

## بررسی وضعیت اسید فولیک و ویتامین B12 در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی

مریم سبکتکین<sup>۱</sup>، دکتر بهرام پورقاسم گرگری<sup>۲</sup>، دکتر سلطانی محبوب<sup>۳</sup>، دکتر نصرت اله پورافکاری<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت ۸۶/۲/۲۶، تاریخ پذیرش ۸۶/۸/۲۳

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** فولات و ویتامین B12 برای عملکرد طبیعی سیستم عصبی ضروری می‌باشند. نتایج مطالعات انجام شده در مورد ارتباط بین افسردگی اساسی با این ویتامین‌ها متناقض است. در ایران تاکنون مطالعه‌ای جهت بررسی وضعیت دریافت اسیدفولیک و ویتامین B12 در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی (MDD) انجام نگرفته است، لذا مطالعه حاضر با هدف ارزیابی وضعیت فولات و ویتامین B12 و تعیین ارتباط بین فولات و ویتامین B12 دریافتی با مقادیر پلاسمایی آنها در این بیماران انجام گرفت.

**مواد و روش کار:** در ۷۰ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان رازی شهر تبریز مبتلا به MDD مقادیر فولات و ویتامین B12 پلاسما اندازه گیری شد. مقادیر دریافتی این ویتامین‌ها با استفاده از سه یاد آمد ۲۴ ساعته متوالی ارزیابی شد. تعریف افسردگی اساسی براساس شاخص DSM-IV بود.

**یافته‌ها:** میانگین و خطای استاندارد فولات و B12 پلاسمایی به ترتیب  $5/14\%$  و  $5/7\%$  نمونه‌ها مشاهده شد. بر اساس نتایج بررسی مصرف  $1/97\%$  و  $7/95\%$  نمونه‌ها کمتر از مقادیر توصیه شده فولات و ویتامین B12 به ترتیب در  $5/14\%$  و  $5/7\%$  نمونه‌ها مشاهده شد. بر اساس نتایج بررسی مصرف  $1/97\%$  و  $7/95\%$  نمونه‌ها کمتر از مقادیر توصیه شده فولات و ویتامین B12 دریافت می‌کردند. ارتباط معنی داری بین غلظت پلاسمایی فولات با فولات دریافتی مشاهده شد ( $t = 0/283$ ,  $P < 0/05$ ). این ارتباط بین ویتامین B12 پلاسما با ویتامین B12 دریافتی و یا سایر ویتامین‌های گروه B مشاهده نشد.

**نتیجه گیری:** نتایج مطالعه نشانگر لزوم ارزیابی غلظت پلاسمایی فولات و ویتامین B12 در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی است. غلظت پایین پلاسمایی این ریز مغذی‌ها در این بیماران نشانگر لزوم انجام مداخلات مناسب جهت دریافت کافی فولات و ویتامین B12 می‌باشد.

**کل واژگان:** افسردگی اساسی، فولات، ویتامین B12، غلظت پلاسمایی

مجله پزشکی ارومیه، سال نوزدهم، شماره دوم، ص ۱۱۹-۱۱۲، تابستان ۱۳۸۷

**آدرس مکاتبه:** تبریز، خیابان عطار نیشابوری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت و تغذیه، دکتر بهرام پورقاسم گرگری،

شماره تلفن: ۰۴۱۱ ۳۳۵۷۵۸۱ داخلی ۲۲۹ یا ۰۹۱۴۳۱۶۵۲۴۷

E-mail: bahrampg@yahoo.com

### مقدمه

متیونین در واکنش‌های متیلاسیون شرکت می‌کند. کمبود اسید فولیک و ویتامین B12 می‌تواند باعث تجمع هموسیستئین که از متابولیسم متیونین حاصل می‌شود در بدن گردد (۴،۶). مطالعات در مورد ارتباط فولات با افسردگی به اواسط سال ۱۹۶۰ بر می‌گردد (۸،۷). گزارش‌های اولیه بر روی بیماران صرعی، نشان دادند که درمان با داروهای ضد صرع، منجر به کاهش غلظت فولات سرم و افزایش شیوع بالای علایمی نظیر افسردگی و سایکوز می‌گردد (۷). اولین مطالعه مهم در زمینه شیوع کمبود فولات

سازمان جهانی بهداشت افسردگی اساسی<sup>۵</sup> را به عنوان چهارمین علت مهم مرگ و میر و ناتوانی زودرس طبقه بندی کرده است (۱). یکی از عوامل ایجادکننده بیماری‌های عصبی از جمله افسردگی اساسی دریافت کم غذایی اسیدفولیک و کوبالامین مطرح شده است (۲). اسید فولیک و ویتامین B12 برای عملکرد طبیعی سیستم عصبی ضروری هستند (۳-۵). این ویتامین‌ها در مسیرهای مختلف از جمله متابولیسم گروه‌های تک کربنه در مغز دخالت دارند. فولات به همراه S-آدنوزیل

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۲</sup> استادیار، دانشکده بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

<sup>۳</sup> استاد بیوشیمی - تغذیه، دانشکده بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۴</sup> استاد روانپزشکی، دانشکده پزشکی، بیمارستان رازی تبریز، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

<sup>۵</sup> MDD: Major Depressive Disorders

طی ۶ ماه گذشته و زنان غیر باردار و غیر شیرده بودند. نمونه‌های مورد مطالعه کسانی بودند که برای اولین بار تشخیص افسردگی اساسی در آنها توسط پزشک متخصص داده می‌شد.

وزن بیماران بدون کفش و با حداقل لباس با ترازوی Seca با دقت ۰/۱ کیلوگرم و قد آنها با قدسنج متصل به ترازو با دقت ۰/۵ سانتی‌متر اندازه‌گیری شد. نمایه توده بدن (BMI) Body Mass Index از تقسیم وزن بدن (Kg) بر مجذور قد (m<sup>2</sup>) بدست آمد. پرسشنامه حاوی اطلاعات عمومی توسط کارشناس از بیماران پرسیده شد. به منظور بررسی میزان دریافت غذایی فولات و ویتامین‌های گروه B پرسشنامه‌های یادآمد خوراک سه روزه که یک روز تعطیل را در بر می‌گرفت توسط کارشناس تغذیه با پرسش از بیماران، تکمیل گردید.

نمره همیلتون با استفاده از پرسشنامه ۱۷ سوالی همیلتون که یکی از مقیاس‌های مهم در تشخیص افسردگی اساسی است (۲۱) توسط رزیدنت روانپزشکی برای هر مریض تکمیل شد. نسخه فارسی این پرسشنامه در جامعه ما استفاده می‌شود.

به منظور تعیین وضعیت شاخص‌های بیوشیمیایی از هر بیمار ۱۰cc خون در حالت ناشتا گرفته شد، نمونه‌ها پس از جمع‌آوری در لوله‌های حاوی ماده ضدانعقاد (EDTA) بر روی یخ نگهداری شده و بعد از سانتریفیوژ پلاسما آنها جداسازی و در دمای ۷۰- درجه سانتیگراد تا زمان انجام آزمایش‌ها نگهداری شدند. ارزیابی غلظت پلاسمایی فولات و ویتامین B12 به روش رادیواسی و با کیت Simul-TRAC MP Biomedical USA صورت گرفت. محدوده طبیعی برای اسیدفولیک پلاسما ۱۶-۳ ng/ml و برای ویتامین B12 پلاسما ۸۰۰-۱۱۰ pg/ml تعریف شد (۲۲).

پرسشنامه حاوی اطلاعات تغذیه‌ای با استفاده از نرم افزار تغذیه‌ای Nutritionist III و سایر اطلاعات به دست آمده از بیماران با روش‌های آمار توصیفی و توسط نرم افزار آماری SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در آنالیز آماری از تست Chi-Square برای تحلیل متغیرهای کیفی، ضریب همبستگی پیرسون، Student t-test و آنالیز واریانس (ANOVA) برای تحلیل متغیرهای کمی استفاده شد و سطح معنی داری به عنوان  $p < 0/05$  تلقی گردید. وضعیت فولات و ویتامین B12 دریافتی و سایر شاخص‌های کمی مورد بررسی به صورت میانگین و خطای استاندارد بیان شدند.

#### یافته‌ها

فراوانی افراد مورد بررسی با توجه به سن، نمایه توده بدن (BMI)، سطح تحصیلات و نمره همیلتون در جدول ۱ آورده شده است. میانگین و خطای استاندارد سن، نمایه توده بدن و نمره همیلتون

در بیماران روانی توسط Carney و همکارانش انجام شد. این محققان شیوع بالای کمبود فولات را در بیماران افسرده، بیماران سایکوارگانیک و بیماران اسکیزوفرن به ترتیب ۳۰-۲۰٪، ۲۴٪ و ۲۰٪ نشان دادند (۹).

مطالعات نشان داده‌اند که غلظت پلاسمایی فولات و ویتامین B12 در بیماران افسرده پایین‌تر از حدود طبیعی است (۱۳-۱۰). عنوان می‌شود که در ۳۰-۱۰٪ بیماران افسرده غلظت پلاسمایی فولات کمتر از حد طبیعی است. شیوع غلظت‌های کم پلاسمایی فولات در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی بیشتر است (۱۴). گزارش شده است که در بسیاری از بیماران مبتلا به افسردگی اساسی اختلال در تنظیم متابولیسم گروه‌های تک کربنه وجود دارد (۱۷-۱۵). با توجه به نقش فولات در متابولیسم گروه‌های تک کربنه، در مطالعات متعددی غلظت فولات در این بیماران ارزیابی شده است. تعدادی از این مطالعات به طور خاص بر وجود غلظت‌های پایین فولات در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی متمرکز شده‌اند (۱۹-۱۰، ۱۱، ۱۷). با این حال در تمام مطالعات رابطه بین افسردگی اساسی و کاهش اسید فولیک سرم گزارش نشده است (۲۰).

با توجه به این که نشان داده شده است که غلظت کم فولات پلاسمایی باعث کاهش پاسخ به درمان ضد افسردگی می‌شود (۱) و با عنایت به این که تاکنون در کشور ما تحقیقی در زمینه بررسی وضعیت فولات و ویتامین B12 در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی انجام نگرفته است، لذا در این تحقیق سعی شد تا وضعیت دریافت اسید فولیک و ویتامین B12 رژیم و وضعیت پلاسمایی این دو ویتامین در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه کننده به بیمارستان رازی شهر تبریز مورد بررسی قرار گیرد.

#### مواد و روش کار

مطالعه به صورت مقطعی، توصیفی - تحلیلی انجام گرفت. روش نمونه‌گیری به صورت ساده و در دسترس بود و ۷۰ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه کننده به کلینیک بیمارستان رازی شهر تبریز (شامل ۵۴ زن و ۱۶ مرد) برای مطالعه انتخاب شدند. تشخیص افسردگی اساسی توسط متخصص روانپزشکی انجام گرفت و تشخیص براساس نمره همیلتون بالاتر از ۲۰ بود. رضایت نامه کتبی از شرکت کنندگان یا اولیای آنها گرفته شد. سایر معیارهای ورود در مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال، عدم سابقه: ابتلا به مانیا، افسردگی در اثر بیماری جسمی، مصرف داروی خاص از جمله مصرف داروهای ضدافسردگی طی ۲ ماه گذشته، اختلالات کبدی، کم خونی مگالوبلاستیک و نیز نداشتن رژیم گیاه‌خواری، عدم مصرف سیگار، عدم مصرف مکمل غذایی

بیماران به ترتیب  $34/70 \pm 1/43$  سال،  $25/80 \pm 0/54$  kg/m<sup>2</sup> و  $27/5 \pm 4/91$  بود.

**جدول شماره (۱): میانگین و خطای معیار ویژگی‌های عمومی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه کننده به بیمارستان رازی تبریز**

کل (X ± SE) (n=70)	مردان (X ± SE) (n=16)	زنان (X ± SE) (n=54)	گروه شاخص
35/04 ± 1/61	33/56 ± 3/20	34/70 ± 1/43	سن (سال)
26/20 ± 0/65	24/43 ± 0/71	25/80 ± 0/54	نمایه توده بدن (Kg/m <sup>2</sup> )
27/70 ± 0/61	26/88 ± 1/55	27/51 ± 0/59	نمره همیتون

میانگین دریافت ۳ روزه ویتامین B12 از رژیم غذایی  $1/14 \pm 0/10$  میکروگرم در روز و معادل  $0/45/4$  مقادیر توصیه شده برای ویتامین B12 بود. ۶۷ نفر از بیماران ( $95/7$ ٪) کمتر از مقدار توصیه شده این ویتامین ( $2/4$  μg/d) از رژیم غذایی دریافت می‌کردند و میزان دریافتی ویتامین B12 از غذا نیز به طور معنی‌داری کمتر از میزان توصیه شده بود ( $p < 0/001$ ). ۶۴ نفر از بیماران ( $91/4$ ٪) کمتر از  $0/75$  مقادیر توصیه شده ویتامین B12 را دریافت می‌کردند.

میانگین دریافت ۳ روزه انرژی  $1808/49 \pm 80/77$  کیلوکالری در روز (در زنان و مردان به ترتیب  $1845/17 \pm 92/92$  و  $1684/69 \pm 164/38$  کیلوکالری در روز) بود و  $54/3$ ٪ بیماران کمتر از  $0/75$  مقادیر توصیه شده انرژی را دریافت می‌کردند (جدول ۲).

$45/7$ ٪ ( $32$  نفر) از نمونه‌ها دارای تحصیلات راهنمایی و متوسطه بودند. درصد افراد بی‌سواد، دارای تحصیلات ابتدایی و دانشگاهی به ترتیب  $10$ ٪ ( $7$  نفر)،  $25/7$ ٪ ( $18$  نفر) و  $18/6$ ٪ ( $13$  نفر) بودند. میانگین دریافت ۳ روزه ویتامین‌های گروه B و انرژی در جدول شماره ۲ آورده شده است. میانگین دریافت ۳ روزه اسید فولیک از رژیم غذایی  $21/77 + 125/61$  میکروگرم در روز بود که این میزان معادل  $0/31$  مقادیر توصیه شده RDA<sup>1</sup> برای فولات بود. در  $68$  نفر از نمونه‌ها ( $97/1$ ٪) دریافت فولات از رژیم غذایی کمتر از مقدار توصیه شده  $400$  μg/day در شبانه روز بود و در واقع فولات دریافتی از غذا به طور معنی‌داری کمتر از میزان توصیه شده بود ( $p < 0/001$ ). همچنین  $65$  نفر از بیماران ( $92/9$ ٪) کمتر از  $0/75$  مقادیر توصیه شده فولات را دریافت می‌کردند.

**جدول شماره (۲): میانگین و خطای استاندارد دریافت روزانه ویتامین‌های گروه B و انرژی و**

توزیع فراوانی کمبود دریافت آنها در بیماران مورد مطالعه

RDA				(X+ SE)	دریافت
طبیعی ( $\geq 75\%$ RDA)		کمبود ( $< 75\%$ RDA)			
درصد	تعداد	درصد	تعداد		ماده مغذی
7/1	5	92/9	65	$125/61 + 21/77$	فولات (μg/day)
8/6	6	91/4	64	$1/14 + 0/10$	ویتامین B12 (μg/day)
82/9	58	17/1	12	$1/56 + 0/11$	ویتامین B1 (mg/day)
64/3	45	31/7	25	$13/20 + 11/98$	ویتامین B2 (mg/day)
77/1	54	22/9	16	$15/77 + 0/92$	ویتامین B3 (mg/day)
67/1	47	32/9	23	$1/48 + 0/12$	ویتامین B6 (mg/day)
45/7	32	54/3	38	$1808/49 + 80/77$	انرژی (kcal/day)

<sup>1</sup> RDA: Recommended Dietary Allowance

در جدول ۳ میانگین و خطای استاندارد اسید فولیک و ویتامین B12 پلاسمایی در بیماران به تفکیک گروه‌های سنی، مقادیر شاخص توده بدنی و جنس آورده شده است. میانگین فولات پلازما در کل نمونه‌های مورد بررسی  $0.73 + 0.18$  ng/ml بود. مقدار پلاسمایی این شاخص در ۳۶ نفر ( $0.51/4$ ) کمتر از حد طبیعی ( $<3$  ng/ml)، در ۲۹ نفر ( $0.41/4$ ) در محدوده طبیعی ( $3-16$  ng/ml) و در ۵ نفر ( $0.7/1$ ) بیشتر از حد طبیعی بود. میانگین غلظت پلاسمایی ویتامین B12 پلازما در کل نمونه‌های مورد بررسی  $41.46 + 38.90$  pg/ml گزارش شد که در ۴ نفر

در جدول ۳ میانگین و خطای استاندارد اسید فولیک و ویتامین B12 پلاسمایی در بیماران به تفکیک گروه‌های سنی، مقادیر شاخص توده بدنی و جنس آورده شده است. میانگین فولات پلازما در کل نمونه‌های مورد بررسی  $0.73 + 0.18$  ng/ml بود. مقدار پلاسمایی این شاخص در ۳۶ نفر ( $0.51/4$ ) کمتر از حد طبیعی ( $<3$  ng/ml)، در ۲۹ نفر ( $0.41/4$ ) در محدوده طبیعی ( $3-16$  ng/ml) و در ۵ نفر ( $0.7/1$ ) بیشتر از حد طبیعی بود. میانگین غلظت پلاسمایی ویتامین B12 پلازما در کل نمونه‌های مورد بررسی  $41.46 + 38.90$  pg/ml گزارش شد که در ۴ نفر

**جدول شماره (۳): میانگین و خطای استاندارد غلظت فولات و ویتامین B12 پلاسمای بیماران مبتلا به افسردگی**

اساسی مراجعه کننده به بیمارستان رازی تبریز در سطوح مختلف سن، تمایه توده بدن و جنس

ویتامین B12 (pg/ml)		فولات (ng/ml)		ملاک آماری متغیر	
میانگین	خطای استاندارد	میانگین	خطای استاندارد		
۵۷/۸۰	۳۸۴/۶۵	۰/۸۸	۴/۳۱	(n=۲۹)	گروه سنی
۶۹/۸۶	۳۹۹/۲۹	۱/۲۸	۶/۶۳	(n=۳۳)	۱۸-۳۰ ساله
۸۷/۴۳	۳۶۲/۸۴	۱/۵۰	۳/۵۶	(n=۸)	۳۱-۵۰ ساله
۰	۳۲۲	۰	۲۱	(n=۱)	۵۱-۷۰ ساله
۶۴/۷۸	۳۹۰/۷۶	۰/۸۴	۳/۸۴	(n=۳۲)	BMI(kg/m2)
۵۵/۱۷	۳۶۰/۶۲	۱/۰۹	۴/۷۷	(n=۲۵)	۱۸/۵-۲۴/۹
۱۲۹/۴۴	۴۶۸/۸۳	۲/۴۵	۷/۷۱	(n=۱۲)	۲۵-۲۹/۹
۵۰/۹۵	۴۲۰/۴۳	۰/۸۷	۵/۳۶	(n=۵۴)	۳۰≥
۵۱/۶۷	۲۸۳/۱۵	۱/۳۴	۴/۵۷	(n=۱۶)	جنس
					زن
					مرد

شد ( $p < 0.05$  و  $r = 0.238$ )، در بقیه موارد از جمله امتیاز همیلتون با سطح پلاسمایی فولات و ویتامین B12 همبستگی‌های دیده شده معنی دار نبود.

در جدول شماره ۴ همبستگی‌های بررسی شده آورده شده است. تنها ارتباط معنی‌داری بین غلظت پلاسمایی فولات با فولات دریافتی از رژیم غذایی و درصد تامین انرژی از پروتئین مشاهده

**جدول شماره (۴): ضریب همبستگی پیرسون بین اسید فولیک و ویتامین B12 پلازما با**

شاخص‌های کمی دریافت و امتیاز همیلتون برای کل بیماران مورد مطالعه

ویتامین B12 پلازما	اسیدفولیک پلازما	متغیرهای کمی دریافت
-۰/۰۶۳	-۰/۰۷۸	انرژی
-۰/۰۰۸	-۰/۰۴۳	پروتئین
۰/۰۰۲	*۰/۳۷۰	درصدتامین انرژی از پروتئین
-۰/۰۸۳	۰/۱۵۲	کربوهیدرات
-۰/۰۱۷	۰/۰۰۷	درصدتامین انرژی از کربوهیدرات
۰/۰۰۰	-۰/۱۴۹	چربی
-۰/۰۱۷	-۰/۰۸۲	درصدتامین انرژی از چربی
۰/۰۳۰	*۰/۳۳۸	فولات
۰/۰۲۹	۰/۲۳۵	درصد تامین فولات نسبت به RDA
۰/۰۷۵	۰/۰۷۶	ویتامین B12
۰/۰۷۹	۰/۰۸۶	درصد تامین B12 نسبت به RDA
۰/۰۹۶	۰/۰۵۴	ویتامین B2
۰/۱۱۱	۰/۱۰۵	درصد تامین B2 نسبت به RDA
۰/۰۰۵	-۰/۰۵۷	ویتامین B6
۰/۰۰۱	-۰/۰۱۱	درصد تامین B6 نسبت به RDA
-۰/۱۳۷	-۰/۲۲۳	امتیاز همیلتون

\*  $p < 0.05$

سطوح مختلف تحصیلات، سن و BMI با استفاده از تست Chi-Square تفاوت معنی داری بین غلظت پلاسمایی فولات و ویتامین B12 در گروه‌های مختلف فوق دیده نشد (جدول ۵).

در جدول شماره ۵ توزیع فراوانی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه کننده به بیمارستان رازی تبریز برحسب متغیرهای مستقل و وضعیت فولات و ویتامین B12 پلازما آورده شده است. در مقایسه مقادیر مختلف فولات و ویتامین B12 پلازما برحسب

جدول شماره (۵): توزیع فراوانی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه کننده به بیمارستان رازی

تبریز برحسب متغیرهای مستقل و وضعیت فولات و ویتامین B12 پلازما

پلازما B12 ویتامین		فولات پلازما		شاخص	
قابل قبول ≥110pg/ml	کمبود <110pg/ml	قابل قبول ≥3ng/ml	کمبود <3ng/ml	وضعیت	متغیر
				گروه بندی	
				بیسواد (n=7)	تحصیلات
				ابتدایی (n=18)	
				راهنمایی و دبیرستان (n=32)	
				تحصیلات دانشگاهی (n=13)	
				۱۸-۳۰ ساله (n=29)	گروه سنی
				۳۱-۵۰ ساله (n=33)	
				۵۱-۷۰ ساله (n=8)	
				۱۸/۵< (n=1)	BMI(kg/m2)
				۱۸/۵-۲۴/۹ (n=32)	
				۲۵-۲۹/۹ (n=25)	
				۳۰≥ (n=12)	

کمتر از حد طبیعی نبودند (۲۳). Hintikka و همکارانش در مطالعه بر روی بیماران مبتلا به MDD شیوع کمبود فولات گلبول قرمز (<3۱۵nmol/l) و کمبود ویتامین B12 (<۱۴۰ pmol/l) را در ۱۸٪ و ۱۲٪ نمونه‌ها گزارش نمودند، در این مطالعه ارتباط معنی داری بین غلظت پلاسمایی ویتامین B12 و پاسخ به درمان مشاهده شد در حالیکه فولات گلبول رابطه‌ای با پاسخ به درمان نداشت. در این مطالعه عنوان شد که بی اشتهایی و دریافت ناکافی غذا به عنوان علایم افسردگی می‌توانند منجر به کاهش غلظت ویتامین B12 و به ویژه فولات در خون گردند (۲۴).

موریس و همکارانش در یک مطالعه با هدف بررسی رابطه افسردگی با وضعیت فولات در جامعه آمریکا، میانگین فولات گلبول قرمز و فولات سرم را در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی به ترتیب ۳۴۰ ng/ml و ۱۰/۴ng/ml نشان دادند. این مقادیر به صورت معنی داری کمتر از نمونه‌های غیر افسرده بود (۱۷). میانگین فولات سرم در این مطالعه بصورت قابل توجهی بیشتر از مطالعه ما است. Lee و همکارانش در چین نیز میانگین غلظت

## بحث

این تحقیق اولین مطالعه در ایران جهت ارزیابی وضعیت فولات و ویتامین B12 در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی است. مطالعه حاضر نشان داد که ۵۱/۴٪ بیماران مبتلا به افسردگی اساسی دارای غلظت پلاسمایی کم فولات (<۳ ng/ml) و ۵/۷٪ آنها دارای غلظت پلاسمایی کم ویتامین B12 (<۱۱۰ pg/ml) بودند. در مطالعات محدودی وضعیت فولات و B12 پلاسمایی در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی بررسی شده است. شیوع کمبود فولات در این مطالعه بیشتر از میزان شیوع گزارش شده در بیشتر مطالعات انجام شده در سایر کشورها بود.

Fava و همکارانش کمبود فولات (<۱/۵ ng/ml) را در ۱۱۳ بیمار مورد بررسی ۲٪ و شیوع کمبود حاشیه‌ای آن را (۱/۵-۲/۵ ng/ml) ۱۷٪ گزارش کردند (۱۳). Bottiglieri و همکارانش در سال ۲۰۰۰ در مطالعه بر روی بیماران افسرده نشان دادند که ۳۰٪ نمونه‌ها دارای فولات گلبول قرمز کمتر از حد طبیعی (<۱۵۰ μg/l) بودند، در این مطالعه هیچ‌کدام از بیماران دارای غلظت فولات پلاسمایی

جذب ضعیف یا نیاز بیشتر به فولات است یا این که غلظت‌های کم پلاسمایی فولات در اثر بی‌اشتهایی که یکی از علایم افسردگی است ایجاد می‌شود (۳۰).

مطالعه ما نشان داد که کمبود دریافت فولات و B12 در بیش از ۹۰٪ نمونه‌های مورد بررسی وجود دارد و در حدود ۵۴٪ آنها دریافت انرژی کمتر از مقادیر توصیه شده است (جدول ۲). نتایج مطالعه به صورت قابل توجهی کمتر از نتایج مطالعه Tolmunen و همکارانش در این زمینه می‌باشد. محققان فوق نشان دادند که حدود ۱۳٪ و ۷۵٪ افراد مورد بررسی کمتر از مقادیر توصیه شده ویتامین B12 و فولات را دریافت می‌کردند. در این مطالعه شیوع کمتر کمبود B12 پلاسمایی احتمالا به علت مصرف زیاد غذاهای گوشتی و لبنیات در رژیم غذایی کشور فنلاند می‌باشد. نتایج مطالعه مذکور همچنین نشان داد که دریافت کم غذایی فولات خطر بروز افسردگی را ۳ برابر افزایش می‌دهد، ولی ارتباطی بین ویتامین B12 و بروز افسردگی مشاهده نشد (۳۰). محققان فوق در یک مطالعه دیگر (۲۶) نشان دادند که ارتباط معنی داری بین دریافت فولات و علایم افسردگی وجود دارد، در حالیکه B12، B6 یا ریبوفلاوین دریافتی هیچ‌گونه رابطه‌ای با افسردگی ندارند.

در مطالعه دیگری که توسط Miyake و همکارانش در سال ۲۰۰۶ بر روی دریافت غذایی فولات، ویتامین های B12، B6 و B2 و خطر افسردگی پس از زایمان در ژاپن انجام گرفت، معلوم شد که میانگین دریافت فولات و ویتامین B12 تطبیق یافته با انرژی مصرفی به ترتیب ۲۸۶/۱ و ۵/۷ میکروگرم در روز بود. در این مطالعه ارتباط معنی داری بین دریافت فولات، ویتامین B12 و B6 با خطر افسردگی مشاهده نشد (۳۲). در مطالعه Sánchez-Villegas و همکارانش علاوه بر دریافت فولات، دریافت B12 نیز با افسردگی مرتبط بود (۳۲).

به عنوان نتیجه گیری می‌توان گفت که نتایج مطالعه حاضر نشانگر غلظت پایین فولات در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی است، از طرف دیگر چون غلظت پایین فولات و ویتامین B12 در پاسخ به درمان در این افراد اثر گذار است لذا برنامه‌های مداخله ای مناسب جهت افزایش غلظت فولات در این بیماران بایستی انجام گیرد. این برنامه ها می‌تواند شامل آموزش تغذیه، غنی سازی مواد غذایی با فولات و دادن مکمل فولات در این بیماران باشد، همچنین توصیه می‌شود ارزیابی وضعیت فولات بدن به عنوان بخشی از ارزیابی بالینی بیماران مبتلا به افسردگی اساسی در نظر گرفته شود. با توجه به کم بودن تعداد نمونه مورد بررسی در مطالعه حاضر (به خصوص به تفکیک جنس) و مشکلات در جمع آوری اطلاعات از افراد افسرده، مطالعات اپیدمیولوژیکی و بالینی جامع تری در مورد بررسی وضعیت این دو ویتامین و ارتباط آنها با بیماری

فولات سرم را در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی بیشتر از مطالعه ما نشان دادند ( $24/6 \pm 10$  ng/ml). در این مطالعه هیچ‌کدام از بیماران غلظت فولات سرمی کمتر از ۲ ng/ml را نداشتند. یکی از ویژگی‌های شاخص رژیم غذایی در چین مصرف زیاد سبزیجات، سویا، چای سبز و جگر است، تمام این مواد منابع غنی فولات می‌باشند، لذا شیوع کم غلظت‌های پلاسمایی پایین فولات در این مطالعه می‌تواند به کفایت دریافت غذایی فولات مربوط باشد. در این بررسی همانند مطالعه ما ارتباط معنی داری بین غلظت پلاسمایی فولات با نمره همیلتون مشاهده نشد (۱۹).

در تحقیق دیگری که توسط Papakostas و همکارانش در سال ۲۰۰۴ بر روی ۵۲ بیمار مبتلا به MDD انجام گرفت، ۲۶/۹٪ بیماران دارای غلظت فولات پلاسمایی کمتر از ۱/۵ ng/ml بودند. در این مطالعه ۱۰/۹٪ بیماران این مطالعه کمبود ویتامین B12 داشتند (۲۵). در مطالعات دیگر انجام گرفته در کشورهای اروپایی و آمریکایی شیوع کمتر مقادیر پایین غلظت پلاسمایی فولات و B12 در مقایسه با مطالعه ما گزارش شده است (۲۷، ۲۶، ۸).

در کل از مقایسه غلظت‌های پلاسمایی فولات و ویتامین B12 در مطالعه ما با نتایج بدست آمده از مطالعات مربوط به سایر کشورها می‌توان نتیجه گرفت که شیوع کمبود فولات و B12 پلاسمایی در نمونه‌های ما بیشتر است. این مسأله می‌تواند با تنوع جغرافیایی، اختلافات قومی نژادی (۲۸)، دلایل ژنتیکی، سبک زندگی متفاوت، دریافت ناکافی ویتامین B12 و فولات بدلیلی چون: پخت ناصحیح سبزیجات، پخت طولانی مدت سبزیجات محتوای فولات را تا ۹۰٪ کاهش دهد (۲۹) و عدم اجرای کامل برنامه غنی سازی غلات با اسید فولیک در ارتباط باشد. البته تفاوت در تعریف کمبود فولات و B12 پلاسمایی می‌تواند عاملی دیگر برای تفاوت‌های مشاهده شده باشد. به نظر می‌رسد که دریافت غذایی کم ویتامین B12 و فولات علت اصلی غلظت کم این دو ویتامین در مطالعه ما باشد زیرا که براساس نتایج مطالعه ما میانگین دریافت غذایی ۳ روزه اسید فولیک و ویتامین B12 به طور معنی داری کمتر از مقدار توصیه شده RDA بود ( $p < 0/05$ ). همچنین با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون ارتباط معنی داری بین غلظت فولات پلاسمایی و فولات دریافتی از رژیم مشاهده شد ( $r = 0/283$  P < 0/05). افسردگی ممکن است با تاثیر بر کیفیت و کمیت غذای دریافتی منجر به کاهش غلظت این ویتامین‌ها در خون در طی دوره افسردگی شود (۲۴).

علی رغم مطالعات مورد - شاهد و کارآزمایی‌های بالینی انجام شده تاکنون مطالعات زیادی در زمینه ارتباط بین فولات دریافتی از طریق غذا و شیوع افسردگی انجام نشده است. در حقیقت مشخص نشده است که ارتباط بین فولات و افسردگی در اثر دریافت کم،

تبریز به خاطر خون‌گیری و انجام برخی آزمایش‌ها، مسئول آزمایشگاه عمومی مرکز مطالعات دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به خاطر نگهداری نمونه‌های خون و انجام هماهنگی‌های لازم و کلیه بیماران و همکارانی که ما را در اجرای طرح یاری کردند، تشکر و قدر دانی می‌گردد.

افسردگی اساسی بایستی انجام شود تا از این طریق بتوان روش‌های بهتری برای درمان‌های ضدافسردگی پیدا نمود.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مرکز تحقیقات تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز به خاطر حمایت مالی، پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان رازی

### References:

- Coppen A, Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomized, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60:121-30.
- Lewis SJ, Lawlor DA, Davey Smith G, Araya R, Timpson N, Day IN. The thermo labile variant of MTHFR is associated with depression in the British Women's Heart and Health Study and a meta analysis. *Mol Psychiatr* 2006; 11: 352-60.
- Reynolds EH. Folic acid, aging, depression and dementia. *BMJ* 2000; 324:1512-5.
- Bottiglieri T, Crellin R, Reynolds EH. Folate and neuropsychiatry. In: Bailey LB. Folate in health and disease. New York: Marcel Dekker; 1995. P. 435-62.
- Reynolds EH. Benefits and risks of folic acid to the nervous system. *Neural Neurosurg Psychiatr* 2002; 72:567-71.
- Bottiglieri T, Reynolds EH, Laundry M. Folate in CSF and age. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69:562.
- Bottiglieri T. Hmocysteine and folate metabolism in depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 2005; 29: 1103-12.
- Ramos MI, Allen LH, Haan MN, Green R, Miller JW. Plasma folate concentrations are associated with depressive symptoms in elderly Latina women despite folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1024-8.
- Carney MW. Serum folate values in 423 psychiatric patients. *Br Med J* 1967; 4 (578): 512-6.
- Ghadirian A, Ananth J, Engelsmann F. Folic acid deficiency and depression. *J Psychosom* 1980; 21:926-9.
- Abou-Saleh M, Coppen A. Serum and red blood cell folate in depression. *Acta Psychiatr Scand* 1989; 80:78 - 82.
- Carney M, Chary T, Laundry M, Bottiglieri T, Chanarin I, Reynolds EH, et al. Red cell folate concentrations in psychiatric patients. *J Affect Disord* 1990; 19:207-13.
- Fava M, Borus J, Alpert J, Nierenberg AA, Rosenbaum JF, Bottiglieri T. Folate, B12, and homocysteine in major depressive disorder. *Am J Psychiatr* 1997; 154:426-8.
- Mischoulon D, Burger JK, Spillmann MK, Worthington JJ, Fava M, Alpert JE. Anemia and macrocytosis in the prediction of serum folate and vitamin B12 status, and treatment outcome in major depression. *J Psychosom Res* 2000; 49: 183-7.
- Papakostas GI, Alpert JE, Fava M. SAME in the treatment of depression: a comprehensive review of the literature. *Curr Psychiatr Rep* 2003; 5: 460-66.
- Bottigliere T, Hyland K. S-adenosylmethionine in psychiatric and neuro-logical disorders: a review. *Acta Neurol Scand Suppl* 1994; 154:19-26.
- Morris MS, Fava M, Jacques PF. Depression and folate status in the US population. *Psychother Psychosom* 2003; 72:80-7.

18. Alpert JE, Fava M. Nutrition and depression: the role of folate. *Nutr Rev* 1997; 55:145-9.
19. Lee S, Wing YK, Fong S. A controlled study of folate levels in chinese inpatients with major depression in Hong Kong. *J Affect Disord* 1998; 49:73-7.
20. Bjelland I, Tell GS, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine, and the MTHFR 677C-T polymorphism in anxiety and depression: the Hordaland homocysteine Study. *Arch Gen Psychiatr* 2003; 60:618-26.
21. Akiskal H. Mood disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Editor. *Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 8<sup>th</sup> Ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. P. 1559-717.
22. Miller SM, Mears E. *Clinical chemistry, concepts and applications*. New York: MC Graw-Hill; 2003. P. 593-6.
23. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MP, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000; 69: 228-32.
24. Hintikka J, Tolmunen T, Tanskanen, Viinam H. High vitamin B12 level and good treatment outcome may be associated in major depressive disorder. *BMC Psychiatr* 2003; 3:17.
25. Papakostas GI, Petersen T, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, et al. Serum folate, vitamin B12 and homocysteine in major depressive disorder, part 1: predictors of clinical response in Fluoxetine - Resistant Depression. *J Clin Psychiatr* 2004; 65: 1090 -5.
26. Tolmunen T, Voutilainen S, Hintikka J, Rissanen T, Tanskanen A, Viinamaki H, et al. Dietary folate and depressive symptoms are associated in middle-aged Finnish men. *J Nutr* 2003; 133: 3233-6.
27. Pennix BW, Guralnik JM, Ferrucci L, Fried LP, Allen RH, Stabler SP. Vitamin B12 deficiency and depression in psychiatry disabled older women. *Am J Psychiatr* 2000; 157: 715 -21.
28. Golbahar J, Rezaian G, Bararpour H. Distribution of plasma total homocysteine concentrations in the healthy Iranians. *Clin Biochem* 2004; 37:149-51.
29. Dawson DW, Waters HM. Malnutrition: folate and cobalamin deficiency. *Br J Biomed Sci* 1994; 51:221-7.
30. Tolmunen T, Hintikka J, Russumen A, Voutilainen S, Tanskanen A, Valkonin VP, et al. Dietary folate and the risk of depression in finish middle-aged men. *Psychother Psychosom* 2004; 73:334-9.
31. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Yokoyama T, Ohaya Y, Fukashina W, et al. Dietary folate, B12, B6 and B2 intake and the risk of postpartum depression in Japan: The Osaka Maternal and Child Health Study. *J Affect Disord* 2006; 96(1-2): 133-8.
32. Sánchez-Villegas A, Henríquez P, Bes-Rastrollo M, Doreste J. Mediterranean diet and depression. *Pub Health Nut* 2006; 9: 1104-9.