

سطح سرمی آهن در بیماری آلزایمر

علی اکبر ظاهر اقدم: گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، نویسنده رابط

E-mail: taheeraghdam@yahoo.com

مهناز طالبی: گروه اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مهدی فرهودی: گروه اعصاب، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
جعفر مجیدی: گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز
مهناز فاتح برومند: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دریافت: ۸۷/۶/۱۲، پذیرش: ۸۷/۱۱/۹

چکیده

زمینه و اهداف: بیماری آلزایمر یک اختلال نورودژنراتیو می‌باشد که به واسطه از دست دادن حافظه و اختلال عملکرد شناختی مشخص می‌گردد. مشخصات نوروپاتولوژیک بیماری شامل وجود پیچه‌های نوروفیبریلاری و پلاک‌های پیری است. تحقیقات این فرضیه را مطرح نموده‌اند که سطح خونی فلزات ممکن است کلید آسیب و احتمالاً درمان در بیماری آلزایمر باشند. یکی از این عناصر مورد شک آهن است. هدف از این مطالعه بررسی میزان آهن سرم در بیماران مبتلا به آلزایمر می‌باشد.

روش بررسی: در یک مطالعه مورد-شاهدی یک ساله گروهی از بیماران با تشخیص قطعی بیماری آلزایمر توسط مقیاس زوال کلی Global deterioration scale (GDS) از نظر شدت بیماری مورد بررسی قرار گرفتند. میزان آهن سرم نیز بر روش جذب اتمیک در هر بیمار اندازه‌گیری شد. همچنین، میزان آهن سرم در گروه کنترل نیز اندازه‌گیری و با گروه بیمار مقایسه شد. در نهایت، رابطه بین میزان آهن سرم و شدت بیماری مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۵۰ بیمار (۲۶ مذکر و ۲۴ مونث) با سن متوسط 71.34 ± 6.69 (۵۶-۸۷) سال و ۵۰ فرد سالم (۱۷ مذکر و ۳۳ مونث) با سن متوسط 68.96 ± 6.39 (۶۰-۸۱) سال وارد مطالعه شدند. (P به ترتیب 0.069 و 0.072). میزان آهن سرم در گروه مورد و شاهد به ترتیب (part per million) 0.16 ± 0.41 ppm و 0.20 ± 0.46 ppm ($P = 0.229$)، سطح آهن سرم در بیماران با شدت بیماری درجه ۲ کمتر از بقیه درجات بر اساس GDS بود و در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی داری داشت ($P = 0.017$). همبستگی معنی داری بین سطح آهن سرم و شدت بیماری وجود نداشت ($r = 0.186$) و ($P = 0.195$).

نتیجه‌گیری: مطالعه فعلی نشان داد که از نظر میزان آهن سرم تفاوت معنی داری بین بیماران مبتلا به آلزایمر و افراد سالم وجود ندارد.

کلید واژه‌ها: آلزایمر، آهن، دمانس

مقدمه

بیماری آلزایمر مطرح شده‌اند که از جمله می‌توان به نقایص ژنتیکی، بیماری‌های ویروسی آهسته پیشرونده، نقایص فاکتورهای نوتروفیلیک، آمیلوئید، رادیکال‌های آزاد، نقایص میتوکندریال و مسمومیت با گلوتامات اشاره نمود (۱،۲). سیستم عصبی مرکزی نسبت به رادیکال‌های آزاد، بعلت نیاز به اکسیژن بالای مغز، میزان

بیماری آلزایمر (Alzheimer Disease: AD) شایعترین و مهمترین بیماری دژنراتیو مغز است. شیوع آن قبل از سن ۶۵ سالگی کمتر از ۱٪ می‌باشد ولی از ۶۵ سالگی سریعاً میزان آن افزایش می‌یابد. بطوری‌که در سن ۶۵ سالگی به ۱۰-۱۵٪ و در ۸۵ سالگی و بالاتر به ۴۰-۳۰٪ می‌رسد. تئوریهای متعددی برای

آلزایمر انتخاب شدند. این افراد معیارهای انستیتو نورولوژی را نداشتند و از بین افراد مراجعه‌کننده به محل‌های مطالعه انتخاب گردیدند. نمونه‌گیری در آزمایشگاه کلینیک تخصصی و فوق تخصصی دانشگاه علوم پزشکی تبریز صورت گرفت و ربطی به ناشتا بودن بیمار نداشت. جهت اندازه‌گیری سطح سرمی آهن در افراد مورد و شاهد از روش atomic absorption (با شعله) استفاده شده است. نمونه مورد استفاده ۵ سی سی و بصورت لخته بود. محدودیت زمانی جهت انتقال قبل از جداکردن سرم ۲۴ ساعت و در صورت جداکردن سرم و نگهداری آن در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا یک سال بوده است.

از نظر ملاحظات اخلاقی هیچ گونه هزینه مالی اضافه بر نیاز بر بیمار یا همراهانش تحمیل نشده است و نیز برای ورود به مطالعه از بیمار یا همراهانش رضایت نامه کتبی امضا شده و آگاهانه دریافت شده است.

داده‌های به دست آمده بصورت میانگین \pm انحراف معیار (Mean \pm SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه آماری بکار رفته SPSS™ نسخه ۱۵ است. مقایسه در مورد متغیرهای کیفی (Categorical) توسط Contingency Tables و Fisher's Exact Test یا Chi-Square Test استفاده از بر حسب شرایط صورت گرفته است. در مورد متغیرهای کمی مقایسه با استفاده از Student T-test یا One-way ANOVA test صورت گرفته است. جهت بررسی وجود همبستگی (Correlation) بین داده‌های کمی، از ضریب همبستگی پیرسون (r) استفاده شده است. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P \leq 0/50$ از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

یافته‌ها

در گروه مورد: در ۱۱ (۲۲٪) مورد سابقه فامیلی بیماری وجود داشت که از این نظر در ۸ مورد سابقه بیماری در بستگان درجه اول و در ۳ مورد در بستگان درجه دوم بود. درصد وجود علائم بالینی آلزایمر در بیماران مورد بررسی در نمودار شماره ۱ ارائه شده است. شدت بیماری در ۱۱ مورد (۲۲٪) از بیماران درجه ۱، در ۱۵ مورد (۳۰٪) درجه ۲، در ۱۳ مورد (۲۶٪) درجه ۳، در ۴ مورد (۸٪) درجه ۴، در ۵ مورد (۱۰٪) درجه ۵ و در ۲ مورد (۴٪) درجه ۶ بود. آتروفی در ناحیه فرونتال: ۱ (۲٪) مورد، در ناحیه پاریتال: ۳ (۶٪) مورد، در ناحیه تمپورال: ۱۶ (۳۲٪) مورد، در ناحیه فرونتوپاریتال: ۱ (۲٪) مورد، در ناحیه فرونتوتمپورال: ۵ (۱۰٪) مورد، در ناحیه پاریتوتمپورال: ۹ (۱۸٪) مورد، در ناحیه فرونتوپاریتوتمپورال: ۱۲ (۲۴٪) مورد، و در ناحیه فرونتوپاریتوتمپورواکسیپیتال: ۳ (۶٪) مورد وجود داشت. در ۲۰ (۴۰٪) مورد یک محل، در ۱۵ (۳۰٪) مورد دو محل، در ۱۲ (۲۴٪) مورد سه محل، در ۳ (۶٪) مورد چهار محل درگیری سربال وجود داشت. تعداد محل‌های درگیری سربال بطور متوسط $1/96 \pm 0/95$ (۴ تا ۱) محل بود.

بالای چربی و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مورد نیاز در مقایسه با بافت‌های دیگر آسیب پذیرتر است. پدیده مهم دیگر در این بیماری‌ها تغییر در هموستاز مس و آهن عنوان شده است (۳). آهن در عملکرد طبیعی سلول‌ها و بعنوان کوفاکتور در تعدادی از مسیرهای بیولوژیک حیاتی در مغز لازم می‌باشد. نقش اساسی این عنصر در فرایندهای مهم بیولوژیکی مانند انتقال اکسیژن، جابجایی الکترون و واکنش‌های آنزیمی شناخته شده است؛ با این حال، افزایش سطوح آن در بدن باعث اثرات توکسیک بر سلول‌ها می‌گردد. نشان داده شده است که در بیماران مبتلا به آلزایمر سطوح آهن مغز در برخی نواحی خاص بیشتر است. همچنین، سطح آهن در ضایعات پاتولوژیک مخصوص بیماری نیز افزایش می‌یابد (۴،۵). از آنجایی که سطح سرمی آهن در بیماران آلزایمر کمتر مورد توجه قرار گرفته است، بر آن شدیم تا در این مطالعه به مقایسه آن در افراد بیمار و سالم پردازیم چرا که در صورت تایید آن، اقدامات درمانی به پیشگیری از بیماری کمک خواهد کرد.

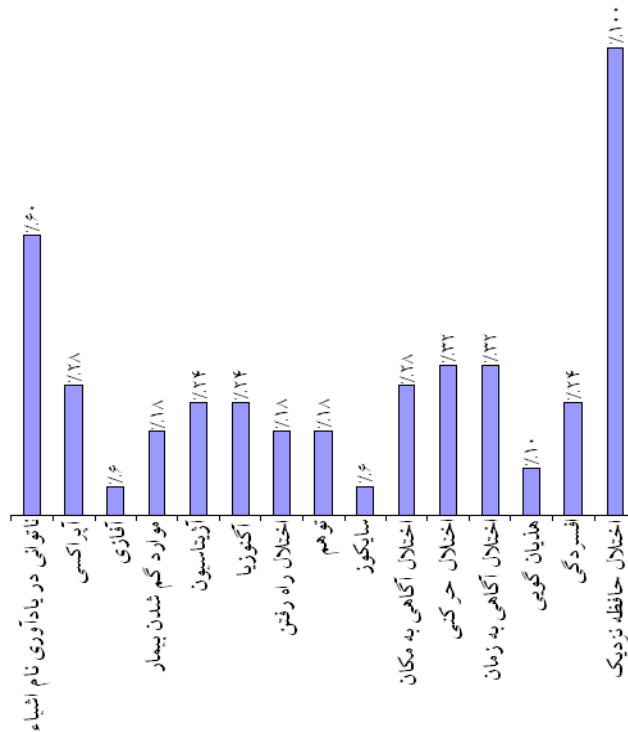
مواد و روشها

در طول مطالعه، سطح آهن سرم ۵۰ مورد بیمار مبتلا به آلزایمر را با سطح آهن سرم ۵۰ فرد که معیارهای ابتلا به آلزایمر را نداشتند، بعد از همسان‌سازی افراد از نظر سن، جنس، وضعیت اجتماعی و اقتصادی مقایسه نمودیم. نحوه تشخیص بیماری بر اساس معیارهای انستیتو نورولوژی آمریکا بود. بدین ترتیب که با گرفتن شرح حال از همراه بیمار و با انجام معاینه و تست‌های پاراکلینیک علل دیگر دمانس کنار گذاشته شد و بیماران با تشخیص آلزایمر وارد مطالعه شدند. بدین ترتیب که بیماران شرح حال تیپیک برای آلزایمر داشتند و در سابقه، بیماری دیگری مثل سکنه مغزی، ترومای سر یا سایر بیماری‌های توجیه‌کننده دمانس وجود نداشت و در معاینه یافته‌ای به نفع علل دیگر مانند پارکینسون و هانتینگتون یافت نشد.

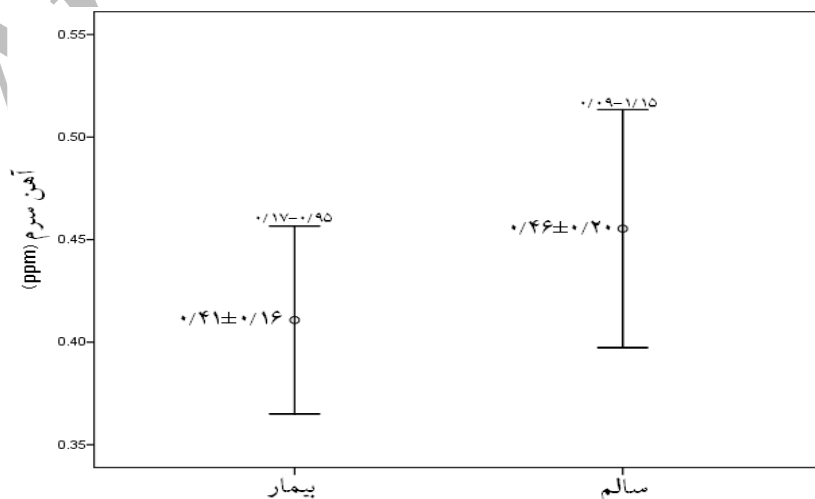
از تست‌های پاراکلینیک مانند نوار مغزی، سی تی اسکن مغز و ام آر آی مغز برای رد کردن ضایعات فضاگیر و سکنه مغزی، تست‌های تیروئیدی برای رد کردن هیپوتیروئیدی، اندازه‌گیری پتاسیم و VDRL استفاده شد. در صورت لزوم از آزمایش HIV و مشاوره با روانپزشک نیز استفاده شد. افراد با مشکلات گوارشی و کلیوی و مدفوع خونی و ملنا و افراد دریافت‌کننده آهن از مطالعه حذف شدند. بر اساس Global deterioration scale (GDS) (درجه ۱: بدون علائم، درجه ۲: فراموشکار ولی سطح متال نرمال، درجه ۳: مشکل عملکرد در منزل یا سرکار یا مشکل حافظه که در معاینه وجود دارد، درجه ۴: ناتوانی در به یاد آوردن وقایع اخیر، درجه ۵: عدم آگاهی به زمان و مکان و نیاز به کمک جهت لباس پوشیدن، درجه ۶: عدم شناخت افراد و نیاز به کمک جهت لباس پوشیدن، غذا خوردن و نظافت، درجه ۷: عدم تکلم، بی‌اختیاری ادرار، رژی‌دیتی) شدت بیماری تعیین گردید. انتخاب افراد شاهد یا گروه کنترل به این صورت بوده است که افراد فاقد علائم بیماری

نگردید ($p=0/248$, $t=0/166$). متوسط سطح آهن سرم در شدت های مختلف بیماری آلزایمر در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. به دلیل اینکه تعداد بیماران درجه ۴ و ۵ و ۶ کم بود، این سه درجه بصورت یکجا با گروه شاهد مقایسه شده اند. ($p=0/341$). متوسط سطح آهن سرم در گروه های مختلف بر اساس تعداد محل های درگیری در مغز در جدول شماره ۲ خلاصه شده است و تفاوت معنی دار آماری بین گروه های مختلف مشاهده نگردید.

بین متوسط سطح آهن سرم در دو گروه مورد و شاهد که در نمودار شماره ۲ آمده است، تفاوت معنی دار آماری وجود نداشت ($p=0/229$). همبستگی معنی دار آماری بین سطح آهن سرم و سن بیماران دچار آلزایمر مشاهده نگردید ($p=0/221$, $t=0/176$). همبستگی معنی دار آماری بین سطح آهن سرم و شدت بیماری آلزایمر مشاهده نگردید ($p=0/195$, $t=0/186$). همبستگی معنی دار آماری بین سطح آهن سرم و تعداد محل آتروفی در مغز مشاهده



نمودار شماره ۱: درصد علائم بالینی آلزایمر در بیماران مورد مطالعه



نمودار شماره ۲: متوسط سطح سرمی آهن در بیماران و افراد سالم مطالعه شده

جدول شماره ۱: متوسط سطح آهن سرم در شدت های مختلف بیماری آلزایمر

شدت آلزایمر	انحراف معیار ± میانگین (ppm)	p-value (مقایسه با گروه شاهد)
درجه ۱	۰/۴۷±۰/۱۳	۰/۸۲۹
درجه ۲	۰/۳۲±۰/۱۲	۰/۰۱۷
درجه ۳	۰/۳۷±۰/۱۳	۰/۱۸۰
درجه ۴	۰/۵۰±۰/۱۱	
درجه ۵	۰/۶۰±۰/۲۵	۰/۳۴۱
درجه ۶	۰/۳۷±۰/۸۸	

۰/۰۵ < p معنی دار در نظر گرفته شده است.

جدول شماره ۲: متوسط سطح آهن سرم در گروه های مختلف بیماران دچار آلزایمر بر اساس تعداد محل درگیری (آتروفی) مغزی

تعداد محل درگیری مغزی	انحراف معیار ± میانگین (ppm)	P-value
۱ ناحیه	۰/۳۹±۰/۱۴	
۲ ناحیه	۰/۴۰±۰/۱۵	۰/۶۴۵
۳ ناحیه	۰/۴۴±۰/۱۴	
۴ ناحیه	۰/۵۱±۰/۳۹	

۰/۰۵ < p معنی دار در نظر گرفته شده است.

بحث

شده است. در توجیه این یافته، تجمع آهن در بافت مغزی و در نتیجه آن کاهش ذخیره آهن بدن و سرم عنوان شده است (۱۱،۱۰). بر خلاف نتایج مطالعات فوق، Ozcankaya و همکاران در یک مطالعه بر روی ۳۹ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۳۵ فرد سالم نشان دادند که متوسط سطح سرمی آهن در افراد بیمار بطور معنی داری بیشتر از گروه شاهد است (۱۳۱/۷±۴/۸) در برابر (۹۷/۱±۴/۱ میکروگرم در میلی لیتر). در این مطالعه توجیه این یافته بدین صورت است که در بیماران مبتلا به آلزایمر سطوح سرمی آهن بالاتر از گروه شاهد است، در نتیجه اثر آنتی اکسیدانی این آهن باعث ایجاد ضایعات مغزی در بیماران می گردد (۱۳).

بر خلاف نتایج دو دسته مطالعاتی مذکور، در دو بررسی دیگر نتایج حاصل از مطالعه ما مورد تایید قرار گرفته اند: Smorgon و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که تفاوت معنی داری از نظر سطح سرمی آهن بین بیماران مبتلا به آلزایمر و گروه سالم وجود ندارد (۱۴).

Molina و همکاران در یک مطالعه بر روی ۲۶ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۲۸ فرد سالم بعنوان گروه شاهد نشان دادند که سطح سرمی آهن در این دو دسته تفاوت معنی دار آماری ندارد (۱۵).

علل مختلفی می توانند در توجیه نتایج متناقض مطالعات مختلف در این زمینه مطرح گردند:

غلظت آهن سرم تحت تاثیر فاکتورهای مختلفی نظیر میزان دریافت، نحوه زندگی (lifestyle) و مصرف داروهای مختلف می باشد. در بیماری های شدید مانند مراحل پیشرفته آلزایمر ممکن است بعزت کاهش عمومی اشتها و نیز مشکلات رفتاری میزان دریافت آهن کاهش یابد. بعلاوه نشان داده شده است که خود روند پیرشدن باعث تغییر متابولیسم عادی آهن می گردد. یکی از

ما در این مطالعه به بررسی سطح سرمی آهن در بیماران مبتلا به آلزایمر و مقایسه آن با گروه شاهد پرداختیم. متوسط سطح سرمی آهن در گروه بیمار ۰/۴۱±۰/۱۶ ppm و در گروه سالم ۰/۴۶±۰/۲۰ ppm بود. این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود (p=۰/۲۲۹).

هرچند مطالعات مختلفی وجود دارند که نشان داده اند در بیماران دچار آلزایمر تجمع آهن در نقاط مختلف مغز وجود دارد، ولی مطالعات معدودی به بررسی سطح این عنصر در سرم یا خون پرداخته اند (۹-۶).

Bocca و همکاران در مطالعه خود به بررسی و مقایسه سطح سرمی آهن در ۶۰ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۴۴ فرد سالم بعنوان گروه شاهد پرداختند. در این مطالعه، متوسط سطح سرمی آهن در گروه بیمار ۹۱۳±۴۲۹ نانوگرم در میلی لیتر و در گروه سالم ۱۵۹۶±۴۴۲ نانوگرم در میلی لیتر گزارش گردید. این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (۱۰).

در مطالعه Alimonti و همکاران، سطح سرمی آهن در ۵۳ بیمار مبتلا به آلزایمر و ۱۲۴ فرد سالم اندازه گیری و مقایسه گردید. متوسط سطح سرمی آهن در گروه بیمار بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد گزارش شد (بطور متوسط ۸۵۸ در برابر ۱۶۱۰ میکروگرم در لیتر) (۱۱).

در مطالعه Basun و همکاران نیز سطح سرمی آهن در دو گروه مبتلا به آلزایمر و افراد سالم اندازه گیری و مقایسه شد. متوسط سطح سرمی آهن در گروه بیمار بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد بود (۱۲).

همان گونه که ملاحظه می گردد در این مطالعات متوسط سطح سرمی آهن در بیماران مبتلا به آلزایمر کمتر از افراد طبیعی گزارش

داد که تنها در بیماری درجه ۲ سطح سرمی آهن بطور معنی داری کمتر از گروه شاهد می باشد. بر اساس معیار GDS، بیماران مبتلا به آلزایمر درجه ۲ فراموشکار ولی با سطح متال طبیعی هستند. نتیجه مطالعه ما در این زمینه می تواند مطرح کننده این امر باشد که کاهش سطح آهن سرم تنها در مراحل خاصی از سیر بیماری (اوایل آن) ایجاد می گردد که منجر به فراموشی می شود. فرضیه قابل طرح دیگر در این زمینه این است که آهن سرم با بروز علامت خاصی از بیماری در ارتباط است که احتمالا با درگیری منطقه خاصی از مغز مرتبط می باشد. جهت بررسی این دو فرضیه نیازمند مطالعات کنترل شده تر بعدی می باشیم؛ بویژه اینکه تاکنون مطالعه مشابهی در این زمینه صورت نگرفته است.

در مطالعه Molina نیز رابطه معنی داری بین سطح سرمی آهن و شدت بیماری مشاهده نشده است (۱۵).

نتیجه گیری

متوسط سطح سرمی آهن در بیماران دچار آلزایمر 0.41 ± 0.16 ppm است.

متوسط سطح سرمی آهن در افراد سالم (شاهد) 0.46 ± 0.20 ppm است.

تفاوت معنی دار آماری از نظر سطح سرمی آهن بین بیماران دچار آلزایمر و افراد سالم وجود ندارد.

متوسط سطح سرمی آهن در بیماران دچار آلزایمر با درجه ۲ بطور معنی داری کمتر از موارد دیگر می باشد.

پیشنهاد می شود مطالعه با حجم نمونه بیشتری انجام شود و نیز سایر عناصری که احتمالا در فرآیند و پاتوژنز بیماری آلزایمر دخیل هستند همزمان مورد بررسی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات سرکار خانم ریاب مهدیزاده که زحمت تایپ مقاله را متقبل شدند تشکر و قدردانی می گردد.

References:

1. Frisoni GB, Padovani A, Wahlund LO. The diagnosis of Alzheimer disease before it is Alzheimer dementia. *Arch Neurol* 2003; **60**(7): 1023.
2. Hamdy RC. Alzheimer's disease: an overview. *South Med J* 2001; **94**(7): 661-662.
3. Alzheimer A. Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiat* 1907; **64**: 146-148.
4. Terry RD, Katzman R, Bick KL. *Alzheimer's Disease*, 3rd ed. New York, Lippincott Raven, 1994; PP: 197-229.
5. Du Y, Dodel R, Hampel H. Reduced levels of amyloid beta-peptide antibody in Alzheimer disease. *Neurology* 2001; **57**(5): 801-805.
6. Barnham KJ, Bush AI. Metals in Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Curr Opin Chem Biol* 2008; **12**(2): 222-228.
7. Pankhurst Q, Hautot D, Khan N, Dobson J, Gibsson G. Increased levels of magnetic iron compounds in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008; **13**(1): 49-52.

8. Mandel S, Amit T, Bar-Am O, Youdim MB. Iron dysregulation in Alzheimer's disease: multimodal brain permeable iron chelating drugs, possessing neuroprotective-neurorescue and amyloid precursor protein-processing regulatory activities as therapeutic agents. *Prog Neurobiol* 2007; **82**(6): 348-360.
9. Shcherbatykh I, Carpenter DO. The role of metals in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2007; **11**(2): 191-205.
10. Bocca B, Forte G, Petrucci F, Pino A, Marchione F, Bomboi G, et al. Monitoring of chemical elements and oxidative damage in patients affected by Alzheimer's disease. *Ann Ist Super Sanita* 2005; **41**(2): 197-203.
11. Alimonti A, Ristori G, Giubilei F, Stazi MA, Pino A, Visconti A, et al. Serum chemical elements and oxidative status in Alzheimer's disease, Parkinson disease and multiple sclerosis. *Neurotoxicology* 2007; **28**(3): 450-456.
12. Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winblad B. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1991; **3**(4): 231-258.
13. Ozcankaya R, Delibas N. Malondialdehyde, super oxide dismutase, melatonin, iron, copper, and zinc blood concentrations in patients with Alzheimer disease: cross-sectional study. *Croat Med J* 2002; **43**(1): 28-32.
14. Smorgon C, Mari E, Atti AR, Dalla Nora E, Zamboni PF, Calzoni F, et al. Trace elements and cognitive impairment: an elderly cohort study. *Arch Gerontol Geriatr Suppl* 2004; **9**: 393-402.
15. Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Aguilar MV, Meseguer I, Mateos-Vega CJ, González-Muñoz MJ, et al. Cerebrospinal fluid levels of transition metals in patients with Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 1998; **105**(5): 479-488.
16. Bomboi G, Marchione F, Sepe-Monti M, De Carolis A, Bianchi V, Medda E, et al. Correlation between metal ions and clinical findings in subjects affected by Alzheimer's disease. *Ann Ist Super Sanita* 2005; **41**(2): 205-212.

Archive of SID