

## بررسی میزان دریافت ویتامین B<sub>12</sub> و اسیدفولیک در افراد مبتلا به دمانس در مقایسه با افراد سالم

مهدی شادنوش<sup>۱\*</sup>، ریحانه کیامنش<sup>۲</sup>، حسین داوودی<sup>۳</sup>، جلال الدین رزازی<sup>۴</sup>، محمدرضاوفا<sup>۵</sup>، یداله محرابی<sup>۶</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** یافته‌های مطالعات ارتباط دریافت کمتر ویتامین‌های B و خطر ابتلا به دمانس را نشان داده‌اند و رژیم غذایی به عنوان یکی از فاکتورهای پیشگیری کننده در نظر گرفته شده است. این مطالعه دریافت ویتامین B<sub>12</sub> و اسیدفولیک از رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی در افراد مبتلا به دمانس را در مقایسه با افراد سالم بررسی می‌کند. **روش بررسی:** ۱۲۰ نفر از زنان و مردان ۵۰ سال و بیشتر در دو گروه مبتلا به دمانس و سالم در یک طرح مقطعی کوتاه مدت، از میان اعضای انجمن آلزایمر که ساکن شهر تهران بودند، انتخاب شدند (سال ۱۳۹۲). ارزیابی‌های رژیمی با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک و ۲۴ ساعت یادآمد انجام شد. آنالیز دریافت داده‌های غذایی با نرم افزار Nutrition IV و تجزیه تحلیل داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS19 انجام گردید.

**یافته‌ها:** در مدل آنالیز کواریانس متغیرها (ANCOVA) که اثرات عوامل مداخله‌گر کنترل گردید، دریافت اسیدفولیک توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) و ویتامین B<sub>12</sub> و اسیدفولیک رژیم غذایی در افراد مبتلا به دمانس کمتر مشخص شد و تفاوت در خطر ابتلا به دمانس با کاهش دریافت ویتامین B<sub>12</sub> و اسیدفولیک توتال مشاهده شد. **نتیجه‌گیری:** در این مطالعه، دریافت کمتر ویتامین B<sub>12</sub> و اسیدفولیک در ارتباط با دمانس مشخص شد. از آنجایی که بیشتر این ترکیبات، از رژیم‌های معمول غذایی آماده و قابل دسترس هستند، بنابراین حفظ این ترکیبات از طریق مکمل‌ها و غذاهای مخصوص می‌تواند، یک راهکار مؤثر برای بیماران مبتلا به دمانس باشد. مطالعات بیشتر در زمینه بررسی ارتباط دریافت رژیمی ویتامین‌های B، مارکرهای پلاسما و عملکرد شناختی مورد نیاز خواهد بود.

**کلمات کلیدی:** دمانس، اسیدفولیک، ویتامین B<sub>12</sub>، رژیم غذایی، مکمل‌های غذایی

### مقدمه

قرار گرفته‌است. با توجه به گزارش جهانی آلزایمر (۲۰۱۰)، ۳۵/۶ میلیون نفر مبتلا به دمانس در سراسر جهان وجود دارد که برآورد می‌شود، این تعداد به ۱۱۵/۴ میلیون نفر در سال ۲۰۵۰ افزایش یابد؛ مگر آنکه راهکار مؤثری در کاهش بروز

از آن جایی که جمعیت افراد سالمند در جهان رو به افزایش می‌باشد، دمانس در چندین دهه‌ی گذشته، به عنوان یکی از مسائل مهم در زمینه‌ی بهداشت عمومی، مورد توجه

\*۱- نویسنده مسئول: استاد گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران  
 ۲- کارشناس ارشد علوم تغذیه، شعبه بین الملل دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران  
 ۳- استاد گروه تغذیه بالینی، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران  
 ۴- استاد گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران  
 ۵- دکترای تخصصی علوم تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ایران  
 ۶- استاد گروه آمار زیستی، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

از فرمول ذیل محاسبه گردید. با قرار دادن مقادیر آلفای ۵ درصد و خطای بتای ۱۰ درصد و با توجه به میانگین و انحراف معیار دریافت روزانه فولات در افراد مبتلا به دمانس (۵/۲۳±۳/۳۰ ng/ml) و سالم (۵/۳۵±۳/۳۱ ng/ml)، تعداد نمونه برای هر گروه ۵۷ نفر محاسبه شد (۱۱) که با احتساب احتمال ۲۰ درصد برای ریزش نمونه‌ها، تعداد ۱۳۹ نفر در هر گروه محاسبه گردید.

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (S_1^2 + S_2^2)}{\Delta^2}$$

در نهایت ۶۰ نفر افراد مبتلا به دمانس و سالم واجد شرایط، به مطالعه وارد شدند. معیارهای ورود به مطالعه برای بیماران مبتلا عبارت بودند از: ۵۰ سال و بیشتر، ابتلا به دمانس، نداشتن رژیم غذایی به هر دلیل، تمایل به همکاری و معیارهای ورود به مطالعه برای افراد سالم عبارت بودند از: ۵۰ سال و بیشتر، نداشتن رژیم غذایی به هر دلیل، عدم ابتلا به بیماری‌های خاص مانند پارکینسون، اختلالات تیروئیدی و بیماری‌های پارکینسون و تمایل به همکاری. اطلاعات موجود بر اساس رضایت آگاهانه افراد کسب و به صورت محرمانه حفظ شد. مصاحبه در شروع مطالعه شامل خودگزارش دهی مشخصات دموگرافیک، تاریخچه پزشکی و همچنین اطلاعاتی در مورد دریافت معمول رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی بود.

### تشخیص دمانس

بعد از بررسی‌های اولیه، تشخیص قطعی دمانس توسط پزشک متخصص از طریق ارزیابی‌های بالینی و انجام تست‌های عملکرد شناختی انجام شد.

### ارزیابی‌های رژیمی

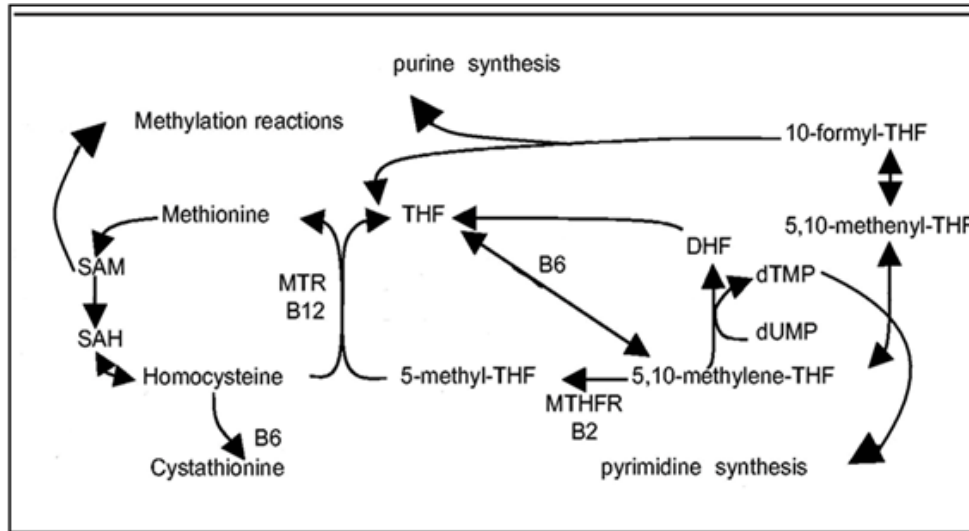
دریافت معمول غذایی این ریزمغذی‌ها با استفاده از پرسشنامه بسامد خوراک شامل ۵۰ آیتم غذایی غنی از ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک و ۲۴ ساعت یادآمد خوراک و پرسشنامه مکمل‌های غذایی برای ۶ ماه قبل از زمان مصاحبه برآورد شد. برای اطمینان از روایی ساختاری پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراک، پرسشنامه با استخراج منابع غذایی غنی از ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک و با نظر کارشناس طراحی گردید.

بیماری شناخته شود (۱). در ایران نیز با توجه به افزایش میزان امید به زندگی (۱۳/۱ سال)، تعداد افراد مبتلا به دمانس بیش از دویست هزار نفر گزارش شده و تعداد آنان روبه افزایش است (۲).

دمانس یک اختلال وابسته به سن می‌باشد که عوامل ژنتیکی در اتیولوژی آن نقش مهمی دارد، اما خطر دمانس به احتمال زیاد توسط عوامل قابل اصلاح مانند رژیم غذایی، نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۳، ۴). ویتامین‌های B از جمله ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک می‌تواند در ارتباط با سلامت عملکرد شناختی باشد. کاهش میزان این ریزمغذی‌ها در پلاسما همراه با افزایش سطح هموسیستئین می‌باشد و در مطالعات متعدد کوهورت، در ارتباط با اختلالات شناختی مشاهده شده است (۵). میزان بالای هموسیستئین در نتیجه اختلال در متابولیسم هموسیستئین، باعث کاهش میزان اس-آدنوزیل متیونین (SAM)، واسطه مهم در واکنش‌های متیلاسیون در مغز و افزایش میزان اس-آدنوزیل هموسیستئین و کاهش سنتز نوکلئوتیدها در ساختار DNA می‌گردد (۵). به دلیل نقش این ریزمغذی‌ها در انتقال کربن یا واکنش‌های متیلاسیون در متابولیسم هموسیستئین مورد توجه خاصی قرار گرفته‌اند (۶، ۷) (شکل ۱). تحقیقاتی که ارتباط ویتامین‌های B و کاهش عملکرد شناختی و خطر دمانس را بررسی کرده‌اند، هنوز به نتایج قطعی نرسیده‌اند (۸). در برخی از مطالعات، دریافت زیاد فولات در برابر کاهش عملکرد شناختی محافظت‌کننده (۹) و در برخی دیگر زیانبار (۱۰) شناخته شده است. این مطالعه به منظور بررسی وضعیت دریافت این ریزمغذی‌ها از رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی در میان افراد مبتلا به دمانس در مقایسه با افراد سالم ۵۰ سال و بیشتر، از میان اعضای انجمن آلزایمر ایران انجام شد.

### مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی کوتاه مدت برای مقایسه زنان و مردان مبتلا به دمانس و سالم ۵۰ سال و بیشتر که از اعضای انجمن آلزایمر ایران و ساکن شهر تهران بودند، انجام شد. حجم نمونه مورد نیاز برای مطالعه حاضر، مطابق با نظر مشاور آماری و مطالعات پیشین با استفاده



شکل ۱- متابولیسم هموسیستئین (۷)

دیاستولیک  $\geq 95$  میلی‌متر جیوه و یا استفاده از داروهای ضد فشارخون، سکتة مغزی (خود گزارش دهی سابقه)، افسردگی (خودگزارش دهی سابقه)، مصرف سیگار (خود گزارش دهی سابقه)، مصرف الکل (خودگزارش دهی سابقه)، استفاده از مکمل‌ها (خود گزارش دهی سابقه) و مدت ابتلا به دمانس (مدت ابتلا به دمانس از زمان تشخیص).

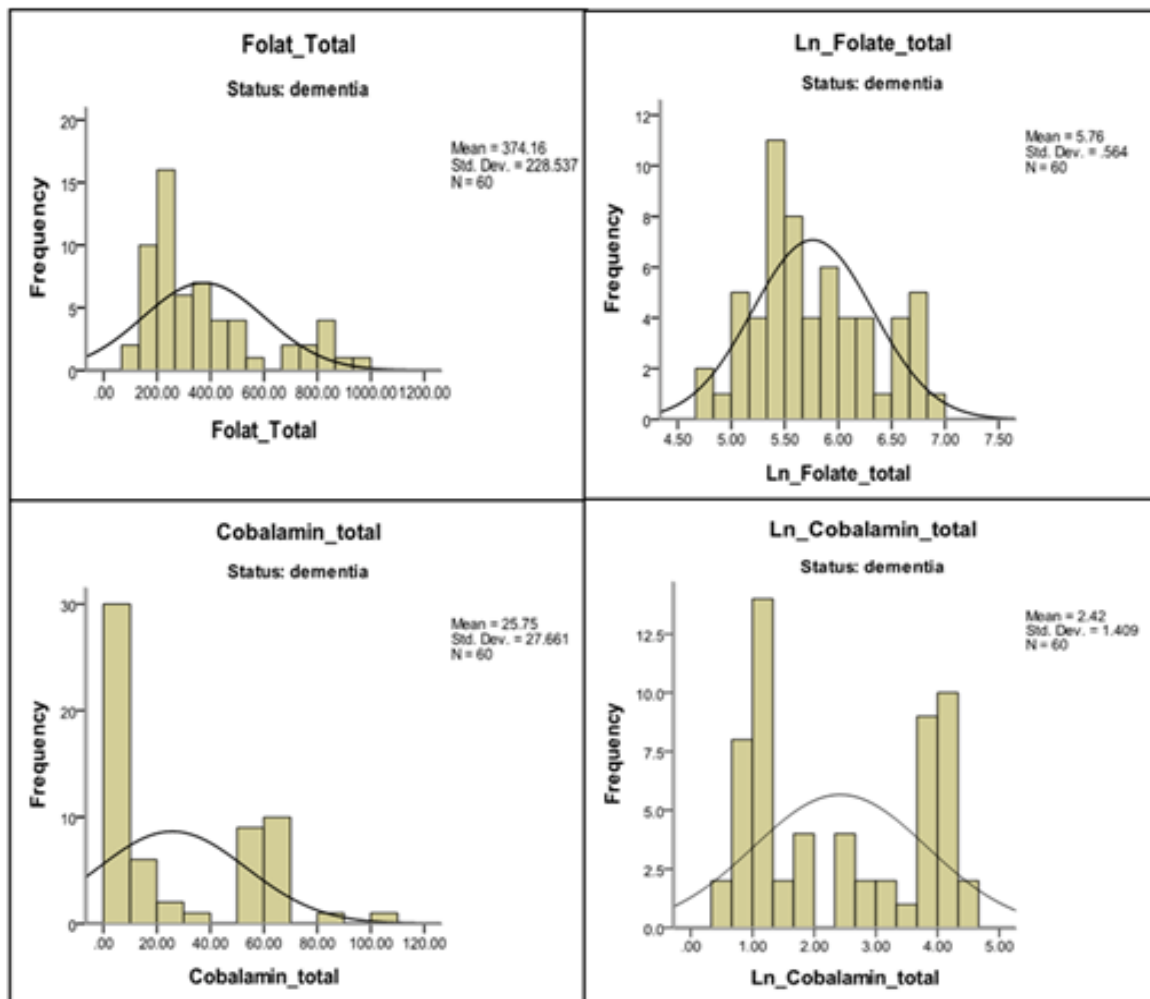
### آنالیز آماری

به منظور بررسی نتایج آنالیزهای آماری از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۹ استفاده شد. برای توصیف داده‌ها، از روش‌های آمار توصیفی شامل جداول توزیع فراوانی، شاخص‌های مرکزی و پراکنندگی استفاده شد. جهت بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها از آزمون آماری Kolmogorov-Smirnov و رسم نمودارهای مناسب (Histogram) (شکل ۲، ۳) استفاده شد. در صورت نرمال بودن توزیع داده‌ها، برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون‌های t مستقل استفاده شد. در صورت نرمال نبودن توزیع داده‌ها، از آزمون‌های آماری Nonparametric (Wilcoxon و Mann-Whitney U) استفاده شد. همچنین به منظور مقایسه متغیرهای کیفی رتبه‌ای بین دو گروه از آزمون کای اسکوئر استفاده گردید. مقادیر کمی داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شد و سطح معنی

از شرکت کنندگان درخواست شد، تناوب مصرف هریک از اقلام غذایی را گزارش کنند. به منظور محاسبه دریافت این ریزمغذی‌ها، ریزمغذی‌های موجود در هر کدام از اقلام غذایی در تناوب مصرف آنها در نظر گرفته شد و سپس برای ۵۰ آیتم غذایی جمع شد. آنالیز دریافت داده‌های غذایی با نرم افزار Nutritionist IV انجام گردید. دریافت کل انرژی روزانه بر دریافت این ریزمغذی‌ها با استفاده از مدل آنالیز کوواریانس (ANCOVA) تعدیل شد. برای به دست آوردن دریافت کل ویتامین B12 و اسیدفولیک، دریافت ریزمغذی‌های تعدیل شده با انرژی کل روزانه با دریافت این ریزمغذی‌ها از مکمل‌های غذایی جمع گردید.

### بررسی عوامل مداخله‌گر

داده‌های غیر رژیمی از شرکت کنندگان در شروع مطالعه، از طریق مصاحبه جمع آوری شد و شامل موارد ذیل بودند: بیماری دیابت (خودگزارش دهی سابقه) بیماری با استفاده از داروهای ضد دیابت، بیماری قلبی عروقی (خودگزارش دهی سابقه) بیماری با سکتة قلبی یا استفاده از داروی دیژیتال یا آنژین صدری، فشارخون بالا (خود گزارش دهی سابقه) با فشار خون سیستولیک  $\geq 160$  میلی‌متر جیوه و فشارخون



شکل ۲- نمودار هیستوگرام فولات و کوبالامین توتال در افراد دمانس

### یافته‌ها

در این مطالعه، دریافت ویتامین B12 و اسید فولیک از رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی ارزیابی و در افراد مبتلا به دمانس و سالم مقایسه شدند.

مشخصات دموگرافیک و بالینی افراد مطالعه در دو گروه (افراد سالم و دمانس) و سه زیرگروه افراد مبتلا به دمانس (آلزایمر (AD)، اختلالات خفیف شناختی (MCI) و دمانس مختلط (MD)) در جدول ۱ نشان داده شده است. افراد مبتلا به دمانس، مکمل‌های مولتی ویتامین را به میزان ۲۵٪ در مقابل ۴۳/۳٪ در افراد سالم، کمتر استفاده کردند (P < ۰/۰۲۹) و همچنین در مقایسه با افراد سالم، دارای درصد

داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. علاوه بر این، نسبت شانس (OR)<sup>۱</sup> خام و تعدیل شده برای دریافت کمتر فولات و کوبالامین توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) و دمانس با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک محاسبه شد.

برای تعدیل فاکتورهای مرتبط با رژیم غذایی مانند کل انرژی دریافتی روزانه، به عنوان متغیر پیوسته کمی، از آنالیز کوواریانس (ANCOVA) و برای تعدیل عوامل مداخله‌گر به عنوان متغیرهای کیفی اسمی، از آنالیز واریانس چندطرفه (MANOVA) استفاده شد.

1- OR: Odd Ratio

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی در افراد مطالعه<sup>۱</sup>

P-value	n=۶۰ سالم	افراد مبتلا به دمانس				مشخصات دموگرافیک
		کل موارد (الزایمر + MCI) مانس مختلط	دمانس مختلط <sup>۲</sup> n=۴۳	اختلالات خفیف شناختی (MCI) n=۹	بیماری آلزایمر n=۸	
						سن
۰/۱۶۵	۷۴/۶ ± ۸/۲	۷۳/۱۸ ± ۸/۵	۷۶/۴ ± ۷/۴	۶۹/۳ ± ۱۱/۵	۷۵/۲ ± ۷/۲	
< ۰/۰۰۱	۵۰	۵۰	۸/۲	۳۲/۴	۹/۵	جنس ( زن %)
< ۰/۰۰۱	۲۰۳۶/۸ ± ۴۲۵/۲	۱۶۸۲/۶ ± ۳۹۲/۳*	۱۷۹۷/۶ ± ۵۴۳/۴	۱۶۱۰/۶ ± ۳۴۸/۶	۱۶۷۶/۴ ± ۳۷۴/۲	دریافت کل انرژی (kcal/d) <sup>۳</sup>
< ۰/۰۰۱	۳۸۵/۲ ± ۱۲۰/۲	۲۸۹ ± ۱۰۰/۴*	۲۷۶ ± ۱۲۱/۶	۲۶۵/۲ ± ۷۳/۶	۲۹۶/۳ ± ۱۰۱/۵	دریافت فولات رژیم غذایی <sup>۴</sup> (μ/d)
۰/۰۰۲	۵۱۴/۳ ± ۱۸۹	۴۰۶ ± ۲۲۸/۸*	۴۱۳/۳ ± ۲۳۷/۶	۳۷۸/۲ ± ۲۷۵/۴	۴۰۶/۶ ± ۲۲۰/۸	دریافت فولات توتال (μ/d) <sup>۵</sup>
						مشخصات بالینی <sup>۶</sup>
		۴/۰۷ ± ۱/۷	۶ ± ۱/۶	۴/۲ ± ۱/۳	۱/۸ ± ۰/۶	طول مدت ابتلا به دمانس (سال)
۰/۶۸۹	۳۶/۷	۳۰	۳۷/۵	۳۳/۳	۲۷/۹	دیابت (%)
۰/۱۲۴	۳۱/۷	۵۱/۷**	۵۰	۵۵/۶	۵۱/۲	CVD (%)
۰/۵۷۹	۵۱/۷	۶۱/۷	۵۰	۵۵/۶	۶۵/۱	هایپرلیپیدمی (%)
< ۰/۰۰۱	۱/۷	۳۵*	۷۵	۱۱/۱	۳۲/۴	سکتتهای مغزی (%)
< ۰/۰۰۱	۵۵	۶۳/۳	۸۷/۵	۳۳/۳	۶۵/۱	HTN (%)
< ۰/۰۰۱	۴۰	۸۶/۷*	۱۰۰	۷۷/۸	۸۶	افسردگی (%)
۰/۰۰۲	۱۳/۳	۲۸/۳**	۳۷/۵	.	۳۲/۶	سیگار (%)
۰/۰۳۴	۱/۷	۱۱/۷**	.	۱۱/۱	۱۴	الکل (%)
۰/۰۱۹	۷۱/۷	۶۳/۳	۳۷/۵	۶۶/۷	۶۷/۴	مکملها (%)
۰/۱۵۲	۲۰	۳۱/۷	.	۳۷/۲	۳۳/۳	استفاده کنندگان از مکمل B <sub>12</sub> (%)
۰/۰۳۹	۲۰	۲۱/۷	۲۲/۲	۱۸/۶	۳۷/۵	استفاده از مکمل اسیدفولیک (%)
۰/۱۰۳	۴۳/۵	۴۳/۳	۲۵	۴۶/۵	۴۴/۴	استفاده از مکملهای B-کمپلکس (%)
۰/۰۰۱	۴۳/۳	۲۵**	۱۲/۵	۲۷/۹	۲۲/۲	استفاده از مولتی ویتامینها (%)

۱- مقادیر بر اساس Mean ± SD می باشند.

۲- دمانس مختلط شامل دمانس آلزایمر + دمانس عروقی / دمانس پارکینسون + دمانس آلزایمر بوده است.

۳- ANOVA, F (۴, ۱۱۵) = ۵/۹, P < ۰/۰۰۱

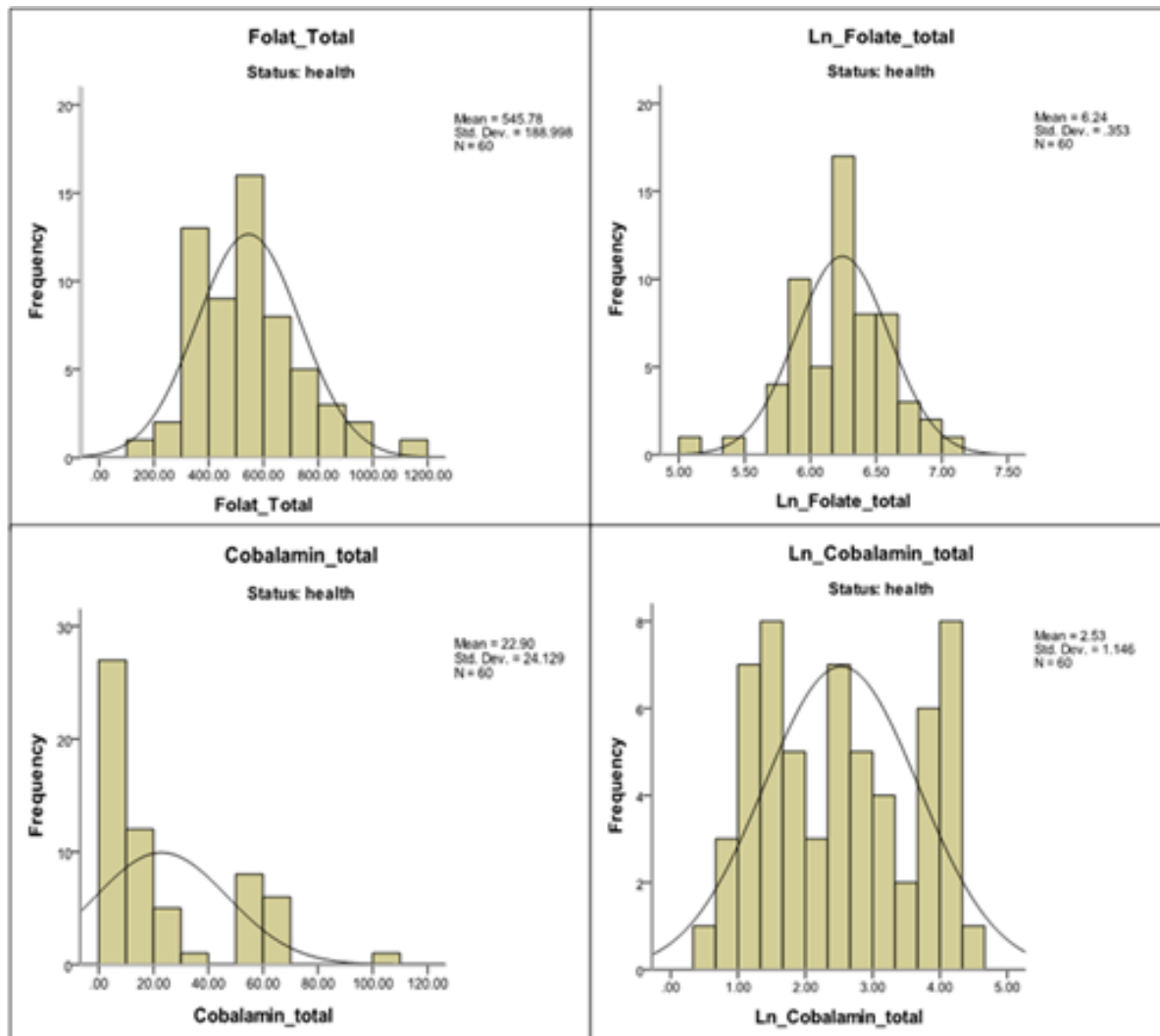
۴- تعدیل شده با انرژی کل روزانه, ANOVA, F (۳, ۱۱۶) = ۱۷/۵, P < ۰/۰۰۱

۵- مقادیر، قبلاً به مقادیر لگاریتمی تبدیل شده اند، تعدیل شده با انرژی کل روزانه, ANOVA, F (۳, ۱۱۶) = ۶/۵, P < ۰/۰۰۱

۶- مقایسه عوامل مداخله گر بین گروه ها از روش Chi-square بوده است.

\* تفاوت معنی دار با افراد سالم, P < ۰/۰۰۱

\*\* تفاوت معنی دار با افراد سالم, P < ۰/۰۵



شکل ۳- نمودار هیستوگرام فولات و کوبالامین توتال در افراد سالم

سالم است. دریافت کوبالامین توتال (قبل و بعد از تعدیل) و دریافت کوبالامین رژیم غذایی (بعد از تعدیل) در مقایسه دو گروه معنی دار نبودند.

ریزمغذی‌های دریافتی در افراد مبتلا به دمانس و سالم نیز با مقادیر مرجع مقایسه شدند (جدول ۳) و نشان می‌دهد، دریافت فولات و کوبالامین توتال در افراد سالم بیشتر از مقادیر توصیه شده و دریافت فولات توتال و فولات و کوبالامین رژیم غذایی در افراد مبتلا به دمانس کمتر از مقادیر توصیه شده می‌باشد. علاوه بر این مشخص شد، تعداد بیشتری از مردان

بیشتری از سابقه‌ی بیماری‌های قلبی ( $P=0/029$ )، سکت‌های مغزی ( $P<0/001$ )، افسردگی ( $P<0/001$ ) و استفاده از سیگار ( $P=0/019$ ) و الکل ( $P=0/008$ ) بودند.

مقادیر فولات توتال، فولات و کوبالامین رژیم غذایی دریافت شده توسط افراد دمانس، قبل و بعد از تعدیل نسبت به انرژی کل دریافتی روزانه و سایر عوامل مداخله‌گر، با افراد سالم مقایسه شدند (جدول ۲ و شکل ۴، ۵)، که نشان می‌دهد، دریافت روزانه فولات توتال و فولات و کوبالامین رژیم غذایی در افراد مبتلا به دمانس قبل و بعد از تعدیل کمتر از افراد

جدول ۲. میانگین دریافت فولات توتال و رژیم غذایی در افراد سالم و مبتلا به دمانس (قبل و بعد از تعدیل)

P- value	سالم n=۶۰ Mean ± SD	دمانس n=۶۰ Mean ± SD	فولات توتال (μ/d)
< ۰/۰۰۱	۱۸۹ ± ۵۴۵/۸	۲۲۸/۵ ± ۳۷۴/۱	قبل از تعدیل بعد از تعدیل نسبت به:
< ۰/۰۰۱	۵۱۴ ± ۱۸۹	۴۰۶ ± ۲۲۸/۵	کل انرژی (kcal/d)
۰/۰۰۳	۵۱۹/۰۶ ± ۱۴۹/۱	۴۲۲/۷ ± ۲۲۴/۲	بیماریهای دیابت
< ۰/۰۰۱	۵۱۳/۲ ± ۲۲۹/۷	۴۰۶/۸ ± ۲۲۸/۲	بیماریهای قلبی
< ۰/۰۰۱	۵۱۰/۴ ± ۱۹۹	۴۰۰/۴ ± ۲۴۳/۸	هایپرلیپیدمی
< ۰/۰۰۱	۵۱۴/۲ ± ۱۷۵/۱	۳۸۹/۹ ± ۲۴۷/۲	پرفشاری خون
۰/۰۲۸	۵۱۴/۱ ± ۲۰۶/۹	۴۳۴ ± ۲۲۸/۲	افسردگی
۰/۰۲۸	۵۰۲/۳ ± ۱۹۲/۳	۴۲۹/۲ ± ۲۵۸/۲	سیگار
< ۰/۰۰۱	۴۲۷/۳ ± ۱۹۵/۵	۳۸۵/۵ ± ۲۴۵/۳	استفاده از مکملها
فولات رژیم غذایی (μ/d)			
< ۰/۰۰۱	۴۱۹/۳۱ ± ۱۲۰/۱۶	۲۵۴/۸۷ ± ۱۰۰/۳۸	قبل از تعدیل بعد از تعدیل نسبت به:
< ۰/۰۰۱	۳۸۵/۲۱ ± ۱۰/۵۶	۲۸۸/۹۷ ± ۱۰/۵۶	کل انرژی (kcal/d)
< ۰/۰۰۱	۳۸۶/۰۰۸ ± ۱۰/۵۴	۳۰۳/۹۸ ± ۱۱/۰۶	بیماریهای دیابت
< ۰/۰۰۱	۳۷۷/۵۶ ± ۱۱/۳	۲۹۰/۹۷ ± ۱۰/۴۷	بیماریهای قلبی
< ۰/۰۰۱	۳۸۳/۷۹ ± ۱۰/۵	۲۸۷/۱۹ ± ۱۰/۷۶	هایپرلیپیدمی
< ۰/۰۰۱	۳۸۵/۰۱ ± ۱۰/۶۶	۲۸۶/۳۱ ± ۱۱/۰۰۹	پرفشاری خون
< ۰/۰۰۱	۳۸۳/۶۴ ± ۱۰/۵۴	۲۸۶/۳۱ ± ۱۵/۲۵	افسردگی
< ۰/۰۰۱	۳۷۶/۰۰۶ ± ۱۴/۸۲	۲۹۹/۲۸ ± ۱۱/۳۲	سیگار
< ۰/۰۰۱	۳۸۳/۷۲ ± ۱۱/۷۶	۲۸۶/۹ ± ۱۰/۹۶	استفاده از مکملها

† مقادیر بر اساس Mean ± SD می باشد. ‡ مقادیر فولات توتال قبلاً به مقادیر لگاریتمی تبدیل شدهاند.

شده در ارتباط با خطر ابتلا به دمانس مشخص شدند. متوسط دریافت فولات توتال در شرکت کنندگان مبتلا به دمانس در پژوهش حاضر، تقریباً ۳۷۴ μg/d بود که کمتر از RDA، نشان داده شد<sup>۱</sup> (P < ۰/۰۰۱). ۶۸/۳٪ این افراد فولات توتال و ۹۰٪ این افراد، فولات رژیم غذایی را کمتر از RDA نشان دادند. پژوهش مشابه دیگری تحت عنوان مطالعه CCMS<sup>۲</sup> در سال ۱۹۹۵ انجام شد. شرکت کنندگان در این مطالعه، متوسط دریافت فولات رژیم غذایی را تقریباً ۳۱۹ μg/d نشان دادند که کمتر از RDA، (P < ۰/۰۰۱) مشخص شد. ۴۹/۶٪

و زنان مبتلا به دمانس، این ریزمغذی ها را کمتر از مقادیر توصیه شده دریافت می کنند که این کمبود بیشتر از طریق رژیم غذایی آنها مشهود بود (جدول ۴). همچنین در این مطالعه، دریافت کمتر فولات و کوبالامین توتال در ارتباط با افزایش خطر دمانس مشخص شدند (جدول ۵).

## بحث

هدف از مطالعه حاضر، بررسی میزان دریافت ویتامین B12 و اسیدفولیک از رژیم غذایی و مکمل های غذایی در افراد مبتلا به دمانس در مقایسه با افراد سالم بود که در مدل خام و تعدیل

۱- مقادیر قبل از آزمون به مقیاس لگاریتمی تبدیل شدند

2- Cache County Memory Study (CCMS)



بررسی میزان دریافت ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک در ...

جدول ۳. مقایسه ریزمغذیه‌های دریافتی روزانه با مقادیر پیشنهاد شده توسط Food and Nutrition Board در گروهها

P- value	افراد سالم n=۶۰		افراد دمانس n=۶۰		مقادیر پیشنهاد شده روزانه (RDA)	ریزمغذیهها
	Mean ± SD	P- value	Mean ± SD	P- value		
< ۰/۰۰۱	۵۴۵/۸ ± ۱۸۸/۹	< ۰/۰۰۱	۵/۸ ± ۰/۵۶	< ۰/۰۰۱	۴۰۰	فولات توتال (μ/d)
< ۰/۰۰۱	۲/۴ ± ۱/۴	---	---	---	۴/۲	کوبالامین توتال (μ/d)
۰/۲۱۸	۴۱۹/۳ ± ۱۲۰/۲	< ۰/۰۰۱	۲۵۴/۹ ± ۱۰۰/۴	< ۰/۰۰۱	۴۰۰	فولات رژیم غذایی (μ/d)
۰/۶۳۷	۴/۱ ± ۱/۵	< ۰/۰۰۱	۳/۰۶ ± ۰/۱	< ۰/۰۰۱	۴/۲	کوبالامین رژیم غذایی (μ/d)

† آزمون آماری انجام شده برای مقایسه گروهها، One-sample t-test بوده است.

جدول ۴. میزان کمبود دریافت روزانه فولات و کوبالامین (نسبت به RDA از توتال (رژیم غذایی و مکملها) و رژیم غذایی به تفکیک جنس

ریزمغذیهها	زنان		مردان	
	P-value		P-value	
	دمانس	سالم	دمانس	سالم
	< RDA (%)	< RDA (%)	< RDA (%)	< RDA (%)
فولات توتال (μ/d)	۷۵/۷	< ۰/۰۰۱	۵۶/۵	< ۰/۰۰۱
کوبالامین توتال (μ/d)	۳۲/۴	۰/۵۱۵	۵۲/۲	< ۰/۰۰۱
فولات رژیم غذایی (μ/d)	۹۴/۶	۰/۰۰۸	۸۲/۶	< ۰/۰۰۱
کوبالامین رژیم غذایی (μ/d)	۸۶/۵	۰/۰۷۴	۹۱/۳	۰/۰۰۱

† آزمون آماری انجام شده، برای مقایسه گروهها، Chi-square بوده است.

پيامدهای ديگر افزايش هموسيستئين شامل موارد ذيل مي‌باشد:

- افزايش رسوبات بتاآميلوئيد و دولايه‌های عصبی در مغز  
- کاهش اس- آدنوزیل متیونین (SAM)<sup>۱</sup>، که برای متیلاسیون DNA و RNA و نوروترانسمیترها مورد نیاز است و کاهش آن می‌تواند باعث اختلال در عملکرد نورون‌ها و آسیب به ساختارهای اصلی مغز شود (۵).

- افزايش میزان اس- آدنوزیل هموسيستئين (SAH) که

1- S-adenosyl-methionine (SAM)

این افراد دریافت فولات از مکمل‌ها و ۷۷/۱٪ آنها دریافت فولات از غذاها را کمتر از RDA نیز نشان دادند (۱۲).

کمبود ویتامین B12 و فولات از طریق مکانیسم‌های بیولوژیکی می‌توانند در ارتباط با افزایش خطر دمانس باشند. کمبود این ریزمغذیه‌ها در نتیجه اختلال در متابولیسم تک‌کربن (شکل ۱)، باعث افزایش میزان هموسيستئين می‌شوند (۴). افزايش هموسيستئين می‌تواند باعث القای استرس اکسیداتیو و نوروتوکسیته (Neurotoxicity) شود (۱۳).



جدول ۵. نسبت شاننس (OR) خام و تعدیل شده با ۹۵٪ فاصله اطمینان برای دمانس با دریافت روزانه کمتر از RDA فولات و کوبالامین توتال

دریافت فولات توتال*		
P- value	OR (95% CI)	
< ۰/۰۰۱	۵/۹ (۲/۷، ۱۳/۰۸)	تعدیل نشده
۰/۰۰۴	۳/۶ (۱/۵، ۸/۶)	تعدیل شده نسبت به: انرژی کل دریافتی (Kcal/d)
< ۰/۰۰۱	۵/۹ (۲/۶، ۱۳/۲)	بیماریهای دیابت
< ۰/۰۰۱	۵/۹ (۲/۷، ۱۳/۴)	بیماریهای قلبی
< ۰/۰۰۱	۶/۵ (۲/۹، ۱۴/۸)	هایپرلیپیدمی
< ۰/۰۰۱	۶/۳ (۲/۸، ۱۴/۲)	پرفشاری خون
۰/۰۰۱	۴/۳ (۱/۸، ۹/۹)	سکته‌های مغزی
۰/۰۰۱	۴/۴ (۱/۸، ۱۰/۶)	استفاده از افسردگی
< ۰/۰۰۱	۶/۸ (۲/۹، ۱۵/۶)	استفاده از سیگار
< ۰/۰۰۱	۵/۹ (۲/۶، ۱۳/۳)	استفاده از الکل
< ۰/۰۰۱	۶/۱ (۲/۷، ۱۳/۹)	استفاده از مکملها
دریافت کوبالامین توتال**		
P- value	OR (95% CI)	
۰/۰۳۲	۲/۴ (۱/۰۸، ۵/۴)	تعدیل نشده
۰/۱۲۳	۱/۹ (۰/۸، ۴/۶)	تعدیل شده نسبت به: انرژی کل دریافتی (Kcal/d)
۰/۰۴	۲/۳ (۱/۰۴، ۵/۳)	بیماریهای دیابت
۰/۰۳۹	۲/۳ (۱/۰۵، ۵/۴)	بیماریهای قلبی
۰/۰۲۸	۲/۵ (۱/۱، ۵/۶)	هایپرلیپیدمی
۰/۰۳۱	۲/۴ (۱/۰۸، ۵/۴)	پرفشاری خون
۰/۲۳۴	۱/۷ (۰/۷، ۴/۲)	سکتههای مغزی
۰/۳۱۷	۱/۶ (۰/۶، ۳/۹)	استفاده از افسردگی
۰/۰۴۶	۲/۳ (۱/۰۱، ۵/۲)	استفاده از سیگار
۰/۰۶۸	۲/۱ (۰/۹، ۴/۹)	استفاده از الکل
< ۰/۰۰۱	۶/۱ (۲/۷، ۱۳/۹)	استفاده از مکملها

\*گروه دریافت فولات توتال بیشتر از RDA ( $400 \mu\text{d}$ ) به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شده است.

\*\*گروه دریافت کوبالامین توتال بیشتر از RDA ( $4 \mu\text{d}$ ) به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شده است.

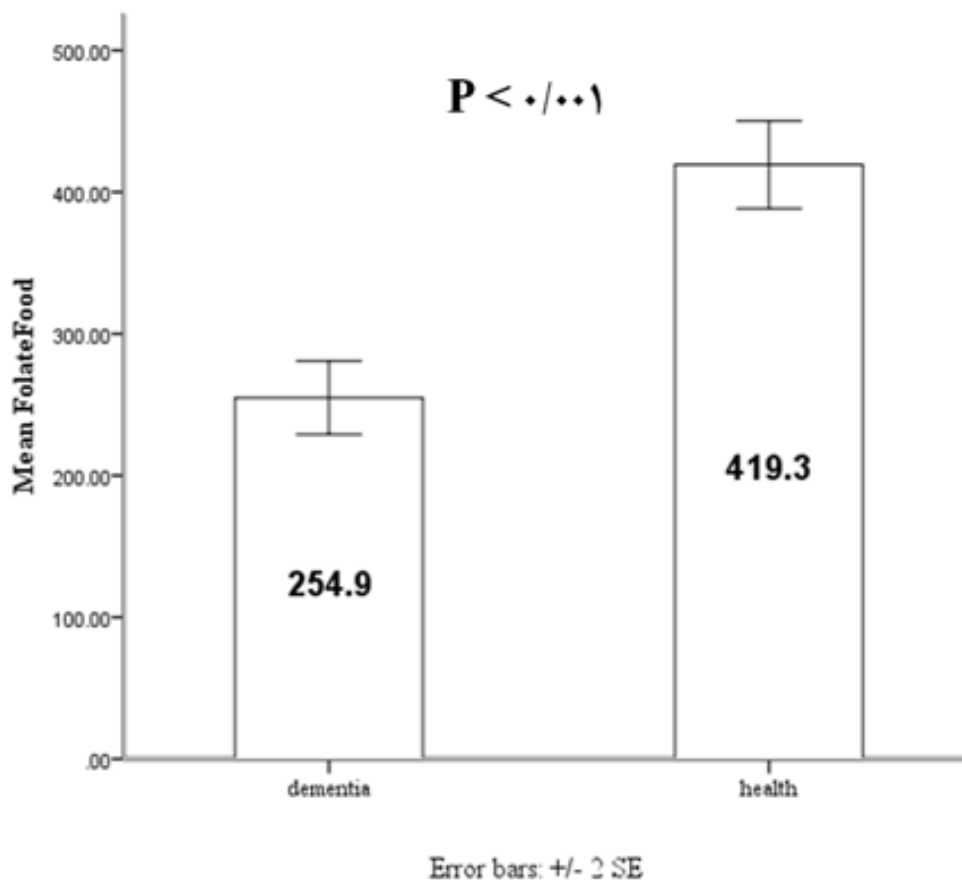
شیوع کمبود ویتامین‌های B خصوصاً ویتامین B12 در میان افراد سالمند بسیار بالا می‌باشد. برآورد شده است، بیماری گاستریت و یا شرایط دیگر که از جذب ویتامین B12 جلوگیری می‌کند، ۲۰-۵۰٪ افراد سالمند را در بر می‌گیرد

افزایش آن در افراد مبتلا به دمانس مشاهده شده است. SAH به دلیل اختلال در متابولیسم هموسیستئین افزایش می‌یابد که خود باعث مهار عملکرد طبیعی SAM در مغز می‌شود (۴، ۵).

بررسی میزان دریافت ویتامین B<sub>12</sub> و اسید فولیک در ...

بالای شیر، غلات و میوه‌ها، دارای بهترین پروفایل ریزمغذی‌ها مانند فولات و ویتامین‌های B در پلاسما می‌باشند (۱۷). در پژوهش دیگر، Corrado و همکاران (۱۸) در مطالعه مقطعی بالتیمور (BLSA)، افزایش دریافت فولات توتال در یک مدل تعدیل شده با سن، جنس، تحصیلات و دریافت روزانه کل انرژی را در ارتباط با کاهش خطر عملکرد شناختی نشان دادند (۰/۹۷، ۰/۲، CI: ۹۵٪، ۰/۴۵؛ RR: ۰/۱۸). نتایج این مطالعه، با نتایج پژوهش حاضر مشابه است (۱۸). در مطالعه دیگری، Morris و همکاران (۱۶) نشان دادند، افزایش خطر کم خونی و کاهش عملکرد شناختی در میان افرادی که دارای B12 پائین و فولات بالای پلاسما هستند، وجود دارد. این بررسی شامل ۱۴۵۹ شرکت کننده در پروژه تحقیقاتی NHANES ایالت متحده بودند (۱۶). در مطالعه تحقیقاتی دیگر که در واشنگتن انجام شد، (WHICAP)،

(۱۴). کمبود فولات نیز در افراد سالمند شایع می‌باشد و ممکن است به دلیل کاهش جذب ناشی از تغییرات مجاری گوارشی با سن، افزایش یابد (۱۵). نتایج حاصل از مطالعات پراسپکتیو در بررسی ویتامین‌های B و سلامت عملکرد شناختی به دلیل استفاده از روش‌های مختلف، متنوع می‌باشند. به نظر می‌رسد یافته‌های این مطالعه با برخی از مطالعات سازگار (۸) و با برخی دیگر متناقض باشد (۱۶). پژوهش مشابهی در سال ۱۹۹۲ توسط Tucker و همکاران (۱۷) در زمینه بررسی الگوی مصرف نشان داد، الگوی غذای مناسب به عنوان یکی از فاکتورهای شیوه‌ی زندگی می‌تواند، باعث افزایش دریافت از طریق رژیم غذایی شود. در این مطالعه ۶۸۰ نفر از مردان و زنان سالمند سفیدپوست از منطقه بوستون آمریکا بررسی شدند و مشخص شد، افراد با دریافت



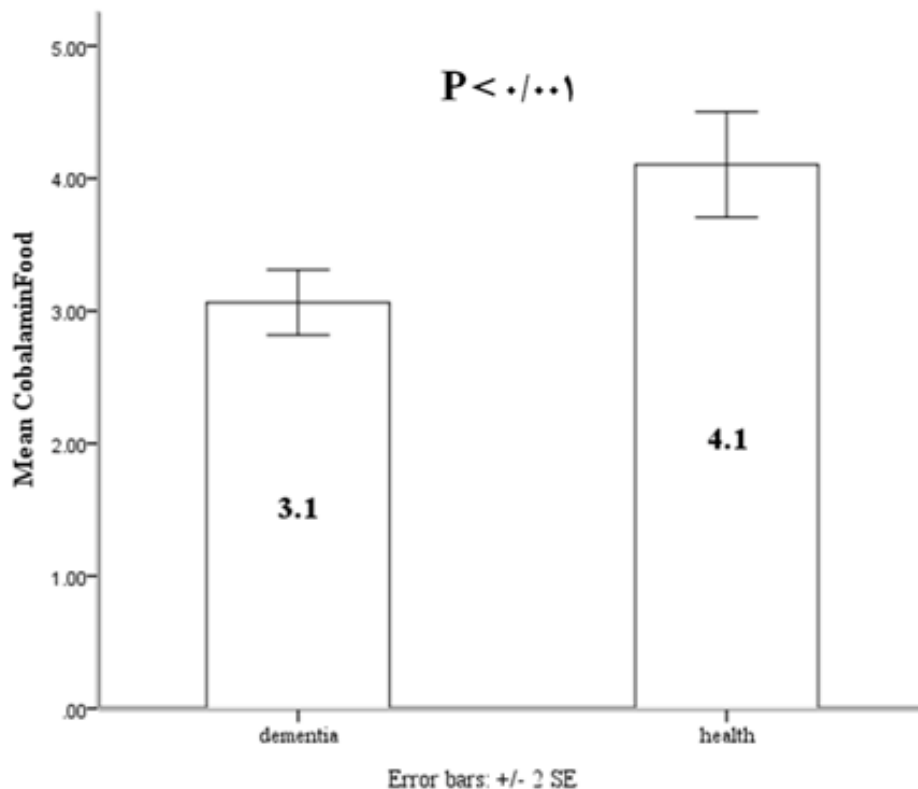
شکل ۴- میانگین دریافت فولات رژیم غذایی در افراد دمانس و سالم (قبل از تعدیل)

این ریزمغذی‌ها بودند را نشان دادند (۲۳). مطابق با یافته‌های مطالعه حاضر، کاهش مارکرهای فولات و B12 پلاسما و افزایش هموسیستئین ناشی از آن، به عنوان یک مکانیسم اصلی و اساسی در ارتباط با کاهش دریافت این ریزمغذی‌ها و خطر دمانس مورد توجه قرار گرفت.

به علاوه، Eusson و همکاران در مطالعه کارآزمایی بالینی که شامل ۱۹۵ نفر افراد سالمند بیشتر از ۷۰ سال و دارای کمبود خفیف ویتامین B12 بودند؛ برای مدت ۲۴ هفته از ۱۰۰۰ d/μ مکمل ویتامین B12 به تنهایی یا همراه با ۴۰۰ مکمل اسیدفولیک استفاده کردند و بهبود در عملکرد شناختی افراد سالمند را نشان دادند (۲۴). در پژوهش حاضر، استفاده کمتر از مکمل‌های غذایی ویتامین B12 و اسیدفولیک در ارتباط با افزایش خطر دمانس نیز مشخص شدند.

Luchsinger و همکاران (۱۹) در یک بررسی کوهسورت (965□n) گزارش کردند، دریافت بیشتر از ۴۸۹/۷ μg/d فولات توتال، در ارتباط با کاهش خطر اختلالات شناختی می‌باشد (HR: ۰/۵؛ CI: ۰/۰، ۳/۹). بعد از مدت ۶ سال، ۱۹۲ نفر از ۹۶۵ نفر افراد مطالعه، بیماری آلزایمر را نشان دادند (۱۹). این یافته‌ها اثرات زیانبار دریافت بیشتر فولات را به دلیل احتمال ماسکه کردن کمبود ویتامین B12 نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر این ارتباط مشاهده نشد.

در میان مطالعاتی که مارکرهای سرم و خطر دمانس را بررسی کرده‌اند، نیز دارای یافته‌های متفاوتی می‌باشند. در میان ۳ مطالعه، ۲ مطالعه افزایش میزان هموسیستئین پلاسما را در ارتباط با خطر دمانس نشان داده‌اند (۲۰-۲۲). Wang و همکاران (۲۳) کاهش فولات و B12 پلاسما را در ارتباط با تقریباً دو برابر خطر دمانس در میان افرادی که دارای کمبود



شکل ۵- میانگین دریافت کوبالامین رژیم غذایی در افراد دمانس و سالم (قبل از تعدیل)

### نتیجه گیری

بر اساس نتایج به دست آمده، دریافت اسید فولیک و ویتامین B12 خصوصاً از طریق رژیم غذایی در افراد مبتلا به دمانس در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته بود. همچنین دریافت این ریزمغذی‌ها در افراد مبتلا، کمتر از RDA بود. از آن جایی که در این مطالعه، کاهش دریافت این ریزمغذی‌ها با افزایش خطر دمانس مشخص شد و از طرف دیگر بیشتر این ترکیبات از رژیم‌های معمول غذایی آماده و قابل دسترس هستند، بنابراین حفظ این ترکیبات از طریق مکمل‌ها و غذاهای مخصوص می‌تواند، یک راهکار مؤثر برای کاهش خطر

دمانس برای افراد در معرض خطر و یا جلوگیری از پیشرفت این عارضه در افراد مبتلا باشد. مطالعات بیشتر در زمینه بررسی ارتباط دریافت رژیم ویتامین‌های B، مارکرهای پلاسما و عملکرد شناختی مورد نیاز خواهد بود.

### تشکر و قدردانی

از تمام بیماران محترمی که با وجود دشواری‌های فراوان، تا حد امکان انجام این پژوهش را ممکن ساختند و همچنین از کارکنان محترم انجمن آلزایمر ایران، صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.



## REFERENCES:

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed: Washington, DC. 1994.
- Nazbanou Nozaria, Cleusa P Ferria, Faraneh Farina, Maryam Norooziana, Masomeh Salehia, Maziar Seyedian and Martin Princea. Validation of the 10/66 Dementia Research Group's 10/66 Dementia diagnosis in Iran. Cambridge Journals International Cambridge Journals International Psychogeriatrics. 2009;21: 604-5.[PubMed: 19216821].
- Pope SK, Shue VM, Beck C. Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? Annu Rev Public Health. 2003; 24:111-32. [PubMed: 12415146]
- Munoz DG, Feldman H. Causes of Alzheimer's disease. CMAJ. 2000; 162:65-72. [PubMed:11216203]
- Selhub J S. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. J Nutr. Health Aging. 2002; 6:39-42. [PubMed: 11813080].
- Blount BC, Mack MM, Wehr CM, MacGregor JT, Hiatt RA, Wang G, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997; 94:3290-5. [PubMed: 9096386].
- Lim U, Schenk M, Kelemen LE, Davis S, Cozen W, Hartge P, et al. Dietary determinants of one-carbon metabolism and the risk of non-Hodgkin's lymphoma: NCI-SEER case-control study, 1998-2000. Am J Epidemiol. 2005;162:953-64. [PubMed: 16221809]
- Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S, Barberger Gateau P, Berr C, Bonnefoy M, et al. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. J Nutr Health Aging 2007; 11:132-52. [PubMed: 17435956]
- Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A 3rd. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. Am J Clin Nutr. 2005;82:627-35. [PubMed: 16155277].
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. Arch Neurol 2005;62:641-5. [PubMed: 15824266]
- Manavifar L, Nemati Karimooy H, Nejat Shokuhi A, Sheerdel A, Shakeri M, Mahjoob M. Neurocognitive and Psychologic Bio-Markers in Old People in Mashhad, Iran. irje. 2009;5(2):40-8. (Persian).
- Nelson C, Wengree HJ, Munger RG, Corcoran CD. Dietary folate, vitamin B-12, vitamin B-6 and Incident Alzheimer's disease: The Cache County Memory, Health, and Aging Study. J Nutr Health Aging. 2009;13(10):899-905. [PubMed: 19924351]
- Ho PI OD, Rogers E, Shea TB. Multiple aspects of homocysteine neurotoxicity: glutamate excitotoxicity, kinase hyperactivation and DNA damage. J Neurosci Res. 2002; 70:694-702. [PubMed: 12424737].
- Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. Am J Clin Nutr. 2000;71:614S-20S.[PubMed: 10681269]
- Morris MC, Tangney C. Is dietary intake of folate too low? Lancet 2007;369:166-7. [PubMed:17240266].
- Morris MC ED, Schneider JA, Tangney CC, Bienias JL, Aggarwal NT. Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2006;9:435-43. [PubMed: 16917153]
- Tucker KL, Dallal GE, Rush D. Dietary patterns of elderly Boston-area residents defined by cluster analysis. J Am Diet Assoc. 1992;92:1487-91. [PubMed: 1452962].
- Corrada M, Kawas CH, Hallfrishch J, Muller D, Brookmeyer R. Reduced Risk of Alzheimer's disease with high folate intake: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Alzheimers and Dementia. 2005;1:11-8. [PubMed: 19595811]
- Luchsinger JA, Tang M, Miller J, Green R, Mayeux R. Relation of higher folate intake to lower risk of Alzheimer disease in the elderly. Arch Neurol 2007; 64:86-92.
- Seshadri S. Elevated plasma homocysteine levels: risk factor or risk marker for the development of dementia and Alzheimer's disease?. J Alzheimers Dis. 2006; 9:393-8.[PubMed: 16917147]
- Luchsinger JA, Tang M, Shea S, Miller J, Green R, Mayeux R. Plasma homocysteine levels and risk

- of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;62:1972–6. [PubMed: 15184599]
22. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, et al. Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population. *Neurology*. 2005;64:1525–30. [PubMed: 15883312]
23. Wang HX, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;56:1188-94. [PubMed:11342684]
24. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, Bloo RJ, Clarke R, Ueland PM, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;84:361-70. [PubMed:16895884]



# Comparison of vitamin B<sub>12</sub> and folic acid intake between dementia patients and healthy people

Shadnoush M.<sup>1\*</sup>, Kiamanesh R.<sup>2</sup>, Davoodi H.<sup>3</sup>, Razzaz J.<sup>4</sup>, Rezavafa M.<sup>5</sup>, Mehrabi Y.<sup>6</sup>

## Abstract:

**Background and objective:** Study findings have suggested an association between dementia risk and less intakes of Bvitamins and have speculated about their use as preventive agents, So this study examine dietary and supplemental intakes of vitaminB<sub>12</sub> and folic acid in dementia patients in compare to healthy people.

**Method:** Data collected were from participants of the Iran Alzheimer Association, cross sectional study of 120 men and women 50 years and older who were residents of Tehran in 2013. Dietary data were collected using food frequency and 24-hour recall questionnaires. Nutrient composition information was obtained from standard nutrient databases like the Food Processor (Nutritionist IV) and the SPSS version 19.0 for Windows software program, was used for all statistical analysis.

**Results:** In multivariable Analysis of Covariance (ANCOVA) models that controlled for the effects of covariates, total folic acid (dietary and supplemental) and dietary folic acid and vitaminB<sub>12</sub> intake of dementia patients were less. There were observed differences in risk of dementia by decreasing of total intake of folic acid and vitamin B<sub>12</sub>.

**Conclusion:** Lower folic acid and vitaminB12 status were associated with risk of dementia, maintaining levels through the consumption of specific foods and supplements is a viable option for dementia patients and high risk people. Further studies examining associations between dietary intakes of B-vitamins, biomarkers of B-vitamin status and cognitive endpoints are warranted.

**Keywords:** dementia , folic acid, Vitamin B-12, diet, dietary supplemental.

1\*- Corresponding Author, Department of Clinical Nutrition Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Email: mshadnoush@gmail.com.

2- MS of Nutrition Sciences, The International Branch of Shahid Beheshti University of Medical Sciences & Health Services, Email: r\_kiamanesh328@yahoo.com.

3- Department of Clinical Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, Email: hdavoodi2002@yahoo.com.

4- Department of Community Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Technology Shahid Beheshti University of Medical Sciences & Health Services, Tehran, Iran, Email: jmrazzaz@hotmail.com.

5- Department of Nutrition, Faculty of Iran University of Medical Sciences, School of Public Health, Tehran. Iran, Email: rezavafa@yahoo.com.

6- Department of Epidemiology, Faculty of Shahid Beheshti University of Medical Sciences, School of Public Health, Tehran. Iran, Email: mehrabi@sbmu.ac.ir.