Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences No.140/ Dec-Jan 2025/99-107
DOI: 10.22034/30.5.77

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

Fariba Seyedoshohadaei[1-2], Baran Miraki [2]
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-tect, 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 ± 2.57 in the metformin group and 10.96 ± 4.95 in the control group. After three months of metformin treatment, the concentration decreased to 8.30 ± 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):99-107. DOI: 10.22034/30.5.77

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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره سی /آذر و دی ۱۴۰۴/۱۰۷-۹۹

DOI: 10.22034/30.5.77

ارزیابی اثر متفورمین بر سطح هموسیستئین پلاسما در زنان نازا با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

فریبا سیدالشهدایی [۱،۲]، **باران میرکی** [۲]

۱. بخش زنان و زایمان، بیمارستان بعثت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. کد ارکید: ۲۴۵۳-۷۸۲۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰

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

چکیده

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یک بیماری شایع غدد درون‌ریز در زنان سن باروری است. افراد مبتلابه PCOSبا 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 هیپرهوموسیستئینمی 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 مبتلابه PCOS که سطح طبیعی قند خون و انسولین ناشتا دارند و تأثیر متفورمین بر غلظت هموسیستئین پلاسما 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 مبتلابه 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.

شرکت‌کنندگان شامل بیمارانی بودند که به علت PCOS تحت درمان با سیپروترون کامپاند و اسیدفولیک 1mg روزانه بودند. این افراد به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول روزانه ۱۰۰۰-۱۵۰۰ گرم متفورمین برای سه ماه دریافت کردند. گروه دوم به‌عنوان 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 نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۷ انجام شد. برای تحلیل‌های آماری از آزمون‌های t مستقل، من‌ویتنی 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 2.57±10.06 و در گروه کنترل 4.953±10.96 بود. پس از سه ماه درمان با متفورمین، غلظت به 2.45±8.30 کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنادار است.(p=0.001) کاهش معنی‌دار در سایر متغیرها شامل انسولین ناشتا، قند خون ناشتا و نسبت قند خون/انسولین ناشتا قبل و بعد از تجویز متفورمین نیز مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: متفورمین، در زنان مبتلابه PCOS با قند خون و انسولین ناشتا طبیعی درصورتی‌که با اسیدفولیک تجویز شود، نه‌تنها باعث افزایش سطح هموسیستئین سرم نمی‌شود بلکه به‌طور معناداری هموسیستئین سرم را کاهش می‌دهد؛ بنابراین، توصیه می‌شود که افراد مصرف‌کننده متفورمین برای کمک به کاهش سطح هموسیستئین و عوارض ناشی از هیپرهموسیستئینمی 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

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]

مقدمه

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 (هیرسوتیسم) و عدم تخمک‌گذاری مشخص می‌شود (۳).

بر اساس معیارهای بازبینی‌شده 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 قابل‌توجهی بین مقاومت به انسولین و افزایش سطح هموسیستئین سرم در افراد مبتلابه PCOS دیده‌شده است (۶). در جریان متابولیسم متیونین، هموسیستئین که یک اسیدآمینه گوگردی سیتوتوکسیک است، از طریق ری‌متیلاسیون و متابولیسم سولفات تولید می‌شود (۴). متیلاسیون هموسیستئین 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 هموسیستئین از ۵ الی ۱۵ میکرومول در لیتر متغیر است. هیپرهوموسیستئینمی به‌صورت 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 قابل‌توجهی بالاتر از کسانی است که این وضعیت را ندارند (۹). چنین زنانی همچنین غلظت‌های بالاتری از هموسیستئین در مایع فولیکولی خود نشان می‌دهند که با کیفیت ضعیف تخمک‌ها و جنین‌ها در سیمل IVF مرتبط است (۱۰).

سطوح بالای هموسیستئین 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 اندومتریال 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). بااین‌حال، تحقیقات نشان می‌دهند که متفورمین ممکن است با کاهش سطح ویتامین B12 و اسیدفولیک در پلاسما، غلظت هموسیستئین را افزایش دهد (۶).

زنان مبتلابه PCOS که برای ناباروری با متفورمین درمان می‌شوند، اغلب سطح بالای هموسیستئین را نشان می‌دهند. این امر می‌تواند خطر عوارض بارداری مانند پره‌اکلامپسی، سقط‌جنین و ترومبوز را افزایش می‌دهند (۱۴). بااین‌حال، کاهش مقادیر هموسیستئین 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 هموسیستئین سرم در زنان نابارور مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که سطح انسولین ناشتا بالا و هیپرهوموسیستئینمی ناشی از آن را ندارند و تحت درمان اولیه با سیپروترون کامپاند و اسیدفولیک هستند ارزیابی کرده است. این مطالعه به‌منظور اندازه‌گیری سطح هموسیستئین در زنان مبتلابه PCOS که سطح طبیعی قند خون و انسولین ناشتا دارند صورت گرفت. همچنین، بررسی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]

شد که یا متفورمین تغییر معناداری در غلظت پلاسمایی هموسیستئین ایجاد میکند. نتیجه نهایی، مشخص کردن مفید و بی‌خطر بودن درمان با متفورمین در این بیماران عنوان شد.

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)

مواد و روش‌ها

این مطالعه کوهورت بر روی ۶۴ زن مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (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 پلی‌کیستیک در سونوگرافی بود. این افراد با توجه به تمایل به بارداری، قبل از تحریک تخمک‌گذاری تحت درمان با سیپروترون کامپاند و اسیدفولیک 1 mg روزانه قرارگرفته بودند. آزمون‌های آزمایشگاهی شامل شمارش کامل سلول‌های خونی(CBC) ، نیتروژن اوره خون(BUN) ، کراتینین، کلسترول، تری‌گلیسریدها، آزمایش‌های عملکرد کبد (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، (µIU/ml)و سطح هموسیستئین برحسب میکرومول در لیتر (μmol/L) با استفاده از کیت Axis Homocysteine EIAبر پایه روش ایمونواسی آنزیمی (EIA) اندازه‌گیری شده وزنانی که سطح گلوکز، انسولین وهموسیستئین 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 فیبرات‌ها، اسید نیکوتینیک، آنتاگونیست‌های فولات، فنی‌توئین و کاربامازپین بود.

بر اساس تحقیقات قبلی، شیوع سطح بالای هموسیستئین در بیماران مبتلابه 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.

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

این افراد به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول روزانه ۱۰۰۰-۱۵۰۰ میلی‌گرم متفورمین برای سه ماه دریافت کردند پس از سه ماه، سطح گلوکز خون ناشتا، انسولین ناشتا و هموسیستئین در هر دو گروه مجدداً در همان آزمایشگاه اندازه‌گیری شد. برای ارزیابی میزان مقاومت به انسولین از فرمول (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance) استفاده شد.

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

یک شرکت‌کننده 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 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 به‌عنوان معنادار آماری، با حداقل فاصله اطمینان ۹۵٪ در نظر گرفته شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]

یافته‌ها

در این پژوهش، ۶۳ زن مبتلابه PCOS بررسی‌شده و به دو گروه مداخله شامل ۳۱ نفر و گروه کنترل شامل ۳۲ نفر تقسیم شدند. ویژگی‌های جمعیت شناختی بیماران در جدول ۱ ثبت شد.

جدول ۱: ویژگی‌های جمعیت شناختی بیماران مبتلا به PCOS

متغیر	متفورمین به همراه اسیدفولیک (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/m²)	۳.۳۵ ± ۲۷.۸۵	۳.۳۶ ± ۲۸.۴۹	۰.۴۵۹

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

این مطالعه نشان داد که در گروه مصرف‌کننده متفورمین همراه با اسیدفولیک کاهش معناداری در غلظت هموسیستئین، انسولین ناشتا، قند خون ناشتا و نسبت قند خون/انسولین ناشتا قبل و بعد از تجویز متفورمین دیده می‌شود. ولی در گروه کنترل این کاهش وجود نداشته، در برخی موارد افزایش مشاهده می‌گردد، هرچند این افزایش ازنظر آماری معنادار نبود. (جدول ۲).

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

پارامتر	گروه	قبل (Mean ± SD)	بعد (Mean ± SD)	تغییرات مطلق	تغییرات نسبی (%)	P-value درون‌گروهی
هموسیستئین سرم (μmol/L)	متفورمین + اسیدفولیک	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
انسولین ناشتا (μIU/mL)	متفورمین + اسیدفولیک	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*
قند خون ناشتا (mg/dL)	متفورمین + اسیدفولیک	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 + اسیدفولیک	۰.۲۶	۰.۲۰	۰.۰۶-	۲۳.۱-	۰.۰۱۵*
	کنترل	۰.۲۵	۰.۲۶	۰.۰۱+	۴.۰+	۰.۳۶۷

$P < 0.05$ به‌عنوان سطح معنادار آماری در نظر گرفته شد آزمون t مستقل یا من-ویتن

مقایسه دو گروه نشان داد که در گروه متفورمین، غلظت هموسیستئین سرم کاهش ۱.۷۶ واحدی داشته درحالی‌که گروه کنترل افزایش ۰.۶۶ واحدی را نشان داد. (جدول ۳). این تفاوت از نظر آماری بسیار معنادار است ($P < 0.001$). 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 HOMA-IR ($P < 0.004$) را نشان دادند که از نظر آماری قابل‌توجه است. (جدول ۳)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]

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

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

آزمون Shapiro-Wilk

آزمون Shapiro-Wilk

بحث

در این تحقیق، زنان مبتلابه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ((PCOS) با وزن، سطح گلوکز و انسولین ناشتای طبیعی که منجر به مقادیر Log HOMA در محدوده نرمال و عدم وجود مقاومت به انسولین آشکارشده بود، از نظر سطح سرمی هموسیستئین موردبررسی قرار گرفتند. این افراد سطح سرمی هموسیستئین طبیعی داشتند تجویز متفورمین همراه با اسیدفولیک کاهش معناداری در سطح هموسیستئین 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 نه‌تنها بهبودی نشان ندادند بلکه در برخی موارد بدترشدن 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 هموسیستئین پلاسمایی مرتبط بوده‌اند(۱۶، ۱۷). غلظت هموسیستئین سرم در بیماران مبتلابه PCOS به‌ویژه در زنانی که شاخص توده بدنی (BMI) آن‌ها بیشتر از ۲۵ کیلوگرم بر مترمربع است، افزایش می‌یابد (۱۸). درحالی‌که مطالعات دیگری نشان داده‌اند که زنان مبتلابه PCOS، صرف‌نظر از شاخص توده بدنی (BMI) آنها، اغلب سطح هموسیستئین پلاسمایی بالاتری دارند. این افزایش به اثرات نامطلوب مقاومت به انسولین (IR) و هیپرانسولینمی بر متابولیسم هموسیستئین نسبت داده می‌شود (۱۹). برخلاف این یافته‌ها افراد موردمطالعه سطح سرمی هموسیستئین 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 PCOSچاق و غیر چاق مرتبط است (۲۱). باوجوداینکه متفورمین یک داروی پرکاربرد برای درمان PCOSاست، اما می‌تواند سطح ویتامین B12 و فولیک اسید سرم را کاهش داده و منجر به افزایش سطح هموسیستئین 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 اسیدفولیک به‌طور معناداری کاهش می‌یابد. بر این اساس، Li X, Fang و همکاران گزارش کردند که تجویز ویتامین‌های گروه B و اسیدفولیک سطح هموسیستئین را در بیماران مبتلابه PCOS که تحت درمان با متفورمین قرار دارند کاهش می‌دهد(۲۲). همچنین، سهیلا ریاحی‌نژاد و همکاران نشان دادند که درمان با متفورمین در زنان مبتلابه PCOS می‌تواند منجر به اثرات مفید در زمینهBMI ، غلظت‌های هموسیستئین پلاسمایی و قند خون ناشتا شود (۲۳). از سوی دیگر Qianyin Zhang

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]

و همکاران در سال ۲۰۱۶ دریک مطالعه مروری نشان دادند که متفورمین به‌تنهایی به‌طور معناداری با تغییرات غلظت‌های هموسیستئین مرتبط نبوده است. آنها خاطرنشان 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 تجویزشده‌اند، سطح هموسیستئین کاهش‌یافته است(13 – ۲۴). 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 PCOSبا قند خون و انسولین ناشتای طبیعی درصورتی‌که 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 وضعف 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

این مطالعه بر روی زنان با وزن نرمال مبتلابه PCOS متمرکزشده است، بنابر این یافته‌ها ممکن است به زنان وضعیت جسمی متفاوت و BMI بالا قابل‌تعمیم 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.

پیشنهادهایی 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

بدین‌وسیله 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 تائید قرار گرفت.

منابع

1. Louwers YV, Laven JS. Characteristics of polycystic ovary syndrome throughout life. Therapeutic Advances in Reproductive Health. 2020;14:2633494120911038. Doi: 10.1177/2633494120911038

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]

2. Hashim HA. Twenty years of ovulation induction with metformin for PCOS; what is the best available evidence?. Reproductive biomedicine online. 2016 Jan 1;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. Doi: 10.5772/intechopen.113187
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). Doi: 10.7759/cureus.11110
5. Smet ME, McLennan A. Rotterdam criteria, the end. Australasian Journal of Ultrasound in Medicine. 2018;21(2):59. Doi:10.1002/ajum.12096
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. Doi: 10.4103/jhrs.jhrs_74_16
7. Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B6 and its role in cell metabolism and physiology. Cells. 2018;7(7):84. Doi: 10.3390/cells7070084
8. Al Mutairi F. Hyperhomocysteinemia: clinical insights. Journal of central nervous system disease. 2020;12:1179573520962230. Doi: 10.1177/1179573520962230
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. Doi: 10.1016/j.mefs.2017.01.007
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. Doi: 10.1080/01443615.2020.1785409
11. Lai WKC, Kan MY. Homocysteine-induced endothelial dysfunction. Annals of Nutrition and Metabolism. 2015;67(1):1-12. Doi: 10.1159/000437098
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. Doi: 10.3390/ijms21124259
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. Doi: 10.3390/nu8120798
14. Jeve YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. Journal of human reproductive sciences. 2014;7(3):159-69. Doi: 10.4103/0974-1208.142475
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.
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. Doi: 10.36348/sijog.2020.v03i11.003
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 Feb;14(2):81.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]

18. Ulloque-Badaracco JR, Al-kassab-CÃ³rdova A, HernÃ¡ndez-Bustamante EA, AlarcÃ³n-Braga EA, Cabrera-GuzmÃ¡n 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. Doi: 10.1177/17455057241279039
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. Doi: 10.2147/ijwh.s70314
20. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, JaneÅ¾ A, DolÅ¾an 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. Doi: 10.3390/ijms23031264
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. Doi: 10.1111/jog.14725
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 Nov;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. Doi: 10.1371/journal.pone.0157389

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-13]

[DOI: 10.22034/30.5.77]