

## Evaluation of the Effect of Metformin on Plasma Homocysteine Levels in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome

**Fariba Seyedoshohadaei<sup>1,2</sup>, Baran Miraki<sup>2</sup>**

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Besat Hospital, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. ORCID ID: 0000-0002-7828-2453

2. Besat Hospital, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran. (Corresponding author) Email: f.seyedoshohadaei@muk.ac.ir, Tel: +989181718774, ORCID ID: 0009-0006-4579-1364.

### ABSTRACT

**Background and Aim:** Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a common endocrine disorder among women of reproductive age. Patients with PCOS and insulin resistance exhibit higher homocysteine levels compared to control groups. On the other hand, insulin-sensitizing drugs such as metformin, used in the treatment of these patients, may lead to hyperhomocysteinemia. This elevation is associated with cardiovascular events as well as adverse pregnancy outcomes, including miscarriage and preeclampsia. This study aimed to evaluate homocysteine levels in women with PCOS who had normal blood glucose and fasting insulin levels, assess the effect of metformin on plasma homocysteine concentration, and determine whether metformin treatment in these individuals is beneficial and complication-free.

**Materials and Methods:** A cohort study was conducted on 63 infertile women with PCOS, aged 18–35 years, who had normal fasting glucose and insulin levels and were referred to Besat Hospital in Sanandaj, Iran, between 2018 and 2020. Participants were undergoing treatment for PCOS with cyproterone compound and 1 mg/day folic acid. They were divided into two groups: the first group received 1000–1500 mg of metformin daily for three months, while the second group served as the control. Serum homocysteine, fasting glucose, and fasting insulin levels were measured before and after treatment. Data were analyzed using SPSS version 17, with t-test, Mann-Whitney, and Shapiro-Wilk tests employed for statistical analysis. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

**Results:** The study revealed that the mean serum homocysteine concentration before metformin administration was  $10.06 \pm 2.57$  in the metformin group and  $10.96 \pm 4.95$  in the control group. After three months of metformin treatment, the concentration decreased to  $8.30 \pm 2.45$ , indicating a statistically significant reduction ( $p=0.001$ ). A significant reduction was also observed in other variables, including fasting insulin, fasting blood sugar, and the fasting blood sugar/insulin ratio, before and after the administration of metformin.

**Conclusion:** In women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) who have normal fasting blood sugar and insulin levels, when metformin is prescribed along with folic acid, it not only does not increase serum homocysteine levels, but also causes a significant reduction in serum homocysteine and leads to improvements in other variables, including fasting insulin and blood sugar levels in these patients. Therefore, it is recommended that individuals taking metformin should use folic acid to help reduce homocysteine levels and the complications associated with hyperhomocysteinemia.

**Keywords:** Folic Acid, Homocysteine, Metformin, Polycystic Ovarian Syndrome.

**Received:** Feb 04, 2025

**Accepted:** Feb 10, 2026

**How to cite the article:** Fariba Seyedoshohadaei, Baran Miraki. Evaluation of the Effect of Metformin on Plasma Homocysteine Levels in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. SJKU 2025;30(5):97-105

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

## ارزیابی اثر متفورمین بر سطح هموسیستئین پلازما در زنان نازا

### با سندرم تخمدان پلی کیستیک

فریا سیدالشهدایی<sup>۱،۲</sup>، باران میرکی<sup>۲</sup>

۱. بخش زنان و زایمان، بیمارستان بعثت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۲۴۵۳-۷۸۲۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰-۰۰۰۰
۲. واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. (نویسنده مسئول)، ایمیل: f.seyedoshohadaei@muk.ac.ir، شماره تماس: +۹۸۹۱۸۱۷۱۸۷۷۴، کد ارکید: ۱۳۶۴-۴۵۷۹-۰۰۰۶-۰۰۰۹-۰۰۰۰

#### چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک بیماری شایع غدد درون ریز در زنان سن باروری است. افراد مبتلا به PCOS با مقاومت به انسولین، سطح هموسیستئین بالاتری نسبت به گروه‌های کنترل دارند. از طرف دیگر داروهای حساس کننده به انسولین مانند متفورمین که در درمان این افراد استفاده می‌شود، ممکن است منجر به هیپرهوموسیستئینی شود. این افزایش با حوادث قلبی و عروقی و همچنین عوارض بالایی در بارداری مانند سقط و پره اکلامپسی همراه است. این مطالعه با هدف ارزیابی سطح هموسیستئین در زنان مبتلا به PCOS که سطح طبیعی قند خون و انسولین ناشتا دارند و تأثیر متفورمین بر غلظت هموسیستئین پلازما انجام شد و مشخص نماید که آیا درمان با متفورمین در این افراد مفید و بدون عارضه خواهد بود.

**مواد و روش‌ها:** یک مطالعه کوهورت بر روی ۶۳ زن نابارور مبتلا به PCOS با سطح طبیعی قند و انسولین ناشتا در سنین ۱۸ تا ۳۵ سال که به بیمارستان بعثت در سنندج، ایران در سال‌های ۱۳۹۹-۱۳۹۷ مراجعه کرده بودند، انجام شد.

شرکت کنندگان شامل بیمارانی بودند که به علت PCOS تحت درمان با سیپروترون کامپاند و اسیدفولیک ۱mg روزانه بودند. این افراد به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول روزانه ۱۰۰۰-۱۵۰۰ گرم متفورمین برای سه ماه دریافت کردند. گروه دوم به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شد. سطح هموسیستئین سرم، گلوکز ناشتا و انسولین ناشتا قبل و بعد از درمان ارزیابی شد. پس از ورود داده‌ها، تحلیل با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۷ انجام شد. برای تحلیل‌های آماری از آزمون‌های t مستقل، من ویتنی و Shapiro-Wilk استفاده شد. سطح معناداری در این مطالعه  $P < 0.05$  بود.

**یافته‌ها:** مطالعه نشان داد که میانگین غلظت هموسیستئین سرم میانگین غلظت هموسیستئین سرم قبل از مصرف متفورمین  $10.06 \pm 2.57$  و در گروه کنترل  $10.96 \pm 4.953$  بود. پس از سه ماه درمان با متفورمین، غلظت به  $8.30 \pm 2.45$  کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنادار است. ( $p=0.001$ ) کاهش معنی دار در سایر متغیرها شامل انسولین ناشتا، قند خون ناشتا و نسبت قند خون/انسولین ناشتا قبل و بعد از تجویز متفورمین نیز مشاهده گردید.

**نتیجه گیری:** متفورمین، در زنان مبتلا به PCOS با قند خون و انسولین ناشتا طبیعی در صورتی که با اسیدفولیک تجویز شود، نه تنها باعث افزایش سطح هموسیستئین سرم نمی‌شود بلکه به طور معناداری هموسیستئین سرم را کاهش می‌دهد؛ بنابراین، توصیه می‌شود که افراد مصرف کننده متفورمین برای کمک به کاهش سطح هموسیستئین و عوارض ناشی از هیپرهوموسیستئینی از اسیدفولیک استفاده نمایند.

**کلیدواژه‌ها:** اسیدفولیک، سندرم تخمدان پلی کیستیک، متفورمین، هموسیستئین.

وصول مقاله: ۱۴۰۳/۱۱/۱۶ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۴/۱۱/۰۵ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۱/۲۱

## مقدمه

بالا تری از هموسیستین در مایع فولیکولی خود نشان می‌دهند که با کیفیت ضعیف تخمک‌ها و جنین‌ها در سیمل IVF مرتبط است (۱۰).

سطوح بالای هموسیستین ممکن است استرس اکسیداتیو در اندوتلیوم عروقی را ایجاد کند، پلاکت‌ها را فعال کند، جریان خون را تغییر دهد، تکثیر عضلات صاف عروقی را تحریک کند و احتمالاً موجب آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال شود. این اثرات عروقی ممکن است با تداخل در جریان خون اندومتريال و یکپارچگی عروقی، جایگزینی جنین را مختل کنند و همچنین با افزایش خطر بیماری‌های قلبی عروقی و عوارض آن مرتبط باشند (۱۱-۱۲).

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک معمولاً با حساس کننده‌های انسولین درمان می‌شود. متفورمین درمان اصلی برای PCOS است و اولین گزینه برای القای تخمک‌گذاری در PCOS است (۱۳). با این حال، تحقیقات نشان می‌دهند که متفورمین ممکن است با کاهش سطح ویتامین B12 و اسید فولیک در پلاسما، غلظت هموسیستین را افزایش دهد (۶).

زنان مبتلابه PCOS که برای ناباروری با متفورمین درمان می‌شوند، اغلب سطح بالای هموسیستین را نشان می‌دهند. این امر می‌تواند خطر عوارض بارداری مانند پره‌اکلامپسی، سقط جنین و ترومبوز را افزایش می‌دهد (۱۴). با این حال، کاهش مقادیر هموسیستین ممکن است در مدیریت بهتر PCOS به‌ویژه برای زنانی که قصد بارداری دارند، مؤثر باشد. همچنین چنین کاهشی ممکن است خطر پیامدهای منفی دوران بارداری را تنظیم کند.

مطالعه اخیر اثر متفورمین، داروی حساس کننده به انسولین را بر سطح هموسیستین سرم در زنان نابارور مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که سطح انسولین ناشتا بالا و هیپرهوموسیستینمی ناشی از آن را ندارند و تحت درمان اولیه با سپیروترون کامپاند و اسید فولیک هستند ارزیابی کرده است. این مطالعه به منظور اندازه‌گیری سطح هموسیستین در زنان مبتلابه PCOS که سطح طبیعی قند خون و انسولین ناشتا دارند صورت گرفت. همچنین، بررسی

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یک بیماری شایع غدد درون‌ریز و تولیدمثلی است که تقریباً ۲۰ درصد از زنان جوان در سن باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱، ۲). این اختلال با بزرگ شدن تخمدان‌ها و وجود فولیکول‌های کوچک متعدد و ترکیبی از علائم بالینی مانند دوره‌های قاعدگی نامنظم (الیگومنوره یا آمنوره)، رشد موهای زائد (هیرسو تیسم) و عدم تخمک‌گذاری مشخص می‌شود (۳).

بر اساس معیارهای بازمینی‌شده روتردام (۲۰۰۳)، تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) زمانی تأیید می‌شود که حداقل دو مورد از اختلالات زیر وجود داشته باشد و دیگر بیماری‌های مشابه با PCOS رد شده باشند:

۱. هیپرآندروژنیسم که با شواهد بالینی یا بیوشیمیایی نشان داده شود.

۲. فقدان یا کاهش تخمک‌گذاری.

۳. تخمدان‌های پلی‌کیستیک در سونوگرافی که با بیش از ۱۲ فولیکول با قطر کمتر از ۱۰ میلی‌متر مشخص می‌شود (۴-۵).

همبستگی قابل توجهی بین مقاومت به انسولین و افزایش سطح هموسیستین سرم در افراد مبتلابه PCOS دیده شده است (۶). در جریان متابولیسم متیونین، هموسیستین که یک اسید آمینه گوگردی سیتوتوکسیک است، از طریق ری‌متیلاسیون و متابولیسم سولفات تولید می‌شود (۴). متیلاسیون هموسیستین به متیونین به دو ویتامین کوبالامین (ویتامین B12) و فولات (ویتامین B9) بستگی دارد که به‌عنوان کوفاکتور در این فرآیند تبدیل عمل می‌کنند (۴-۷).

سطوح نرمال هموسیستین از ۵ الی ۱۵ میکرومول در لیتر متغیر است. هیپرهوموسیستینمی به صورت خفیف (۱۵-۳۰ میکرومول در لیتر)، متوسط (۳۰-۱۰۰ میکرومول در لیتر) و شدید (>100 میکرومول در لیتر) طبقه‌بندی می‌شود (۸). مطالعات نشان داده‌اند که سطح Hcy در زنان مبتلابه PCOS مقاوم به انسولین به‌طور قابل توجهی بالاتر از کسانی است که این وضعیت را ندارند (۹). چنین زنانی همچنین غلظت‌های

(LFT)، هورمون محرک تیروئید (TSH) و سطح پرولاکتین نرمال بود. از این افراد سطح گلوکز خون ناشتا (mg/dl) و سطح انسولین ناشتا (با استفاده از روش ELISA،  $\mu\text{IU/ml}$ ) و سطح هموسیستین برحسب میکرومول در لیتر ( $\mu\text{mol/L}$ ) با استفاده از کیت Axis Homocysteine EIA بر پایه روش ایمونواسی آنزیمی (EIA) اندازه گیری شده وزنانی که سطح گلوکز، انسولین و هموسیستین طبیعی داشتند وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج شامل بیماری‌های مزمن مانند نارسایی کلیه، اختلالات تیروئید، بیماری‌های کبدی، چاقی و استفاده از داروهای ضدبارداری خوراکی، سیگار کشیدن، مصرف الکل یا داروهایی مانند فیرات‌ها، اسید نیکوتینیک، آنتاگونیست‌های فولات، فنی‌توئین و کاربامازپین بود.

بر اساس تحقیقات قبلی، شیوع سطح بالای هموسیستین در بیماران مبتلا به PCOS ۴۱٪ و در افراد سالم ۳٪ یافت شد (15). با توجه به سطح اطمینان ۹۹٪ و توان آزمون ۹۵٪، حجم نمونه موردنیاز برای هر گروه ۳۲ نفر بود.

$$n = \frac{2(z_{1-\frac{\alpha}{2}} + z_{1-\beta})^2 [\bar{p}(1-\bar{p})]}{(p_1 - p_2)^2}$$

اندازه گیری شد. برای ارزیابی میزان مقاومت به انسولین از فرمول (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) استفاده شد.

$$\text{Homa-IR} = \frac{\text{Glucose mg/dl} \times \text{insulin micro.u/L}}{405} = >1.9 \text{ early IR } >2.9 \text{ significant IR}$$

مقایسه تمام پارامترهای بیوشیمیایی پایه بین دو گروه از آزمون t مستقل یا من-ویتنی بهره گرفته شد. بررسی میانگین تغییرات در هر گروه از آزمون Shapiro-Wilk انجام شد. p-value کمتر از ۰.۰۵ به عنوان معنادار آماری، با حداقل فاصله اطمینان ۹۵٪ در نظر گرفته شد.

شد که یا متفورمین تغییر معناداری در غلظت پلاسمایی هموسیستین ایجاد میکند. نتیجه نهایی، مشخص کردن مفید و بی‌خطر بودن درمان با متفورمین در این بیماران عنوان شد. سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)

## مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت بر روی ۶۴ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) در سنین ۱۷ تا ۳۴ سال که به بیمارستان بعثت در سنندج، ایران در سال‌های ۱۳۹۷-۱۳۹۹ مراجعه کرده بودند و معیارهای روتردام را داشتند، انجام شد. این معیارها شامل دوره‌های قاعدگی نامنظم، هیپرآندروژنیسم بالینی و مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی بود. این افراد با توجه به تمایل به بارداری، قبل از تحریک تخمک گذاری تحت درمان با سیپروترون کامپاند و اسیدفولیک ۱ mg روزانه قرار گرفته بودند. آزمون‌های آزمایشگاهی شامل شمارش کامل سلول‌های خونی (CBC)، نیتروژن اوره خون (BUN)، کراتینین، کلسترول، تری گلیسریدها، آزمایش‌های عملکرد کبد

این افراد به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول روزانه ۱۰۰۰-۱۵۰۰ میلی گرم متفورمین برای سه ماه دریافت کردند پس از سه ماه، سطح گلوکز خون ناشتا، انسولین ناشتا و هموسیستین در هر دو گروه مجدداً در همان آزمایشگاه

یک شرکت کننده در گروه مداخله به دلیل بارداری حذف شد.

## تحلیل‌های آماری

پس از ورود داده‌ها، تحلیل با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ انجام شد. برای مقایسه سن و BMI بین دو گروه و

**یافته‌ها**

تقسیم شدند. ویژگی‌های جمعیت شناختی بیماران در جدول ۱ ثبت شد.

در این پژوهش، ۶۳ زن مبتلا به PCOS بررسی شده و به دو گروه مداخله شامل ۳۱ نفر و گروه کنترل شامل ۳۲ نفر

**جدول ۱: ویژگی‌های جمعیت شناختی بیماران مبتلا به PCOS**

متغیر	متفورمین به همراه اسید فولیک (میانگین ± انحراف معیار)	اسید فولیک (میانگین ± انحراف معیار)	مقدار P
تعداد	۳۱	۳۲	
سن (سال)	۵.۶۹ ± ۲۷.۰۶	۵.۰۲ ± ۲۶.۶۵	۰.۷۶۴
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	۳.۳۵ ± ۲۷.۸۵	۳.۳۶ ± ۲۸.۴۹	۰.۴۵۹

آزمون t مستقل یا من-ویتنی  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنادار آماری در نظر گرفته شد.

می‌شود. ولی در گروه کنترل این کاهش وجود نداشته، در برخی موارد افزایش مشاهده می‌گردد، هرچند این افزایش از نظر آماری معنادار نبود. (جدول ۲).

این مطالعه نشان داد که در گروه مصرف‌کننده متفورمین همراه با اسید فولیک کاهش معناداری در غلظت هموسیستئین، انسولین ناشتا، قند خون ناشتا و نسبت قند خون/انسولین ناشتا قبل و بعد از تجویز متفورمین دیده

**جدول ۲: مقایسه پارامترهای بیوشیمیایی قبل و بعد از دریافت متفورمین در دو گروه**

پارامتر	گروه	(Mean ± SD) قبل	(Mean ± SD) بعد	تغییرات مطلق	تغییرات نسبی (%)	P-value درون گروهی
(μmol/L) هموسیستئین سرم	متفورمین +	۱۰.۰۶ ± ۲.۵۷	۸.۳۰ ± ۲.۴۵	-۱.۷۶	-۱۷.۵	۰.۰۰۱*
	کنترل	۱۰.۹۶ ± ۴.۹۵	۱۱.۶۲ ± ۴.۸۸	+۰.۶۶	+۶.۰	۰.۰۸۵
(μIU/mL) انسولین ناشتا	متفورمین +	۱۲.۴۳ ± ۷.۶۶	۱۱.۳۳ ± ۷.۳۱	-۱.۱۰	-۸.۸	۰.۰۳۲*
	کنترل	۱۲.۶۹ ± ۸.۵۸	۱۴.۷۰ ± ۱۱.۱۱	+۲.۰۱	+۱۵.۸	۰.۰۴۷*
(mg/dL) قند خون ناشتا	متفورمین +	۹۳.۵۲ ± ۱۰.۷۸	۸۹.۳۷ ± ۹.۲۶	-۴.۱۵	-۴.۴	۰.۰۰۸*
	کنترل	۸۹.۳۱ ± ۱۷.۲۲	۹۱.۷۹ ± ۹.۵۳	+۲.۴۸	+۲.۸	۰.۲۱۴
HOMA-IR	متفورمین +	۰.۲۶	۰.۲۰	-۰.۰۶	-۲۳.۱	۰.۰۱۵*
	کنترل	۰.۲۵	۰.۲۶	+۰.۰۱	+۴.۰	۰.۳۶۷

$P < 0.05$  به عنوان سطح معنادار آماری در نظر گرفته شد آزمون t مستقل یا من-ویتنی

گروه متفورمین کاهش ۳.۱۱ واحدی در انسولین  $P < 0.002$ ، ۶/۶۳ واحدی در قند خون ناشتا  $P < 0.001$  و ۰/۰۷ واحدی در  $P < 0.004$  HOMA-IR را نشان دادند که از نظر آماری قابل توجه است. (جدول ۳)

مقایسه دو گروه نشان داد که در گروه متفورمین، غلظت هموسیستئین سرم کاهش ۱.۷۶ واحدی داشته در حالی که گروه کنترل افزایش ۰.۶۶ واحدی را نشان داد. (جدول ۳). این تفاوت از نظر آماری بسیار معنادار است  $P < 0.001$ .

جدول ۳: مقایسه تغییرات بین دو گروه پس از دریافت متفورمین

پارامتر	تغییرات گروه متفورمین + اسید فولیک (میانگین ± انحراف معیار)	تغییرات گروه کنترل (میانگین ± انحراف معیار)	تفاوت تغییرات بین گروهی	اندازه اثر (Cohen's d)	بین P-value گروهی
هموسیستین سرم (μmol/L)	- ۱.۷۶ ± ۱.۲۴	+ ۰.۶۶ ± ۱.۸۹	- ۲.۴۲	۱.۵۸ (بزرگ)	۰.۰۰۱*
انسولین ناشتا (μIU/mL)	- ۱.۱۰ ± ۲.۴۵	+ ۲.۰۱ ± ۳.۱۲	- ۳.۱۱	۱.۱۳ (بزرگ)	۰.۰۰۲*
قند خون ناشتا (mg/dL)	- ۴.۱۵ ± ۳.۸۹	+ ۲.۴۸ ± ۴.۷۶	- ۶.۶۳	۱.۵۶ (بزرگ)	۰.۰۰۱*
HOMA-IR	- ۰.۰۶ ± ۰.۰۸	+ ۰.۰۱ ± ۰.۰۹	- ۰.۰۷	۰.۸۴ (بزرگ)	۰.۰۰۴*

آزمون Shapiro-Wilk

آزمون Shapiro-Wilk

نسبت داده می‌شود (۱۹). برخلاف این یافته‌ها افراد مورد مطالعه سطح سرمی هموسیستین طبیعی داشتند. این تفاوت ممکن است به این دلیل باشد که ژوهش فعلی فقط شامل زنان PCOS با وزن عادی و سطوح قند و انسولین ناشتا در حد طبیعی بوده باشد.

متفورمین داروی اصلی برای بهبود حساسیت به انسولین در شرایطی مانند مقاومت به انسولین (IR)، دیابت نوع ۲، پیش‌دیابت، (PCOS) و چاقی محسوب می‌شود (۲۰). این دارو با کاهش معناداری در سطح انسولین و گلوکز در بیماران PCOS چاق و غیر چاق مرتبط است (۲۱). با وجود اینکه متفورمین یک داروی پرکاربرد برای درمان PCOS است، اما می‌تواند سطح ویتامین B12 و فولیک اسید سرم را کاهش داده و منجر به افزایش سطح هموسیستین شود (۱۷). هرچند مطالعات دیگر نشان دادند که تفاوتی در سطح ویتامین B12 هنگام مصرف متفورمین در دوزهای کمتر از ۱۷۰۰ mg/day وجود ندارد، اما اسید فولیک به طور معناداری کاهش می‌یابد. بر این اساس، Li X, Fang و همکاران گزارش کردند که تجویز ویتامین‌های گروه B و اسید فولیک سطح هموسیستین را در بیماران مبتلابه PCOS که تحت درمان با متفورمین قرار دارند کاهش می‌دهد (۲۲). همچنین، سهیلا ریاحی نژاد و همکاران نشان دادند که درمان با متفورمین در زنان مبتلابه PCOS می‌تواند منجر به اثرات مفید در زمینه BMI، غلظت‌های هموسیستین پلاسمایی و قند خون ناشتا شود (۲۳). از سوی دیگر Qianyin Zhang

### بحث

در این تحقیق، زنان مبتلابه سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) با وزن، سطح گلوکز و انسولین ناشتای طبیعی که منجر به مقادیر Log HOMA در محدوده نرمال و عدم وجود مقاومت به انسولین آشکار شده بود، از نظر سطح سرمی هموسیستین مورد بررسی قرار گرفتند. این افراد سطح سرمی هموسیستین طبیعی داشتند تجویز متفورمین همراه با اسید فولیک کاهش معناداری در سطح هموسیستین سرم ایجاد کرده (P= 0.001) و همچنین باعث بهبود در سایر متغیرها، شامل انسولین و قند خون ناشتا در این بیماران گردید. گروه کنترل نه تنها بهبودی نشان ندادند بلکه در برخی موارد بدتر شدن و افزایش آنها را نشان دادند (جدول ۲). مطالعات متعدد گزارش کرده‌اند که مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی در بیماران PCOS در مقایسه با بیماران بدون مقاومت به انسولین با افزایش غلظت‌های هموسیستین پلاسمایی مرتبط بوده‌اند (۱۶، ۱۷). غلظت هموسیستین سرم در بیماران مبتلابه PCOS به ویژه در زنانی که شاخص توده بدنی (BMI) آن‌ها بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع است، افزایش می‌یابد (۱۸). در حالی که مطالعات دیگری نشان داده‌اند که زنان مبتلابه PCOS، صرف نظر از شاخص توده بدنی (BMI) آنها، اغلب سطح هموسیستین پلاسمایی بالاتری دارند. این افزایش به اثرات نامطلوب مقاومت به انسولین (IR) و هیپرانسولینمی بر متابولیسم هموسیستین

این مطالعه بر روی زنان با وزن نرمال مبتلابه PCOS متمرکز شده است، بنابر این یافته‌ها ممکن است به زنان وضعیت جسمی متفاوت و BMI بالا قابل تعمیم نباشد. عواملی مانند رژیم غذایی، فعالیت روزمره و سبک زندگی که در طول مطالعه مدیریت نشده بودند هم می‌تواند نتایج مطالعه را تحت تأثیر قرار دهند.

### پیشنادهایی برای مطالعات آینده

توصیه می‌شود تحقیقات بعدی بر روی زنانی با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) که دارای BMI بالا و مقاومت به انسولین هستند، متمرکز شود.

### تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری مرکز ناباروری بعثت و واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت که همکاری آنها در اجرای این تحقیق ضروری بود، سپاس و قدردانی به عمل می‌آید.

### حمایت مالی

این پژوهش با کمک دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد. نویسندگان مقاله در برابر سازمان‌ها یا افراد خاص، تعهدی ندارند.

### کد اخلاق

طرح تحقیق، به‌عنوان پایان‌نامه پزشکی عمومی در دانشگاه علوم پزشکی کردستان به شماره IR.MUK.REC. 1396/48 به ثبت رسیده است.

این پژوهش، با شماره (IR.MUK.REC 14/2282/4113) از سوی کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان مورد تأیید قرار گرفت.

و همکاران در سال ۲۰۱۶ در یک مطالعه مروری نشان دادند که متفورمین به‌تنهایی به‌طور معناداری با تغییرات غلظت‌های هموسیستئین مرتبط نبوده است. آنها خاطر نشان کردند که مطالعاتی که از متفورمین به‌تنهایی استفاده کرده‌اند، تغییرات معناداری در سطح هموسیستئین نشان نداده‌اند، اما در مواردی که اسیدفولیک و ویتامین B12 به همراه متفورمین تجویز شده‌اند، سطح هموسیستئین کاهش یافته است (13-24). یافته‌های ما همسو با این نتایج است که نشان می‌دهد در بیماران با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که با متفورمین درمان می‌شوند، افزودن اسیدفولیک می‌تواند به‌طور مؤثری از افزایش هموسیستئین جلوگیری کرده و حتی به کاهش آن کمک کند.

### نتیجه‌گیری

اگرچه مطالعات پیشین نشان داده بودند که مصرف متفورمین موجب افزایش سطح هموسیستئین سرم می‌شود ولی پژوهش حاضر نشان داد که متفورمین در زنان مبتلابه PCOS با قند خون و انسولین ناشتای طبیعی در صورتی که با اسیدفولیک تجویز شود، نه‌تنها باعث افزایش سطح هموسیستئین سرم نمی‌شود بلکه کاهش معناداری در سطح هموسیستئین سرم ایجاد می‌کند. این دارو ضمن کاهش هموسیستئین، به بهبود وضعیت متابولیک کمک میکند و بر روی مقادیر انسولین و گلوکوز ناشتا تأثیر مثبتی دارد. لذا استفاده از اسیدفولیک همزمان با متفورمین برای کاهش سطح هموسیستئین و جلوگیری از مشکلات ناشی از هیپرهموسیستئینمی منطقی به نظر میرسد.

### محدودیت‌های مطالعه

### منابع

- 1.Louwens YV, Laven JS. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. Therapeutic Advances in Reproductive Health. 2020;14:2633494120911038.
- 2.Hashim HA. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence? Reproductive biomedicine online. 2016;32(1):44-53.

3. Zehra B, Khursheed A. Polycystic ovarian syndrome: symptoms, treatment, and diagnosis: a review. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2018;7(6):875-80.
4. Kondapaneni V, Gutlapalli SD, Poudel S, Zeb M, Toulassi IA, Cancarevic I. Significance of homocysteine levels in the management of polycystic ovarian syndrome: A literature review. *Cureus*. 2020;12(10).
5. Smet ME, McLennan A. Rotterdam criteria, the end. *Australasian Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018;21(2):59.
6. Esmaeilzadeh S, Gholinezhad-Chari M, Ghadimi R. The effect of metformin treatment on the serum levels of homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of human reproductive sciences*. 2017;10(2):95-101.
7. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. *Cells*. 2018;7(7):84.
8. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: clinical insights. *Journal of central nervous system disease*. 2020;12:1179573520962230.
9. Esmaeilzadeh S, Tahmasbpour E, Gholinezhad-Chari M. Hyperhomocysteinemia, insulin resistance and body mass index in Iranian young women with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertility Society Journal*. 2017;22(2):149-55.
10. Razi Y, Eftekhar M, Fesahat F, Dehghani Firouzabadi R, Razi N, Sabour M, Razi M. Concentrations of homocysteine in follicular fluid and embryo quality and oocyte maturity in infertile women: a prospective cohort. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021;41(4):588-93.
11. Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2015;67(1):1-12.
12. Wang Q, Zennadi R. Oxidative stress and thrombosis during aging: the roles of oxidative stress in RBCs in venous thrombosis. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(12):4259.
13. Zhang Q, Li S, Li L, Li Q, Ren K, Sun X, Li J. Metformin treatment and homocysteine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2016;8(12):798.
14. Jevé YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *Journal of human reproductive sciences*. 2014;7(3):159-69.
15. Badawy A, State O, Abd El Gawad SS, Abd El Aziz O. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2007 Mar 1;131(1):68-72.
16. Mohamed AN, Mohammed NB, Eltom A. The relationship between BMI and age with lipid peroxidation, antioxidant enzyme super oxide dismutase glutathione and serum homocysteine level in polycystic ovary syndrome in sudanese patients. *Sch Int J Obstet Gynecol*. 2020;3:232-40.
17. Al-Gareeb AI, Abd Al-Amieer WS, Alkuraishy HM, Al-Mayahi TJ. Effect of body weight on serum homocysteine level in patients with polycystic ovarian syndrome: A case control study. *International Journal of Reproductive BioMedicine*. 2016;14(2):81.
18. Ulloque-Badaracco JR, Al-kassab-Córdova A, Hernández-Bustamante EA, Alarcón-Braga EA, Cabrera-Guzmán JC, Horruitiner-Mendoza AA, et al. Homocysteine, vitamin B12, and folate circulating levels in women with and without polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Women's Health*. 2024;20:17455057241279039.

19. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: current perspectives. *International journal of women's health*. 2015;745-63.
20. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V. Metformin and insulin resistance: a review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *International journal of molecular sciences*. 2022;23(3):1264.
21. Sharma N, Lugani Y, Kaur A, Ahuja VK. Effect of metformin on insulin levels, blood sugar, and body mass index in polycystic ovarian syndrome cases. *Journal of family medicine and primary care*. 2019 Aug 28;8(8):2691-5.
22. Li X, Fang Z, Yang X, Pan H, Zhang C, Li X, et al. The effect of metformin on homocysteine levels in patients with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2021;47(5):1804-16.
23. Riahinejad S, Mirdamadi A, Alizadeh E. Effects of metformin treatment on homocysteine levels and metabolic parameters of women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Family & Reproductive Health*. 2015;9(4):172.
24. Meng Y, Chen X, Peng Z, Liu X, Sun Y, Dai S. Association between high serum homocysteine levels and biochemical characteristics in women with polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157389.