

مقایسه سطح ویتامین D در مبتلایان به بیماری آلزایمر

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۰۵ ویرایش: ۱۳۹۸/۰۸/۱۲ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۱/۲۴ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۱/۳۱

زمینه و هدف: بیماری آلزایمر شایعترین نوع دمانس در میان جمعیت رو به کهنساز امروز می‌باشد که حدود ۶۰ تا ۷۰٪ موارد دمانس را تشکیل می‌دهد. ویتامین D به‌عنوان ریسک فاکتور طیف گسترده‌ای از بیماری‌ها شناخته شده است. ویتامین D به‌عنوان یک نورواستروئید نقش مهمی در تکامل و حفاظت سیستم عصبی داشته و بسیاری از مکانیسم‌های موثر در پاتوژنز آلزایمر شامل تجمع پلاک‌های آمیلوئید بتا، استرس‌های التهابی، اکسیداتیو، عروقی، افزایش کلسیم داخل سلولی و کمبود استیل‌کولین را تعدیل می‌کند.

روش بررسی: در این پژوهش مورد-شاهدی که از فروردین تا اسفند سال ۱۳۹۴ در درمانگاه‌های بیمارستان روزبه و امام‌خمینی (ره) شهر تهران انجام گردید، ۴۴ بیمار آلزایمر با ۴۰ بیمار دیگر که بیماری آن‌ها با ویتامین D ارتباطی نداشت به‌عنوان گروه شاهد مقایسه شدند. داده‌ها از نتیجه آزمایش سرمی ۲۵ هیدروکسی ویتامین D (25(OH)D3) شرکت‌کنندگان به‌دست آمد.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی ویتامین D در مبتلایان به بیماری آلزایمر با گروه کنترل تفاوت معناداری نداشت ($P=0/057$) و زمانی که افراد براساس سطح سرمی به سه دسته کمبود (>10)، عدم کفایت (۲۹-۱۰) و کفایت (<30 ng/ml) تقسیم شدند، ارتباط معناداری با ابتلا به آلزایمر به‌دست آمد ($P=0/019$).

نتیجه‌گیری: نتایج ما تایید می‌کند که کمبود ویتامین D با افزایش در ابتلا به بیماری آلزایمر همراه است. این به بحث مداوم درباره نقش ویتامین D در شرایط غیراسکلتی می‌افزاید. افرادی که مبتلا به کمبود ویتامین D هستند، باید مکمل مناسب را دریافت کنند.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، پژوهش‌های مورد-شاهدی، ویتامین D.

وحیبه آقاملایی^۱، عباس تفاعری^۱، شکیلا مشکوة^{۱*}، آرزو شفیعیون^۱، امیر سلیمی^۲

۱- گروه مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، میدان انقلاب، خیابان پورسینا، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

تلفن: ۰۲۱-۸۸۹۶۶۹۶

E-mail: shakilameshkat1994@gmail.com

مقدمه

ویتامین‌های محلول در چربی، ریزمغذی است که به‌تازگی مطالعات بسیاری کمبود آن را از علل اتیولوژیک بسیاری از بیماری‌ها مطرح کرده‌اند. ویتامین D در تکامل، حفاظت و عملکرد سیستم عصبی نقش مهمی دارد و آن را یک نورواستروئید می‌نامند.^۱ شواهد قوی وجود دارد که ۱/۲۵ دی‌هیدروکسی ویتامین D با مکانیسم‌های متفاوتی عملکرد حفاظت عصبی دارد، از جمله کاهش بیان کانال‌های کلسیمی نوع L، تنظیم سمیت ترکیبات اکسیداتیو، تولید فاکتورهای

بیماری آلزایمر شایعترین بیماری نورودژنراتیو مغزی است که از نظر بالینی با زوال در فعالیت شناختی، فعالیت‌های روزمره‌ی زندگی و رفتار مشخص می‌شود.^۱ شیوع بیماری آلزایمر با افزایش سن افزایش دارد، این بیماری بیشترین شیوع را پس از ۶۰ سالگی دارد و بیش از ۹۰٪ موارد به‌طور اسپورادیک رخ می‌دهد.^۲ ویتامین D از

مصرف می‌شد که از آن‌جا که این دارو می‌تواند سطوح سرمی ویتامین D را افزایش دهد.^۸ به‌عنوان عاملی که می‌تواند از معناداری ارتباط میان ویتامین D و بیماری آلزایمر بکاهد در نظر گرفته شد. گردآوری داده‌ها از طریق پرسشنامه‌ای که داده‌های دموگرافیک شامل سن، جنس، مصرف دخانیات، بیماری‌های همراه، مصرف داروها و انواع مکمل‌ها را در بر می‌گرفت و گزارش جواب آزمایش‌های سرمی بیماران مبتلا به آلزایمر انجام شد. بیماران و گروه شاهد براساس سن و جنس تطابق داده شده و پس از توضیحاتی در مورد طرح تحقیقات و نحوه پر کردن فرم اخلاقی و پرسشنامه، این فرم‌ها بین افراد موردنظر پخش شد. سطح 25-hydroxyvitamin D3 (25(OH)D3) با واحد ng/ml به‌عنوان معیار این اندازه‌گیری در نظر گرفته شد. تمامی آزمایشات در یک آزمایشگاه واحد و با وسایل یکسان انجام شد. کمبود (Deficiency) معادل > 10 ، عدم کفایت (Insufficient) برابر $10-29$ ، کفایت (Sufficient) با $10-30$ و دوز سمی (Toxic) با $ng/ml < 100$ تعریف شد.

در این پژوهش تحلیل آماری داده‌ها با SPSS software, version 20 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) جهت تعیین میانگین و انحراف معیار و تنظیم جدول از آمار توصیفی استفاده شد. آنالیز به‌وسیله Student's t-test انجام شد. برای ارزیابی اختلاف درصدها و (Pearson correlation coefficient) برای تعریف همبستگی دوطرفه استفاده شد. Odds ratio برای ارزیابی کمبود ویتامین D با Cut off میانگین گروه شاهد به‌عنوان متغیر به‌دست آمده محاسبه شد. مقدار $P < 0.05$ به‌عنوان شاخص معناداری تعیین شد.

یافته‌ها

میانگین سنی گروه مورد $71/55$ سال محاسبه شد که از این میان در بین زنان میانگین سنی $69/88$ و در مردان $73/74$ سال بود. از نظر توزیع جنسی $43/2\%$ بیماران مرد (19 نفر) و $56/8\%$ آن‌ها زن (25 نفر) بودند. بین سن و سطح سرمی ویتامین D ضریب همبستگی $0/01$ به‌دست آمد، ولی این ارتباط در سطح معناداری نبود ($P=0/059$) (همچنین سطح ویتامین D در گروه زنان کمتر از گروه مردان بوده است ولی این میزان نیز در سطح معناداری نیست).

نوروتروفیک مانند فاکتور رشد عصب، فاکتور نوروتروفیک سلول‌های گلیال، فاگوسیتوز و کلیرانس آمیلوئید.^۹ مکانیسم‌های متفاوتی را در سیستم عصبی مسبب ابتلا به آلزایمر دانسته‌اند. در بیماری آلزایمر به طور کلی سه فرآیند ارتباط، متابولیسم و ترمیم تحت تاثیر قرار می‌گیرند. برای نمونه تشکیل کلافه‌های نوروفیبریلاری سبب اشکال در انتقال پیام‌های بین سلولی و سپس مرگ سلول‌ها می‌شود. ویتامین D با پاکسازی و فاگوسیتوز این پلاک‌ها در جلوگیری از پیشرفت بیماری موثر است. استرس‌های اکسیداتیو، التهابی، عروقی و استرس‌های مرتبط با کلسیم بین سلولی در ابتلا به آلزایمر موثر شناخته شده‌اند که ویتامین D بر هر سه این مکانیسم‌ها اثر تنظیم و تعدیل‌کنندگی دارد. همچنین قادر است با تنظیم آنزیم کولین‌استیل ترانسفراز کاهش این ماده را در فضاها بین نورونی تعدیل کند. همچنین ویتامین D سبب تولید فاکتورهای نوروتروفیک و رشد گلیال از آتروفی مغزی پیشگیری کند.^۶ حدود یک بیلیون نفر در سراسر جهان کمبود ویتامین D دارند که این میزان در افراد مسن به‌ویژه مبتلایان به آلزایمر قابل توجه‌تر می‌باشد ($90\%-70$).^۷ مطالعه حاضر با هدف مقایسه سطح ویتامین D در دو گروه بیماران مبتلا به آلزایمر و گروه شاهد انجام گردید.

روش بررسی

در این نوع پژوهش که نوعی مطالعه مورد-شاهدی با نمونه‌گیری تصادفی محسوب می‌شود، ۴۴ بیمار آلزایمر مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان امام‌خمینی (ره) و روزه تهران از فروردین تا اسفند ۱۳۹۴ با ۴۰ بیمار دیگر مراجعه‌کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان روزه که بیماری آن‌ها با ویتامین D ارتباطی نداشت به‌عنوان گروه شاهد مقایسه شدند. نحوه تشخیص بیماران آلزایمر براساس معیار تشخیصی DSM-IV-TR بود. معیارهای ورود گروه شاهد به این صورت می‌باشد: بیماری مرتبط با کمبود ویتامین D مانند ریکتز، بیماری‌های مربوط به غده‌ی پاراتیروئید شناخته شده نداشته باشند و دارو یا مکمل محتوی ویتامین D یا کلسیم مصرف نکنند. از نظر مصرف دارو، بیماران مبتلا به آلزایمر که مکمل کلسیم و ویتامین D، داروهای ضد تشنج شامل فنی‌توئین و فنوباریتال مصرف می‌کردند وارد مطالعه نشدند. داروی اتورواستاتین به‌طور شایعی توسط مبتلایان به آلزایمر

از نظر سن، جنس، تحصیلات، قومیت، فصل و سایر ریسک فاکتورها، به وجود ارتباطی معکوس میان سطح سرمی 25(OH)D3 و اختلال شناختی پی بردند.^{۱۲} در مطالعه‌ی دیگری Balion و همکاران ۳۷ مطالعه را در نظر گرفتند، میانگین امتیازات آزمون کوتاه وضعیت ذهنی را بین دو گروه با سطح 25(OH)D3 کمتر از ۵۰ و بزرگتر یا مساوی ۵۰ مقایسه کردند که در گروه با ویتامین D بالاتر، امتیازات بالاتر بود.^{۱۳}

در مطالعه حاضر، میانگین سطح سرمی ویتامین D در بیماران ۲۶/۳۱۳ ng/ml و در افراد سالم ۳۶/۴۱۵۰ ng/ml به دست آمد (P=۰/۰۵۷). سطح سرمی ویتامین D در بیماران تفاوت معناداری با گروه شاهد نداشت، اما به سطح معناداری ۰/۰۵ بسیار نزدیک بود. در بررسی بیماران ۲۳٪ آن‌ها کمبود ویتامین D (Deficient) و ۵۲٪ عدم کفایت (Insufficient) و ۲۵٪ کفایت (Sufficient) داشتند، این درحالی است که در گروه شاهد ۷/۵٪ کمبود ویتامین وجود داشت، ۳۷/۵٪ عدم کفایت و ۵۵٪ کفایت داشتند. وقتی بیماران و گروه شاهد براساس سطح سرمی ویتامین D به سه گروه کمتر از ۱۰ (کمبود)، ۱۰-۲۹ (عدم کفایت) و ۳۰-۱۰۰ ng/ml (کفایت) تقسیم شدند، بین این گروه‌ها و ابتلا به آلزایمر ارتباط معناداری به دست آمد (P=۰/۰۱۹).

یافته‌های مطالعه حاضر با مطالعه‌ی Yesil و همکاران همخوانی داشت که در آن به بررسی سطح سرمی 25(OH)D3 در حدود ۱۵۸ بیمار مبتلا به بیماری آلزایمر، ۲۲۸ بیمار مبتلا به اختلال خفیف شناختی و ۶۰۳ نفر به عنوان گروه کنترل پرداختند. سطوح سرمی در بیماران مبتلا به آلزایمر و اختلال خفیف شناختی به طور معناداری پایین‌تر از گروه کنترل بود (P>۰/۰۰۱).^{۱۴} در متآنالیز انجام شده توسط Zhao و همکاران که به بررسی مطالعات مرتبط پرداخته است، شش مطالعه که دربرگیرنده ۳۱۹ بیمار و ۵۷۳ کنترل بود وارد مطالعه شده و نتایج تاییدکننده سطوح پایین‌تر ویتامین D در مبتلایان به بیماری آلزایمر بوده است.^{۱۵} همچنین متآنالیز Annweiler و همکاران که به بررسی هفت مطالعه پرداختند، سطوح پایین‌تر ویتامین D در مبتلایان به بیماری آلزایمر در مقایسه با گروه کنترل را تایید نمودند (P=۰/۰۱۶). این درحالی است که در متآنالیز Silva و همکاران، سطح سرمی ویتامین D در مبتلایان به آلزایمر تفاوت معناداری با افراد سالم نداشته است (P=۰/۰۷۵).^{۱۶} این مطالعه ارتباط میان کمبود ویتامین D

(P=۰/۸۳۸) ۴۷/۳۶٪ بیماران مرد (۹ نفر) و ۲۰٪ بیماران زن (پنج نفر) مصرف سیگار داشتند. بین جنسیت و سیگار کشیدن ارتباط معناداری به دست نیامد (P=۰/۰۵۶). همچنین میانگین سطح سرمی ویتامین D در بیماران مصرف کننده سیگار کمتر بوده ولی این تفاوت نیز معنادار نبود (P=۰/۰۷۲۸). سطح سرمی ویتامین D در ۷۵٪ بیماران کمتر از ۳۰ ng/ml بوده است که شامل هشت نفر (۲۳٪) کمتر از ۱۰ ng/ml است. میانگین سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد مطالعه ۲۶/۳۱۳۶ ng/ml و در گروه شاهد ۳۶/۴۱۵۰ ng/ml به دست آمد. سطح سرمی ویتامین D در گروه مورد تفاوت معناداری با گروه شاهد نداشت (P=۰/۰۵۷) هرچند این عدد به سطح معناداری مقدار P=۰/۰۰۵ بسیار نزدیک است. زمانی که بیماران براساس سطح سرمی ویتامین D به سه گروه کمبود (>۱۰)، عدم کفایت (۱۰-۲۹) و کافی (ng/ml <۳۰) تقسیم شدند، ارتباط معناداری با ابتلا به آلزایمر به دست آمد (P=۰/۰۱۹).

بحث

پژوهش حاضر به منظور مقایسه سطح ویتامین D در دو گروه بیماران مبتلا به آلزایمر و گروه شاهد انجام شد. مطالعات مختلفی بر ارتباط بیماری آلزایمر و سطح سرمی ویتامین D انجام شده است. در مطالعه‌ای که توسط Gangwar و همکاران انجام گرفت، حدود ۸۰ بیمار مبتلا به آلزایمر با امتیاز کمتر از ۲۴ در آزمون کوتاه وضعیت ذهنی با توجه به سطح سرمی ویتامین D به دو گروه تقسیم و مکمل ویتامین D به یکی از گروه‌ها داده شد، پس از ارزیابی‌های سه و شش ماهه، ویتامین D سبب افزایش چشمگیری عملکرد شناختی شده بود.^۹ Chaves و همکاران ۲۰۲ بیمار مبتلا به مرحله‌ی خفیف آلزایمر را به دو گروه تقسیم و به یکی از گروه‌ها ویتامین D دادند. پیشرفت به مراحل شدید بیماری آلزایمر تحت آنالیز قرار گرفت که در بیماران تحت درمان با ویتامین D آهسته‌تر بوده است (P=۰/۰۰۳).^{۱۰} در متآنالیز که توسط Etgen و همکاران انجام گرفت، ریسک بیش از دو برابری اختلال شناختی در افراد با کمبود ویتامین D در میان ۷۶۸ شرکت‌کننده در پژوهش به دست آمد.^{۱۱} Llewellyn و همکاران، در حدود ۱۷۶۶ بزرگسال ۶۵ ساله و بالاتر، اختلال شناختی را توسط Abbreviated mental test score ارزیابی کردند. پس از یکسان‌سازی

سرمی ویتامین D تداخل کند، توجه شود.

سپاسگزاری: این مطالعه حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی مقایسه‌ای سطح ویتامین D در مبتلایان به بیماری آلزایمر مراجعه‌کننده به کلینیک مغز و اعصاب بیمارستان روزبه و امام‌خمینی و گروه شاهد" در سال ۱۳۹۴ در مقطع دکتری می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

و آلزایمر را تایید می‌کند. پایین بودن سطح ویتامین D در میان مبتلایان به بیماری آلزایمر ما را قادر خواهد ساخت تا افراد در معرض خطر این بیماری را به راحتی غربالگری کرده و با افزودن این مکمل آن‌ها را در سطوح بالاتری از عملکرد شناختی و اجرایی قرار دهیم. همچنین باید به همپوشانی آلزایمر با بیماری‌هایی همچون دمانس عروقی، افسردگی و سایر بیماری‌هایی که می‌توانند با سطح

References

- Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2018;25(1):59-70.
- Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2016;12(4):459-509.
- Lin AM, Fan SF, Yang DM, Hsu LL, Yang CH. Zinc-induced apoptosis in substantia nigra of rat brain: neuroprotection by vitamin D3. *Free Radic Biol Med* 2003;34(11):1416-25.
- Brewer LD, Thibault V, Chen KC, Langub MC, Landfield PW, Porter NM. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2001;21(1):98-108.
- Masoumi A, Goldenson B, Ghirmai S, Avagyan H, Zaghi J, Abel K, et al. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 interacts with curcuminoids to stimulate amyloid-beta clearance by macrophages of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 2009;17(3):703-17.
- Łaczmański Ł, Jakubik M, Bednarek-Tupikowska G, Rymaszewska J, Słoka N, Lwow F. Vitamin D receptor gene polymorphisms in Alzheimer's disease patients. *Exp Gerontol* 2015;69:142-7.
- Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
- Pérez-Castrillón JL, Vega G, Abad L, Sanz A, Chaves J, Hernandez G, Dueñas A. Effects of Atorvastatin on vitamin D levels in patients with acute ischemic heart disease. *Am J Cardiol* 2007;99(7):903-5.
- Gangwar AK, Rawat A, Tiwari S, Tiwari S, Narayan J, Tiwari S. Role of vitamin-D in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Indian J Physiol Pharmacol* 2015;59(1):94-9.
- Chaves M, Toral A, Bissoni A, Rojas JL, Fernández C, García Basalo MJ, et al. Treatment with vitamin D and slowing of progression to severe stage of Alzheimer's disease. *Vertex* 2014;25(114):85-91.
- Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Förstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012;33(5):297-305.
- Llewellyn DJ, Langa KM, Lang IA. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration and cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009;22(3):188-95.
- Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79(13):1397-405.
- Yeşil Y, Kuyumcu ME, Kara Ö, Halaçlı B, Etgül S, Kızıllaranoğlu MC, et al. Vitamin D status and its association with gradual decline in cognitive function. *Turk J Med Sci* 2015;45(5):1051-7.
- Zhao Y, Sun Y, Ji HF, Shen L. Vitamin D levels in Alzheimer's and Parkinson's diseases: a meta-analysis. *Nutrition* 2013;29(6):828-32.
- Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 2013;37(1):147-71.

Vitamin D level in Alzheimer's disease: a case control study

Abstract

Received: 27 Oct. 2019 Revised: 03 Nov. 2019 Accepted: 12 Apr. 2020 Available online: 19 Apr. 2020

Vajiheh Aghamollaii M.D.¹
Abbas Tafakhori M.D.¹
Shakila Meshkat M.D.^{1*}
Arezo Shafieyoum M.D.¹
Amir Salimi M.D.²

1- Department of Neurology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- General Practitioner, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Background: Alzheimer's disease (AD) is a chronic neurodegenerative disease characterized by a progressive decline of cognitive performance, which has a harmful impact on social activities. AD is the main cause of dementia and loss of functional independence in the elderly. AD is a worldwide concern because of its adverse consequences and expanding prevalence and incidence. Vitamin D is the most common nutritional deficiency worldwide among children and adults. In addition to its classical function of bone metabolism regulation, vitamin D exhibits multiple biological targets mediated by the vitamin D receptor (VDR). Vitamin D is a risk factor for a wide range of diseases and, as a neurosteroid, has an essential role in nervous system development and protection. Vitamin D regulates mechanisms involved in the pathogenesis of AD, including phagocytosis of amyloid-beta plaques, anti-inflammatory action, antioxidant action, regulation of intraneuronal calcium, ischemic zone size reduction, regulation of choline acetyltransferase enzyme and neurotrophic agents. This study aimed to evaluate the association between AD and vitamin D deficiency.

Methods: In this case-control study, 44 Alzheimer's disease patients (diagnosed based on DSM-IV-TR criteria) compared with 40 patients that had no disease related to vitamin D. This study was performed in the neurology clinics of Roozbeh and Imam Khomeini Hospitals in Tehran, from April to March 2015. The demographic data were collected. After obtaining informed consent, venous blood was taken by clinical staff to measure the level of 25-hydroxyvitamin D3. Statistical analysis was performed on data.

Results: The Mean age was 71.55 years old (69.88 for females and 73.74 for males) in the case group. Mean vitamin D levels were 26.31 ng/ml and 36.41 ng/ml in case and control groups, respectively. Vitamin D level was deficient (< 30 ng/ml) in 75% of patients, of which 23% were severely deficient (< 10 ng/ml). Statistical analysis showed no significant relationship between Alzheimer's disease and vitamin D levels (P=0.057), but when participants categorized into three groups based on serum vitamin D levels (deficient, insufficient, sufficient), we found a significant relationship between them (P=0.019).

Conclusion: Our results confirm the association between vitamin D deficiency and Alzheimer's disease. Vitamin D supplementation should be considered in individuals at risk of Alzheimer's disease to reach sufficient vitamin D level.

Keywords: Alzheimer disease, case-control study, vitamin D.

* Corresponding author: Tehran University of Medical Sciences, Poorsina St., Enghelab Sq., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-88896696
E-mail: shakilameshkat1994@gmail.com