

## مقایسه سطح سرمی هموسیستئین در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و طبیعی

فرناز سهرابوند (M.D.)<sup>۱</sup>، مهناز لنگرانی (M.D.)<sup>۲</sup>، بنفشه گلستان (Ph.D.)<sup>۳</sup>، فدیة حق اللہی (M.Sc.)<sup>۱</sup>، لیلا عسگری پور (M.D.)<sup>۱</sup>،  
زهره بادامچی زاده (B.Sc.)<sup>۲</sup>، معصومه معصومی (B.Sc.)<sup>۱</sup>، ابراهیم جوادی (Ph.D.)<sup>۲</sup>

- ۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران، تهران، ایران
- ۲- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران، تهران، ایران
- ۳- گروه آمار حیاتی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) دارای عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی به خصوص افزایش لیپوپروتئینها، فشار خون و هیپرانسولینمی می‌باشند. افزایش هموسیستئین نیز ممکن است زمینه‌ساز ایجاد بیماری قلبی-عروقی در این افراد شود. این مطالعه با هدف بررسی و مقایسه سطح سرمی هموسیستئین در زنان ایرانی مبتلا و غیر مبتلا به PCOS انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهدی، ۵۲ خانم ۲۰-۳۵ ساله مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های ناباروری و زنان بیمارستان ولیعصر (عج) با معیارهای تشخیصی PCOS (معیار رتردام) به عنوان گروه مورد و ۱۰۴ خانم ۲۰-۳۵ ساله غیر مبتلا به PCOS، فاقد بیماری کلیوی و دیابت، به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند. برای اندازه‌گیری سطح هموسیستئین و برخی پارامترهای متابولیکی و آندوکرینی، نمونه خون ناشتا در روز دوم تا پنجم سیکل قاعدگی دریافت شد و میزان هموسیستئین، انسولین، اسید فولیک، تری گلیسرید، کلسترول و انواع لیپوپروتئینها در دو گروه اندازه‌گیری شد. روش آماری Shapiro-Wilks برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیر اصلی (هموسیستئین) و آزمون t برای مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه به کار رفت. همبستگی ساده نیز به منظور بررسی ارتباط هموسیستئین و دیگر متغیرهای بیوشیمیایی در هر کدام از دو گروه استفاده شد و برای حذف اثر مخدوش‌کنندگی BMI و سن، از همبستگی جزئی استفاده گردید. همچنین از رگرسیون چندگانه پس از حذف مخدوش‌کننده‌ها، برای بررسی رابطه متغیر لگاریتم طبیعی هموسیستئین و فولات استفاده شد.  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

**نتایج:** سطح سرمی انسولین و فولات در گروه PCOS (به ترتیب  $16/62 \pm 7/45 \mu U/ml$  و  $7/48 \pm 4/37 ng/ml$ ) به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان گروه کنترل (به ترتیب  $12/04 \pm 4/22 \mu U/ml$  و  $5/43 \pm 2/15 ng/ml$ ) بود ( $p < 0.001$ ). سطح سرمی تری‌گلیسرید در گروه PCOS ( $116/62 \pm 73/02 mg/dl$ ) به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان سالم ( $88/00 \pm 5/29 mg/dl$ ) بود ( $p = 0.01$ ). میانگین هموسیستئین در گروه PCOS  $12/21 \pm 4/503 \mu mol/L$  و در گروه زنان سالم  $13/68 \pm 4/307 \mu mol/L$  به‌دست آمد که اختلاف مذکور از نظر آماری معنی‌داری نبود ( $p = 0.07$ ). در بررسی رگرسیون چندگانه، تغییرات لگاریتم نپیرین هموسیستئین بیشتر تحت تأثیر تغییرات فولات و FBS بود.

**نتیجه‌گیری:** هموسیستئین در بیماران PCOS با میزان اسید فولیک ارتباط مستقیم دارد؛ لذا با تجویز مناسب اسید فولیک، می‌توان در کاهش سطح هموسیستئین و کنترل عوارض قلبی-عروقی منسوب به آن اقدام نمود.

**کلید واژگان:** اسید فولیک، سندرم تخمدان پلی کیستیک، ناباروری، هموسیستئین.

**مسئول مکاتبه:** دکتر فرناز سهرابوند، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج)، بیمارستان ولیعصر (عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، بلوار کشاورز، کدپستی: ۱۴۱۹۴، تهران، ایران.

پست الکترونیکی: fsohrabvand@yahoo.com

دریافت: ۸۷/۷/۱۴ پذیرش: ۸۷/۱۰/۲۱

## Serum Homocysteine Levels in PCOS Patients versus Healthy Women

Sohrabvand, Farnaz\* (M.D.)<sup>1</sup>; Lankarani, Mahnaz (M.D.)<sup>2</sup>; Golestan, Banafsheh (Ph.D.)<sup>3</sup>; Haghollahi, Fedyeh (M.Sc.)<sup>1</sup>; Asgarpoor, Leila (M.D.)<sup>1</sup>; Badamchi, Zohreh (B.A.)<sup>2</sup>; Masoomi, Masoomeh (B.A.)<sup>1</sup>; Javadi, Ebrahim (Ph.D.)<sup>2</sup>

1. Vali-e-Asr Reproductive Health Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2. Endocrinology and Metabolism Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

### Abstract

**Introduction:** Patients with PCOS have risk factors for cardiovascular diseases, especially elevated lipoproteins, high blood pressure or hyperinsulinaemia. Clinical evidence shows that hyperhomocysteinaemia may contribute to the development of cardiovascular diseases in PCOS patients. In this study we compared serum homocysteine levels in PCOS patients with healthy Iranian women.

**Materials and Methods:** This case-control study was performed on 52 individuals with PCOS (Rotterdam 2003 criteria). The cases were compared to 104 healthy non-PCOS, 20 to 35-year-old female subjects with no history of diabetes or renal diseases. The cases had referred to the Gynecology and Infertility Clinic of Vali-e-Asr Hospital in Tehran. Blood samples were taken on the 2<sup>nd</sup> to the 5<sup>th</sup> day of menstrual cycle for the evaluation of homocysteine levels, folic acid, triglyceride, insulin and some other metabolic and endocrine parameters.

**Results:** Serum levels of insulin and folate were significantly higher in PCOS patients ( $16.62 \pm 7.45 \mu\text{IU/ml}$  and  $7.48 \pm 4.37 \text{ng/ml}$ ) compared to the controls ( $12.04 \pm 4.23 \mu\text{IU/ml}$  and  $5.43 \pm 3.15 \text{ng/ml}$ ), ( $p < 0.001$ ). Serum triglyceride concentrations were significantly higher in PCOS patients ( $116.62 \pm 73.02 \text{mg/dl}$ ) compared to the healthy subjects ( $88.00 \pm 50.29 \text{mg/dl}$ ), ( $p = 0.01$ ). The mean value for homocysteine ( $\pm \text{SD}$ ) was  $12.21 (\pm 4.55)$  and  $13.68 (\pm 4.37) \mu\text{mol/L}$  in PCOS and healthy women, respectively but no significant statistical differences were observed ( $p = 0.057$ ). Regression analyses depicted that homocysteine level was mostly under the influence of folate and FBS concentrations.

**Conclusion:** There is an inverse correlation between homocysteine and serum folic acid levels in PCOS patients. Therefore, it seems that proper administration of folic acid can reduce homocysteine levels in patients with PCOS and help prevent the attributed cardiovascular risk factors associated with the disease.

**Key Words:** Female infertility, Folic acid, Homocysteine, Polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Corresponding Author:** Farnaz Sohrabvand, Vali-e-Asr Reproductive Health Research Center, Imam Khomeini Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.

**E-mail:** sohrabva@sina.tums.ac.ir

**Received:** Oct 5, 2008; **Accepted:** Jan 10, 2009

## زمینه و هدف

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)<sup>۱</sup> تقریباً در ۱۰-۶٪ زنان در دوره باروری دیده می شود و با کم کاری تخمدان، هیرسوتیسم، هیپرآندروژنیسم، مقاومت انسولینی و چاقی مشخص می شود (۱). در این بیماران خطر بیماری های متابولیکی، دیابت تیپ II، دیس لیپیدمی، فشار خون و بیماری های قلبی و عروقی افزایش می یابد و تغییراتی مانند افزایش آندروژنها و انسولین، مقاومت به انسولین، تغییر در لیپیدهای خون و افزایش نسبت LH/FSH دیده می شود (۲). در این افراد توزیع پلاک های کاروتید و ضخامت لایه میانی جدار عروق (IMT)<sup>۲</sup> و افزایش سطح هموسیستئین بیش از خانم های فاقد PCOS است که با شروع زودرس آترواسکلروز همراه است (۳،۴).

سطح هموسیستئین در افراد بالغ،  $5-15 \mu\text{m/L}$  گزارش گردیده که در جمعیت های با دریافت کمتر ویتامین B بالاتر است. سطح هموسیستئین تحت تأثیر عوامل هورمونی نظیر هورمون درمانی در زنان می باشد و در بارداری، کاهش می یابد. عوامل مختلفی نظیر سن، جنس، فعالیت جنسی، سیگار کشیدن، فعالیت فیزیکی و مصرف مکمل های ویتامین B نیز بر سطح آن مؤثرند و انسولین نیز به عنوان عاملی تعدیل کننده، مطرح می شود (۳،۵). سطح بالای هموسیستئین با بروز نقص های قلبی و عصبی در نوزادان، افزایش خطر پره اکلامپسی، زایمان زودرس، تولد نوزادان با وزن کم، سقط های عادی و دکولمان در ارتباط است (۶-۱۱).

سطح هموسیستئین ارتباط مستقیم با غلظت انسولین ناشتا دارد (۱۲). افزایش انسولین همراه با افزایش آندروژن و کاهش سطح SHBG<sup>۳</sup> است که خود منجر به تغییر در رشد فولیکول می شود. در بسیاری از مطالعات دیده شده که غلظت هموسیستئین در افراد مبتلا به

PCOS بالاتر از افراد غیر مبتلا است (۱۳،۱۴) که می تواند ناشی از بالا بودن انسولین ناشتا و مقاومت به انسولین (به عنوان یک اتیولوژی در افراد PCOS) باشد (۸).

از آنجایی که در خصوص ارتباط هموسیستئین با مقاومت انسولینی و متابولیت های لیپوپروتئین در بیماران PCOS گزارش های متناقضی وجود دارد و با توجه به عوارض مختلف هموسیستئین و شیوع بالای PCOS در زنان ایرانی، مطالعه حاضر به منظور بررسی سطح هموسیستئین در مبتلایان به PCOS و مقایسه آن با افراد غیرمبتلا به این سندرم طراحی شد.

## روش بررسی

از افراد مراجعه کننده به درمانگاه های زنان و ناباروری بیمارستان ولیعصر (عج) در شش ماهه دوم سال ۱۳۸۶ که دارای معیارهای تشخیصی PCOS (معیار رتردام) و در سنین ۲۰-۳۵ سال بودند، ۵۲ نفر به عنوان گروه مورد و همچنین ۱۰۴ نفر از افراد ۲۰-۳۵ ساله غیرمبتلا به PCOS که به منظور معاینات معمول دوره ای زنان مراجعه نموده بودند و بیماری های کلیوی و دیابت نداشتند، به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. مصرف اسید فولیک و ویتامین B<sub>12</sub> در دو ماه اخیر، وجود اختلال عملکرد کلیوی (کراتینین بیشتر از  $1/3 \text{mg/dl}$ )، وجود دیابت، مصرف داروهای هورمونی و متفورمین، از معیارهای خروج از مطالعه در هر دو گروه مورد و شاهد بود.

پس از آگاهی دادن در خصوص مطالعه و کسب رضایت آگاهانه از بیمار،  $10 \text{ml}$  نمونه خون ناشتا (به مدت ۱۴-۱۲ ساعت) در روز دوم تا پنجم قاعدگی برای اندازه گیری سطح هموسیستئین و عوامل تأثیرگذار بر آن مانند سطح آندروژنها (تستوسترون، آندروستندیون)، انسولین، قند خون ناشتا، اسید فولیک، ویتامین B<sub>12</sub> و پروفایل لیپیدی، گرفته و سریعاً

1- Polycystic Ovary Syndrome

2- Intima media

3- Sex Hormone-Binding Globulin

نتایج نشان داد که لگاریتم نپرین (Ln) تبدیلی مناسب برای نرمال کردن توزیع هموسیستئین است. همچنین از رگرسیون چندگانه<sup>۵</sup> پس از حذف مخدوش‌کننده‌ها، برای بررسی رابطه متغیر لگاریتم هموسیستئین و فولات استفاده شد.

### نتایج

در افراد گروه مورد (۵۲ نفر)، میانگین سن ۲۴/۲۷±۳/۷۵۳ سال و در ۱۰۴ نفر گروه کنترل ۲۵/۶۲±۴/۳۱۸ سال بود که اختلاف معنی‌دار نبود (p=۰/۰۵۷) (جدول ۱). بدین ترتیب علیرغم معنی‌دار نبودن، اختلاف میانگین سنی گروه کنترل حدود یکسال بالاتر بود.

مقایسه پارامترهای هورمونی، بالینی و بیوشیمیایی در دو گروه PCOS و کنترل در جدول ۱ مشاهده می‌شود. یافته‌ها معرف یکسان نبودن BMI در دو گروه بود. میانگین BMI در گروه مبتلا به PCOS بیشتر بود. سطح سرمی انسولین و فولات در گروه PCOS به‌طور

به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران در بیمارستان شریعتی ارسال شد و سریعاً سرم آن جدا گردید. سپس سرم‌های تقسیم شده بر حسب حجم مورد نیاز برای هر سنجش، در دمای ۷۰°C منجمد شد. پس از اتمام نمونه‌گیری، آزمایش‌های زیر انجام شد:

سطح سرمی SHBG، تستوسترون توتال، استرادیول (E2)، سولفات دهیدرواپی‌آندروسترون (DHEAS)<sup>۱</sup>، LH و FSH به روش الایزا توسط کیت‌های تجاری (DRG, Germany) اندازه‌گیری شد.

سطح سرمی هموسیستئین با روش چرخه آنزیمی<sup>۲</sup> (Diasys, Germany) و سطح سرمی تری‌گلیسیرید با روش آنزیمی (پارس آزمون، ایران)، کلسترول HDL و LDL با روش آنزیماتیک (پارس آزمون، ایران)، انسولین با روش الایزا (DRG, Germany)، اسید فولیک و B12 با روش رادیوایمونواسی (SimulTRAC-SNB, USA) اندازه‌گیری گردید.

سپس اطلاعات در نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ ذخیره و تجزیه و تحلیل آماری انجام شد. از آزمون Shapiro-Wilks برای بررسی نرمال بودن توزیع متغیر اصلی (هموسیستئین) استفاده شد. از آنجا که این متغیر تابع توزیع نرمال نداشت، با استفاده از تبدیل Box-Cox، توزیع این متغیر به نرمال تبدیل شد تا بتواند در آزمون‌های پارامتری مورد استفاده قرار گیرد. آزمون t برای مقایسه صفات کمی در دو گروه به کار رفت. همبستگی ساده<sup>۳</sup> برای بررسی ارتباط هموسیستئین و دیگر متغیرهای بیوشیمیایی در هر کدام از دو گروه استفاده شد و به منظور حذف اثر مخدوش‌کنندگی BMI و سن، از همبستگی جزئی<sup>۴</sup> استفاده گردید.

جدول ۱- مقایسه پارامترهای هورمونی، بالینی و بیوشیمیایی در دو گروه زنان مبتلا و غیرمبتلا به PCOS مراجعه کننده به مرکز ناباروری ولیعصر

در سال ۱۳۸۶

P-value	گروه (M±SD)		متغیرها
	کنترل (n=۱۰۴)	PCOS (n=۵۲)	
۰/۰۰۷	۲۵/۶۲±۴/۳۱۸	۲۴/۲۷±۳/۷۵۳	سن (سال)
۰/۰۰۲	۲۲/۶۰±۲/۸۷۳	۲۵/۸۰±۶/۶۷۲	BMI
۰/۱۶۴	۱۳/۰۵±۱/۳۵۴	۱۳/۴۲±۱/۷۶۳	سن اولین قاعدگی (سال)
۰/۰۰۷	۱۳/۶۸±۴/۳۰۷	۱۲/۲۱±۴/۵۵۳	هموسیستئین (μmol/L)
<۰/۰۰۱	۱۲/۰۴±۴/۲۳۹	۱۶/۶۲±۷/۴۵۳	انسولین (μIU/ml)
۰/۲۷۴	۸۶/۰۰±۷/۸۷۸	۸۷/۵۰±۸/۳۵۶	قند خون ناشتا (mg/dl)
۰/۲۲۷	۳۶/۲۹±۲۴۸/۹۹۱	۳۲۳/۲۹±۱۵۰/۴۴۴	ویتامین B12 (ng/ml)
۰/۰۰۴	۵/۴۳±۳/۱۵۷	۷/۴۸±۴/۳۷۴	فولات (ng/ml)
<۰/۰۰۱	۱/۹۱±۱/۰۴۲	۳/۰۷±۱/۵۲۰	اندروستن دیون (ng/ml)
۰/۰۰۱	۰/۷۱±۰/۳۰۰	۰/۸۸±۰/۳۴۲	تستوسترون (ng/ml)
۰/۰۰۱	۶۶/۱۵±۵۰/۶۰۲	۳۵/۲۴±۲۶/۸۷۲	SHBG (nmol/L)
۰/۰۰۷	۱۶۰/۷۰±۳۴/۸۶۴	۱۶۴/۷۵±۳۷/۷۲۶	کلسترول (mg/dl)
۰/۳۳۴	۸۸/۸۷±۲۲/۷۰۶	۹۲/۶۳±۲۳/۱۲۷	LDL (mg/dl)
۰/۰۰۷	۵۳/۱۰±۱۲/۲۲۳	۴۹/۴۲±۹/۰۳۷	HDL (mg/dl)
۰/۰۱۳	۸۸/۰۰±۵۰/۲۹۹	۱۱۶/۶۲±۷۳/۰۲۰	تری‌گلیسیرید (mg/dl)

5- Multiple regression

- 1- Dehydroepiandrosterone sulfate
- 2- Enzymatic Cycling Method
- 3- Simple Pearson
- 4- Partial Pearson

همبستگی معکوس و معنی‌داری بین هموسیستئین و فولات سرم در افراد مبتلا به PCOS دیده شد ( $F=0/434$ ،  $p=0/001$ )؛ در حالیکه در گروه کنترل، تنها بین میزان قند خون ناشتا و هموسیستئین رابطه معکوس و معنی‌داری مشاهده شد ( $p=0/02$ )،  $F=0/214$ . بدین معنی که در افراد گروه کنترل با قند خون بالا، هموسیستئین پایین مشاهده شد (جدول ۲). از آنجا که سن و BMI به عنوان عوامل زمینه‌ای در دو گروه PCOS و کنترل، تفاوت معنی‌داری داشت (جدول ۱)، همبستگی هموسیستئین با سایر متغیرهای بیومدیكال با کنترل اثر این دو عامل محاسبه شد (همبستگی جزئی) (جدول ۲) که همچنان همبستگی معکوس و معنی‌داری بین هموسیستئین و فولات سرم در افراد مبتلا به PCOS دیده شد ( $p=0/001$ )،  $F=0/441$ .

در بررسی رگرسیون چندگانه، از مجموع متغیرهای مورد بررسی در جدول ۳ که وارد مدل شده بود، تنها متغیرهای فولات ( $p=0/001$ ) و FBS ( $p=0/006$ ) در مدل باقی ماندند که با لگاریتم نپرین هموسیستئین رابطه نشان دادند. متغیر ابتلا به PCOS، در مدل باقی ماند؛ به این معنی که تغییرات Ln هموسیستئین در افراد، بیشتر تحت تأثیر تغییرات فولات و FBS بود.

### بحث

بیماران مبتلا به سندرم PCOS، علاوه بر مشکلاتی همچون اختلالات قاعدگی و ناباروری، با عوامل خطری نظیر چاقی، هیپرانسولینمی، هیپرآندروژنمی، مقاومت انسولینی، دیس لیپیدمی و هیپرهموسیستئینمی در معرض بیماری‌های دیگری از جمله بیماری‌های قلبی-عروقی و ترومبوتیک قرار دارند (۱۶، ۱۵).

افزایش سطح هموسیستئین، یک عامل خطر برای بیماری قلبی-عروقی آترواسکروتنیک و ترومبوزهای وریدی است (۵). بالا بودن هموسیستئین، ناشی از

جدول ۲- ضریب همبستگی لگاریتم نپرین هموسیستئین با متغیرهای بیوشیمیایی و هورمونی خون در دو گروه زنان مبتلا و غیرمبتلا به PCOS مراجعه کننده به مرکز ناباروری ولیعصر در سال ۱۳۸۶

متغیرها	گروه PCOS (n=52)	گروه کنترل (n=104)
انسولین	-0/195 (0/175)	-0/26 (0/796)
قند خون ناشتا	-0/142 (0/325)	-0/269 (0/007)
ویتامین B12	0/126 (0/285)	0/090 (0/276)
فولات	-0/441 (0/001)	-0/088 (0/386)
آندروستن دیون	0/184 (0/202)	0/216 (0/032)
تستوسترون	0/006 (0/967)	-0/067 (0/511)
SHBG	-0/021 (0/887)	-0/073 (0/470)
کلسترول	-0/053 (0/715)	0/001 (0/894)
LDL	-0/029 (0/789)	0/026 (0/801)
HDL	-0/101 (0/485)	-0/075 (0/411)
تری گلیسیرید	0/016 (0/913)	0/128 (0/207)

داده‌ها به صورت Correlation (P-value) نمایش داده شده است.

معنی‌داری بالاتر از زنان سالم (گروه کنترل) بود ( $p<0/001$  برای انسولین و  $p=0/004$  برای فولات). سطح سرمی تری‌گلیسیرید، در گروه PCOS به‌طور معنی‌دار، بالاتر از زنان سالم (گروه کنترل) به‌دست آمد ( $p=0/01$ ). در ارزیابی HDL در دو گروه نیز اختلاف معنی‌دار نبود. سطح سرمی آندروستن دیون، تستوسترون و SHBG نیز در زنان گروه PCOS به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان سالم بود ( $p<0/001$ ). مقادیر هموسیستئین در گروه PCOS  $12/21 \pm 4/053 \mu\text{m/L}$  و در گروه زنان سالم  $13/68 \pm 4/307 \mu\text{m/L}$  بود که با آزمون t با  $p<0/05$  علیرغم بالاتر بودن در گروه کنترل، این اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد (جدول ۱).

جدول ۳- نتایج رگرسیون چند جمله‌ای در دو گروه زنان مبتلا و غیر مبتلا به PCOS مراجعه کننده به مرکز ناباروری ولیعصر در سال ۱۳۸۶

متغیر	ضریب B	SE B	Sig
ثابت	3/424	0/277	0/000
فولات	-0/23	0/007	0/001
FBS	-0/009	0/003	0/006

در این تبدیل متغیر وابسته لگاریتم نپرین هموسیستئین می‌باشد

$R^2=0/821$

پارامترهای مداخله‌گر فراوانی را مشاهده نموده‌اند، به نظر می‌رسد بررسی دقیق رابطه بین سطح هموسیستئین و فولات سرم نیازمند انجام مطالعه‌ای جامع با حجم نمونه‌ای بزرگ باشد.

در مطالعه حاضر علی‌رغم بالاتر بودن آندروژنها، انسولین، قند خون و BMI در گروه PCOS نسبت به گروه کنترل، با انجام آنالیز رگرسیون، ارتباط معنی‌داری بین این عوامل و سطح هموسیستئین مشاهده نشد و آنالیز رگرسیون چند جانبه نشان داد که تغییرات لگاریتم نپیرین هموسیستئین در افراد PCOS بیشتر تحت تأثیر تغییرات فولات است. در گروه PCOS، میانگین سطح فولات سرم به‌طور معنی‌دار بالاتر بود که این یافته ممکن است به دلیل سیر درمانی احتمالی بیماران PCOS در ماه‌های قبل باشد؛ زیرا در سنین باروری به‌خصوص برای افرادی که همچون بیماران PCOS الزاماً مراجعات پزشکی بیشتری دارند، مکمل اسید فولیک تجویز می‌شود. همانطور که قبلاً ذکر شد کلیه نمونه‌ها برای ورود در مطالعه فعلی، می‌بایست حداقل دو ماه قبل از خون‌گیری مصرف مکمل اسید فولیک را قطع می‌نمودند. معیاری به‌نظر می‌رسد در مطالعات مشابه باید زمان عدم مصرف اسید فولیک به‌مدت طولانی‌تری در نظر گرفته شود. طبق مطالعه Kazerooni و همکاران، با مصرف مکمل اسید فولیک به مدت ۳ ماه، سطح هموسیستئین کاهش می‌یابد (۱۵). طبق مطالعه Palep-Singh در انگلستان، دریافت ناکافی رژیم غذایی در خانم‌های آسیای جنوبی می‌تواند بر سطح فولات و ویتامین B12 تأثیر گذارد و هموسیستئین را افزایش دهد (۱۶).

از سوی دیگر مطالعه Yilmaz و همکاران در ترکیه نشان داد که سطح هموسیستئین در زنان PCOS بیشتر از گروه زنان سالم بود؛ در حالیکه سطح فولات سرم در دو گروه مشابه بود (۱۹). لذا شاید بتوان به تأثیر نژاد هم اشاره نمود که برای بررسی این اثر، مطالعات

اختلال در متابولیسم متیونین است که می‌تواند به علت اختلال در فعالیت آنزیم‌های متابولیسم متیونین و یا ویتامینها باشد (۵). از دیگر عوامل مؤثر بر سطح هموسیستئین، بالا بودن آندروژنها، کلسترول، سطح انسولین، قند خون و BMI است (۱۸-۱۲).

مطالعات متفاوتی در زمینه سطح هموسیستئین در بیماران PCOS و عوامل مؤثر بر آن صورت گرفته که در برخی موارد دارای نتایج متناقضی است. چنانچه مطالعه Oktem در ترکیه روی ۳۱ زن PCOS، De La Calle در اسپانیا روی ۳۹ زن PCOS، Badawy و GuzelmERIC در ترکیه به ترتیب روی ۳۵ و ۴۴ زن PCOS و مطالعه Vrbiková و Loverro در ایتالیا روی ۳۵ زن مبتلا به PCOS، سطح هموسیستئین بالاتری را در آنها در مقایسه با گروه کنترل گزارش نمودند (۲۱-۱۳).

نتایج متفاوت در مطالعه Morgante G در ایتالیا روی ۲۰ زن PCOS در مقایسه با زنان آمنوره و سالم و Mancini در ایتالیا روی ۲۴ بیمار PCOS (۱۴ مورد لاغر و ۱۰ مورد چاق) نیز نشان‌دهنده عدم وجود تفاوت در سطح هموسیستئین در مقایسه با گروه زنان سالم بود (۲۲، ۲۳). در مطالعه حاضر، سطح هموسیستئین گروه کنترل تفاوت معنی‌داری با زنان PCOS نداشت که شاید بتوان به نژاد و سطح فولات سرم بیماران نسبت داد. در مطالعه Wijeyaratne سطح هموسیستئین در زنان PCOS سریلانکایی بیشتر از دو نژاد آسیایی-اروپایی و اروپایی بود که علت آن سطح بالاتر انسولین می‌باشد (۹).

همچنین برخی مطالعات نشان می‌دهند که سطح هموسیستئین تحت تأثیر غلظت فولات سرم است؛ به‌طوری که دریافت ناکافی رژیم غذایی بر کاهش سطح فولات تأثیر می‌گذارد و موجب افزایش هموسیستئین می‌شود (۱۶، ۱۷). با توجه به آنکه مطالعات پیشین گستره وسیعی از افراد را مورد بررسی قرار داده و

با حجم نمونه بالاتر و بررسی چند نژاد توصیه می‌شود.

### نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این مطالعه مبنی بر سطح بیشتر فولات در بیماران PCOS، به نظر می‌رسد که با تجویز مناسب مکمل اسید فولیک بتوان در کاهش سطح هموسیستئین و عوارض قلبی-عروقی ناشی از این عارضه اقدام نمود. همچنین توصیه می‌شود مطالعاتی با هدف بررسی و مقایسه سطح سرمی هموسیستئین در بیماران PCOS نابارور یا بیماران مبتلا به PCOS با سابقه سقط مکرر انجام شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مشترک بین مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج) و مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تهران بود و با تصویب و حمایت مالی معاونت پژوهشی این دانشگاه انجام شد که بدین‌وسیله از کلیه رؤسا و همکاران این مراکز و درمانگاه زنان و نازایی بیمارستان ولیعصر (عج) و کارشناسان محترم آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی تشکر و قدردانی می‌شود.

### References

- 1- Catrall FR, Healy DL. Long-term metabolic, cardiovascular and neoplastic risks with polycystic ovary syndrome Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004; 18(5): 803-12.
- 2- Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004; 19(1): 41-7.
- 3- Polson DW, Adams J, Wads Worth J, Franks S. Polycystic ovaries-a common finding in normal woman. Lancet. 1988; 870-2.
- 4- Atamer A, Demir B, Bayhan G, Atamer Y, Ilhan N, Akkuş Z. Serum levels of leptin and homocysteine in women with polycystic ovary syndrome and its relationship to endocrine, clinical and metabolic parameters. J Int Med Res. 2008; 36(1): 96-105.
- 5- Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: overview. Clin Chem Lab Med. 2001; 39(8): 666-74.
- 6- Hoque MM, Bulbul T, Mahal M, Islam NA, Ferdausi M. Serum homocysteine in pre-eclampsia and eclampsia. Bangladesh Med Res Coun Bull. 2008; 34(1): 16-20.
- 7- Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. Am J Clin Nutr. 2000; 71(4): 962-8.
- 8- Gillum R. Distribution of serum total homocysteine and its association with diabetes and cardiovascular risk factors of the insulin resistance syndrome in Mexican American men: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Nutr J. 2003; 5: 2(1): 6.
- 9- Wijeyaratne CN, Nirantharakumar K, Balen AH, Barth JH, Sheriff R, Belchetz PE. Plasma homocysteine in polycystic ovary syndrome: does it correlate with insulin resistance and ethnicity? Clin Endocrinol. 2004; 60(5): 560-7.
- 10- Refsum H. Folate, vitamin B12 and homocysteine in relation to birth defects and pregnancy outcome. Br J Nutr. 2001; 85 Suppl 2: 109-13.
- 11- Budde MP, De Lange TE, Dekker GA, Chan A, Nguyen AM. Risk factors for placental abruption in a socio-economically disadvantaged region. J Matern Fetal Neonatal Med. 2007; 20(9): 687-93.
- 12- Yilmaz N, Pektas M, Tonguc E, Kilic S, Gulerman C, Gungor T. The correlation of plasma homocysteine with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. J Obstet Gynaecol Res. 2008; 34(3): 384-91.
- 13- Vrbíková J, Tallová J, Biciková M, Dvoráková K, Hill M, Stárka L. Plasma thiols and androgen levels in Polycystic ovary syndrome. Clin Chem Lab Med. 2003; 41(2): 216-21.
- 14- Oktem M, Ebru Ozcimen E, Uckuyu A, Esinler I, Pamuk B, Bayraktar N, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma soluble CD40 ligand, a marker of coronary artery disease. Fertil Steril. 2008; [Epub ahead of print].
- 15- 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): 156-60.
- 16- Palep-Singh M, Picton HM, Yates ZR, Barth JH, Balen AH. Plasma homocysteine concentrations and the single nucleotide polymorphisms in the methionine synthase gene (MTR 2756A>G): Associations with the polycystic ovary syndrome An observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008; 138(2): 180-6.
- 17- de la Calle M, Gallardo T, Diestro MD, Hernanz A, Pérez E, Fernández-Miranda C. [Increased homocysteine levels in polycystic ovary syndrome. *Med Clin*] (Barc). 2007; 129(8): 292-4. Spanish.
- 18- Guzelmeric K, Alkan N, Pirimoglu M, Unal O, Turan C. Chronic inflammation and elevated homocysteine levels are associated with increased body mass index in women with Polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 200; 23(9): 505-10.
- 19- Yilmaz M, Biri A, Bukan N, Karakoç A, Sancak B, Törüner F, Paşaoğlu H. Levels of lipoprotein and homocysteine in non-obese and obese patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2005; 20(5): 258-63.
- 20- Loverro G, Lorusso F, Mei L, Depalo R, Cormio G, Selvaggi L. The plasma homocysteine levels are increased in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Obstet Invest*. 2002; 53(3): 157-162.
- 21- Badawy A, State O, El Gawad SSh, El Aziz OA. Plasma homocysteine and polycystic ovary syndrome: the missed link. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007; 131(1): 68-72.
- 22- Morgante G, La Marca A, Setacci F, Setacci C, Petraglia F, De Leo V. The cardiovascular risk factor homocysteine is not elevated in young women with hyperandrogenism or hypoestrogenism. *Gynecol Obstet Invest*. 2002; 53(4): 200.
- 23- Mancini F, Cianciosi A, Reggiani GM, Facchinetti F, Battaglia C, de Aloysio D. Endothelial function and its relationship to leptin, homocysteine, and insulin resistance in lean and overweight eumenorrheic women and PCOS patients: a pilot study. *Fertil Steril*. 2008; 5. Epub ahead of print.