

بررسی سطح سرمی ویتامین B12، Folate و هموسیستئین در سالمندان سالم تهرانی

چکیده

زمینه و هدف: از آنجائیکه جذب کوبالامین اغلب در سالمندان کاهش می‌یابد، کمبود ویتامین B12 یکی از مشکلات شایع در این افراد است. تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که میزان ناکافی ویتامین B12 ممکن است خطر ابتلا به بیماری‌های آترواسکلروتیک و نورودژنراتیو را افزایش دهد. در حال حاضر صاحب‌نظران متعدد تغذیه توصیه به مونیورینگ وضعیت B12 در سالمندان و تعیین افراد در معرض خطر در مراحل اولیه می‌نمایند. هدف مطالعه حاضر، بررسی وضعیت B12، اسید فولیک و هموسیستئین و ارتباط آن‌ها با یکدیگر در سالمندان سالم تهرانی است.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت مقطعی بر روی سالمندان سالم انجام شد. تعداد ۲۲۲ سالمند با محدوده سنی ۶۵ تا ۹۰ سال و میانگین ۷۳ سال بر اساس ضوابط ورود به مطالعه انتخاب شدند و اطلاعات مورد لزوم، با انجام مصاحبه و معاینه و سطوح سرمی هموسیستئین، فولات و ویتامین B12، با نمونه‌گیری خون و انجام آزمایش‌های لازم، گردآوری شدند. برای مقایسه سطح متغیرهای خونی نامبرده شده در زیر گروه‌ها، از آزمون χ^2 و Student's t-test استفاده شد و عدد p کمتر از ۰/۰۵ ارزشمند در نظر گرفته شد. اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS 11.5 مورد تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: متغیرها در ۲۲۲ سالمند شامل ۱۰۲ مرد (۴۴٪) و ۱۳۰ زن (۵۶٪) مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین مقدار B12 سرم، ۲۹۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر با انحراف معیار ۱۷۰ بود. ۱۰٪ موارد، مقدار B12 کمتر از ۱۱۹ و ۱۸٪، مقادیر کمتر از ۱۶۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر داشتند. کمبود B12 با افزایش سن تشدید می‌یافت ($p=0.000$) و این کمبود با جنس ارتباطی نداشت ($p=0.85$). مقدار میانگین فولات سرم ۸ نانوگرم در میلی‌لیتر با انحراف معیار ۴/۹ بوده است و ۹/۵٪ افراد مقادیر فولات کمتر از نرمال داشتند که با سن ($p=0.06$) و جنس ($p=0.31$) ارتباطی معنی‌دار نداشتند. میانگین مقدار هموسیستئین (Hcy) ۱۹/۳ میکرومول در لیتر با انحراف معیار ۷/۱ بوده است. مقدار Hcy در ۳۳/۶٪ افراد، بالاتر از ۲۰ و در ۶۷٪ افراد، بالاتر از ۱۵ میکرومول در لیتر بوده است ولی ارتباط معنی‌دار با افزایش سن در بین گروه‌های سالمند نداشتند است ($p=0.23$). ۴۲/۲٪ مردها و ۲۷/۷٪ زن‌ها مقادیر Hcy بالاتر از ۱۵ میکرومول در لیتر داشته‌اند که با $p=0.005$ از نظر آماری نیز معنی‌دار بوده است. بین مقدار هموسیستئین با ویتامین B12 ارتباط آماری معنی‌دار و معکوس وجود داشته است ($r = -0.33$ و $p=0.000$). ارتباط آماری معنی‌دار و معکوسی نیز بین مقدار هموسیستئین و اسید فولیک در مطالعه حاضر وجود داشت ($r = -0.20$ و $p=0.002$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که شیوع هیپروهومیوسیستئینمی و کمبود B12 و فولات در سالمندان تهرانی کمتر از کشورهای دیگر نیست و به نظر می‌رسد شیوع B12 به صورت کمبود عملی (functional) بیش از کشورهای غربی باشد، بنابراین پیشنهاد می‌شود که از ترکیبات مکمل بخصوص ویتامین‌های گروه B در سالمندان به صورت منظم به شکل داروئی یا در غذاهای تقویت شده استفاده گردد.

کلیدواژه‌ها: ۱- هموسیستئین ۲- ویتامین B12 ۳- فولات ۴- سالمند

تاریخ دریافت: ۱۷/۲/۸۷، تاریخ پذیرش: ۲۱/۵/۸۷

مقدمه

دلایل متنوعی وجود دارد که چرا افراد مسن بخصوص سالمندان در معرض خطر زیادی برای ابتلا به کمبود مواد مغذی قرار دارند. برخی از این علل عبارتند از: تغییرات فیزیولوژیک وابسته به سن، بیماری‌های مزمن و مصرف فراوان داروها. از آنجائیکه جذب کوبالامین اغلب در سالمندان کاهش می‌یابد، کمبود

این مطالعه با استفاده از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است. (I) استادیار و فوق تخصص هماتولوژی-انکولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (* مؤلف مسئول). (II) استادیار و متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران. (III) دانشیار و متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران. (IV) استادیار و متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران. (V) دستیار بیماری‌های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران.

ویتامین B12 یکی از مهم‌ترین مشکلات در تغذیه این افراد است.^(۱-۴) تحقیقات اخیر نشان می‌دهند که میزان ناکافی ویتامین B12 ممکن است خطر ابتلا به بیماری‌های آترواسکلروتیک و نورودژنراتیو را افزایش دهد.^(۵-۸) در حال حاضر صاحب‌نظران متعدد تغذیه توصیه به مونیترینگ وضعیت B12 سالمندان و تعیین افراد در معرض خطر در مراحل اولیه می‌نمایند.

تعیین غلظت کوبالامین در سرم یا پلاسما هرچند خاص است ولی بستگی به روش و آزمایشگاه انجام دهنده دارد. در بزرگسالان، غلظت ۱۵۰ پیکومول در لیتر (۲۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر)، پایین‌ترین سطح برای یک رژیم غذایی مناسب است. در حالت کمبود پیش‌رونده، سطح غلظت سرمی، با برداشت از ذخایر ویتامین جبران می‌شود؛ بنابراین، غلظت بالاتر از ۱۵۰ پیکومول در لیتر ضرورتاً منعکس‌کننده مقدار کافی ویتامین B12، چنانچه برخی مطالعات نشان داده‌اند، نیست و این نشان می‌دهد که غلظت، متغیر با اهمیتی نیست.^(۹) از طرف دیگر، اگر غلظت کوبالامین کمتر از حد طبیعی باشد، می‌تواند فرض بر ذخایر تخلیه شده باشد ولی ضرورتاً به صورت بالینی تظاهر ننماید.^(۱۰-۱۱) در موارد غلظت کمتر از ۲۲۰ پیکومول در لیتر، سایر معیارها، برای تشخیص ضرورت دارند. اولین شاخص‌های کمبود کوبالامین، می‌توانند مقادیر افزایش یافته اسید متیل مالونیک (Methylmalonic acid = MMA) سرم و هموسیستئین پلاسما و کاهش هولوترانس کوبالامین سرم (holo transcobalamin = holo TC) باشند.^(۱۲-۱۳) هموسیستئین بالا شاخص مهمی برای کمبود ویتامین B12 یا فولات است و ممکن است نشان‌دهنده وضعیت ناکافی ویتامین B6 نیز باشد. در افراد سالمند دارای وضعیت طبیعی فولات و ویتامین B6، افزایش هموسیستئین، در نتیجه کمبود کوبالامین است.^(۱۴) هموسیستئین یک متغیر اختصاصی نیست به این علت که نمی‌تواند کمبود B12 را از فولات افتراق دهد. هموسیستئین در نارسایی کلیه و هیپوولمی نیز افزایش می‌یابد.^(۱۵) سطوح متفاوت

هموسیستئین توتال نرمال در پلاسما پیشنهاد شده‌اند: کمتر از ۱۴ میکرومول در لیتر،^(۱۵) ۵ تا ۱۳/۶ میکرومول در لیتر^(۱۶) و ۴/۹ تا ۱۱/۷ میکرومول در لیتر.^(۱۷) از آنجائیکه نتایج مطالعات متعددی نشان داده‌اند که شیوع و مورتالیتی بیماری‌های کاردیوواسکولار (CVD=Cardiovascular disorder) در حضور غلظت هموسیستئین بالاتر از ۱۰ میکرومول در لیتر افزایش می‌یابد،^(۱۸-۱۹) این محدوده به عنوان قابل قبول پیشنهاد شده است^(۲۰) و مقادیر بین ۱۲ تا ۳۰ میکرومول در لیتر، به عنوان هموسیستئین متوسط طبقه‌بندی شده‌اند. شاخص اختصاصی‌تر و حساس‌تر وضعیت کوبالامین، غلظت MMA سرم است و MMA افزایش یافته، نتیجه متابولیک مستقیم کمبود ویتامین B12 است؛^(۲۱) بنابراین MMA یک شاخص بیو شیمیایی مهم وضعیت کوبالامین است.^(۲۲-۲۳) در افراد سالمند، شیوع غلظت کمتر از نرمال کوبالامین از ۱۰ تا ۴۳٪ متفاوت است و بستگی به معیارهای تشخیصی دارد.^(۲۴-۲۷)

اگر آستانه ۱۵۰ پیکومول در لیتر (۲۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) برای یک وضعیت نرمال ویتامین B12 در نظر گرفته شود، تنها ۱۵-۱۰٪ افراد سالمند تحت عنوان فقر کوبالامین طبقه‌بندی می‌شوند و علائم کلاسیک کمبود نظیر آنمی مگالوبلاستیک، اغلب تظاهر نمی‌یابند.^(۲۸) با این حال امروزه مقادیر ۲۵۸-۲۲۰ پیکومول در لیتر (۳۵۰-۳۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) به عنوان حدود قابل قبول در سالمندان تعیین شده است^(۲۹-۳۰) و یا از شاخص‌های حساس‌تری نظیر غلظت هموسیستئین یا MMA استفاده می‌شود و بنابراین شیوع کمبود کوبالامین در سالمندان به ۴۳٪ افزایش می‌یابد.^(۳۱) همانگونه که در مطالعات متعدد نشان داده شده است، کمبود کوبالامین در بیشتر افراد همراه با کمبود فولات تظاهر می‌نماید.^(۳۲-۳۳) در ۶۶٪ شرکت‌کنندگان در مطالعه Framingham که کاهش فولات سرم و افزایش غلظت هموسیستئین را نشان می‌دادند، مقدار MMA نیز افزایش نشان می‌داد.^(۳۴) در یک مطالعه بر روی زنان سالم

دوره شانزدهم / شماره ۶۳ / تابستان ۱۳۸۸

۱۹۰ مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران

جذب، گاسترکتومی یا رزکسیون روده باریک و بدون سابقه مصرف ویتامین B12 یا اسید فولیک انتخاب شدند. روش نمونه‌گیری به صورت غیر احتمالی در دسترس از دو مرکز با احتساب $\alpha=0.05$ و $d=0.06$ و تخمین ۱۵٪ کمبود فولات و vit B12 در سالمندان، و با احتساب ضریب ۲ برای design effect انجام شد و حجم نمونه با فرمول برآورد یک نسبت در حدود ۳۰۰ نفر محاسبه شد ولی با توجه به برخی محدودیت‌ها، تعداد ۲۴۰ سالمند، انتخاب و وارد مطالعه شدند که در نهایت ۲۳۲ سالمند مطالعه را به پایان رساندند.

پس از انتخاب سالمندان سالم بر اساس exclusion criteria، در مورد شرکت در طرح به فرد سالمند توضیحات کافی داده شد و پس از موافقت کتبی، مصاحبه و معاینه بالینی عمومی توسط مجری طرح انجام شد. سپس ۱۰ میلی‌لیتر خون لخته و ۲ میلی‌لیتر خون سیتراسته توسط تکنیسین خونگیر گرفته شد و همان روز تحویل آزمایشگاه گردید. آزمایش‌هایی که نیاز به کیت داشتند، در یک مرحله و با کیت مشابه انجام شدند و سایر آزمایشات پس از تحویل نمونه خون به آزمایشگاه بلافاصله انجام شدند. آزمایش CBC (Cell blood count) توسط دستگاه sysmex cell counter، مقدار کراتینین به روش jaffe، سطح B12 و فولات به روش Electrochemiluminescence و مقدار هموسیستئین (homocystein) به روش Eliza همگی در آزمایشگاه معتبر انجام شدند. پس از اتمام جمع‌آوری اطلاعات نمونه‌ها (سالمندان و نتایج آزمایش‌ها) فرم گردآوری اطلاعات تکمیل شد.

تمام داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار برای تمام گروه‌ها و به صورت جداگانه برای جنس و سن نمایش داده شدند. برای مقایسه سطح متغیرهای خونی نامبرده شده در زیر گروه‌ها از آزمون χ^2 و Student's t-test استفاده شد و عدد p کمتر از ۰/۰۵ ارزشمند در نظر گرفته شد. اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار SPSS 11.5 مورد تحلیل قرار گرفتند.

۷۰-۶۰ ساله (۱۷۶ نفر)، که داروی تکمیلی مصرف نمی‌کردند، زنان با کوبالامین سرم کمتر از ۲۵۸ پیکومول در لیتر، افزایش واضح MMA را نسبت به افرادی که سطوح بالاتر کوبالامین را داشتند، نشان دادند.^(۲۲) مقادیر افزایش یافته و حتی متوسط هموسیستئین همراه با افزایش خطر برای حوادث آترواسکروتیک هستند^(۲۴،۲۵) و به نظر می‌رسد که این مساله یک عامل خطر برای نارسائی احتقانی قلب باشد.^(۳۰) تخمین زده می‌شود که در حدود ۱۰٪ بیماری‌های آترواسکروتیک در ارتباط با مقادیر متوسط افزایش یافته هموسیستئین باشند. مطالعات کلینیکی فراوانی نشان داده‌اند که مصرف مکمل‌های حاوی ویتامین B12 و اسید فولیک به‌طور مؤثر غلظت هموسیستئین را کاهش می‌دهد.^(۳۶) در بیشتر افراد اسید فولیک ماده مؤثرتری است زیرا در جمعیت بزرگسالان وضعیت ناکافی اسید فولیک شدیداً شایع است، در حالیکه وضعیت ویتامین B12 در بزرگسالان جوان عموماً کافی است. با این وجود افراد سالمند اغلب کمبود ویتامین B12 را نشان می‌دهند، بنابراین مصرف مکمل کوبالامین ممکن است نقش عمده‌ای را در کاهش هموسیستئین در این گروه ایفا نماید. هدف مطالعه حاضر، بررسی وضعیت B12، اسید فولیک و هموسیستئین و ارتباط احتمالی آن‌ها با یکدیگر در سالمندان سالم ایرانی است.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت بررسی مقطعی در سطح شهر تهران انجام شد. تعداد ۲۳۲ فرد سالمند با سن بالاتر از ۶۵ سال مراجعه‌کننده به پژوهشکده سالمندی تحت پوشش دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، در مناطق مختلف جغرافیایی تهران که نشان‌دهنده پراکندگی مناسب جمعیتی در سطح شهر باشد با نسبت تقریباً مساوی زن و مرد، بدون سابقه قبلی بیماری مهم دخالت‌کننده بر میزان متغیرهای آزمایشگاهی نظیر دیابت، نارسایی کلیوی، سرطان، کم‌خونی شناخته شده، سندرم اختلال

یافته‌ها

در این پژوهش که با هدف ارزیابی سطح سرمی ویتامین B12 و فولات و غلظت homocystein در افراد سالمند تهرانی و در مراکز تحت پوشش پژوهشکده سالمندی دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی انجام گرفت، در ابتدا ۲۴۰ فرد سالمند سالم وارد مطالعه شدند که در انتها ۸ نفر از مطالعه، خارج و ۲۳۲ نفر شامل ۱۰۲ مرد و ۱۳۰ زن با محدوده سنی ۶۵-۹۰ سال و میانگین سنی ۷۳/۷ سال باقی ماندند. در مطالعه حاضر در حدود ۱۰٪ افراد، مقدار ویتامین B12 کمتر از ۱۲۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر داشتند و ۱۷/۷٪ افراد، مقادیر متوسط (۱۶۰-۱۲۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) داشتند. میانگین مقادیر B12 در حدود ۲۹۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر با انحراف معیار ۱۷۰ بوده است (جدول شماره ۱). مقایسه مقادیر میانگین B12 در گروه‌های سنی در جدول شماره ۲ مشاهده می‌گردد. میانگین مقادیر فولات در این مطالعه ۸ نانوگرم در میلی‌لیتر با انحراف معیار ۴/۹ بوده است (جدول شماره ۱) و مقایسه میانگین‌ها در گروه‌های سنی در جدول شماره ۳ قابل مشاهده است. در مطالعه حاضر ۳۳/۶٪ سالمندان دارای مقادیر Hcy بیش از ۲۰ میکرومول در لیتر با میانگین ۱۹/۳ میکرومول در لیتر و انحراف معیار ۷/۱ بوده‌اند (جدول شماره ۱). مقایسه مقادیر میانگین Hcy در گروه‌های سنی در جدول شماره ۴ مشاهده می‌گردد. ارتباط بین مقادیر متغیرها در جدول شماره ۵ مشاهده می‌گردد.

جدول شماره ۱- مقادیر حداقل، حداکثر و میانگین متغیرها در سالمندان

متغیر	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۲۳۲	۶۵	۹۰	۷۳/۷	۵/۱
B12 (pg/mL)	۲۳۲	۷۰	۱۰۰۰	۲۹۵	۱۷۰/۸
فولات (ng/mL)	۲۳۲	۱/۴	۲۴	۸	۴/۹
هموسیستین (mmol/L)	۲۳۲	۸/۷	۵۶	۱۹/۳	۷/۱

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین مقادیر (پیکوگرم در میلی‌لیتر) B12 بر حسب گروه‌های سنی (سال)

گروه سنی	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
۶۵-۶۹	۴۹	۸۵	۶۷۰	۳۶۰	۱۵۱
۷۰-۷۴	۷۲	۸۱	۸۵۹	۳۱۵	۱۷۱
۷۵-۷۹	۷۹	۹۶	۱۰۰۰	۲۶۹	۱۷۲
>= ۸۰	۳۲	۷۰	۷۰۹	۲۱۳	۱۵۱

جدول شماره ۳- مقایسه میانگین مقادیر فولات (نانوگرم در میلی‌لیتر) بر حسب گروه‌های سنی (سال)

گروه سنی	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
۶۵-۶۹	۴۹	۲/۵	۲۱	۹/۴	۵
۷۰-۷۴	۷۲	۲/۴	۲۱	۷/۳	۴/۹
۷۵-۷۹	۷۹	۲/۴	۲۴	۸/۲	۵/۲
>= ۸۰	۳۲	۱/۴	۲۱	۶/۸	۳/۷

جدول شماره ۴- مقایسه میانگین مقادیر هموسیستین (میلی‌مول بر لیتر) بر حسب گروه‌های سنی (سال)

گروه سنی	تعداد	حداقل	حداکثر	میانگین	انحراف معیار
۶۵-۶۹	۴۹	۹/۱	۵۰	۱۹	۸/۲
۷۰-۷۴	۷۲	۱۱	۵۶	۱۹	۸/۳
۷۵-۷۹	۷۹	۸/۷	۳۲	۱۸	۵/۱
>= ۸۰	۳۲	۱۲	۴۱	۲۱	۶/۶

جدول شماره ۵- مقایسه مقادیر حاصله متغیرها در سالمندان تعیین ضریب همبستگی پیرسون (r) و عدد p

متغیر	سن (سال)	Hb (g/dL)	B12 (pg/mL)	Folate (ng/mL)	Hcy (mmol/L)
r	۱	-۰/۳۴	-۰/۲۶	-۰/۱۲	۰/۰۷
P	.	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۰۵۹	۰/۲۳۱
r	-۰/۳۴	۱	۰/۲۸	۰/۲۴	۰/۰۶
P	۰/۰۰۰	.	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	۰/۳۳۲
R	-۰/۲۶	-۰/۲۸	۱	۰/۲۸	۰/۲۸
P	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	.	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰
r	-۰/۱۲	-۰/۲۴	۱۱	۱	-۰/۲۰
P	۰/۰۵۹	۰/۰۰۰	۰/۰۰۰	.	۰/۰۰۲
r	-۰/۰۷	۰/۰۶	-۰/۳۳	-۰/۲۰	۱
P	۰/۲۳۱	۰/۳۳۲	۰/۰۰۰	۰/۰۰۲	.

بحث

در سالمندان به علت شیوع بالاتر مصرف داروها، دسترسی کمتر به ویتامین و بخصوص وجود گاستریت آتروفیک یا هیپواسیدیته معده،^(۳۷ و ۳۸) کمبود کوبالامین شایع است. این مساله به خوبی شناخته شده است که کمبود بافتی کوبالامین در حضور مقادیر کم و یا نرمال کوبالامین سرم می‌تواند وجود داشته باشد یا برعکس مقادیر کوبالامین کمتر از نرمال می‌تواند بدون شواهد دال بر کمبود بافتی وجود داشته باشد.^(۴۲-۳۹) این مساله در مورد فولات سرم نیز صدق می‌کند.^(۴۳) کمبود ویتامین B12 با اختلالات و بیماری‌هایی نظیر آنمی، کاهش عملکرد عصبی-شناختی و ایمنی همراه است؛^(۴۷-۴۴) بعلاوه، اطلاعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که موجودی ناکافی فولات به عنوان یک عامل خطر برای بیماری‌های کاردیوواسکولار (CVD)^(۴۸ و ۴۹) و سرطان^(۵۰-۵۲) محسوب می‌شود. سالمندان اغلب با علائم مبهم که ممکن است به علت کمبود ویتامین B12 یا فولات بوجود آمده باشد، به پزشک خود مراجعه می‌کنند و مطالعات متعددی نشان داده‌اند که کمبود ویتامین B12 و فولات در این گروه شایع هستند.^(۵۳ و ۵۴) در دهه گذشته اندازه‌گیری متیل مالونیک اسید (MMA) یا هموسیستئین کلی (tHcy) سرم به عنوان یک وسیله بهتر نسبت به سطوح سرمی ویتامین B12 یا فولات برای تشخیص کمبود آن‌ها پیشنهاد شده‌اند. در مطالعات مختلف سطوح بالای MMA یا tHcy سرم اغلب در جمعیت سالمند یافت می‌شوند و هیپرهموسیستئینمی با CVD و سایر بیماری‌های در ارتباط با سن همراه بوده است^(۴۳ و ۵۵) و همچنین جایگزینی ویتامین B12 و اسید فولیک باعث کاهش MMA و tHcy سرم شده است.^(۵۷-۵۵)

با توجه به موارد اشاره شده در فوق، مطالعه حاضر به منظور تعیین سطوح سرمی ویتامین B12، اسید فولیک و هموسیستئین در سالمندان سالم انجام شد. در مطالعه حاضر در حدود ۱۰٪ افراد مقدار ویتامین B12 کمتر

از ۱۲۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر داشتند که با توجه به مقادیر رفرنس آزمایشگاه مربوطه، کمبود محسوب می‌گردد و ۱۷/۷٪ افراد مقادیر متوسط (۱۶۰-۱۲۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر) داشتند. در رابطه با مقدار حداقل ویتامین B12 در سالمندان مطالعات متعددی صورت گرفته است و علت این امر این بوده است که مقادیر رفرنس برای جمعیت معمول قابل تعمیم به جمعیت سالمندان نیست. مطالعات نشان داده‌اند که محدوده بین وضعیت کافی و ناکافی کوبالامین احتمالاً بین غلظت سرمی کمتر از ۳۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر تا ۳۴۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر است.^(۶۰-۵۸) در افراد سالمند، شیوع غلظت کمتر از نرمال کوبالامین از ۱۰ تا ۴۳٪ متفاوت است و بستگی به معیارهای تشخیصی دارد.^(۶۳-۶۲) اگر آستانه ۲۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر برای یک وضعیت نرمال ویتامین B12 در نظر گرفته شود، تنها ۱۵-۱۰٪ افراد سالمند تحت عنوان فقر کوبالامین طبقه‌بندی می‌شوند و علائم کلاسیک کمبود نظیر آنمی مگالوبلاستیک، اغلب تظاهر نمی‌یابند.^(۶۸) با این حال امروزه مقادیر ۳۵۰-۳۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر به عنوان حدود قابل قبول در سالمندان تعیین شده است^(۶۴ و ۶۱) و چنانچه از شاخص‌های حساس‌تری نظیر غلظت هموسیستئین یا MMA استفاده شود، شیوع کمبود کوبالامین در سالمندان به ۴۳٪ افزایش می‌یابد.^(۶۳) در موارد غلظت کمتر از ۳۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر، سایر معیارهای تشخیصی ضرورت دارند؛ بنابراین چنانچه بر طبق مطالعات فوق رفتار کنیم ۱۴۶ نفر (۶۳٪) از افراد غلظت سرمی ویتامین B12 کمتر از ۳۰۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر داشته‌اند که بسیار بیشتر از مطالعات خارجی است. در مطالعه دیگری از ایران^(۶۱) حداقل مقدار B12 را ۲۵۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته‌اند و با این مقدار، در حدود ۲۷٪ افراد غیر سالمند دچار کمبود این ویتامین بوده‌اند و چنانچه کمبود B12 را طبق این محدوده محاسبه کنیم، ۴۷٪ موارد را شامل می‌شود و

این نشان می‌دهد که لازم است مطالعه وسیعی برای تعیین مقادیر نرمال در جامعه ایرانی انجام پذیرد؛ لذا در مجموع می‌توان گفت که در سالمندان مورد مطالعه حاضر طبق روش کار سایر مطالعات، حداقل ۴۰٪ دچار کمبود B12 بوده‌اند. در مطالعه حاضر ۹/۵٪ موارد دارای مقادیر کم فولات بوده‌اند (کمتر از ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر). در مطالعات دیگر نیز مقادیر فولات به عنوان رفرنس در سالمندان تقریباً در همین حدود بوده و اختلاف فاحشی با افراد نرمال جامعه نظیر آنچه در مورد B12 ذکر شد، وجود نداشته است.^(۴) همانگونه که در مطالعات متعدد نشان داده شده است، کمبود کوبالامین در بیشتر افراد همراه با کمبود فولات تظاهر می‌نماید^(۳۳،۳۴،۳۵) که با نتایج این مطالعه نیز مطابقت دارد. در مطالعه‌ای از ایران^(۱۱) حداقل فولات را ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر فرض نموده‌اند و به این ترتیب بیش از ۹۰٪ افراد غیر سالمند دچار کمبود فولات بوده‌اند. در مطالعات دیگر میزان کمبود فولات در حدود ۱۰ تا ۲۰٪ در سالمندان گزارش شده است^(۶۲) و نتیجه حاصله در مطالعه حاضر نیز با این اعداد بیشتر مطابقت دارد. در مطالعه حاضر ۲۳/۶٪ سالمندان دارای مقادیر افزایش یافته Hcy بر طبق رفرنس آزمایشگاه بوده‌اند (بیش از ۲۰ میکرومول در لیتر در افراد با سن بیش از ۶۰ سال) ولی همانگونه که در رابطه با B12 در سالمندان مقادیر مختلفی به عنوان نرمال ذکر شده است، در مورد Hcy نیز این مساله صدق می‌کند. مقادیر بین ۱۲ تا ۳۰ میکرومول در لیتر به عنوان هموسیستئین متوسط طبقه‌بندی شده‌اند.^(۶۳) بنابراین در مطالعه حاضر، چنانچه بر طبق رفرنس‌های دیگر مقادیر بالاتر از ۱۰ میکرومول در لیتر به عنوان حداکثر در نظر گرفته شود، فقط ۲ مورد مقادیر طبیعی خواهند داشت که نتیجه قابل قبولی نخواهد بود. در مطالعات متعدد افزایش Hcy در سالمندان سالم محدوده‌ای بین ۲۶ تا ۷۳٪ را شامل می‌شود که بعضاً در مردها بیش از زن‌ها افزایش داشته است.^(۵۴،۲۵) در مطالعه انجام شده در ایران که مقدار Hcy بالاتر از ۱۵ میکرومول در لیتر را به عنوان

هیپرهموسیستئینمی قلمداد نموده‌اند، بیش از ۷۰٪ مردها و بیش از ۴۰٪ زن‌ها را شامل شده است^(۱۱) و در مطالعه حاضر نیز چنانچه مقادیر بالاتر از ۱۵ را غیر طبیعی محسوب کنیم، بیش از ۶۷٪ افراد را شامل می‌شود. همانطور که در جدول شماره ۵ مشاهده می‌گردد، ارتباط مقدار Hcy با B12 دارای $r = -0.33$ و $p = 0.000$ بوده است، به این معنی که ارتباط آماری معنی‌دار و معکوس بین این دو متغیر وجود داشته است یعنی کاهش B12 با افزایش Hcy همراه بوده است. هموسیستئین بالا شاخص مهمی برای کمبود ویتامین B12 یا فولات است و ممکن است نشان‌دهنده وضعیت ناکافی ویتامین B6 نیز باشد. در افراد سالمند دارای وضعیت طبیعی فولات و ویتامین B6، افزایش هموسیستئین در نتیجه کمبود کوبالامین است.^(۱۴) هموسیستئین یک متغیر اختصاصی نیست، چرا که نمی‌تواند کمبود B12 را از فولات افتراق دهد. هموسیستئین در نارسایی کلیه و هیپوولمی نیز افزایش می‌یابد.^(۳) در مطالعه‌ای که در سوئد در سال ۲۰۰۴ انجام شد به سالمندانی که دچار افزایش Hcy بودند، مکمل B12 و اسید فولیک داده شد و سطح Hcy به حدود نرمال بازگشت.^(۵۸) در مطالعات دیگری نیز از کانادا،^(۵۹) انگلیس،^(۶۲) آمریکا،^(۶۴،۵۴) سوئد،^(۲۴) آلمان^(۳۵) و ایران^(۱۱) رابطه معکوس بین این دو تأیید شده است. طبق اطلاعات حاصل شده ارتباط آماری معنی‌دار و معکوس بین مقدار هموسیستئین و اسید فولیک در مطالعه حاضر وجود دارد. این رابطه با توجه به $r = -0.20$ و $p = 0.002$ (جدول شماره ۵) قابل توجه است و به این معنی است که با کاهش اسید فولیک، مقدار هموسیستئین افزایش می‌یابد. این ارتباط شناخته شده‌تر از ارتباط هموسیستئین و B12 است و در مطالعات دیگر نیز تأیید شده است.^(۲۲، ۲۴، ۵۴، ۶۱، ۶۲، ۶۵) در مطالعه مداخله‌ای که در سال ۲۰۰۲ در انگلستان انجام شده است، با مصرف ۶۰۰ میکروگرم اسید فولیک، کاهش واضح در مقدار Hcy مشاهده شده است.^(۶۵) مقدار میانگین B12 در تمام بیماران ۲۹۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر با انحراف معیار ۱۷۰ بوده است

ارتباط سن با مقدار اسید فولیک در گروه‌های سالمند انجام نشده است ولی در یک مطالعه افزایش مقدار با سن^(۵۰) و در مطالعه دیگری کاهش مقدار با سن^(۲۲) گزارش شده است. در مطالعه حاضر در حدود ۷٪ مردها و ۱۱٪ زن‌ها مقادیر فولات کمتر از نرمال داشته‌اند که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($p=0.31$) و در سایر مطالعات نیز نتیجه مشابه بدست آمده است.^(۲۰،۲۴،۲۵،۲۶،۲۷،۲۸،۲۹) در جدول شماره ۴ میانگین مقادیر Hcy در گروه‌های سنی قابل مشاهده است که با میانگین کلی ۱۹/۳ میکرومول در لیتر با انحراف معیار ۷/۱، با وجودی که ضریب همبستگی پیرسون ارتباط مستقیمی را نشان می‌دهد ($r=0.07$)، ارتباط معنی‌دار آماری بین این دو پارامتر یافت نشده است ($p=0.1$). البته این معنا نیست که فرضیه فوق غلط است زیرا در اکثر مطالعات انجام گرفته، مقدار Hcy بالاتر از ۱۵ میکرومول در لیتر را غیر طبیعی محاسبه نموده‌اند ولی در مطالعه حاضر مقادیر بالاتر از ۲۰ افزایش یافته تلقی شده‌اند و با محاسبه طبق سایر مطالعات، نتایج نشان می‌دهند که در حدود ۶۷٪ سالمندان مقادیر Hcy بالاتر از ۱۵ میکرومول در لیتر داشته‌اند. هرچند افزایش چشمگیر بین گروه‌های سالمندی وجود نداشته است ولی نسبت به افراد جوان‌تر جامعه بر طبق مطالعه قبلی در ایران^(۲۱) افزایش مقدار Hcy در این مطالعه مشاهده می‌گردد. در سایر مطالعات خارجی نیز افزایش مقدار Hcy با افزایش سن گزارش شده است.^(۲۲،۲۳،۲۴،۲۵،۲۶) در مطالعه حاضر ۲/۴۲٪ مردها و ۷/۲۷٪ زن‌ها مقادیر Hcy بالاتر از ۱۵ میکرومول در لیتر داشته‌اند که با $p=0.005$ از نظر آماری نیز معنی‌دار بوده است. در مطالعه قبلی از ایران و در برخی از مطالعات خارجی نیز نتیجه مشابه کسب شده است.^(۲۴،۲۵،۲۶،۲۷،۲۸،۲۹) علت این امر واضح نیست که چرا در مردها Hcy بالاتر از زن‌هاست و در جوامع مختلف نیز این مشکل به صورت یکسان مشاهده نمی‌گردد، شاید مسائل ژنتیکی در این امر دخیل باشند. در این مطالعه محدودیت‌هایی وجود داشت که یکی از

و مقادیر میانگین در گروه‌های سنی در جدول شماره ۲ مشاهده می‌گردد و بین مقادیر B12 در گروه سنی ۶۹-۶۵ سال و بالاتر از ۸۰ سال تفاوت آماری معنی‌داری وجود دارد ($p=0.002$). بر اساس جدول شماره ۵ نیز ارتباط معنی‌دار آماری معکوس بین مقدار B12 و سن وجود دارد و عدد $r=-0.12$ و $p=0.000$ مؤید این مطلب است. در مطالعه‌ای از ایران^(۲۱) که در غیر سالمندان انجام شده است، میزان B12 در گروه سنی ۵۴-۴۵ سال کمتر از گروه ۶۴-۵۵ سال بوده است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ در انگلستان بر روی سالمندان انجام شد، کمبود B12 در افراد ۷۴-۶۵ ساله در حدود ۱۰٪ و در افراد ۷۵ سال و بالاتر ۲۰٪ گزارش شده است.^(۲۲) در مطالعه‌ای در آمریکا در سال ۲۰۰۱ و در آلمان در سال ۲۰۰۲ بر روی سالمندان، تفاوتی از نظر سن در رابطه با کمبود B12 وجود نداشته است.^(۲۳،۲۴) در مطالعه‌ای نیز در کشور سوئد در سال ۲۰۰۰، کمبود B12 در رابطه با افزایش سن گزارش نشده است.^(۲۴) به نظر می‌رسد نتیجه مطالعه حاضر با برخی مطالعات دیگر همخوانی نداشته باشد و علت آن نیز احتمالاً وضعیت نه چندان خوب تغذیه در سالمندان است که با افزایش سن نیز وخیم‌تر می‌گردد. در مطالعه حاضر در حدود ۹٪ مردها و ۱۱٪ زن‌ها میزان B12 کمتر از نرمال داشته‌اند و به ترتیب ۱۸٪ و ۱۷٪ مقادیر متوسط داشته‌اند که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است ($p=0.85$). در مطالعه‌ای از ایران نیز نتایج مشابه حاصل شده است.^(۲۱) در سایر مطالعات نیز که در کشورهای مختلف انجام شده است، نتایج مشابهی بدست آمده است.^(۲۴،۲۵،۲۶،۲۷،۲۸،۲۹) در جدول شماره ۳ مقادیر میانگین فولات در پنج گروه سنی قابل مشاهده است و تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌های سنی در رابطه با مقدار اسید فولیک وجود نداشته است ($p=0.1$) و در این رابطه طبق جدول شماره ۵ نیز هرچند ارتباط آماری معکوس قابل مشاهده است ($r=-0.12$) ولی این ارتباط آن‌چنان معنی‌دار نیست ($p=0.06$). در سایر مطالعات، بررسی واضحی از نظر

توجه به افزایش حدود ۳۴ درصدی و بر اساس مقادیر رفرنس خارجی، افزایش ۶۷ درصدی مقدار هموسیستین این مطالعه و ارتباط آن با کمبود B12 و سن بالا لازم است در مقادیر رفرنس آزمایشگاهی در سالمندان در هنگام گزارش تجدید نظر شود و مصرف B12 و اسید فولیک در سالمندان سالم به صورت مکمل غذایی یا دارویی معمول گردد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه تحت عنوان پروژه تحقیقاتی کد ۶۰۶ در دانشگاه علوم پزشکی ایران و با همکاری دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی انجام شده است، که بدین وسیله از مسئولین آن مرکز و از همکاری صمیمانه پرسنل آزمایشگاه بهار نیز تشکر می‌گردد.

آن‌ها مشکلات مالی ناشی از افزایش تعرفه‌های آزمایشگاهی و تأثیر منفی آن بر انتخاب تعداد کافی نمونه‌ها بوده است و مهم‌تر از آن، چون مقادیر نرمال آزمایش‌های انجام شده در آزمایشگاه رفرنس به منظور اندازه‌گیری خاص در سالمندان طراحی نشده است، مقادیر بدست آمده در این مطالعه بوضوح نمی‌تواند درصد کمبودها را در سالمندان بیان نماید.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد بر اساس نتایج حاصله و بر اساس مقادیر معمول رفرنس آزمایشگاهی حداقل ۱۰٪ و بر اساس مقادیر پیشنهادی مطالعات خارجی ۴۷٪ سالمندان به ظاهر سالم دچار کمبود ویتامین B12 باشند. از طرف دیگر درصد کاهش فولات کمتر از ۱۰٪ بوده است. با

فهرست منابع

- 1- Saltzman JR, Russell RM. The aging gut. Nutritional issues. Gastroenterol Clin North Am 1998; 27:309-24.
- 2- Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. Am J Clin Nutr 2000;71:614-20.
- 3- Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. Annu Rev Nutr 1999; 19:357-77.
- 4- Wolters M, Strohle A, Hahn A. Cobalamin: a critical vitamin in the elderly. Preventive Med 2004; 39: 1256-66.
- 5- Brattstrom L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? Am J Clin Nutr 2000; 72:315-23.
- 6- Mangoni AA, Jackson SH. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. Am J Med 2002; 112: 556-655.
- 7- Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Brattstrom L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular disease. J Intern Med 1999;246: 425-54.
- 8- Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function. Nutr Rev 2001; 9:S69-73.
- 9- Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med 2000;51:357-75. Review
- 10- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board V. Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. A report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, DC: National Academy Press; 1998. p. 1-9. 33.
- 11- Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. Arch Intern Med 1999; 159:1289-98.
- 12- Herrmann W, Obeid R, Schorr H, Geisel J. Functional vitamin B12 deficiency and determination of holotranscobalamin in populations at risk. Clin Chem Lab Med 2003; 41:1478-88.
- 13- Loikas S, Lopponen M, Suominen P, Moller J, Irjala K, Isoaho R, et al. RIA for serum holotranscobalamin: method evaluation in the clinical laboratory and reference interval. Clin Chem 2003; 49:455-62.
- 14- Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH. The use of

homocysteine and other metabolites in the specific diagnosis of vitamin B12 deficiency. *J Nutr* 1996;126(4 Suppl):1266S–72S.

15- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693–8.

16- Joosten E, Lesaffre E, Riezler R. Are different reference intervals for methylmalonic acid and total homocysteine necessary in elderly people? *Eur J Haematol* 1996;57:222–6.

17- Ubbink JB, Becker PJ, Vermaak WJ, Delport R. Results of B-vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clin Chem* 1995; 41:1033–7.

18- Gerhard GT, Duell PB. Homocysteine and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 1999; 10:417–28.

19- Omenn GS, Beresford SAA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease. B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97:421–4.

20- Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, et al. DACH-LIGA homocysteine (German, Austrian and Swiss Homocysteine Society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41:1392–403.

21- Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for disease: an overview. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39:666–74.

22- Wolters M, Hermann S, Hahn A. B vitamins, homocysteine, and methylmalonic acid in elderly German women. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:765–72.

23- Bjorkegren K, Svardsudd K. Elevated serum levels of methylmalonic acid and homocysteine in derly people. A population-based intervention study. *J Intern Med* 1999;246:317–24.

24- Bjorkegren K, Svardsudd K. Serum cobalamin, folate, methylmalonic acid and total homocysteine as vitamin B12 and folate tissue deficiency markers amongst elderly Swedes-A population-based study. *J Intern Med* 2001; 249:423-32.

25- Herrmann W, Schorr H, Bodis M, Knapp JP, Muller A, Stein G, et al. Role of homocysteine, cystathionine and methylmalonic acid measurement for diagnosis of vitamin deficiency in high-aged subjects. *Eur J Clin Invest* 2000;30:1083–9.

26- Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clin Chem* 2000; 46:1277-83.

27- Stabler SP, Lindenbaum J, Allen RH. Vitamin B-12 deficiency in the elderly: current dilemmas. *Am J Clin Nutr*; 1997. 66:741–9.

28- Stabler SP. Vitamin B12 deficiency in older people:improving diagnosis and preventing disability. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:1317–9.

29- Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:2–11.

30- Rajan S, Wallace JI, Beresford SAA, Brodtkin KI, Allan RA, Stabler SP. Screening for cobalamin deficiency in geriatric outpatients: prevalence and influence of synthetic cobalamin intake. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:624–30.

31- Quinn K, Basu TK. Folate and vitamin B12 status of the elderly. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:340–2.

32- Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM, Liang HC, LaRue A, Baumgartner RN, et al. Serum vitamin B12, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: correlations with cognitive and affective functions. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:68–76.

33- Charlton KE, Kruger M, Labadarios D, Wolmarans P, Aronson I. Iron, folate and vitamin B12 status of an elderly South African population. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51:424–30.

34- Coppola A, Davi G, De Stefano V, Mancini FP, Cerbone AM, Di Minno G. Homocysteine, coagulation, platelet function, and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26(3):243–54. Review

35- Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2003;289:1251–7.

36- Moat SJ, Hill MH, McDowell IF, Pullin CH, Ashfield-Watt PA, Clark ZE, et al. Reduction in plasma total homocysteine through increasing folate intake in healthy individuals is not associated with changes in measures of antioxidant activity or oxidant damage. *Eur J Clin Nutr* 2003 Mar;57(3):483-9.

37- Saltzman JR, Russell RM. The aging gut. Nutritional issues. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27:309–24.

- 38- Selhub J. Folate, vitamin B12 and vitamin B6 and one carbon metabolism. *J Nutr Health Aging* 2002; 6:39-42.
- 39- Rasmussen K. Solid-phase sample extraction for rapid determination of methylmalonic acid in serum and urine by a stable-isotope dilution method. *Clin Chem* 1989; 35: 260-4.
- 40- Lindenbaum J, Heaton EB, Savage DG, Brust JC, Garret TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 1720-8.
- 41- Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood* 1990; 76: 871-81.
- 42- Moelby L, Rasmussen K, Jensen MK, Pedersen KO. The relationship between clinically confirmed cobalamin deficiency and serum methylmalonic acid. *J Intern Med* 1990; 228: 373-8.
- 43- Joosten E, van den Berg A, Riezler R, Naurath HJ, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B-12 (cobalamin), folate, and vitamin B-6 occur commonly in elderly people. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 468-76.
- 44- Bhaskaram P. Micronutrient malnutrition, infection, and immunity: an overview. *Nutr Rev* 2002; 60:S40-5.
- 45- Grimble RF. Effect of antioxidative vitamins on immune function with clinical applications. *Int J Vitam Nutr Res* 1997; 67:312-20.
- 46- La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-y reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:20-9.
- 47- Gonzalez-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *Br J Nutr* 2001; 86:313-21.
- 48- Brattström L, Wilcken DEL. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72:315-23.
- 49- Fairfield KM, Fletcher RH. Vitamins for chronic disease prevention in adults. *JAMA* 2002; 287:3116-26.
- 50- Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Speizer FE, et al. The influence of folate and multivitamin use on the familial risk of colon cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:227-34.
- 51- Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA, et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129:517-24.
- 52- Prinz-Langenohl R, Fohr I, Pietrzik K. Beneficial role for folate in the prevention of colorectal and breast cancer. *Eur J Nutr* 2001; 40: 98-105.
- 53- Clarke R, Evans JG, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, et al. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing* 2004; 33: 34-41.
- 54- Carmel R, Green R, Jacobsen DW, Rasmussen K, Florea M, Azen C. Serum cobalamin, homocysteine and methylmalonic acid concentrations in a multiethnic elderly population. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 904-10.
- 55- Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1197-04.
- 56- Bjorkegren K, Svardsudd K. Elevated serum levels of methylmalonic acid and homocysteine in elderly people. A population based intervention study. *J Intern Med* 1999; 246: 603-11.
- 57- Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J. Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *Am J Hematol* 1990; 34: 90-8.
- 58- Bjorkegren K, Svardsudd K. A population based intervention study on elevated serum levels of methylmalonic acid and tHcy in elderly people. *J Int Med* 2004; 256: 446-52.
- 59- Garcia A, Pulman K, Zanibbi K, Day A, Galarneau L, Freedman M. Cobalamin reduces homocysteine in older adults on folic acid-fortified diet. *JAGS* 2004; 52: 1401-1413.
- 60- Bjorkegren K, Svardsudd K. Reported symptoms and clinical findings in relation to serum cobalamin, folate, methylmalonic acid and t-homocysteine among elderly Swedes. *J Int Med* 2003; 254: 343-352.
- 61- Fakhrazadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, Nouri M, Heshmat R, Bandarian F. Total plasma homocysteine, folate and vit B12 status in healthy Iranian adults: the Tehran homocysteine survey (2003-2004). *BMC Public Health* 2006; 6: 29-35.
- 62- Clarke R, Refsum H, Brinks J. Screening for vit. B-12 and folate deficiency in older persons. *Am J Clin*

Nutr 2003;77: 1241-7.

63- Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Engl J Med 1998;338:1042– 50.

64- Johnson MA, Hawthorne NA, Brackett WR, Fischer JG, Gunter EW, Allen RH, et al. Hyperhomocysteinemia

and vitamin B-12 deficiency in elderly using Title IIIc nutrition services. Am J Clin Nutr 2003; 77:211 –20.

65- Rydlewicz A, Simpson JA, Taylor RJ, Bond CM, Golden MH. The effect of folic acid supplementation on plasma homocysteine in an elderly population. Q J Med 2002; 95: 27-35.

Archive of SID

A Survey on Serum Levels of B12, Folate and Homocysteine in Healthy Elderly Tehranis

*M. Vakili, MD^I M. Forooghan, MD^{II}
 M. Nojomi, MD, MPH^{III} M. F. Ghaleh Bandi, MD^{IV}
 N. Khodabandeloo, MD^V

Abstract

Background & Aim: Owing to decreased absorption of cobalamin in the elderly, cobalamin deficiency is a common problem in these subjects. On the other hand, insufficient vitamin B12 status may increase the incidence of atherosclerotic and neurodegenerative disorders. Recently investigators have recommended B12 monitoring in the elderly and detecting at risk subjects in the early stages of deficiency.

The purpose of this study is to assess serum levels of B12, folate and homocysteine in the healthy Iranian elderly and to find a probable relation between them.

Patients and Method: This project was conducted as a cross-sectional study in Tehran. A total of 232 people aged 65-90 years, with a mean of 73 years, were recruited and data was gathered by measuring serum levels of homocysteine, folate, and vitamin B12, interview and physical examination. Blood samples were gathered and analyzed according to standard methods. Statistical analysis was done using SPSS 11.5 software. Comparison of values were made using Chi-square and Students' t-test. The p-value of less than 0.05 was determined significant.

Results: The variables were assessed in 102(44%) male and 130(56%) female subjects. The mean of serum B12 was 295 pg/ml (SD±170). 10% of cases had B12 levels less than 119 and 18% less than 160 pg/ml. B12 deficiency increased with ageing (p=0.000), but there was not a significant relation with sex (p=0.85). The mean of folate level was 8 ng/ml (SD±4.9). 9.5% of cases had folate levels below normal range without a significant relation to age (p=0.06) or sex (p=0.31). The mean of homocysteine (Hcy) concentration was 19.3 μmol/l (SD±7.1). Homocysteine values were more than 20 μmol/l in 33.6% and more than 15 μmol/l in 67% of the subjects with no relation to ageing (p=0.23). 42.2% of males and 27.7% of females had homocysteine values more than 15 μmol/l (p=0.005), which was statistically significant. Correlation coefficients between the levels of homocysteine, serum B12 and folate indicated a significant inverse correlation (r = -0.33, p=0.000; r = -0.20, p=0.002 respectively).

Conclusion: The results of this study show that the incidence of hyperhomocysteinemia, B12 and folate deficiency in the elderly is not lower than developed countries, and B12 deficiency seems to be functionally higher than western countries. It is suggested that the elderly use vitamin B group as medication or as fortified foods regularly.

Key Words: 1) Homocysteine 2) Vitamin B12 3) Folate 4) Elderly

This study was financed by the Research Department of Iran University of Medical Sciences.

I) Assistant Professor of Hematology and Oncology. Rasool-e-Akram Hospital. Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Assistant Professor of Psychiatry. University of Rehabilitation Sciences. Tehran, Iran.

III) Associate Professor of Social Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

IV) Assistant Professor of Psychiatry. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

V) Resident of Internal Medicine. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.