

## تأثیر مکمل اسید فولیک بر سطح هموسیستئین پلاسما: مطالعه‌ای دو سو کور در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی

مریم سبکتکین<sup>۱</sup>، دکتر بهرام پورقاسم گرگری<sup>۲</sup>، دکتر سلطان‌علی محبوب<sup>۳</sup>، دکتر نصرت‌اله پورافکاری<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت ۸۷/۱۰/۳ تاریخ پذیرش ۸۸/۴/۱۷

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** افسردگی از جمله اختلالات خلقی و شایع‌ترین اختلال روانی است. از آنجایی که سطوح پلاسمایی کم فولات و افزایش غلظت هموسیستئین به‌عنوان یکی از یافته‌های شایع در افسردگی اساسی مطرح بوده و نیز نتایج مطالعات در این زمینه متناقض بوده و تاکنون مطالعه‌ای در ایران در زمینه بررسی تأثیر مصرف اسیدفولیک بر سطوح هموسیستئین در بیماران افسرده انجام نگرفته است، لذا مطالعه حاضر به‌منظور تعیین اثر مکمل فولات بر سطوح هموسیستئین در بیماران افسرده اساسی طراحی گردید.

**مواد و روش کار:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی ۷۰ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی بالای ۱۸ سال انتخاب و بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه ۳۵ نفره دریافت کننده فلوکستین همراه با یک میلی‌گرم اسید فولیک یا دارو نما به‌مدت هشت هفته، تقسیم شدند. تمام بیماران طبق معیار DSM-IV-IR تشخیص داده شدند و دارای نمره شاخص افسردگی همیلتون ۲۰ یا بالاتر بودند. سطوح پلاسمایی فولات و هموسیستئین به‌ترتیب با استفاده از روش رادیوایمنواسی و روش آنزیمی ایمنواسی در ابتدا و انتهای مطالعه اندازه‌گیری شد. آنالیزهای آماری توسط نرم افزار SPSS (VER 11.5) و با استفاده از آزمون‌های paired t-test، t-test مستقل و Chi-square صورت گرفت. ارتباطها نیز از طریق ضریب همبستگی پیرسون بررسی شد.

**یافته‌ها:** براساس نتایج در زنان گروه مورد بعد از هشت هفته هموسیستئین پلاسما به‌طور معنی‌داری ۳۲ درصد کاهش داشت ( $p=0/001$ ) اما تغییر معنی‌داری در مردان مشاهده نشد. براساس نمره شاخص افسردگی همیلتون در ۸۸/۹ درصد زنان گروه مورد پاسخ مطلوب (بیش از ۵۰ درصد کاهش در نمره) در مقایسه با ۵۹/۳ درصد زنان گروه شاهد مشاهده شد ( $p<0/05$ )، تفاوتی در میزان بهبودی در مردان گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد وجود نداشت. **بحث و نتیجه‌گیری:** این یافته‌ها نشان می‌دهد که مکمل یاری با فولات روش آسان و موثری برای کاهش غلظت هموسیستئین پلاسما می‌باشد. **کلید واژه‌ها:** اسیدفولیک، هموسیستئین، افسردگی اساسی

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره سوم، ص ۱۸۰-۱۷۲، پاییز ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: تبریز، خیابان عطار، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکده بهداشت و تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه تلفن: ۰۹۱۳۱۳۴۸۴۸۸

Email: maryamsaboktakin@yahoo.com

### مقدمه

است (۳) و عنوان شده است که بیماری افسردگی سومین علت ناتوانی در سراسر جهان تا سال ۲۰۲۰ خواهد بود (۴). افسردگی با عوارضی چون ناتوانی، اضطراب (۵)، کاهش باروری (۶)، کاهش توانایی ذهنی (۷)، افزایش مرگ و میر و

افسردگی از جمله اختلالات خلقی و شایع‌ترین اختلال روانی است (۱،۲). سازمان بهداشت جهانی افسردگی را در رتبه چهارم مشکلات اورژانس سلامتی در سطح جهانی طبقه بندی کرده

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه دانشکده بهداشت و تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

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

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

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

در کل بقای کم‌تر (۱۰-۸) همراه می‌باشد. دلایل اختلالات خلق و خو ناشناخته است اما فاکتورهای ایجاد کننده را می‌توان به فاکتورهای بیولوژیکی، ژنتیکی، اجتماعی و روانی تقسیم بندی کرد (۱). یکی دیگر از عوامل مهم در ایجاد افسردگی کمبودهای تغذیه‌ای به خصوص کمبود دریافت مواد مغذی چون: نیاسین، ویتامین C، کمبود دریافت اسیدهای چرب امگا ۳، کمبود آهن، روی و سلنیم عنوان شده است (۱۰،۱۱). اسید فولیک از جدیدترین عوامل تغذیه‌ای مرتبط با افسردگی اساسی است (۱۲-۱۰، ۱۰، ۵۶). این نظریه مطرح شده که غلظت مناسب فولات جهت حفظ سیستم‌های نورولوژیکی دخیل در تنظیم خلق و خو ضروری است (۱۴، ۱۳، ۵، ۱۰)، اما شواهد اپیدمیولوژیکی برای چنین ارتباطی در همه جوامع در دسترس نیست (۱۴، ۱۱). همچنین اخیراً مطالعات نشان داده‌اند که هموسیستئین کل پلاسما شاخص حساسی از کمبود اسید فولیک و با ویتامین B12 است (۱۶-۱۴). کمبود اسید فولیک و همچنین افزایش سطح هموسیستئین در سال‌های اخیر در پاتوزن برخی از اختلالات نظیر نقص‌های لوله عصبی، بیماری آترواسکلروز، اختلالات نورولوژیکی و روانپزشکی از جمله افسردگی در نظر گرفته شده‌اند (۱۶). نتایج مطالعاتی که تاکنون در زمینه ارتباط بین فولات و هموسیستئین با افسردگی انجام گرفته است ضد و نقیض می‌باشد، تعدادی از مطالعات تأیید کننده این ارتباط هستند (۲۱-۱۰). در مقابل برخی مطالعات انجام شده این ارتباط را نمی‌پذیرند (۲۲، ۲۳، ۱۳). به علت این که ارتباط فولات و هموسیستئین با افسردگی به تازگی مطرح شده است و نتایج مطالعات انجام گرفته در این زمینه متناقض و کم بوده (۱۷، ۱۸) و در کشور ما نیز چنین مطالعه‌ای صورت نگرفته است، لزوم بررسی‌های بیشتر در این زمینه آشکار می‌شود، لذا در این مطالعه تصمیم گرفته شد تا اثر مکمل فولات بر سطح پلاسمایی فولات و هموسیستئین در این بیماران با دوز بالاتری نسبت به آخرین مطالعه (۲۱) ارزیابی گردد.

## مواد و روش کار

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی شاهددار دوسوکور می‌باشد که در ۷۰ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه کننده به بیمارستان رازی تبریز طی سال ۱۳۸۵ تا ۱۳۸۶ صورت گرفت. شرایط ورود به مطالعه عبارت بود از: ابتلا به افسردگی اساسی طبق معیارهای تشخیصی<sup>۱</sup> DSM-IV براساس اعلام نظر یکی از اساتید روانپزشک که توسط پرسش‌نامه همیلتون و با نمره همیلتون (HDR'S)<sup>۲</sup> بالای ۲۰ مشخص گردید، سن بالای ۱۸ سال

<sup>۳</sup> Ethylene Diamine Tetraacetic Acid

<sup>۴</sup> Enzyme Immunoassay

<sup>۱</sup> Diagnostic and Statically Manual of Mental Disorders

<sup>۲</sup> Hamilton Depression Rating Scale

SPSS 11.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در آنالیز آماری از تست Chi-Square برای تحلیل متغیرهای کیفی، ضریب همبستگی پیرسون و Paired t-test و t-test مستقل استفاده شد و سطح معنی‌داری به‌عنوان  $p < 0.05$  تلقی گردید. شاخص‌های کمی مورد بررسی به‌صورت میانگین و خطای استاندارد بیان شدند.

استفاده از کیت Simul TRAC-SNB MP Biomedical USA توسط دستگاه گاما کانتر مدل Genesys ساخت آلمان صورت گرفت. در این کارآزمایی بالینی از ۸۰ بیماری که وارد مطالعه شده بودند در نهایت ۷۰ نفر مطالعه را کامل کردند. اطلاعات بدست آمده از بیماران با روش‌های آمار توصیفی و توسط نرم افزار آماری

جدول شماره (۱): میانگین مشخصات عمومی افراد مورد مطالعه به تفکیک گروه‌های تجربی و شاهد

P*	دریافت کننده دارونما	دریافت کننده اسید فولیک	گروه
	$\bar{x} \pm SE^*$	$\bar{x} \pm SE^*$	
NS	۳۵/۸ ± ۱/۸۹	۳۳/۶ ± ۲/۱۶	سن (سال)
NS	۶۸/۲۰ ± ۲/۱۴	۷۰/۵۹ ± ۲/۳۲	وزن (کیلوگرم)
NS	۱۶۲/۷۷ ± ۱/۵۱	۱۶۴/۳۱ ± ۱/۲۸	قد (سانتی‌متر)
NS	۲۵/۶۲ ± ۰/۷۴	۲۵/۹۸ ± ۰/۷۸	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)
NS	۱۸۶۷/۷۷ ± ۱۲۳/۳۸	۱۷۷۳/۷۴ ± ۱۱۰/۱	انرژی دریافتی (Kcal/day)
NS	۱۱۸/۸۷ ± ۱۸/۵۰	۱۳۵/۳۷ ± ۴۰/۱۱	فولات (μgr/day)
NS	۰/۹۹ ± ۱/۱۰	۱/۳۰ ± ۱/۱۸	ویتامین B12 (μgr/day)

paired t-test نشان داد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است ( $p=0.14$ )، اما در بررسی افراد این گروه به تفکیک جنس کاهش میانگین غلظت Hcy تام پلاسما بعد از مکمل یاری تنها در زنان گروه دریافت کننده اسیدفولیک معنی‌دار بوده است ( $p=0.001$ ). میانگین و خطای استاندارد نمره شاخص افسردگی همیلتون در دو گروه مورد مطالعه به طور کلی و به تفکیک جنس در جدول ۳ ارائه شده است. چنانچه مشاهده می‌شود در دو گروه دریافت کننده اسیدفولیک نمره شاخص افسردگی همیلتون به‌طور معنی‌داری از  $27/43 \pm 0/68$  به  $10/1 \pm 0/01$  رسیده است ( $p < 0.001$ ). جهت ارزیابی بهبود بالینی توزیع فراوانی بیماران پاسخ دهنده<sup>۱</sup> با بیش از ۵۰ درصد کاهش در HDR'S در هفته ۸ در مقابل بیماران پاسخ دهنده ضعیف<sup>۲</sup> با کم‌تر یا مساوی ۵۰ درصد کاهش در دو گروه مورد مطالعه در جدول ۴ ارائه گردیده است. براساس این طبقه‌بندی در گروه دریافت کننده اسید فولیک تعداد بیشتری از افراد بهبود یافته‌اند و براساس آزمون chi square اختلاف بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار است ( $p=0.015$ ), البته تنها تعداد افراد بهبود یافته براساس این شاخص در زنان

## یافته‌ها

از ۷۰ بیمار مورد مطالعه ۵۴ نفر زن و ۱۶ نفر مرد بودند. در هر دو گروه مورد و شاهد ۲۷ زن و هشت مرد قرار داشتند. آزمون آماری t-test مستقل بیان‌گر این مطلب بود که بین دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر مشخصات عمومی وجود ندارد (جدول ۱). میانگین انرژی، فولات و ویتامین B12 دریافتی در دو گروه مورد مطالعه در ابتدا اختلاف معنی‌داری از نظر آماری نداشت (جدول ۱). همچنین میزان دریافت انرژی، فولات و ویتامین B12 در طول مکمل یاری تغییر معنی‌داری از نظر آماری نداشت. آزمون آماری Independent t-test نشان داد که میانگین غلظت اسید فولیک پلاسما در دو گروه در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری ندارد ( $p=0.99$ ). نتایج این تحقیق نشان دهنده افزایش قابل توجه (بیش از دو برابر) تنها در میانگین غلظت اسید فولیک پلاسما در گروه مورد است ( $P < 0.001$ ). (جدول ۲). میانگین غلظت هموسیستئین تام پلاسما در دوره قبل از مکمل یاری در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت ( $p=0.615$ ). همان‌طور که در جدول ۲ ملاحظه می‌شود مکمل اسیدفولیک میانگین غلظت هموسیستئین تام پلاسما را تا حدود ۳۴ درصد کاهش داده است و آزمون آماری

<sup>1</sup> Responder

<sup>2</sup> Poor responder

دریافت کننده اسید درمقایسه با تعداد افراد بهبود یافته در زنان دریافت کننده دارونما به طور معنی دار بیشتر است (p=۰/۰۱۴).  
 مطابق با نتایج بین هموسیستئین تام پلاسما و اسید فولیک پلاسما همبستگی آماری معنی دار وجود ندارد.  
 مشخص گردید که همبستگی معنی داری بین نمره شاخص افسردگی همیتون و سطح پلاسمایی Hcy تام وجود ندارد.

دریافت کننده اسید درمقایسه با تعداد افراد بهبود یافته در زنان دریافت کننده دارونما به طور معنی دار بیشتر است (p=۰/۰۱۴).  
 مطابق با نتایج بین هموسیستئین تام پلاسما و اسید فولیک پلاسما همبستگی آماری معنی دار وجود ندارد.

**جدول شماره (۲):** میانگین غلظت فولات و هموسیستئین پلاسما در دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مکمل یاری

*p	غلظت پلاسمایی هموسیستئین (μmol/l)		*p	غلظت پلاسمایی اسید فولیک (ng/ml)		متغیر
	بعد از مداخله	قبل از مداخله		بعد از مداخله	قبل از مداخله	
	$x \pm SE^*$	$x \pm SE^*$		$x \pm SE^*$	$x \pm SE^*$	گروه
۰/۰۱۴	۱۰/۴۹±۱/۸۶	۱۸/۰۵±۴/۵۹	۰/۰۰۱	۱۲/۰۴ ± ۱/۸۳	۵/۴۱ ± ۰/۹۶	دریافت کننده اسید فولیک n=۳۵
۰/۰۰۱	۸/۵۶±۱/۱۱	۱۲/۲۳±۰/۹۹	۰/۰۰۳	۱۱/۶۰ ± ۲/۰۷	۵/۵۳ ± ۱/۰۵	زنان n= ۲۷
NS	۱۷/۰۱±۷/۰۷	۳۷/۶۹±۱۹/۰۷	۰/۰۰۹	۱۳/۵۱ ± ۴/۱۲	۴/۹۹ ± ۲/۳۶	مردان n= ۸
NS	۱۳/۴۰±۱/۸۳	۱۵/۱۵±۳/۱۱	NS	۵/۰۴ ± ۱/۱۶	۴/۹۵ ± ۱/۱۲	دریافت کننده دارونما n=۳۵
NS	۱۳/۵۱±۲/۳۴	۱۵/۹۴±۴/۰۲	NS	۵/۲۵±۱/۴۰	۵/۱۸ ± ۱/۴۰	زنان n= ۲۷
NS	۱۳/۰۳±۱/۳۷	۱۲/۵۰±۱/۴۷	NS	۴/۳۱± ۱/۹۶	۴/۱۶± ۱/۴۲	مردان n=۸

\*paired t-test NS: not significant \*Standard Error

**جدول شماره (۳):** میانگین نمره شاخص همیتون در دو گروه مورد مطالعه قبل و بعد از مکمل یاری

نمره شاخص همیتون						متغیر
مردان		زنان		کل		جنس
بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	بعد از مداخله	قبل از مداخله	مرحله
$x \pm SE^*$	$x \pm SE^*$	$x \pm SE^*$	$x \pm SE^*$	$x \pm SE^*$	$x \pm SE^*$	گروه
۱۰/۷۵±۲/۴۸	۲۷/۶۳±۱/۸۴	۹/۷۸±۱/۱۱	۲۷/۳۷±۰/۷۲	۱۰±۱/۰۱	۲۷/۴۳±۰/۶۸	دریافت کننده اسید فولیک
۱۲±۲/۹۹	۲۶/۱۳±۲/۵۸	۱۲/۸۹±۱/۵۱	۲۷/۰۴±۱/۰۱	۱۲/۶۹±۱/۳۳	۲۷/۶±۰/۹۷	دریافت کننده دارونما
۰/۵۱	۰/۳۹	۰/۱۰	۰/۱۱	۰/۱۱	۰/۸۸	p*

\* independent t-test

**جدول شماره (۴):** توزیع فراوانی بیماران پاسخ دهنده (> ۵۰٪ کاهش در HDR'S در هفته ۸) در مقابل بیماران پاسخ دهنده ضعیف در دو گروه مورد مطالعه

P	Chi-square	پاسخ دهنده ضعیف	پاسخ دهنده	گروه
×۰.۰۱۶	۵.۸۵	٪۱۴.۳	٪۸۵.۷	کل بیماران
		٪۴۰	٪۶۰	-دریافت کننده اسید فولیک -دریافت کننده دارونما
×۰.۰۱۳	۶.۱۷	٪۱۱.۱	٪۸۸.۹	زنان
		٪۴۰.۷	٪۵۹.۳	-دریافت کننده اسید فولیک -دریافت کننده دارونما
۰.۵۹	۰.۲۹۱	٪۲۵	٪۷۵	مردان
		٪۳۷.۵	٪۶۲.۵	-دریافت کننده اسید فولیک -دریافت کننده دارونما

## بحث

در پژوهش حاضر مکمل یاری با اسیدفولیک غلظت اسیدفولیک پلاسما را افزایش داد، این افزایش هم در زنان و هم در مردان مشهود است و از نظر آماری نیز معنی دار می باشد. با توجه به این که میانگین فولات دریافتی دو گروه قبل از آغاز مکمل یاری تفاوت معنی داری نداشته و نیز میزان فولات دریافتی از طریق غذا طی دوره مکمل یاری در هر گروه ثابت بوده است لذا می توان اظهار نمود که تنها دلیل افزایش سطح اسیدفولیک می تواند دریافت مکمل باشد. یافته های این بررسی با نتایج مطالعات انجام گرفته در این زمینه هم راستا می باشد (۲۶-۲۴). مطالعه ما نشان داد که سطح هموسیستئین در مردان بالاتر از زنان است هر چند از آماری این اختلاف معنی دار نیست. طبق جدول ۲ مصرف مکمل اسیدفولیک به طور کلی میزان هموسیستئین پلاسما را به طور معنی داری کاهش داد. اما نکته قابل توجه این است که مکمل اسیدفولیک تنها در زنان گروه مورد منجر به کاهش معنی دار در میزان Hcy پلاسما شده است، اما در مردان این گروه علی رغم این که کاهش سطح Hcy مشهود است اما این تغییر از نظر آماری معنی دار نمی باشد هم راستا با یافته های پژوهش حاضر Coppen و همکارانش نشان دادند که مصرف مکمل ۰/۵ میلی گرمی اسیدفولیک سطح هموسیستئین را در افراد افسرده از ۹/۵۲+۳/۲۲ به ۸/۰۱+۲/۲۳ میکرومول در لیتر می رساند (۲۱). سطوح پایه هموسیستئین در این مطالعه نسبت به افراد مورد بررسی در مطالعه ما کم تر می باشد. نخستین بار Brottstrom و همکارانش تاثیر مکمل یاری با اسیدفولیک را بر غلظت Hcy تام پلاسما مورد

بررسی قرار داده است، نتایج این مطالعه نشان داد که مکمل یاری با پنج میلی گرم در روز اسیدفولیک در طی چهار هفته غلظت هموسیستئین پلاسما را کاهش می دهد (۲۷). Williams و همکارانش و نیز Brower و همکارانش کاهش معنی داری را در سطح هموسیستئین پلاسما به دنبال مکمل یاری فولات نشان دادند (۲۸، ۲۹). همچنین Resler و همکارانش اخیراً مطالعه ای بر روی ۲۷ فرد افسرده نشان دادند که مصرف اسیدفولیک منجر به کاهش در سطوح پلاسما بیماران شد (۳۰).

اختلاف مشاهده شده در زنان و مردان ممکن است به این دلیل باشد که افزایش سطوح فولات پلاسما در مردان در حدی نبوده است که قادر به ایجاد تغییر در سطح هموسیستئین پلاسما باشد. برخی مطالعات نشان داده اند که افزایش در میزان فولات و سطح هموسیستئین پلاسما در مردان در مقایسه با زنان در پاسخ به دوز یکسان اسیدفولیک کم تر می باشد (۳۱، ۲۱) که این مسئله ممکن است با تفاوت های جنسی در میزان هموسیستئین تام پلاسما که به فاکتورهای مختلفی نظیر اثر استروئیدهای جنسی بر متابولیسم هموسیستئین، توده ماهیچه ای بیشتر مردان در مقایسه با زنان و اثر کاهنده استروژن در زنان وابسته است نسبت داده شود (۳۲). به نظر می رسد در اثرگذاری فولات بر سطح هموسیستئین عوامل متعددی چون: میزان هموسیستئین پلاسما، مقدار مکمل، زمان مصرف و غیره نقش داشته باشند. نقص در متابولیسم هموسیستئین که منجر به افزایش سطوح Hcy می شود، می تواند ناشی از اختلالات ارثی یا تغذیه ای و یا بیماری های متابولیکی مختلف باشد. از آنجایی که فولات و ویتامین B12 به دلیل نقش

شد (۳۰). اما در مطالعه جدید دیگری Ford و همکارانش نشان دادند که درمان با فولیک اسید، ویتامین B12 و B6 تأثیری بر کاهش شدت علائم افسردگی یا بروز افسردگی طی دو سال نداشته است (۳۵). در برخی مطالعات مکانیسم تأثیر مکمل یاری اسیدفولیک بر ایجاد تغییر در نوروشیمی سیستم عصبی مرکزی بررسی شده است. به نظر می‌رسد مصرف مکمل فولات منجر به کاهش سطوح Hcy گردد، که افزایش هموسیستئین می‌تواند عاملی برای افسردگی باشد. این مسئله ممکن است با تبدیل هموسیستئین به S-آدنوزیل هموسیستئین که منجر به مهار متابولیسم نوروترانسمیترهای منوآمین و متیلاسیون پروتئین و فسفولیپید می‌گردد، مرتبط باشد.

برخی مطالعات با اشاره به خاصیت مسمومیت‌تحریکی<sup>۱</sup> هموسیستئین، نشان داده‌اند که هموسیستئین در اثر اکسیداسیون به هموسیستئین سولفینیک (HC-SO<sub>2</sub>) و هموسیستئیک اسید (HC-SO<sub>3</sub>) تبدیل می‌گردد هر چند آزنیم‌هایی که این واکنش‌ها را کاتالیز می‌کنند هنوز مشخص نشده‌اند، با استفاده از متیونین نشان‌دار ثابت شده است که تولید این دو متابولیت در مغز می‌تواند باعث تحریک گیرنده‌های N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) گردد. این گیرنده‌ها یک زیرگروه از گیرنده‌های تحریکی گلوتامینرژیک هستند که در انتقال سیناپس عصبی دخالت دارد و فعالیت این گیرنده‌ها منجر به افزایش Ca<sup>2+</sup> درون سلولی و رهاسازی پروتئازهای سلولی و مرگ سلولی می‌گردد. این مسمومیت‌تحریکی در پاتوژنز تعداد زیادی از بیماری‌های تحریک عصبی و بیماری‌های روانی مطرح شده است (۳۶). چنانچه از مطالعات مذکور و نیز پژوهش حاضر بر می‌آید مکمل فولات می‌تواند عاملی جهت افزایش کارایی درمان دارویی افسردگی باشد. اما مطالعات جامع بیشتری در جهت تعیین مقدار مکمل مصرفی و طول دوره درمان مورد نیاز است. نوع فولات مصرفی نیز ممکن است نتایج را تحت تأثیر قرار دهد.

### نتیجه‌گیری

براساس نتایج مطالعه حاضر، مصرف مکمل یک میلی‌گرمی فولات در بیماران افسرده منجر به کاهش سطوح هموسیستئین پلاسما گردید که کاهش تنها در زنان از نظر آماری معنی‌دار بود. به نظر می‌رسد مقدار فولات تجویز شده برای افزایش سطوح فولات و کاهش سطوح پلاسمایی هموسیستئین در مردان کافی نبوده است. ارزیابی پاسخ بالینی بیماران نیز در انتهای مطالعه نشان داد که گروه دریافت‌کننده اسید فولیک به همراه فلوکستین نسبت به

در متیلاسیون، عمده‌ترین تعیین‌کننده‌های تغذیه‌ای سطوح هموسیستئین هستند شایع‌ترین دلیل هیپرهموسیستئینمی کمبود این دو ویتامین می‌باشد (۱۳،۱۶،۳۳). اسیدفولیک پس از جذب با تبدیل شدن به تتراهیدروفولات می‌تواند با افزایش سطح متیلاسیون و کاتابولیسم، سطح پلاسمایی هموسیستئین تام را کاهش دهد (۳۴).

از آنجایی که تاکنون مطالعات بسیار کمی به استفاده از مکمل یاری با اسیدفولیک در درمان افسردگی پرداخته‌اند، لذا در این مطالعه سعی شد تا اثر مکمل یاری با فولات بر پاسخ درمانی به فلوکستین نیز ارزیابی شود. ارزیابی پاسخ بالینی بیماران بر اساس معیار بیش از ۵۰ درصد کاهش در نمره همیلتون در انتهای مطالعه نشان داد که گروه دریافت‌کننده اسید فولیک به همراه فلوکستین نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بهبود یافته‌اند (p=۰/۰۱۶) که آنالیز آماری نشان داد که تنها در زنان افسرده مصرف همزمان اسید فولیک توانسته است پاسخ به فلوکستین را بهبود بخشد (جدول ۴). فقدان پاسخ در مردان ممکن است با افزایش کم‌تر در سطح فولات که منجر به تغییرات ناکافی در سطح هموسیستئین می‌گردد مرتبط باشد. علاوه بر این برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که مردان در مقایسه با زنان نسبت به دوز یکسان اسید فولیک افزایش کم‌تری در میزان اسیدفولیک و کاهش کم‌تری در سطح هموسیستئین دارند (۲۱). علی‌رغم گزارشات متعدد در زمینه ارتباط بین کمبود فولات و افسردگی تاکنون کارآزمایی بالینی شاهددار بسیار کمی در زمینه بررسی اثر مکمل یاری فولات بر اختلالات خلقی صورت گرفته است. در این راستا در یک کارآزمایی دو سو کور Coppen و Bailay اثر مکمل ۵۰۰ میکروگرمی اسیدفولیک را در مقایسه با دارونما در بیماران افسرده‌ای که فلوکستین مصرف می‌کردند مورد بررسی قرار دادند که در گروه دریافت‌کننده اسید فولیک و تنها در زنان کاهش معنی‌داری در نمره شاخص افسردگی همیلتون مشاهده شد. بیماران زن سطوح فولات پلاسمایی بالاتر و نیز سطوح هموسیستئین کم‌تری بعد از درمان در مقایسه با مقادیر اولیه نسبت به مردان داشتند (۲۱)، تفاوت مشاهده شده بین دو جنس شاید به این دلیل باشد که سطح اسیدفولیک تجویز شده قادر به کاهش سطح Hcy در مردان نمی‌باشد که پیش از این توضیح داده شد. نتایج این مطالعه هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. مطالعه Alpert و همکارانش نشان دهنده اثرات مفید تجویز اسید فولینیک به همراه درمان با SSRIs در افراد افسرده با سطوح نرمال و بالای اسیدفولیک است (۲۵). Resler و همکارانش نیز اخیراً در مطالعه‌ای بر روی ۲۷ فرد افسرده نشان دادند که مصرف همزمان اسیدفولیک و فلوکستین منجر به افزایش اثر ضد افسردگی دارو

<sup>۱</sup> Excitotoxicity

درمانی برای بیماران با سطوح بالای هموسیستئین مد نظر قرار گیرد.

### تقدیر و تشکر

از مرکز تحقیقات تغذیه دانشگاه علوم پزشکی تبریز به دلیل حمایت مالی طرح، پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان رازی تبریز، مسئول آزمایشگاه عمومی مرکز مطالعات دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز و تک تک بیماران و کلیه همکارانی که ما را در اجرای طرح یاری کردند نهایت تقدیر و سپاس به عمل می‌آید.

گروه کنترل به‌طور معنی‌داری بهبود یافته‌اند. با توجه به کم بودن تعداد نمونه مورد بررسی در مطالعه حاضر (به‌خصوص به تفکیک جنس) و مشکلات در جمع‌آوری اطلاعات از افراد افسرده، مطالعات بالینی جامع‌تری در این زمینه بایستی انجام شود. همچنین با توجه به تاثیر مثبت مکمل یاری با اسید فولیک بر کاهش سطح هموسیستئین تام پلاسما و افزایش کارایی فلوکستین، پیشنهاد می‌گردد که مکمل یاری با اسید فولیک در کنار سایر اقدامات

### References:

- Kaplan HI, Sadock BJ. Mood disorder. In: Kaplan HI, Editor: Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry. 8<sup>th</sup> Ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2000. P. 524-38.
- Lewis-Fernandez R, Das AK, Alfonso C, Weisman MN, Olsson M. Depression in US hispanics: diagnostic and management consideration in family practice. *Am Board Fam Pract J* 2005; 18:282-90.
- Akiskal H. Mood disorder. In: Sadock BJ, Sadock VA, Editors. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 8<sup>th</sup> Ed. New York: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 1559-717.
- Wada T, Ishine M, Sakagami TK, Kita T, Okumiya K, Mizuno K, et al. Depression activities of daily living and quality of life of community – dwelling elderly in three countries: Indonesia Vietnam and Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2005; 41:271-80.
- Frazer GJ, Christenson H, Griffiths K. Effectiveness of treatments for depression. In: Griffiths K. Effectiveness of treatments for depression in older people. *Med J Australia* 2005; 182(12):627-32.
- Papadopoulos FC, Petridou E, Argyropoulou S, Kontaxakis V, Dessypris N, Anastasiou A, et al. Prevalence and correlates of depression in late life in population based study from rural Greek town. *Int J Geriatr Psychiatr* 2005; 20:350-7.
- Beevres CG. Cognitive vulnerability to depression adult process model. *Clin Psychiatr Rev* 2005; 25: 975-1002.
- Payn J, Sheppard JME, Steinberg M, Warren A, Baker A, Steele C, et al. Incidence/prevalence and outcome of depression in residents of a long term care faculty with dementia. *Int J Geriatr Psych* 2002; 17:247-53.
- Strunk EL, Kooij KG, Schaik DJF, Marwijk HW, Hout HPJ, Haan MD, et al. Prevalence of depression in older patients consulting their general practitioner in the Netherlands. *Int J Geriatr Psych* 2005; 20: 1013-9.
- Bodner LM, Wisner KL. Nutrition and depression: implication for improving mental, nutrition and depression: implication for improving mental health among childbearing aged women. *Biologic Psychiatr* 2005; 52:679-85.
- Kim JM, Stewart R, Kim SW, Yang SJ, Shin IS, Yoon JS. Predictive value of folate, vitamin B12 and homocysteine levels in late-life depression. *Br J Psychiatr* 2008; 193(4):344.
- Sánchez-Villegas A, Doreste J, Schlatter J, Pla J, Bes-Rastrollo M, Martínez-González MA. Association between folate, vitamin B6 and vitamin B12 intake and depression in the SUN cohort study. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22(2):122-33.

13. Kronenberg G, Colla M, Endres M. Folic acid, neurodegenerative and neuropsychiatric disease. *Curr Mol Med* 2009; 9(3):315-23.
14. Penninx BWJH, 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.
15. Bjelland I, Sitell G, Vollset SE, Refsum H, Veland PM. Folate, vitamin B12, homocysteine and the MTHFR 677cT polymorphism in anxiety and depression. *Arch Gen Psychiatr* 2003; 60:618.
16. Obeid R, McCaddon A, Herrmann W. The role of hyperhomocysteinemia and B-vitamin deficiency in neurological and psychiatric diseases. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(12):1590-606.
17. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MVP, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation and monoamine metabolism in depression. *J Neural Neurosurg Psychiatr* 2000; 69:228-32.
18. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, Fava M. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutr* 2000; 16:544-81.
19. Tiemeir H, Tuijl HRV, Hoffman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Vitamine B12, folate and homocysteine in depression: the Rotterdam study. *Amn J Psychiatr* 2002; 159:1099-101.
20. Sachdev PS, Parslow RA, Lux O, Salonikas C, Wen W, Naidoo D, Christensen H, et al. Relationship of homocysteine, folate and vitamin B12 with depression in a middle aged community sample. *Psychologic Med* 2005; 35(40):529-38.
21. Coppen A, Bailey T. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomized, placebo controlled trial. *J Affect Disord* 2000; 60:127-30.
22. Ramos MI, Allen LH, Haan MN, Green R, Miller JW. Plasma folate concentration is associated with depressive symptoms in elderly Latina women despite fortification. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:10245-8.
23. Kendrick T, Dunn N, Robinson S, Oestmann A, Godfrey K, Cooper C, et al. A longitudinal study of blood folate levels and depressive symptoms among young women in the Southampton women's survey. *J Epidemiol Community Health* 2008;62(11):966-72
24. Coppen A, Chaudhr S, Swade C. Folic acid enhances lithium prophylaxis. *J Affect Disord* 1986; 10 (1): 9-13.
25. Alpert JE, Mischoulon D, Rubenstein GE, Bottonari K, Nierenberg AA, Fava M. Folinic acid (Leucovorin) as an adjunctive treatment for SSRI-refractory depression. *Ann Clin Psychiatr* 2002; 14(1):33-8.
26. Bronstrup A, Hages M, Prinz-Langenhöl R, Pietrzik K. Effect of folic acid and combination in healthy, young women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1104-10.
27. Brattstrom LE, Hultheberg BL, Hardebo JE. Folic acid postmenopausal homocysteinemia. *Metab* 1985; 334: 1073-7.
28. Williams E, Stewart-Knox B, Bardbury I, Rowland I, Pentieva K, Helander A. Effect of folic acid supplementation on mood and serotonin response in healthy males. *Brit J Nutr* 2005; 94(4): 602-8.
29. Brower JA, Van Rooij IM, Van Dusseldorp M, Thomas CMG, Blom HJ, Hautvast JJ, et al. Homocysteine-lowering effect of 500 µg folic acid every other day versus 250 µg/day. *Ann Nutr Metab* 2000; 44:194-7.
30. Resler G, Lavie R, Campos J, Mata S, Urbina M, Garcia A, et al. Effect of folic acid combined with fluoxetine in patients with major depression on plasma homocysteine and vitamin B12, and serotonin levels in lymphocytes. *Neuroimmuno Mod* 2008; 15(3):145-52.



31. Van der Griend R, Haas MM, Biesma DH, Duran M, Meuwissen WT, Banga JD. Combination of low- dose folic acid and pyridoxine for treatment of hyper homocysteinaemia in patients with premature arterial disease and their relatives psychoses. *Atheroscl* 1999; 143: 177-83.
32. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000; 26: 263-79.
33. Wolfe JM, Bailey LB, Herring-Garcia K, Theriaque DW, Gregory JF, Kavwell GP. Folate catabolism excretion is responsive to change in dietary folate intake in elderly. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 919-23.
34. Scott JM, Weir DG. Vitamin B12 "Cobalamine ". In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, Editors. *Modern nutrition in health and disease*. 9<sup>th</sup> Ed. New York: Williams and Wilkins; 2000. P. 447-57.
35. Ford AH, Flicker L, Thomas J, Norman P, Jamrozik K, Almeida OP. Vitamins B12, B6, and folic acid for onset of depressive symptoms in older men: results from a 2-year placebo-controlled randomized trial. *J Clin Psychiatr* 2008; 69(8):1203-9.
36. Lipton SA, Kim WK, ChoiYB., Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-d-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94 (11): 5923– 8.