

بررسی میزان دریافت ویتامین B₁₂ و اسیدفولیک در رابطه با دمانس

تاریخ دریافت مقاله: دی ۱۳۹۸

تاریخ چاپ مقاله: بهمن ۱۳۹۸

ریحانه کیامنش^۱، مهدی شادنوش^۲، یداله محرابی^۳

^۱ کارشناس ارشد، علوم تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سمنان، سمنان، ایران

^۳ گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران

نام نویسنده مسئول:

ریحانه کیامنش

چکیده

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 B₁₂ و اسیدفولیک از رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی در افراد مبتلا به دمانس را در مقایسه با افراد سالم بررسی می‌کند.

واژگان کلیدی: دمانس، اسیدفولیک، ویتامین B₁₂، رژیم غذایی، مکمل‌های غذایی.

مقدمه

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 B₁₂ و اسیدفولیک از رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی در افراد مبتلا به دمانس را در مقایسه با افراد سالم بررسی می‌کند.

روش کار

افراد مورد مطالعه

افراد مورد مطالعه در انجمن آلزایمر ایران، در یک مطالعه‌ی مقطعی کوتاه مدت، شامل زنان و مردان بیش از ۵۰ سال ساکن شهر تهران، بررسی شدند. در این مطالعه حجم نمونه با استفاده از فرمول ذیل بر مبنای کات آف فولات پلاسما کمتر از ۶/۵ ng/ml و میانگین و انحراف معیار دریافت روزانه فولات در افراد مبتلا به دمانس (۳/۳۰ ng/ml ± ۵/۲۳) و سالم (۵/۳۵ ± ۳/۳۱ ng/ml)، محاسبه (Manavifar L, 2010) و تعداد ۵۷ نفر در هر گروه تعیین شدند که با توجه به ۲۰٪ ریزش احتمالی نمونه‌ها، در هریک از گروه‌ها ۶۹ نفر و در مجموع ۱۳۸ نفر در نظر گرفته شدند.

در نهایت ۶۰ نفر افراد مبتلا به دمانس و ۶۰ نفر افراد سالم مورد بررسی قرار گرفتند (۳۷ نفر زن (۶۱/۷٪) و ۲۳ نفر مرد (۳۸/۳٪) در هر گروه). عملکرد شناختی و علائم بالینی، تاریخچه پزشکی، رژیم غذایی و داروهای استفاده شده در افراد مبتلا به دمانس ارزیابی شدند و افراد سالم بر مبنای سن، (±۲) سال و جنس با افراد مبتلا به دمانس همسان سازی شدند.

(α : ۰/۰۵، β : ۰/۱، ۱- β : ۰/۹)

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

($Z_{1-\alpha/2}$: ۱/۹۶، $Z_{1-\beta}$: ۱/۲۸)

Δ : اندازه اثر

S_1, S_2 : ۳/۳ : انحراف معیار

در این بررسی، اطلاعات موجود بر اساس تمایل افراد و با رضایت آگاهانه کسب و به صورت محرمانه حفظ شد و در صورت عدم رضایت افراد و خروج از مطالعه، با مشکلی روبرو نبودند. بنابراین ملاحظات اخلاقی این مطالعه در نظر گرفته شد.

تشخیص دمانس

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

ارزیابی اطلاعات عمومی و بیماری‌ها

داده‌های غیر رژیمی از شرکت کنندگان در شروع مطالعه، از طریق مصاحبه و بر اساس خود گزارش دهی افراد از طریق پرسشنامه اطلاعات عمومی و بیماری‌ها جمع آوری شدند و شامل موارد پیوست (۱) بودند:

ارزیابی رژیم غذایی

بعد از تأیید طرح پژوهشی توسط انجمن آلیزایر ایران، نمونه‌ها به طور تصادفی از لیست اسامی انتخاب و هماهنگی با بیماران توسط انجمن آلیزایر انجام شد. در آغاز، اهداف و نحوه‌ی انجام تحقیق برای هر بیمار به طور جداگانه تشریح شد. از آنجائی که هدف اصلی مطالعه، تعیین کمیت مواد مغذی دریافت شده به طور مقطعی بود، به منظور ارزیابی میزان دریافت این ریزمغذی‌ها، پرسشنامه بسامد خوراک (FFQ) مشتمل بر ۵۰ آیتم از منابع غنی ویتامین B₁₂ و اسیدفولیک برای ۶ ماه قبل از زمان مصاحبه طراحی گردید. همچنین برای هر فرد، پرسشنامه ۲۴ ساعت یادآمد خوراک نیز تکمیل شد. تکمیل پرسشنامه برای تمام افراد مبتلا به دمانس از طریق مراقبین یا از نزدیکان بیمار مانند والدین، همسر و فرزندان آنان انجام شد (پیوست ۲ و ۳).

ارزیابی دریافت مکمل‌های غذایی

به منظور برآورد دریافت ویتامین B₁₂ و اسیدفولیک از مکمل‌های غذایی (ویتامین B₁₂ و/یا B-کمپلکس و/یا اسیدفولیک و/یا مولتی ویتامین، با مصرف: روزانه/هفتگی/ماهانه)، پرسشنامه دریافت مکمل‌ها بر اساس خوداظهاری در مدت ۶ ماه قبل از زمان مصاحبه برای هر کدام از افراد تکمیل شد (پیوست ۴).

بعد از تکمیل پرسشنامه‌ها، مقادیر به دست آمده با استفاده از راهنمای تبدیل مقیاس‌های خانگی به مقادیر وزنی بر اساس گرم تبدیل شدند. سپس اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار تغذیه‌ای 4-Nutritionist مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و میزان دریافت روزانه کل انرژی، ویتامین B₁₂ و اسیدفولیک تعیین شدند. دریافت روزانه کل انرژی به عنوان متغیر مستقل در ریز مغذی‌های دریافتی روزانه به عنوان متغیرهای وابسته در مدل آنالیز کواریانس (ANOVA) تعدیل شدند. مقادیر ریزمغذی‌های محاسبه شده از برنامه N-4 با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۹ آنالیز و میانگین و انحراف معیار و سایر آنالیزهای آماری برای این ریز مغذی‌ها محاسبه شد. برای مقایسه‌ی ریزمغذی‌ها در گروه‌های با توزیع نرمال و مقایسه‌ی ریزمغذی‌های دریافتی با مقادیر مرجع (RDA) از آزمون t-test و گروه‌هایی که توزیع نرمال نداشتند از آزمون‌های ناپارامتریک استفاده شد و سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری

به منظور بررسی نتایج آنالیزهای آماری از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۹ استفاده شد. فاکتورهای در ارتباط با رژیم غذایی مانند کل انرژی دریافتی روزانه به عنوان متغیر پیوسته کمی، از طریق تکمیل پرسشنامه‌ی بسامد خوراک برای مدت ۶ ماه قبل از زمان مصاحبه و ۲۴ ساعت یادآمد خوراک به دست آمد که برای تعدیل آن از آنالیز کواریانس (ANCOVA) استفاده شد. همچنین برای تعدیل عوامل مخدوش کننده کیفی، آنالیز واریانس چندطرفه (MANOVA) به کار گرفته شد. علاوه بر این، برای بررسی همسانی متغیرهای مخدوش کننده کیفی بین دو گروه، از آزمون Chi-Square استفاده می‌شود.

نسبت شانس^۱ (OR) خام و تعدیل شده برای دریافت کمتر از میانه فولات و کوبالامین توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) و دمانس و همچنین برای دریافت فولات و کوبالامین توتال کمتر از RDA و دمانس با استفاده از رگرسیون لجستیک محاسبه شد.

یافته ها

در این مطالعه، متوسط دریافت فولات توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) در افراد مطالعه $(\mu/d) 460 (55/8)$ دریافتی از رژیم غذایی و $2/44$ دریافتی از رژیم غذایی و مکمل‌ها) و دریافت کوبالامین توتال $(\mu/d) 24 (37/5)$ دریافتی از رژیم غذایی و $5/62$ دریافتی از رژیم غذایی و مکمل‌ها) بود.

در مورد دریافت ریزمغذی‌های فولات و کوبالامین با توزیع نرمال در زنان و مردان مطالعه، میزان دریافت فولات رژیم غذایی در زنان مبتلا به دمانس $(\mu/d) 83/9 \pm 229/3$ در مقابل $(\mu/d) 126/1 \pm 402/6$ در زنان سالم ($P < 0/001$) و در مردان مبتلا به دمانس $(\mu/d) 112/4 \pm 295/9$ در مقابل $(\mu/d) 107/2 \pm 446/1$ در مردان سالم ($P < 0/001$) و میزان دریافت کوبالامین رژیم غذایی در زنان مبتلا به دمانس $(\mu/d) 0/84 \pm 3/06$ در مقابل $(\mu/d) 1/4 \pm 3/8$ در زنان سالم ($P = 0/008$) و در مردان مبتلا به دمانس $(\mu/d) 1/13 \pm 3/05$ در مقابل $(\mu/d) 1/6 \pm 4/6$ در مردان سالم ($P = 0/001$) به طور معنی داری کمتر مشخص شد. همچنین میزان دریافت فولات توتال در مردان مبتلا به دمانس $(\mu/d) 250/5 \pm 425/7$ در مقابل $(\mu/d) 191/2 \pm 577/8$ در مردان سالم ($P = 0/025$) به طور معنی داری کمتر، مشاهده شد.

تعداد زنان مبتلا به دمانس که از مکمل ویتامین B₁₂ استفاده کردند، در مقایسه با زنان سالم بیشتر بودند ($40/5$ ٪ در مقابل $18/9$ ٪) ($P = 0/005$). تعداد استفاده کنندگان از مکمل B-کمپلکس در مردان مبتلا به دمانس، $30/4$ ٪ در مقابل $47/8$ ٪ در مردان سالم ($0/42$) ($P =$ استفاده کنندگان از مولتی‌ویتامین در زنان مبتلا به دمانس، $21/6$ ٪ در مقابل $43/2$ ٪ در زنان سالم ($P = 0/009$), به طور معنی داری کمتر مشاهده شد.

از نظر کل دریافت مکمل‌های فولات و کوبالامین در تعداد زنان و مردان مطالعه، تنها تعداد استفاده کنندگان هر نوع مکمل کوبالامین در مردان مبتلا به دمانس، $47/8$ ٪ در مقابل $69/6$ ٪ در مردان سالم ($P = 0/043$) به طور معنی داری کمتر مشاهده شد.

علاوه بر این، در مردان دمانس میزان سابقه بیماری‌های قلبی عروقی، $65/2$ ٪ در مقابل $39/1$ ٪ ($P = 0/011$) و سابقه‌ی هایپرلیپیدمی، $65/2$ ٪ در مقابل $43/5$ ٪ ($P = 0/044$) و سابقه‌ی افسردگی، 87 ٪ در مقابل $8/7$ ٪ ($P < 0/001$) و سابقه‌ی سیگار، $52/2$ ٪ در مقابل 13 ٪ ($P < 0/001$) در مردان سالم به طور معنی داری بیشتر نشان داده شد. همچنین سابقه‌ی افسردگی در میان زنان دمانس، $86/5$ ٪ در مقابل $59/5$ ٪ ($P = 0/026$) نیز به طور معنی داری بیشتر مشاهده شد.

دریافت روزانه کل انرژی در گروه زنان مبتلا به دمانس، $394/38 \pm 1605/02$ در مقابل $421/07 \pm 1949/11$ در زنان سالم ($P < 0/001$) و در مردان مبتلا به دمانس، $362/68 \pm 1807/54$ در مقابل $401/22 \pm 2178/11$ در مردان سالم ($0/001$) ($P <$ ، کمتر مشخص شد.

¹OR: Odd Ratio

میزان دریافت روزانه فولات توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) در زنان دمانس تقریباً $342 \mu\text{g/d}$ ($P < 0.001$)^۲ کمتر از RDA و در زنان سالم $187/4 \pm 525/9 \mu\text{g/d}$ ($P < 0.001$) و در مردان سالم $191/2 \pm 577/8 \mu\text{g/d}$ ($P < 0.001$) بیشتر از RDA مشخص شد. سطح معنی داری (با تبدیل لگاریتمی) میزان دریافت فولات توتال در مردان مبتلا به دمانس مشاهده نشد. میزان دریافت روزانه کوبالامین توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) در زنان مبتلا به دمانس تقریباً $33 \mu\text{g/d}$ ($P < 0.001$)^۳ و در زنان سالم تقریباً $21 \mu\text{g/d}$ ($P < 0.001$)^۴ و در مردان مبتلا به دمانس تقریباً $13 \mu\text{g/d}$ ($P < 0.001$)^۵ و در مردان سالم $26/8 \pm 25/3 \mu\text{g/d}$ ($P = 0.001$)، بیشتر از RDA نیز مشخص شد.

دریافت فولات توتال در $68/3\%$ افراد مبتلا به دمانس در مقابل $26/7\%$ افراد سالم ($P < 0.001$)، و دریافت فولات رژیم غذایی در 90% این افراد در مقابل $51/7\%$ در افراد سالم ($P = 0.001$)، و همچنین دریافت کوبالامین توتال در 40% این افراد در مقابل $21/7\%$ در افراد سالم ($P = 0.022$) و دریافت کوبالامین رژیم غذایی در $88/3\%$ این افراد در مقابل 60% در افراد سالم ($P = 0.021$)، کمتر از RDA مشاهده شدند.

در این مطالعه، ارتباط بین دریافت فولات توتال کمتر از ($400 \mu\text{g/d}$ RDA) و دمانس در زنان (OR: $5/8$ ، 95% CI: $2/09$ ، $15/8$) و در مردان ($P = 0.001$) (OR: $8/6$ ، 95% CI: $1/9$ ، $37/6$) ($P = 0.004$) مشاهده شد. ارتباط دریافت کوبالامین توتال کمتر از RDA و دمانس تنها در مردان ($P = 0.008$) (OR: $7/3$ ، 95% CI: $1/7$ ، $31/4$) مشاهده شد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، دریافت کمتر ویتامین B_{12} و اسیدفولیک در افراد مبتلا در ارتباط با دمانس مشخص شد. از آنجائی 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 رژیم ویتامین‌های B، مارک‌های پلاسما و عملکرد شناختی مورد نیاز خواهد بود.

^۲ برای به دست آوردن سطح معنی داری P-value از تبدیل لگاریتمی استفاده شده است.

^۳ برای به دست آوردن سطح معنی داری P-value از تبدیل لگاریتمی استفاده شده است.

^۴ برای به دست آوردن سطح معنی داری P-value از تبدیل لگاریتمی استفاده شده است.

^۵ برای به دست آوردن سطح معنی داری P-value از تبدیل لگاریتمی استفاده شده است.

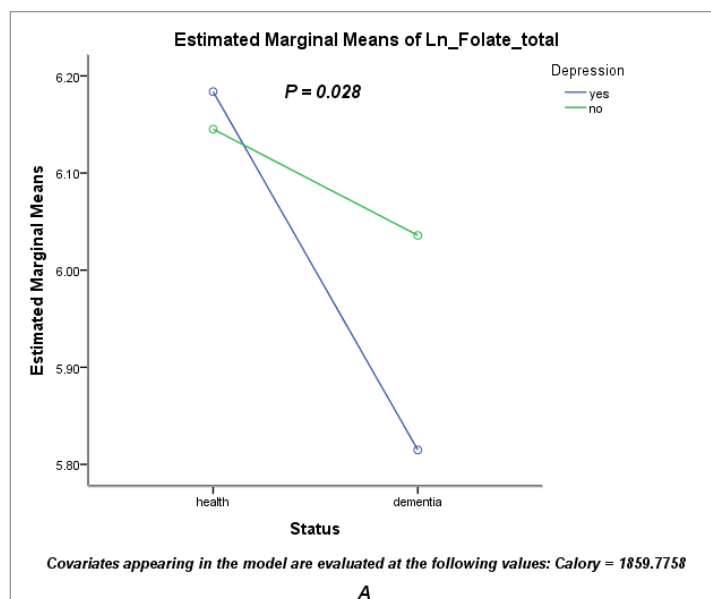
جدول ها و شکل ها

۱- مقایسه دریافت فولات و کوبالامین توتال (رژیم غذایی و مکمل ها) قبل و بعد از تعدیل

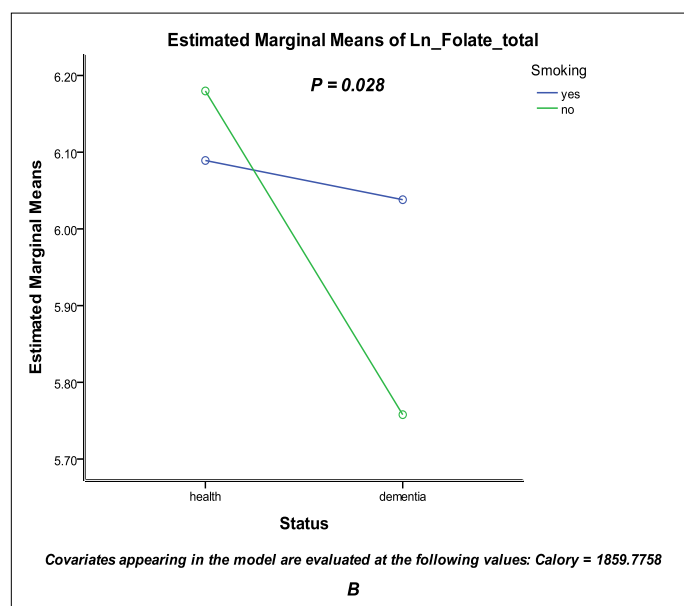
جدول ۱- مقایسه فولات توتال دریافتی روزانه در گروه ها

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	بیماری های دیابت
< ۰/۰۰۱	۵۱۳/۲ ± ۲۲۹/۷	۴۰۶/۸ ± ۲۲۸/۲	بیماری های 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	مصرف سیگار
< ۰/۰۰۱	۴۲۷/۳ ± ۱۹۵/۵	۳۸۵/۵ ± ۲۴۵/۳	مصرف مکمل ها

† مقادیر، قبلاً" به مقادیر لگاریتمی تبدیل شده اند. به دلیل نداشتن توزیع نرمال دریافت روزانه فولات توتال، برای انجام آزمون و به دست آوردن P-value، از تبدیل لگاریتمی استفاده شد. مطابق با جدول بالا، با توجه به سطح معنی داری فولات توتال، تفاوت معنی داری قبل و بعد از تعدیل بین دو گروه وجود دارد و دریافت روزانه فولات توتال در افراد مبتلا به دمانس به طور معنی داری کمتر از افراد سالم می-باشد.



شکل ۱- نمودار میانگین دریافت فولات توتال (μ/d) با تعدیل اثر سابقه افسردگی (A). اثر تقابل (Interaction) در دو گروه مشهود است.



شکل ۲- نمودار میانگین دریافت فولات توتال (μ/d) با تعدیل اثر سابقه استفاده از سیگار (B). اثر تقابل (Interaction) در دو گروه مشهود است.

جدول ۲- مقایسه کوبالامین توتال دریافتی روزانه در گروه‌ها

P- value	سالم (n=۶۰) Mean ± SD	دمانس (n=۶۰) Mean ± SD	ریزمغذی‌ها (μ/d)
۰/۶۳۸	۲۲/۹ ± ۲۴/۱	۲۵/۷ ± ۲۷/۶	کوبالامین توتال

† مقادیر، قبلاً" به مقادیر لگاریتمی تبدیل شده‌اند. ‡ آزمون آماری انجام شده برای مقایسه گروه‌ها، آزمون t-test بوده است. به دلیل نداشتن توزیع نرمال دریافت روزانه کوبالامین توتال، برای انجام آزمون و به دست آوردن P- value از تبدیل لگاریتمی استفاده شد. با توجه به مقدار P، تفاوت معنی داری قبل از تعدیل کوبالامین توتال بین دو گروه وجود ندارد. در مورد تعدیل عوامل مداخله‌گر (دریافت روزانه کل انرژی و سابقه‌ی بیماری و ریسک فاکتورها) بر دریافت روزانه کوبالامین توتال، در هیچکدام از موارد، سطح معنی داری مشخص نشد. بنابراین سابقه‌ی هیچکدام از عوامل مداخله‌گر، تأثیر خود را بر دریافت کوبالامین توتال نشان ندادند.

۲- مقایسه دریافت فولات و کوبالامین رژیم غذایی قبل و بعد از تعدیل

جدول ۳- مقایسه فولات دریافتی روزانه از رژیم غذایی در گروه‌ها

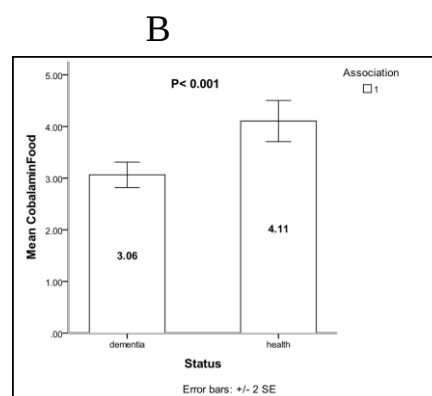
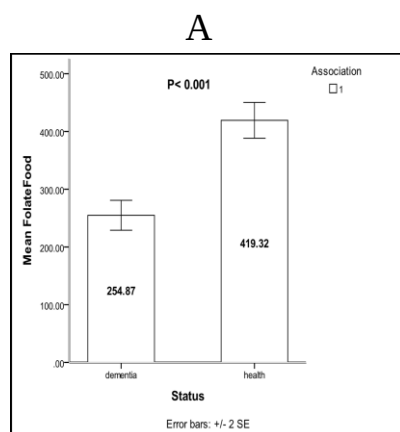
P- value	سالم (n=۶۰) Mean ± SD	دمانس (n=۶۰) Mean ± SD	فولات رژیم غذایی (μ/d)
< ۰/۰۰۱	۴۱۹/۳۱ ± ۱۲۰/۱۶	۲۵۴/۸۷ ± ۱۰۰/۳۸	قبل از تعدیل
			بعد از تعدیل نسبت به:
< ۰/۰۰۱	۳۸۵/۲۱ ± ۱۰/۵۶	۲۸۸/۹۷ ± ۱۰/۵۶	کل انرژی (kcal/d)
< ۰/۰۰۱	۳۸۶/۰۰۸ ± ۱۰/۵۴	۳۰۳/۹۸ ± ۱۱/۰۶	بیماری‌های دیابت
< ۰/۰۰۱	۳۷۷/۵۶ ± ۱۱/۳	۲۹۰/۹۷ ± ۱۰/۴۷	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	مصرف سیگار
< ۰/۰۰۱	۳۸۳/۷۲ ± ۱۱/۷۶	۲۸۶/۹ ± ۱۰/۹۶	مصرف مکمل‌ها

مطابق با جدول بالا، با توجه به سطح معنی داری برای فولات رژیم غذایی، تفاوت معنی داری قبل و بعد از تعدیل، بین دو گروه وجود دارد و دریافت روزانه فولات رژیم غذایی، در افراد مبتلا به دمانس به طور معنی داری کمتر از افراد سالم است.

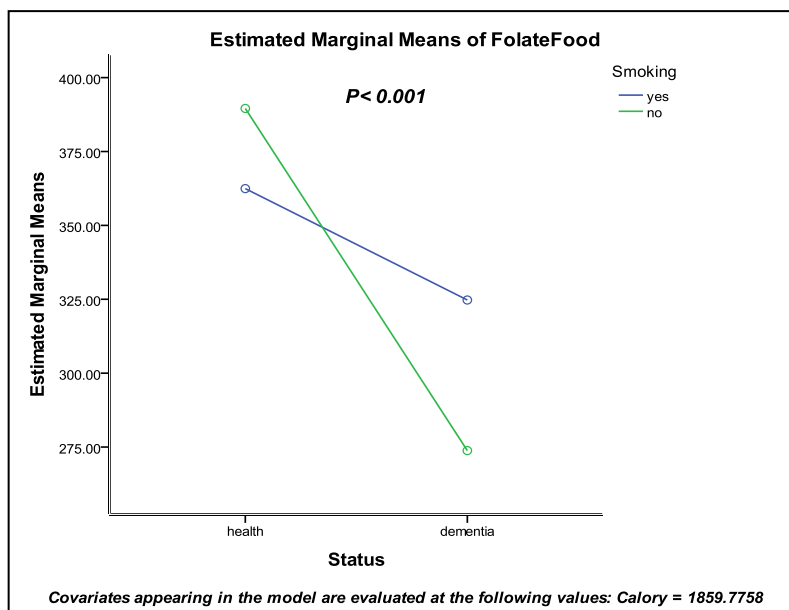
جدول ۴- مقایسه کوبالامین دریافتی روزانه از رژیم غذایی در گروه‌ها

ریزمغذی‌ها	دمانس (n=۶۰)	سالم (n=۶۰)	P- value
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
کوبالامین رژیم غذایی (μ /d)	۳/۰۶ $\pm$ ۰/۹۶	۴/۱ $\pm$ ۱/۵۴	< ۰/۰۰۱

† آزمون آماری انجام شده برای مقایسه گروه‌ها، آزمون t-test بوده است. مطابق با جدول بالا، با توجه به سطح معنی داری برای کوبالامین رژیم غذایی، تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود دارد. به عبارتی دریافت روزانه کوبالامین رژیم غذایی در افراد مبتلا به دمانس به طور معنی داری کمتر از افراد سالم است. در مورد تعدیل عوامل مداخله‌گر (دریافت کل انرژی روزانه و سابقه‌ی بیماری و ریسک فاکتورها) بر دریافت روزانه کوبالامین رژیم غذایی، در هیچکدام از موارد، سطح معنی داری مشخص نشد. بنابراین سابقه‌ی هیچکدام از عوامل مداخله‌گر، تأثیر خود را بر دریافت کوبالامین رژیم غذایی، نشان ندادند.



شکل ۳- نمودار میانگین دریافت فولات (A) و کوبالامین (B) رژیم غذایی قبل از تعدیل در افراد دمانس و سالم.



شکل ۴- نمودار میانگین دریافت فولات رژیم غذایی (μ/d) بعد از تعدیل اثر سابقه سیگار، در افراد دمانس و سالم. اثر تقابل (Interaction) در دو گروه مشهود است.

۳- مقایسه دریافت فولات و کوبالامین از مکمل‌های غذایی

جدول ۵- مقایسه فولات و کوبالامین دریافتی روزانه از مکمل‌های غذایی در گروه‌ها

P- value	افراد سالم (n=۶۰)	افراد دمانس (n=۶۰)	ریزمغذی‌ها (μ/d)
	Mean Rank	Mean Rank	
۰/۴۹۵	۶۲/۵	۵۸/۵	فولات
۰/۸۳۳	۵۹/۸	۶۱/۱	کوبالامین

† آزمون آماری انجام شده برای مقایسه گروه‌ها، Mann-Whitney U test بوده است.

با توجه به مقدار P در جدول فوق، تفاوت معنی داری بین دریافت روزانه کوبالامین و فولات از مکمل‌های غذایی در افراد مبتلا به دمانس در مقایسه با افراد سالم وجود ندارد.

۴- بررسی مقایسه فولات و کوبالامین دریافتی با مقادیر مرجع (RDA)

جدول ۶- مقایسه ریزمغذی‌های دریافتی روزانه با مقادیر پیشنهاد شده توسط Food and Nutrition Board در گروه‌ها

مقادیر پیشنهاد		افراد دمانس		افراد سالم	
ریزمغذی‌ها	شده روزانه	(n=۶۰)	P- value	(n=۶۰)	P- value
	(RDA)	Mean $\pm$ SD		Mean $\pm$ SD	
فولات توتال (μ /d)	۴۰۰	۳۷۴/۱ $\pm$ ۲۲۸/۵	< ۰/۰۰۱	۵۴۵/۸ $\pm$ ۱۸۸/۹	< ۰/۰۰۱
کوبالامین توتال (μ /d)	۴/۲	۲۵/۷ $\pm$ ۲۷/۶	---	۲۲/۹ $\pm$ ۲۴/۱	< ۰/۰۰۱
فولات رژیم غذایی (μ /d)	۴۰۰	۲۵۴/۹ $\pm$ ۱۰۰/۴	< ۰/۰۰۱	۴۱۹/۳ $\pm$ ۱۲۰/۲	۰/۲۱۸
کوبالامین رژیم غذایی (μ /d)	۴/۲	۳/۰۶ $\pm$ ۰/۱	< ۰/۰۰۱	۴/۱ $\pm$ ۱/۵	۰/۶۳۷

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

‡ مقادیر فولات توتال در افراد دمانس و کوبالامین توتال در افراد سالم، قبلاً^{۱۱} به مقادیر لگاریتمی تبدیل شده اند. به دلیل نداشتن توزیع نرمال دریافت روزانه فولات توتال در افراد دمانس و کوبالامین توتال در افراد سالم، برای انجام آزمون و به دست آوردن P- value، از تبدیل لگاریتمی استفاده شد. دریافت فولات توتال در افراد دمانس به طور معنی داری کمتر در افراد سالم به طور معنی داری بیشتر از RDA مشخص شد. دریافت روزانه کوبالامین توتال در افراد سالم، به طور معنی داری بیشتر از RDA مشخص شد. تبدیل لگاریتمی دریافت کوبالامین توتال در افراد دمانس، نیز توزیع نرمال را نشان نداد. همچنین با توجه به سطح معنی داری مقدار P، دریافت روزانه فولات و کوبالامین رژیم غذایی در افراد مبتلا کمتر از مقادیر پیشنهاد شده (RDA) می‌باشد.

جدول ۷- میزان کمبود دریافت روزانه فولات و کوبالامین (نسبت به RDA) از توتال (رژیم غذایی و مکمل‌ها) و رژیم غذایی به تفکیک

جنس

زن			
ریزمغذی‌ها	سالم	دمانس	P-value
	< RDA(%)	< RDA(%)	
فولات توتال (μ/d)	۳۵/۱	۷۵/۷	< ۰/۰۰۱
کوبالامین توتال (μ/d)	۲۷	۳۲/۴	۰/۵۱۵
فولات رژیم غذایی (μ/d)	۶۲/۲	۹۴/۶	۰/۰۰۸
کوبالامین رژیم غذایی (μ/d)	۶۴/۹	۸۶/۵	۰/۰۷۴
مردان			
ریزمغذی‌ها	سالم	دمانس	P-value
	< RDA(%)	< RDA(%)	
فولات توتال (μ/d)	۱۳	۵۶/۵	< ۰/۰۰۱
کوبالامین توتال (μ/d)	۱۳	۵۲/۲	< ۰/۰۰۱
فولات رژیم غذایی (μ/d)	۳۴/۸	۸۲/۶	< ۰/۰۰۱
کوبالامین رژیم غذایی (μ/d)	۵۲/۲	۹۱/۳	۰/۰۰۱

†آزمون آماری انجام شده، برای بررسی همسانی دریافت ریزمغذی‌ها در دو گروه، Chi-square بوده است. مطابق با نتایج فوق، تعداد بیشتری از زنان و مردان مبتلا به دمانس دریافت روزانه این ریزمغذی‌ها را کمتر از RDA نشان می‌دهند که این میزان کمبود، در افراد مبتلا بیشتر از رژیم غذایی مشاهده می‌شود.

۵- بررسی ارتباط فولات و کوبالامین دریافتی برای دمانس

جدول ۸- نسبت شانس (OR) خام و تعدیل شده با ۹۵٪ فاصله اطمینان برای دمانس با دریافت روزانه کمتر از میانه فولات توتال

دریافت فولات توتال	OR (95% CI)	P- value
تعدیل نشده	۶/۴ (۲/۹، ۱۴/۱)	< ۰/۰۰۱
تعدیل شده نسبت به:		
انرژی کل دریافتی (Kcal/d)	۴/۲ (۱/۸، ۹/۷)	< ۰/۰۰۱
بیماری های دیابت	۶/۶ (۲/۹، ۱۴/۸)	۰/۰۰۱
بیماری های قلبی	۶/۵ (۲/۹، ۱۴/۸)	< ۰/۰۰۱
هایپرلیپیدمی	۷/۰۱ (۳/۰۸، ۱۵/۹)	< ۰/۰۰۱
پرفشاری خون	۶/۸ (۳/۰۱، ۱۵/۳)	< ۰/۰۰۱
سکته های مغزی	۴/۹ (۲/۰۸، ۱۱/۴)	< ۰/۰۰۱
افسردگی	۴/۵ (۱/۹، ۱۰/۷)	۰/۰۰۱
مصرف سیگار	۷/۷ (۳/۳، ۱۸/۲)	< ۰/۰۰۱
مصرف الکل	۶/۵ (۲/۹، ۱۴/۷)	< ۰/۰۰۱
مصرف مکمل ها	۶/۷ (۲/۹، ۱۵/۳)	< ۰/۰۰۱

† گروه دریافت فولات توتال بیشتر از میانه ($421/32 \mu/d$) به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شده است. مطابق با جدول فوق، دریافت کمتر از میانه فولات توتال (رژیم غذایی و مکمل های غذایی) در مدل خام و تعدیل شده، در ارتباط با افزایش احتمال ابتلا به دمانس مشخص شده است که سابقه بیماری ها و عوامل ریسک فاکتور، خصوصاً "سابقه هایپرلیپیدمی، مصرف سیگار، پرفشاری خون و مصرف کمتر مکمل ها نقش خود را در افزایش احتمال ابتلا به دمانس، بیشتر نشان دادند.

جدول ۹-نسبت شانس (OR) خام و تعدیل شده با ۹۵٪ فاصله اطمینان برای دمانس با دریافت روزانه کمتر از میانه کوبالامین توتال

P- value	OR (95% CI)	دریافت کوبالامین توتال
۰/۷۱۵	۰/۸۶ (۰/۴۳، ۱/۷۹)	تعدیل نشده
		تعدیل شده نسبت به:
۰/۳۶۲	۰/۶۹ (۰/۳۱، ۱/۵۳)	انرژی کل دریافتی (Kcal/d)
۰/۶۶۶	۰/۸۵ (۰/۴۱، ۱/۷۵)	بیماری‌های دیابت
۰/۷۷۷	۰/۸۹ (۰/۴۳، ۱/۸۷)	بیماری‌های قلبی
۰/۷۳۸	۰/۸۸ (۰/۴۳، ۱/۸۲)	هایپرلیپیدمی
۰/۷۲۱	۰/۸۶ (۰/۴۳، ۱/۸)	پرفشاری خون
۰/۳۴۸	۰/۶۸ (۰/۳۰۴، ۱/۵۲)	سکته‌های مغزی
۰/۳۷۲	۰/۶۸ (۰/۲۹، ۱/۵۷)	افسردگی
۰/۵۹۳	۰/۸۲ (۰/۳۹، ۱/۷۰)	مصرف سیگار
۰/۳۹۴	۰/۷۲ (۰/۳۴، ۱/۵۲)	مصرف الکل
۰/۱۹۵	۰/۵۲ (۰/۲، ۱/۳۹)	مصرف مکمل‌ها

گروه دریافت کوبالامین توتال کمتر از میانه ($11/58 \mu\text{d}$) به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شده است. مطابق با نتایج جدول فوق، ارتباط معنی داری برای دریافت کمتر از میانه‌ی کوبالامین توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) و احتمال ابتلا به دمانس در مدل خام و تعدیل شده، مشاهده نشد.

جدول ۱۰- نسبت شانس (OR) خام و تعدیل شده با ۹۵٪ فاصله اطمینان برای دمانس با دریافت روزانه کمتر از RDA فولات توتال

P- value	OR (95% CI)	دریافت فولات توتال
< ۰/۰۰۱	۵/۹ (۲/۷، ۱۳/۰۸)	تعدیل نشده
		تعدیل شده نسبت به:
۰/۰۰۴	۳/۶ (۱/۵، ۸/۶)	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)	افسردگی
< ۰/۰۰۱	۶/۸ (۲/۹، ۱۵/۶)	مصرف سیگار
< ۰/۰۰۱	۵/۹ (۲/۶، ۱۳/۳)	مصرف الکل
< ۰/۰۰۱	۶/۱ (۲/۷، ۱۳/۹)	مصرف مکمل‌ها

† گروه دریافت فولات توتال بیشتر از RDA ($400 \mu\text{g/d}$) به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شده است. مطابق با جدول فوق، دریافت کمتر از RDA فولات توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) در مدل خام و تعدیل شده، در ارتباط با افزایش احتمال ابتلا به دمانس مشخص شده است که در این میان سابقه‌ی بیماری‌ها و عوامل ریسک فاکتور، از جمله: سابقه‌ی مصرف سیگار، هایپرلیپیدمی، پرفشاری خون و مصرف کمتر مکمل‌ها، این ارتباط را بیشتر نشان دادند

جدول ۱۱-نسبت شانس (OR) خام و تعدیل شده با ۹۵٪ فاصله اطمینان برای دمانس با دریافت روزانه کمتر از RDA کوبالامین توتال

P- value	OR (95% CI)	دریافت کوبالامین توتال
۰/۰۳۲	۲/۴ (۱/۰۸، ۵/۴)	تعدیل نشده
		تعدیل شده نسبت به:
۰/۱۲۳	۱/۹ (۰/۸، ۴/۶)	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)	افسردگی
۰/۰۴۶	۲/۳ (۱/۰۱، ۵/۲)	مصرف سیگار
۰/۰۶۸	۲/۱ (۰/۹، ۴/۹)	مصرف الکل
۰/۰۴۷	۳/۰۱ (۱/۰۱، ۸/۹)	مصرف مکمل‌ها

† گروه دریافت کوبالامین توتال بیشتر از RDA ($4/2 \mu\text{g/d}$) به عنوان گروه مرجع در نظر گرفته شده است. مطابق با این جدول، دریافت کمتر از RDA کوبالامین توتال (رژیم غذایی و مکمل‌های غذایی) در مدل خام و تعدیل شده، در ارتباط با افزایش احتمال ابتلا به دمانس مشخص شده است که این ارتباط، در مدل تعدیل شده با انرژی کل دریافتی روزانه، سابقه‌ی سکته‌های مغزی و افسردگی مشاهده نمی‌شود. علاوه بر این، سابقه‌ی مصرف کمتر مکمل‌ها در تعدیل کوبالامین دریافتی، نقش خود را در افزایش احتمال ابتلا به دمانس بیشتر نشان داد.

پیوست ۱

پرسشنامه اطلاعات عمومی و سابقه بیماری ها

نام و نام خانوادگی : مبتلا به دمانس ☐ سالم ☐ شماره تماس :

مدت ابتلا به دمانس : سال تشخیص نوع دمانس : سن : جنس :

تغییرات وزن در ۶ ماه گذشته :

تغییرات وضعیت اشتها در ۳ ماه گذشته : کم شده ☐ زیاد شده ☐ تغییر نکرده ☐

لطفاً ابتلا به موارد ذیل در افراد مبتلا به دمانس و/یا سالم مشخص شود

☐ خیر	☐ بلی	سابقه سکته‌های مغزی	☐ خیر	☐ بلی	سابقه بیماری‌های دیابت
☐ خیر	☐ بلی	سابقه افسردگی	☐ خیر	☐ بلی	سابقه بیماری‌های قلبی
☐ خیر	☐ بلی	سابقه مصرف سیگار	☐ خیر	☐ بلی	سابقه هیپرلیپیدمی
☐ خیر	☐ بلی	سابقه مصرف الکل	☐ خیر	☐ بلی	سابقه پرفشاری خون
			☐ خیر	☐ بلی	سابقه مصرف مکمل‌ها

موارد ذیل توسط افراد سالم تکمیل شود:

داشتن رژیم غذایی به هر دلیل: ☐ بلی ☐ خیر

ابتلا به بیماری‌های خاص از جمله (پارکینسون، صرع، کم کاری غده تیروئید و...) در صورت ابتلا آنرا مرقوم فرمائید:

پیوست ۲

پرسشنامه بسامدخوراک ویتامین B₁₂ و اسیدفولیک در ۶ ماه اخیر

کد اقلام غذایی	مواد غذایی	متوسط بار مصرف				مقدار مصرف	مقیاس	ملاحظات
		مصرف نکرده	روز	ماه	سال			
۱	نان سنگک						۱ برش	
۲	برنج پخته						۱ کفگیر	کفگیر پر / سرفه
۳	ماکارونی پخته						۱ کفگیر	کفگیر پر / سرفه
۴	لپه						۱ قاشق غذا خوری	
۵	عدس						۱ قاشق غذا خوری	
۶	لوبیا (سفید، قرمز، چیتی)						۱ قاشق غذا خوری	
۷	سایر حبوبات						۱ قاشق غذا خوری	نخود
۸	گوشت قرمز تکه						۱ تکه متوسط	
۹	گوشت چرخ کرده						۱ قاشق غذا خوری	
۱۰	گوشت مرغ (ران و سینه)						۱ تکه متوسط	قسمت پایین ران
۱۱	گوشت ماهی با ذکر نوع						۱ عدد متوسط	
۱۲	دل و جگر و قلوه						۱ عدد متوسط	
۱۳	زبان						۱ عدد متوسط	
۱۴	تخم مرغ داخل غذا						۱ برش	

کد اقلام غذایی	مواد غذایی	متوسط بار مصرف				مقدار مصرف	مقیاس	ملاحظات
		مصرف نکرده	روز	ماه	سال			
۱۵	تخم مرغ عسلی، سفت، نیمرو، املت						۱ عدد	
۱۶	شیر						۱ لیوان	
۱۷	ماست						۱ کاسه ماست خوری ۱ قاشق غذاخوری	
۱۸	پنیر با ذکر نوع						۱ اقوطی کبریت	
۱۹	کاهو						نصف لیوان	
۲۰	کلم سفید و قرمز						نصف لیوان	
۲۱	کلم (گل کلم، کلم قمری، کلم بروکلی)						۱ کاسه ماست خوری	
۲۲	سبزی خوردن						۱ پیش دستی	
۲۳	سبزی آشی						نصف لیوان	
۲۴	سبزی کوکوئی						نصف لیوان	
۲۵	سبزی خورشتی						نصف لیوان	
۲۶	اسفناج/برگ چغندر						نصف لیوان	
۲۷	کرفس پخته						نصف لیوان	
۲۸	کدو خورشتی						۱ عدد متوسط	
۲۹	بادمجان پخته						۱ عدد متوسط	
۳۰	سیب زمینی پخته						۱ عدد متوسط	
۳۱	گوجه فرنگی						۱ عدد متوسط	
۳۲	خیار						۱ عدد متوسط	

ملاحظات	مقیاس	مقدار	متوسط بار مصرف				مواد غذایی	کد اقلام غذایی
			سال	ماه	روز	مصرف		
	۱ عدد متوسط						هویج خام/ بخارپز	۳۳
	۱ عدد متوسط						قارچ	۳۴
	۱ عدد متوسط						موز	۳۵
	۱ عدد متوسط/۱ لیوان						پرتقال/ آب پرتقال طبیعی	۳۶
	۱ عدد متوسط						لیمو ترش	۳۷
	۱ عدد متوسط						لیمو شیرین	۳۸
	۱ عدد مغز کامل						گردو	۳۹
	۱۰ عدد						پسته/فندق/بادام	۴۰
	۱ قاشق غذا خوری						دانه کنجد	۴۱
	۱ قاشق غذا خوری						جوانه گندم	۴۲
	۱ عدد						برگه/لواشک/توت خشک/کشمش	۴۳
	۱۰ عدد						قند/ شکرپنیر	۴۴
	۱ قاشق غذا خوری/مر با خوری						شکر	۴۵
	۱ قاشق غذا خوری/مر با خوری						عسل	۴۶
نوع:	۱ قاشق مربا خوری						مربا با ذکرنوع	۴۷
	۱ عدد						شکلات/اکائو/تافی	۴۸
	۱ قاشق غذا خوری						روغن نباتی جامد	۴۹
	۱ قاشق غذا خوری						روغن مایع	۵۰

پیوست ۳

پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعت

نام و نام خانوادگی :

تاریخ :

مبتلا به دمانس ☐

سالم ☐

لطفاً دور روز هفته مورد نظر را خط بکشید : شنبه یکشنبه دوشنبه سه شنبه چهارشنبه پنج شنبه جمعه

زمان	نوع غذا و اجزاء تشکیل دهنده	مقدار مصرف	تبدیل به گرم	ملاحظات (استفاده از هرگونه فرآورده های غنی شده با اسید فولیک و / یا ویتامین ب۱۲ با ذکر نام تجاری محصول و نام کمپانی)
صبحانه				
میان وعده صبح				
ناهار				
میان وعده عصر				
شام				
قبل از خواب				

پیوست ۴

پرسشنامه دریافت مکمل های ویتامین B₁₂ و اسید فولیک در ۶ ماه اخیر

(۱) مصرف مکمل ویتامین B₁₂ بطور منظم : ☐ بلی ☐ خیر

- دوز مصرفی : روزانه ☐ هفتگی ☐ ماهیانه ☐

۱-۲۵ میکروگرم ☐ ۲۵-۵۰ میکروگرم ☐ ۵۰-۱۰۰ میکروگرم ☐
۱۰۰-۳۰۰ میکروگرم ☐ ۳۰۰-۵۰۰ میکروگرم ☐ ۵۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم ☐

(۲) مصرف مکمل B-کمپلکس بطور منظم : ☐ بلی ☐ خیر

- دوز مصرفی : روزانه ☐ هفتگی ☐ ماهیانه ☐

(۳) مصرف مکمل اسید فولیک به طور منظم: ☐ بلی ☐ خیر

- دوز مصرفی : روزانه ☐ هفتگی ☐ ماهیانه ☐

۱-۲۰۰ میکروگرم ☐ ۲۰۱-۳۹۹ میکروگرم ☐ ۴۰۰ میکروگرم ☐ ۴۰۱-۱۰۰۰ میکروگرم ☐ ۵۰۰۰ میکروگرم ☐

(۴) مصرف مولتی ویتامین به طور منظم : ☐ بلی ☐ خیر

- دوز مصرفی : روزانه ☐ هفتگی ☐ ماهیانه ☐

- چه نوع برندی از مولتی ویتامین را استفاده می کنید؟

منابع و مراجع

- 1- Alzheimer's Association. 2013. Alzheimer's Disease Facts and Figures Alzheimer's & Dementia, 9.
- 2- American Psychiatric Association. 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed.: Washington, DC.
- 3- Birks J, 2006. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev, 25, CD005593.
- 4- Bryan J, Clvaresi E, Hughes D. 2002. Short term folate, vitamin B-12 or vitamin B-6 supplementation slightly affects memory performance but not mood in women of various ages. J Nutr Health Aging, 132, 1345-56.
- 5- Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A, Prentice A, Johnston C, Ueland PM, Refsum H, Sherliker P, Birks J, Whitlock G, Breeze E, Scott JM. 2004. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. Age Ageing, 33, 34-41.
- 6- Clarke R. 2007. Homocysteine, B vitamins, and the risk of dementia. Am J Clin Nutr, 85, 329-30.
- 7- Corrada M, Kawas CH, Hallfrishch J, Muller D, Brookmeyer R. 2005. Reduced Risk of Alzheimer's disease with high folate intake: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Alzheimers and Dementia, 11-18.
- 8- Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. 2002. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. 2002. Am J Clin Nutr, 75, 908-13.
- 9- Elias MF, Sullivan LM, D'agostino RB. 2005. Homocysteine and cognitive performance in the Framingham offspring study: age is important. Am J Epidemiol, 162, 644-53.
- 10- Eussen SJ, De Groot LC, Joosten LW. 2006. a randomized, placebo-controlled trial: Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency. Am J Clin Nutr, 84, 361-70.
- 11- Fratiglione L, Launer LJ, Andersen K, Breteler MM, Copeland JR, Dartigues JF. 2000. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Disease in the Elderly Research Group. Neurology Journal, 54(11 Suppl 5), S4-9.
- 12- Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Andrieu S. 2007. IANA task force on nutrition and cognitive decline with aging. J Nutr Health Aging, 11, 132-52.
- 13- Ravaglia G, Forti P, Maioli f, Muscari A, Sacchetti L, Arnone G, Nativio V, Talerico T, Mariani E. 2003. Homocysteine and cognitive function in healthy elderly community dwellers in Italy. Am J Clin Nutr, 77, 668.
- 14- Hvas AM, Nexo E. 2005. Holotranscobalamin--a first choice assay for diagnosing early vitamin B deficiency? J Intern Med, 257, 289-98.
- 15- Jellinder KA. 2003. Neuropathology of Alzheimer Disease and Clinical Relevance. Alzheimer's Disease and related Disorders: Research Advances. Ana Aslan International Academy of Aging. 152-169.
- 16- Kevin RS, Anna MB. 2007. Dementia syndromes: evaluation and treatment. Expert Rev Neurother, 7, 407-422.
- 17- Kim, Y. 2004. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? J Clin Nutr, 80, 1123-8.
- 18- Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Loulou MM, Einarson TR 2003. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ, 169, 557-64
- 19- La Rue A, Koehler KM, Wayne SJ, Chiulli SJ, Haaland KY, Garry PJ. 1997. Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-yr reassessment. Am J Clin Nutr, 65, 20-9.
- 20- Lascanzo, J. 2002. Homocysteine and Dementias. N Engl J Med., 346, 466-68.
- 21- Lim U, Schenk M, Kelemen LE. 2005. Dietary determinants of one-carbon metabolism and the risk of non-Hodgkin's lymphoma: NCI-SEER case-control study, 1998-2000. Am J Epidemiol, 162, 953-64.

- 22- Lin MT, Beal MF. 2006. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*, 443, 787-95.
- 23- Lindeman RD, Romero LJ, Koehler KM. 2000. Serum vitamin B12, C and folate concentrations in the New Mexico elder health survey: correlations with cognitive and affective functions. *J Am Coll Nutr*, 19, 68-76.
- 24- Luchsinger JA, Mayeux R. 2004. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology Journal*, 3, 579-87.
- 25- Manavifar L, Nemat Karimooy H, Nejat Shokuhi A, Sheerdel A, Shakeri M, Mahjoob M. 2009. Neurocognitive and Psychologic Bio-Markers in Old People in Mashhad. *Iran. irje*, 5, 40-48 (Persian).
- 26- Mattson, M. 2004. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature*, 430, 631-9.
- 27- McCracken C, Hudson P, Ellis R, McCaddon A. 2006. Methylmalonic acid and cognitive function in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *Am J Clin Nutr*. 84, 1406-11.
- 28- Miller A. 2003. The methionine-homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. . *Altern Med Rev*, 8, 7-19.
- 29- Mooijaart SP, Gussekloo J, Frolich M. 2005. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am J Clin Nutr*, 82, 866-71.
- 30- Morris, M. 2002. Folate, homocysteine, and neurological function. *Nutr Clin Care*, 5, 124-32.
- 31- Morris, M. 2003. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2, 425-8.
- 32- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Hebert LE, Scherr PA, Schneider JA. 2005. Dietary folate and vitamin B12 intake and cognitive decline among community-dwelling older persons. *Arch Neurol*, 62, 641-5.
- 33- Morris MC, Evans DA, Schneider JA, Tangney CC, Bienias JL, Aggarwal NT. 2006a. Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 9, 435-43.
- 34- Morris MC, Schneider JA, Tangney CC. 2006b. Thoughts on B-vitamins and dementia. *J Alzheimers Dis*, 9, 429-33.
- 35- Morris Ms, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. 2007a. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr*, 85, 193-200.
- 36- Morris MC, Tangney CC. 2007b. Is dietary intake of folate too low? *Lancet*, 369, 166-7.
- 37- Munoz DG, Feldman H. 2000. Causes of Alzheimer's disease. *CMAJ*, 162, 65-72.
- 38- Nozari N, Cleusa PF, Farin F, Noroozian M, Salehi M, Seyedian M, Prince M. 2009. Validation of the 10/66 Dementia Research Group's 10/66 Dementia diagnosis in Iran. *Cambridge Journals International Psychogeriatrics*, 21, 604-605.
- 39- Nelson C, Wengreen HJ, Munger RG, Corcoran CD. 2009. 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*, 13, 899-905.
- 40- Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. 2001. Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int J Geriatr Psychiatry*, 16, 609-14.
- 41- Oh R, Brown DL. 2003. Vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician*, 67, 979-86.
- 42- Quadri P, Fragiaco C, Pezzati R. 2004. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 in mild cognitive impairment, Alzheimer disease, and vascular dementia. *Am J Clin Nutr*, 80, 114-22.
- 43- Refsum H, Smith AD. 2003. Low vitamin B-12 status in confirmed Alzheimer's disease as revealed by serum holotranscobalamin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 959-61.
- 44- Reynolds EH. 2002. Folic acid, ageing, depression, and dementia. *BMJ*, 324, 1512-5.
- 45- SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care). 2008. Available: <http://www.SUB.se/dementia> Project. [Accessed].

- 46- Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. 2000. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr*, 71, 614S-620S.
- 47- Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. 2002. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 346, 476-83.
- 48- Smith, A. 2007. Folic acid fortification: the good, the bad, and the puzzle of vitamin B12. *Am J Clin Nutr*, 85, 3-5.
- 49- Snowdon, D. 1997. Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *Gerontologist*, 37, 150-6.
- 50- Tucker KL, Dallal GE, Rush D. 1992. Dietary patterns of elderly Boston-area residents defined by cluster analysis. *J Am Diet Assoc*, 92, 1487-91.
- 51- Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, Rosenberg IH. 1996. Dietary intake pattern related to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr*, 126, 3025-31.
- 52- Tucker KL, Olson B, Bakun P, Dallal GE, Selhub J, Rosenberg IH. 2004. Breakfast cereal fortified with folic acid, vitamin B-6, and vitamin B-12 increases vitamin concentrations and reduces homocysteine concentrations: a randomized trial. *J Clin Nutr*, 79, 805-11.
- 53- Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A. 2005. High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr*, 82, 627-35.
- 54- Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. 2001. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*, 56, 1188-94.
- 55- Wang H, 2002. Vitamin B12, folate, and Alzheimer's disease. *drug development research*, 56, 1188-1194.
- 56- World Alzheimer Report. 2010. The Global Economic Impact of Dementia. 2010. [Online]. Available: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010ExecutiveSummary.pdf>.
- 57- Zhu X, Su B, Wang X, Smith MA, Perry G. 2007. Causes of oxidative stress in Alzheimer disease. *Cell Mol Life Sci*, 64, 2202-10.