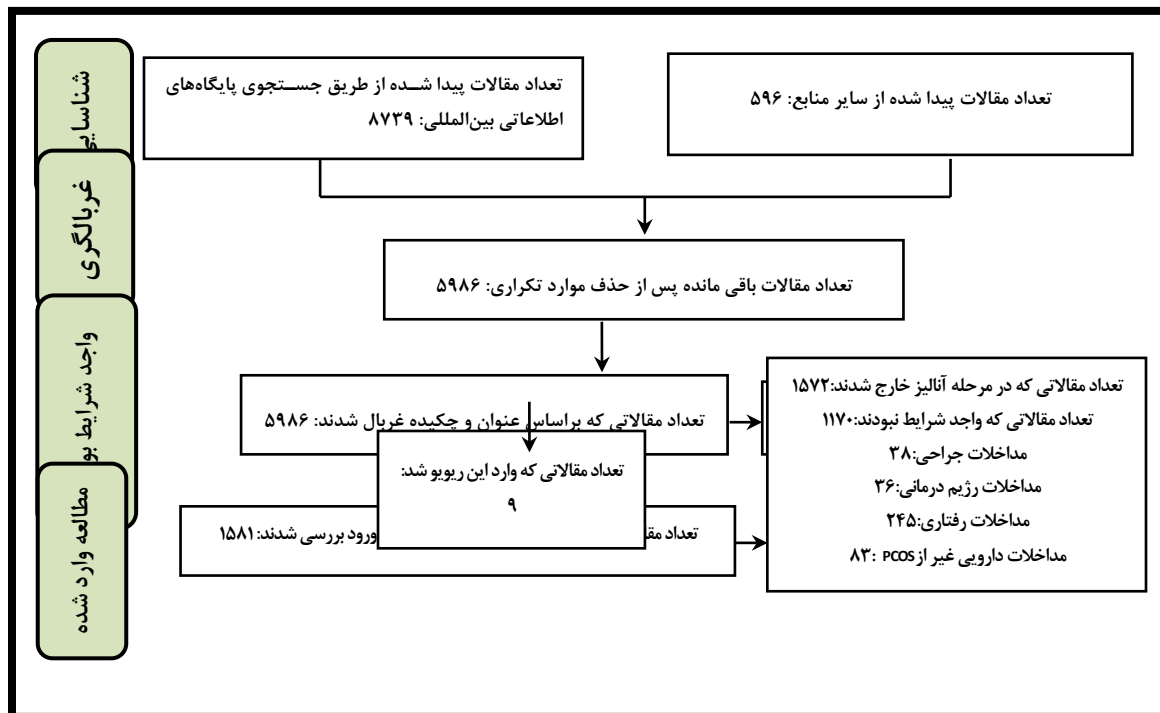
شکل ۲- مداخلات دارویی در شبکه اول زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک



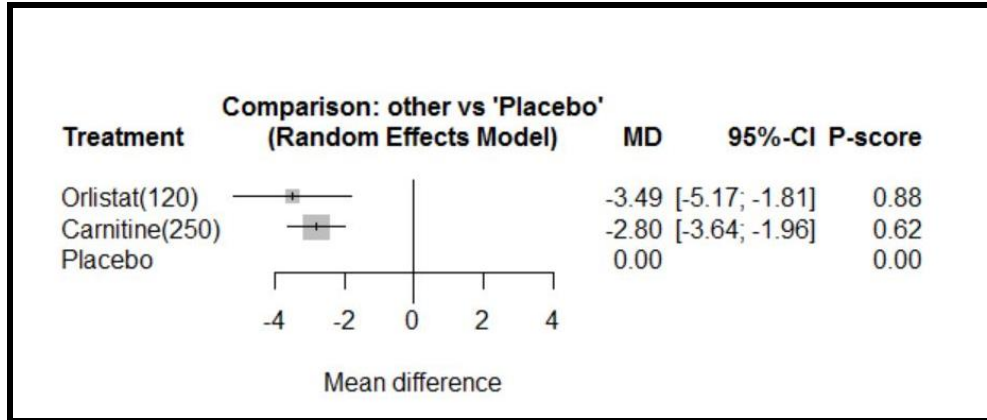
نمودار ۱- انباشت در شبکه اول مداخلات دارویی در زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک تخمدان



شکل ۳- مداخلات دارویی در شبکه دوم زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک



نمودار ۲- فلوجارت انتخاب کارآزمایی‌های بالینی تصادفی شده مداخلات دارویی چاقی زنان مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان



نمودار ۳- نمودار انباشت در شبکه دوم مداخلات دارویی در زنان مبتلا به چاقی و سندرم پلی کیستیک تخمدان

## References

- Blüher MJNRE. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. 2019;15(5):288-98.
- Organization WH. World Health Organization Obesity and Overweight. 2021.
- Morsali M, Poorolajal J, Shahbazi F, Vahidinia A, Doosti-Irani AJJoRiHS. Diet therapeutics interventions for obesity: A systematic review and network meta-analysis. 2021;21(3):e00521.
- Moeini B, Rezapur-Shahkolai F, Bashirian S, Doosti-Irani A, Afshari M, Geravandi AJSR. Effect of interventions based on regular physical activity on weight management in adolescents: a systematic review and a meta-analysis. 2021;10(1):1-13.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AEJTJoCE, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. 2002;87(3):978-82.
- Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC medical research methodology. 2014;14(1):1-13.
- Higgins J, Churchill R, Chandler J, Cumpston M. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.2. 0 (updated February 2017), Cochrane, 2017. Available from Cochrane Community. 2017.
- Higgins JP, Green S. Cochrane Collaboration: Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Cochrane book series. 2008.
- Beatriz Motta AJCpd. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. 2012;18(17):2482-91.
- Legro RS. Editor Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. Seminars in reproductive medicine; 2012: Thieme Medical Publishers.
- Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif AJTjoce, metabolism. 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. 1999;84(1):165-9.
- Pasquali R, Gambineri A, Pagotto UJBAlJoO, Gynaecology. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. 2006;113(10):1148-59.

13. Schröder AK, Tauchert S, Ortmann O, Diedrich K, Weiss JMJAom. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome. 2004;36(6):426-39.
14. Cho L, Kilpatrick E, Keevil B, Coady A, Atkin SJCe. Effect of metformin, orlistat and pioglitazone treatment on mean insulin resistance and its biological variability in polycystic ovary syndrome. 2009;70(2):233-7.
15. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. 2002;25(10):1709-14.
16. Ghandi S, Aflatoonian A, Tabibnejad N, Moghaddam MHSJJoar, genetics. The effects of metformin or orlistat on obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized open-label study. 2011;28:591-6.
17. Díaz EG, Folgueras TMJNh. Systematic review of the clinical efficacy of sibutramine and orlistat in weight loss, quality of life and its adverse effects in obese adolescents. 2011;26(3):451-7.
18. Smith SR, Stenlof KS, Greenway FL, McHutchison J, Schwartz SM, Dev VB, et al. Orlistat 60 mg reduces visceral adipose tissue: a 24-week randomized, placebo-controlled, multicenter trial. 2011;19(9):1796-803.
19. Jensterle M, Kravos NA, Pfeifer M, Kocjan T, Janez A. A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens, Greece)*. 2015;14(1):81-90.
20. Jensterle M, Kravos NA, Goričar K, Janez AJBed. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. 2017;17:1-6.
21. Jensterle M, Salamun V, Kocjan T, Vrtacnik Bokal E, Janez A. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study. *Journal of ovarian research*. 2015;8:32.
22. Jensterle Sever M, Kocjan T, Pfeifer M, Kravos NA, Janez A. Short-term combined treatment with liraglutide and metformin leads to significant weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome and previous poor response to metformin. *European journal of endocrinology*. 2014;170(3):451-9.
23. Lindholm Å, Bixo M, Björn I, Wölner-Hanssen P, Eliasson M, Larsson A, et al. Effect of sibutramine on weight reduction in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertility and sterility*. 2008;89(5):1221-^
24. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, Lin R, Xie YJ, Chen H, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clinical endocrinology*. 2017;87(6):767-74.
25. Moini A, Kanani M, Kashani L, Hosseini R, Hosseini L. Effect of orlistat on weight loss, hormonal and metabolic profiles in women with polycystic ovarian syndrome: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Endocrine*. 2015;49(1):286-9.
26. Samimi M, Jamilian M, Ebrahimi FA, Rahimi M, Tajbakhsh B, Asemi Z. Oral carnitine supplementation reduces body weight and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical endocrinology*. 2016;84(6):851-7.

27. Zheng S, Zhang Y, Long T, Lu J, Liu X, Yan J, et al. Short term monotherapy with exenatide is superior to metformin in weight loss, improving insulin resistance and inflammation in Chinese overweight/obese

PCOS women. *Obesity Medicine*. 2017;7:15-20.

## Simultaneous Comparison of Pharmacological Interventions in Obese Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Mina Morsali<sup>\*1</sup>, Amin Doosti Irani<sup>2</sup>

1- MSc. Department of Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan Iran

2- Ph.D. Assistant Professor, Department of Epidemiology, School of Public Health, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan Iran

\* Corresponding Author: morsali.mina97@gmail.com

Received: Apr 14, 2023

Accepted: May 2, 2023

### ABSTRACT

**Background and Aim:** So far various medicinal treatments have been introduced to treat obesity. In this study we compared the available drugs for the treatment of obesity in women with polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Materials and Methods:** This study was conducted using systematic review and network meta-analysis (NMA) methods. The major international databases including PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane Library and Embase were searched, the search ending in March 2022. Only randomized controlled trials (RCTs) comparing medicinal interventions in women with PCOS were included in the study. Two of the researchers were responsible for screening the retrieved sources. The Cochrane tool was used to assess the risk of bias. The loop-specific and design by treatment interaction approaches were used to assess the consistency assumption. Treatments in each network were ranked using the P-score. The random effects model was used to report the results. The results were reported at %95 confidence interval (CI).  $I^2$  statistic was used to check the heterogeneity of the studies.

**Results:** Out of the 9335 retrieved references, 9 studies met the eligibility criteria. There were two networks for the treatment of obesity in women with polycystic ovary syndrome: Liraglutide (1.2), [P-score=0.86, MD=-8.02(-20.99, 4.94)] as the best treatment in the first network, and Orlistat (120), [P-score=0.88, MD=-3.49 (-5.17, -1.81)] as the best treatment in the second network.

**Conclusion:** Based on the results of network meta-analysis, it seems that the best medicinal interventions for obesity in women with polycystic syndrome rare Liraglutide (1.2) and Orlistat (120).

**Keywords:** Obesity, Network Meta-Analysis, Systematic Review, Medicinal Treatments

Copyright © 2023 Tehran University of Medical Sciences. Published by Tehran University of Medical Sciences.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution-Non-Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.