مجله دیابت و لیپید ایران. زمستان ۱۳۸۶؛ دوره۷ (شماره ۲): ۲۳۷-۲۲۹

اثر نان غنی شده با فولات بر وضعیت هوموسیستیین، فولات و ویتامین B_{12} افراد هیپرهوموسیستیینیمیک ۷۰-۶۰ ساله: مطالعه هوموسیستیین تهران

مژده میرعارفین*[۱]، آزاده امین پور[۱]، حسین فخرزاده[۲]، فریده طاهباز[۱]، علیرضا ابدی[۳]

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017

چکیده

مقدمه: برنامه غنی سازی غلات با فولات، آثار سودمندی برهیپرهوموسیستیینمی و بیماری های قلبی دارد. غنی سازی با فولات منجر به افزایش سطح فولات خون و کاهش هوموسیستیین سرم شده است.

روش‌ها: در یک کارآزمایی بالینی نیمه تجربی، ۱۷ زن و مرد ۵ ±۶۱ ساله هیپرهوموسیستیینمیک با میانگین هوموسیستیین ۱۵/۳۲±۶/۱۳ µmol/L وارد مطالعه شدند. افراد مورد بررسی به مدت ۸ هفته نان غنی شده با فولات به میزان ۱۰۰µg در روز دریافت کردند. داده های ثبت مواد غذایی ۳ روزه ، بسامد خوراک و BMI (نمایه توده بدنی) در زمان شروع و هفته هشتم مطالعه تعیین شد. میزان هوموسیستیین پلاسما و فولات سرم در زمان شروع و هفته هشتم اندازه گیری شد. تجزیه و تحلیل رژیم غذایی و داده ها توسط نرم افزار Nutritionist III و SPSS ویرایش ۱۵ و آزمون Paired t-test صورت گرفت.

یافته ها: میانگین هوموسیستیین پلاسما در افراد تحت مطالعه پس از ۸ هفته مصرف نان غنی شده با فولات µmol/L ۱۰/۴۸±۳/۱۱ بود که بطور معنی داری کاهش یافته بود (P< ۰/۰۰۱). غلظت فولات سرم افراد مورد بررسی پس از ۸ هفته ۲۶٪ افزایش نشان داد (P=۰/۰۶).میانگین نمایه توده بدن و انرژی، و سایر اجزای رژیم غذایی تفاوت آماری معناداری نشان ندادند. دریافت ویتامین C رژیم غذایی بطور معنادار کاهش یافت(P< ۰/۰۰۱).

نتیجه گیری: مصرف نان غنی شده با فولات به میزان ۱۰۰µg در افراد هیپرهوموسیستیینمیک ۷۰-۶۰ ساله در مدت ۸ هفته منجر به کاهش معنی دار هوموسیستیین پلاسما و افزایش فولات سرم شد.

واژگان کلیدی: هوموسیستیین، سالمندان، نان غنی شده، ، فولات

۱- گروه تغذیه جامعه، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه و صنایع غذایی کشور، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- گروه آمار و پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

* ***نشانی:*** تهران، شهرک قدس، بلوار فرحزادی، خیابان ارغوان غربی، شماره ۴۶، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، گروه تغذیه جامعه؛ تلفن: ۲۲۰۷۷۴۲۴؛ نمابر: ۲۲۳۶۰۶۶۰؛ پست الکترونیک:: hopefulmojde@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۰/۶

تاریخ پذیرش: ۸۶/۱۱/۲۷

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017

مقدمه

غنی سازی اجباری غلات با فولات در آمریکا و کانادا منجر به افزایش سطح فولات خون[۳- ۱] و کاهش بروز نقص لوله عصبی شده است [۶-۴]. در بزرگسالان افزایش سطح هوموسیستیین با خطر بروز اختلالات روانی [۷]، اختلال عملکرد ذهنی [۱۱-۸]، کاهش عملکرد فیزیکی بدن [۱۲]، استئوپروز و شکستگی لگن [۱۴، ۱۳] و افزایش روند تنگ شدن عروق [۱۵] مرتبط بوده است. افزایش فولات سرم موجب کاهش کم خونی ناشی از فولات و مرگ و میر کمتر در اثر بیماری های قلبی شده است [۱۷، ۱۶]. براساس گزارش‌های موجود، غنی سازی آرد گندم در حداقل ۱۱ کشور جهان اجباری و در ۸ کشور دیگر بصورت اختیاری اجرا شده است [۱۸]. در ایران، غنی‌سازی آرد با آهن و اسید فولیک در خرداد سال ۱۳۸۰ به طور رسمی در استان بوشهر آغاز شد. ۳ سال پس از اجرای برنامه غنی سازی، یک ارزیابی میان دوره ای انجام شد که حاکی از موثر بودن اجرای برنامه غنی سازی در این استان بوده است [۱۸] . آرد غنی شده در ایران حاوی ۱۵۰µg فولات و ۳۰mg آهن در هر ۱۰۰g آرد است. در مطالعات متعددی اثر دوز ۱۰۰µg فولات بر سطح هوموسیستیین سرمی ضد و نقیض گزارش شده است [۲۳-۱۹]. با توجه به آنکه شیوع هیپرهوموسیستیینمی در آمریکا و اروپا (در کل جمعیت) ۷-۵٪ [۲۵ و۲۴] و در افراد سالم تهرانی۴۷/۶٪ گزارش شده است [۲۶]، اولویت انجام این مطالعه بیشتر مورد تاکید قرار می‌گیرد. بنابراین در این مطالعه اثر دوز ۱۰۰µg فولات بر وضعیت هوموسیستیین پلاسما بررسی شده است. در برنامه ملی غنی سازی با آهن و فولات، آرد گندم به‌عنوان حامل انتخاب شده است، در این مطالعه نیز حامل مورد استفاده نان بود.امروزه حد کمینه مشخصی برای هوموسیستیین که خطر بیماری قلبی- عروقی را به حداقل برساند وجود ندارد. خطر مرتبط با هوموسیستیین بستگی به توزیع غلظت هوموسیستیین در کل جمعیت دارد [۳۰-۲۷]. برخی مطالعات این میزان را ۹ µmol/L < یا ۱۰ µmol/L < گزارش کرده‌اند [۳۲ و۳۱]. در این مطالعه افرادی با هوموسیستیین ۱۰ µmol/L ≤ انتخاب شدند.

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر نان غنی شده (با دوز ۱۰۰µg) با فولات بر وضعیت هوموسیستیین سالمندان ۷۰-۶۰ ساله بود. نتایج این مطالعه می تواند در برنامه‌ریزی‌های سلامت جامعه نگر مفید باشد.

روش‌ها

نمونه یابی(شناسایی و گزینش)

این مطالعه به صورت مقطعی در ساکنین بالای ۶۰ سال منطقه ۱۷ تهران در سال ۸۶-۱۳۸۵ صورت گرفت. افراد به روش تصادفی از بلوک های موجود در خوشه های تصادفی تعیین شده توسط مرکز آمار ایران در منطقه ۱۷ تهران انتخاب شدند [۲۶]. پس از تهیه فهرست از افراد واجد شرایط، به درب منازل آنها مراجعه شد و پس از معرفی و تشریح اهداف مطالعه، برگه معیارهای ورود به مطالعه تکمیل شد. عدم ابتلا به بیماری‌های کلیوی، کبدی یا قلبی جدی، انواع سرطان ها ، آرتریت روماتویید، پسوریازیس، هپاتیت، سلیاک، کرون، عفونت، شکستگی استخوان، جراحی معده، جراحی ایلئوم و یا عدم مصرف داروهای آزایوریدین، متوترکسات، اکسید نیتریک، آنتاگونیست‌های گیرنده های H_2 (رانیتیدین، فاموتیدین، نیزاتیدین و سایمتیدین) ، مهارکننده های پمپ پروتونی (امپرازول، لانزوپرازول، پنتوپرازول)، جزء معیارهای ورود به مطالعه بود. عدم مصرف سیگار ، مصرف مخمر و یا مصرف مکمل های ویتامین های گروه B ۸ ماه قبل از مطالعه، جزء معیارهای ورود به مطالعه بودند. پس از اخذ برگه رضایت نامه خون گیری درب منازل انجام شد. شرط ورود به مطالعه هیپرهوموسیستیینمی (>۱۰µmol/L)، کراتینین سرم در محدوده ۱/۴-۰/۷ mg/dl و BUN سرم در محدوده ۱۸-۸ mg/dl بود.

گردآوری داده‌های زمینه‌ای

برگه اطلاعاتی مربوط به معیارهای عدم ورود به مطالعه، اطلاعات تن سنجی در اولین مراجعه به درب منازل افراد تکمیل شد. توزین توسط ترازوی دیجیتالی (PS 06, beurer Burer GmbH & Co.KG, Ulm) با دقت ۰/۱

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017

کیلوگرم با حداقل لباس و بدون کفش انجام گرفت. اندازه گیری قد توسط متر نواری (دقت ۰/۵ سانتیمتر) متصل به دیوار انجام شد. نمایه توده بدن از تقسیم وزن (کیلوگرم) به مجذور قد (مترمربع) محاسبه شد [۳۳]. در پایان مطالعه (هفته هشتم)، اطلاعات تن سنجی افراد شرکت کننده در مطالعه تکمیل شد.

تهیه نان غنی شده

آرد مورد نیاز از دفتر بهبود تغذیه جامعه تهیه شد. پس از پخت آزمایشی میزان فولات نان با استفاده از روش استخراج آنزیمی و HPLC اندازه گیری شد [۳۴]. بر اساس نتایج حاصل از اندازه گیری فولات در نان، مقدار نان مصرفی در روز بصورتی مشخص شد که افراد شرکت کننده در مطالعه روزانه ۱۰۰µg فولات از طریق نان غنی شده دریافت کنند.

مصرف و پایش مصرف نان غنی شده

نان های غنی شده برای مصرف روزانه بسته بندی و برچسب گذاری شد. نان ها هفته ای یکبار درب منزل افراد تحویل داده شدند. به افراد آموزش داده شد که نان تحویلی را در یخچال نگهدارند. علاوه بر مراقبت و پایش در مراجعه هفتگی به درب منازل، از طریق تماس تلفنی از مصرف نان ها و بروز مشکلات احتمالی اطمینان حاصل شد. به افراد مورد مطالعه آموزش داده شد تا هر بسته نان (حاوی یک عدد نان) را روزانه مصرف کنند و در صورت باقی ماندن آن را در روز بعدی مصرف نکنند و هنگام دریافت بسته بعدی، مصرف نشده نان را تحویل دهند. نان باقیمانده توسط ترازوی دیجیتالی تفال فرانسه با دقت ۰/۱ گرم توزین شد و میزان کل مصرف تخمین زده شد.

خون گیری و اندازه گیری های بیوشیمیایی

از هر فرد ۱۵ml خون خون ورید بازویی در حالت ناشتا قبل از شروع مطالعه، پایان هفته چهارم و هفته هشتم جمع آوری شد. جهت اندازه گیری هوموسیستیین ۵ml از نمونه اخذ شده به لوله های خلا حاوی ماده ضد انعقاد (vacutest,k$_3$EDTA 3/6 mg,Arzergrande-Italy) منتقل شد. به منظور جلوگیری از فعال شدن آنزیم ها و بالارفتن هوموسیستیین پلاسما، این لوله ها در مجاورت کیسه یخ قرار گرفتند و به سرعت به آزمایشگاه مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه تهران منتقل شدند. پس از ۱۰ دقیقه سانتریفوژ پلاسمای جدا شده به میکروتیوب‌ها منتقل شد و در ۷۰- درجه سانتی گراد ذخیره گردید. برای اندازه گیری هوموسیستیین پلاسما از روش HPLC استفاده شد. اندازه گیری آهن و ترانسفرین سرم به ترتیب توسط روش های Ferene و Immunoturbidimetric با کیت شرکت پارس آزمون انجام شد.اندازه گیری فولات و ویتامین B_{12} سرم به روش Radioassay و با کیت SimulTRAC ساخت کارخانه ICN انجام شد (ICN Pharmaceuticals,2007).

گردآوری داده های مصرف غذایی

به منظور تعیین مقادیر مصرفی گروه‌های غذایی و مواد مغذی موجود در غذای روزانه افراد مورد بررسی، ۲ پرسشنامه شامل ثبت مواد غذایی ۳ روز متوالی توسط خود فرد(در صورت بی سواد بودن توسط یکی از اعضای خانواده) و پرسشنامه بسامد خوراک در ۸ هفته گذشته توسط کارشناس تغذیه آموزش دیده در ابتدا و انتهای مطالعه تکمیل شد. اقلام غذایی ثبت مواد غذایی و پرسشنامه بسامد خوراک افراد مورد بررسی به کمک جدول اوزان مواد غذایی بر حسب مقیاس های خانگی [۳۵] به گرم تبدیل شدند. برای محاسبه انرژی و مواد مغذی دریافتی از نرم افزار تغذیه ای Nutritionist III(version 3.5.2, N-squared Computing, Salem, Ore) استفاده شد.

آنالیز آماری

برای تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار رایانه ای SPSS ویرایش ۱۵ (SPSS Inc Chicago) استفاده شد. نرمال بودن توزیع تمام متغیرها با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرونوف بررسی شد. تمام مقادیر بر اساس میانگین ± انحراف معیار ارائه شد.. برای مقایسه اختلاف مقادیر شروع

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017

و پایان مطالعه از آزمون Paired t-test استفاده شد. از سطح ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری استفاده شد.

ملاحظات اخلاقی پژوهش

اندازه گیری آهن و ترانسفرین سرم برای رعایت جنبه اخلاقی مداخله و خارج کردن افرادی از مطالعه که افزایش سطح آهن سرم (۱۷۵μg/dl<) و ترانسفرین سرم (mg/dl ۳۶۰<) در اثر مصرف نان غنی شده پیدا کردند، انجام شد.

یافته‌ها

میانگین دریافت انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، کل چربی، B_2 ، B_6 ، B_{12} ، فولات، سلنیم، مس، ویتامین E ، توکوفرول، ویتامین A و بتاکاروتن در طول مطالعه تغییر معنی داری نکرد(جدول ۱). در طول مطالعه دریافت ویتامین C رژیم غذایی بطور معنادار کاهش یافت (۰/۰۰۱ >P). از لحاظ بار مصرف گروه غلات، لبنیات، میوه، سبزی و گوشت در طول مطالعه تفاوت معناداری وجود نداشت.

میانگین سن افراد ۵ ±۶۱ سال بود. ویژگی های افراد شرکت کننده در مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده است. در شروع و پایان مطالعه میانگین BMI افراد مورد بررسی ۲۹> بود. پس از دادن نان غنی شده با فولات میانگین هوموسیستیین پلاسما در پایان مطالعه بطور معناداری کاهش یافت (۰/۰۰۱ >P) (جدول ۲).

میانگین میزان فولات سرم پس از مصرف نان غنی شده با فولات افزایش یافت (P=۰/۰۶)، حال آنکه میانگین B_{12} سرم کاهش معناداری نشان نداد (جدول ۲).

جدول ۱- دریافت انرژی و مواد مغذی رژیم غذایی روزانه افراد هیپرهوموسیستیینمیک قبل و بعد از مصرف نان غنی شده با فولات

دوره مطالعه / شاخص	شروع	پایان
انرژی* (kcal)	۱۸۳۷/۱ ±۳۹۱/۰	۱۷۹۳/۲ ±۴۶۸/۰
کربوهیدرات* (g)	۲۷۶/۸ ± ۷۵/۸	۲۴۵/۸± ۷۳/۷۹
پروتئین* (g)	۶۷/۹ ± ۱۵/۵	۶۷/۴ ± ۱۸/۵
چربی* (g)	۵۷/۰ ± ۲۲/۸	۶۲/۱ ± ۲۲/۷
B_2 * (mg)	۱/۷ ± ۰/۵	۱/۷ ± ۰/۴
B_6 * (mg)	۱/۲ ± ۰/۴	۱/۲ ± ۰/۳
فولات* (μg)	۳۲۳/۵ ± ۱۴۲/۷	۲۵۳/۳ ± ۱۱۲/۷
B_{12} * (μg)	۲/۲ ± ۱/۰	۲/۵ ± ۱/۱
سلنیم * (mg)	۰/۰۸ ± ۰/۰۴	۰/۰۷ ± ۰/۰۳
مس* (mg)	۱/۲ ± ۰/۳	۱/۰ ± ۰/۳
ویتامین E * (mg)	۲/۲ ± ۱/۶	۱/۴ ± ۰/۶
توکوفرول * (mg)	۲/۷ ± ۱/۷	۲/۹ ± ۱/۹
ویتامین A * (μg RE)	۵۵۶/۶ ± ۳۳۲/۶	۴۵۰/۲ ± ۱۴۱/۹
بتاکاروتن * (μg)	۲۴۲/۰ ± ۲۶۴/۵	۱۲۸/۰ ±۹۵/۸
ویتامین C ** (mg)	۹۰/۲ ± ۸۲/۷	۷۰/۰ ± ۵۷/۳

داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند.نوع مطالعه: کارآزمایی بالینی، تست آماری:paired t-test، n = ۱۷

**مقادیر P معنی دار بود (P <۰/۰۵) *مقادیر P معنی دار نبود (P > ۰/۰۵)

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017

جدول ۲- اندازه های تن سنجی و فراسنج های بیوشیمیایی در افراد هیپرهوموسیستیینمیک قبل و بعد از مصرف نان غنی شده با فولات

دوره مطالعه / شاخص	شروع مطالعه n=۱۷	پایان مطالعه n=۱۷
وزن (کیلوگرم)*	۷۶/۰۵ ±۱۵/۳۷	۷۶/۰۵ ±۱۵/۳۷
نمایه توده بدن (kg/m^2)*	۲۹/۲۶ ± ۵/۱۵	۲۹/۲۶ ± ۵/۱۵
هوموسیستیین پلاسما (µmol/L)**	۱۵/۳۲±۶/۱۳	۱۰/۴۸±۳/۱۱
فولات سرم* (ng/ml)	۷/۶۲±۳/۳۴	۹/۹۴±۳/۳۴
B12سرم* (pg/ml)	۲۳۵/۸۸±۱۴۰/۶۸	۲۳۹/۰۵±۹۶/۳۸

داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده اند.نوع مطالعه: کارآزمایی بالینی، تست آماری:paired t-test، n = ۱۷
**مقادیر P معنی دار بود (P <۰/۰۵) *مقادیر P معنی دار نبود (P > ۰/۰۵)

بحث

در مطالعه حاضر میزان هوموسیستیین پلاسما پس از ۸ هفته مصرف روزانه نان غنی شده با فولات به میزان ۱۰۰µg در افراد هیپرهوموسیستیینمیک بطور معنی داری کاهش یافت (P< ۰/۰۰۱). این داده ها با یافته های حاصل از مطالعات [۱۹، ۲۱، ۲۲] مطابقت دارد. مطالعات متعدد نشان داده اند که سن، نمایه توده بدنی بیش از m^2 / ۳۰/۷ kg [۳۶] ویتامین های گروه B [۳۷]، ریزمغذی های آنتی اکسیدان [۴۱-۳۸] از عوامل موثر بر سطح هوموسیستیین پلاسما هستند. در مطالعه حاضر به دلیل محدوده کم سنی افراد مورد بررسی، سن از عوامل موثر بر غلظت هوموسیستیین پلاسما نیست، به‌علاوه نمایه توده بدنی افراد مورد بررسی در پایان مطالعه تفاوت آماری معناداری نشان نداد. دریافت بالاتر فولات از رژیم غذایی، بدون توجه به سایر عوامل رژیم غذایی و شیوه زندگی، با سطح پایین‌تر هوموسیستیین سرم مرتبط است [۴۴-۴۲]. در مطالعه حاضر، میزان دریافت فولات از رژیم غذایی در شروع و پایان مطالعه تفاوت آماری معنی داری پیدا نکرد.

نقش ویتامین های ریبوفلاوین و B_6 دریافتی بر سطح غلظت هوموسیستیین نشان داده شده است، به‌عبارت دیگر ارتباط معکوس بین دریافت این ویتامین ها از رژیم غذایی و سطح هوموسیستیین وجود دارد [۴۵، ۴۶]. در مطالعه حاضر با تعیین میزان دریافت B_2 و B_6 در هر گروه و بین هر گروه در شروع و پایان مطالعه تفاوت آماری معنی داری وجود نداشت. از طرفی در سالمندان و افراد میانسال ارتباط بین دریافت ویتامین B_{12} رژیم غذایی با غلظت کمتر هوموسیستیین گزارش شده است [۴۸-۴۶]. یکی از علل این ارتباط می تواند به دلیل دریافت این ویتامین بیش از مقادیر توصیه شده (۲/۴ میکروگرم در روز) باشد. در مطالعه حاضر دریافت B_{12} از رژیم غذایی نزدیک به مقادیر توصیه شده است. در این مطالعه دریافت ریزمغذی های آنتی اکسیدان از رژیم غذایی (ویتامین های A وE، سلنیم، مس، توکوفرول و بتاکاروتن) در شروع و پایان مطالعه تفاوت آماری معنی داری نداشت. دریافت ویتامین C رژیم غذایی بطور معنادار کاهش یافت (P= ۰/۰۰۱). با این حال ویتامین C دریافتی از رژیم غذایی در مطالعه حاضر تاثیر قابل ملاحظه ای بر تغییرات غلظت هوموسیستیین نداشت. در بررسی Gangi و همکاران[۴۹]، مصرف شیر، ماست، سبزیجات خانواده کلم و فلفل دلمه ای ارتباط معکوسی با هوموسیستیین سرم نشان داد. در بررسی عجمی و همکاران در سال ۱۳۸۴ [۵۰] بین گروه های غذایی مصرفی با هوموسیستیین سرم، ارتباط معنی‌داری دیده نشد. در مطالعه حاضر بار مصرف گروه غلات، لبنیات، میوه و سبزی در زمان شروع و پایان مطالعه، تفاوت معناداری وجود نداشت. از این رو تغییرات هوموسیستیین سرم در افراد مطالعه با گروه‌های غذایی ارتباط نداشت.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017

در مطالعه حاضر میزان هوموسیستیین پلاسما پس از ۸ هفته مصرف روزانه نان غنی شده با فولات به میزان ۱۰۰ µg در افراد هیپرهوموسیستیینمیک بطور معنی داری کاهش یافت (P< ۰/۰۰۱). این داده ها با یافته های حاصل از مطالعات [۲۲ و ۲۰ و۱۹] مطابقت دارد. در مطالعات Malinow [۲۱] و Rydlewicz [۲۳] روند کاهش هوموسیستیین پلاسما با دوز مشابه معنادار نبود. در مطالعه Malinow افراد مورد مطالعه به بیماری ایسکمی قلبی مبتلا بودند، در حالی که افراد شرکت کننده در مطالعه حاضر و مطالعات [۲۲ و۲۱ و ۱۹] سالم بودند. در مطالعه Wald [۵۱] موثرترین دوز برای کاهش هوموسیستیین پلاسما در افرادی با بیماری ایسکمی قلبی ۸۰۰µg فولات در روز است. در مطالعه Rydlewicz [۲۳] هدف کاهش هوموسیستیین ۹۵٪ افراد هیپرهوموسیستیینمیک تحت مطالعه به کمتر از µmol/L ۱۰بود که این کاهش با دوز ۶۰۰µg اسید فولیک در روز در مدت ۶ هفته اتفاق افتاد. در حالیکه هدف مطالعه حاضر بررسی اثر ۱۰۰µg اسید فولیک بر وضعیت افراد هیپرهوموسیستیینمیک ۷۰-۶۰ سال است.

میزان کاهش هوموسیستیین پلاسما در مطالعه حاضر در مقایسه با بیش از سایر مطالعات مشابه بیشتر است و این کاهش حدود ۳۰٪ می باشد.در مطالعات Oort [۲۲] Ward [۲۰] و Venn[۱۹] کاهش هوموسیستیین حدود ۱۲- ۶ ٪ گزارش شده است که می تواند به علت هوموسیستیین بالاتر افراد شرکت کننده در مطالعه حاضر نسبت به سایر مطالعات باشد. در مطالعه حاضر میزان هوموسیستیین افراد در شروع مطالعه µmol/L ۵/۲۸ ±۱۵/۲۶ ، در مطالعه µmol/L (۱۱/۲-۱۳/۷) Venn ۱۲/۴ ، در مطالعه µmol/L Oort ۱۱/۷± ۳/۲ و در مطالعه µ mol/L ۷/۰۷-۱۰/۹ Ward گزارش شده است. هر چه میزان هوموسیستیین در شروع مطالعه بیشتر باشد، حتی با افزایش کمی در دریافت فولات،تاثیر فولات دریافتی بیشتر می‌شود [۵۲] .

در مطالعه حاضر در گروه مورد غلظت فولات سرم پس از ۸ هفته مصرف نان غنی شده با فولات (۱۰۰µg) افزایش نشان داد که این افزایش(۲۶٪) معنی‌دار نبود (P=۰/۰۶). این یافته ها با نتایج حاصل از مطالعات مشابه همخوانی دارد، اگرچه میزان این افزایش در مقایسه با مطالعات دیگر متفاوت است [۲۲-۱۹]، مطالعات مشابه افزایش فولات سرم با نان غنی شده را در حجم نمونه بیشتر از نظر آماری معنادار گزارش کرده اند. درصد افزایش فولات سرم در مطالعات Venn، Ward، Malinow و Oort بین ۱۸ تا ۵۶٪ گزارش شده است. در مطالعه حاضر و مطالعه Malinow از کیت RIA استفاده شد که این روش مقادیر کمتری نسبت به روش میکروبی گزارش می کند ، حال آن که روش Chemiluminescence (مطالعه Venn و Oort) نسبت به روش میکروبی (مطالعه Ward) مقادیر بالاتری را ثبت می کند [۵۳]. همچنین مقادیر بالای فولات سرم در ابتدای مطالعه می‌تواند در چگونگی نتایج بدست آمده موثر باشد. در روش میکروبی هنگامی که فولات سرم کمتر از ۱۵nmol/L باشد، ارتباط معکوسی بین فولات سرم و هوموسیستیین پلاسما وجود دارد و هنگامی که مقادیر فولات سرم بیش از این مقادیر باشد این ارتباط کمتر می‌شود [۵۴]. در این مطالعه غلظت ویتامین B_{12} سرم پس از ۸ هفته مصرف نان غنی شده با فولات (۱۰۰µg) تغییر آماری معنادار نداشت که این داده ها با یافته های مطالعه Weirو Venn مطابقت دارد [۱۹، ۵۵].

در مجموع این مطالعه نشان می دهد که مصرف روزانه نان غنی شده با فولات به میزان ۱۰۰µg در افراد هیپرهوموسیستیینمیک ۷۰-۶۰ ساله به مدت ۸ هفته، موجب در کاهش هوموسیستیین پلاسما و فولات سرم موثر است ولی در افزایش ویتامین B_{12} سرم اثری ندارد .

سپاسگزاری

از شرکت کنندگان در مطالعه حاضر که با جدیت و همکاری صمیمانه شان انجام این مطالعه امکان پذیر گردید، قدردانی می‌گردد. انجام بررسی حاضر بدون یاری عزیزان نامبرده میسر نبود:

آقای حامد پورآرام، آقای مهندس محمد پرویز، آقای مهندس بیژن فروزان، خانم مهسا صادقی جهت راهنمایی و امکان اجرا و انجام آزمایش‌های لازم در این مطالعه، خانم فرزانه نگهبان، آقایان مسعود امینی، مسعود بذرافشان، نادر

واحدی، سلمان محمدی جهت همکاری در اجرای مداخله در گروه‌های مورد مطالعه، آقایان دکتر ابراهیم جوادی، مهندس محمد مطلبی، خانم ها غزال خوشه چین، مهرناز پناهی، فرزانه کریمی، صمیم شهبازی، آقایان مظاهر رحمانی و سعید حمزه لو جهت خونگیری و همکاری در اندازه گیری فاکتورهای بیوشیمیایی.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017

مآخذ

1. Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo M. A. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet* 1999; 354: 915-16.
2. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999; 340: 1449-54.
3. Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, Cole DE. Declining rate of folate insufficiency among adults following increased folic acid food fortification in Canada. *Can J Public Health* 2002; 93(4): 249-53.
4. Williams LJ, Mai CT, Edmonds LD,Shaw GM. Prevalence of spina bifida and ancephalopathy during the transition to mandatory folic acid fortification in the United States. *Teratology* 2002; 66 :33-9.
5. Honein MA, Paulossi LJ, Mathews TJ. Impact of folic acid fortification of food supply on the occurrence of neural tube defects. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2981-6.
6. Martin JA, Smith BL, Mathews TJ. Birth and deaths:preliminary data for 1998. *National Vital Statistics Reports* 1999;47(25): table E.
7. Sauberlich HE. Relationship of vitamin B6, vitamin B12, and folate to neurological and neuropsychiatric disorders. In: Bendich A, Butterworth CE Jr (editors). Micronutrients in health and disease prevention. New York, Marcel Dekker Inc; 1991. p 187–218.
8. Riggs KM, Spiro A III, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B12, vitamin B6, folate and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306–14.
9. Seshadri S, Beiser A, Selhub J. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476–83.
10. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstall PJ. Homocysteine, silent brain infarcts and white matter lesions: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol* 2002; 51: 285–89.
11. Duthis SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 908–13.
12. Kado DM, Bucur A, Selhub J, Rowe JW, Seeman T. Homocysteine levels and decline in physical function: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2002; 113: 537–42.
13. Van Meurs JBJ, Dhonukshe-Rutten RAM, Pluijm SMF. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350: 2033–41.
14. McLean RR, Jacques PF, Selhub J. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042–49.
15. Selhub J. The Many Facets of Hyperhomocysteinemia: Studies from the Framingham Cohorts. *J Nutr* 2006; 136: 1726S-30S.
16. Cook JD, Alvarafo J, Gutnisky A, Tamra M, Labardini J. Nutritional Deficiency and Anemia in Latin America: A Collaborative Study. *Blood* 1971; 38(5): 591-603.
17. Loria CM, Ingram D, Feldman J, Wright JD, Madans JH. Serum Folate and Cardiovascular Disease Mortality Among US Men and Women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3258-62.
۱۸. دفتر بهبود تغذیه جامعه. (۱۳۸۵). برنامه غنی سازی آرد با آهن و اسید فولیک در ایران.
19. Venn BJ, Mann JI, Williams SM. Assessment of three levels of folic acid on serum folate and plasma homocysteine:A randomized placebo-controlled double-blind dietary intervention trial. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 748-54.
20. Ward M, McNulty H, McPartlin J, Strain JJ, Weir DG, Scott JM. Plasma homocysteine, a risk factor for cardiovascular disease, is lowered by physiological doses of folic acid.*Q J Med* 1997; 90: 519-24.
21. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kriger WD, Phillipson BE, et al. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. *N Eng J Med* 1998; 338: 1009-15.
22. Oort Floor VA, Melse-Boonstra A, Brouwer I. Folic acid and reduction of plasma homocysteine concentrations in older adults:a dose-response study. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1318-23.
23. Rydlewicz A, Simpson JA, Taylor JA. The effect of folic acid supplementation on plasma homocysteine in an elderly population. *Q J Med* 2002; 95(1): 27-35.
24. Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1042-50.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017

25. Kang SS, Wong PWK, Malinow R. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Ann Rev Nutr* 1992; 12: 279-98.
26. Fakhrzadeh H, Ghotbi S, Pourebrahim R, Nouri M. (2006). Total plasma homocysteine,folate and vitamin B12 status in healthy Iranian adults:the Tehran homocysteine survey(2003-2004)/a cross-sectional based study. *Bio Med Central Public Health* 2006; 6: 1-8.
27. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049–57.
28. Malinow MR, Ducimetiere P, Luc G, Evans AE, Arveiler D, Cambien, F. Plasma homocyst(e)ine levels and graded risk for myocardial infarction: Findings in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 126: 27–34.
29. Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattstom LE, Ueland PM. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997; 277: 1775–81.
30. Arnesen E, Refsum H, Bonaa KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704–9.
31. Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998; 97: 421–24.
32. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–36.
33. Hammond. K. (2000). Dietary and clinical assessment. In: Mahan LK, Escott-stump S.(editors). Krause's food,nutrition and diet thearpy, 10th ed, WB Saunders Co, Philadelphia, pp. 368-371.
34. Soledad A, Hurtado M, Vieciann-nogues T. Determination of soluble vitamins in infant milk by high liquid performance chromatography. *J Chromatography* 1997; 778: 247-53.
۳۵. غفارپور، معصومه؛ هوشیارراد، آ؛ کیانفر، هایده. راهنمای مقیاس های خانگی، ضرائب تبدیل و درصد خوراکی مواد غذایی. تهران: نشر علوم کشاورزی؛ ۱۳۷۸.
36. Koehler KM, Romero LJ, Stauber PM, Pareo-Tubbeh SL, Liang HC. Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic concentration in elderly men and women. *J Am Coll Nutr* 1996; 15: 364-76.
37. de bree A, Verschuren M, Kromhout D, Kluijtmans L, Blom H. Homocysteine determinants and evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002; 54: 599-618.
38. Woodside JV, Yarnell J, McMaster D, Young I, Harmon D, McCrum E, Patterson C, Gey K, Whitehead A, Evans, A. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double-blind, randomized,factorial-design, controlled trial. *J Am Clin Nutr* 1998; 67: 858-66.
39. Earnest CP, Wood KA, Church TS. Complex multivitamin supplementation improves homocysteine and resistance to LDL-C oxidation. *Am J Coll Nutr* 2003; 22(5): 400-7.
40. Kawashima A, Madarame T, Koike H, Komatsu Y, Wise JA. Four week supplementation with mixed fruit and vegetable juice concentration increased protective serum antioxidants and folate and decreased plasma homocysteine in Japanese subjects. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007; 16(3): 411-21.
41. Broekmams WM, Klopping-ketelaars IA, Schuurman CR, Verhagen H, van den Berq H, Kok FJ, Poppel G. Fruit and vegetable increase plasma carotenoids and vitamins and decrease homocysteine in humans. *J Nutr* 2000; 130(6): 1578-83.
42. Rasmussen LB, Ovesen L, Bulow I, Knudsen N, Laurberg P, Perrild H. (2000). Folate intake, lifestyle factors and homocysteine concentrations in younger and older women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72**:** 1156–63.
43. de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, Kromhout D. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20–65 y. *Am J Clin Nutr* 2001; 73**:** 1027–33.
44. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 613–21.
45. Hustad S, Ueland PM, Vollset SE, Zhang Y, Bjorke-Monsen AL, Schneede J. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahy-drofolate reductase C677T polymorphism. homocysteine. *Clin Chem* 2000; 46(8):1065-71.
46. Shimakawa T, Nieto FJ, Malinow MR, Chambless LE, Schreiner PJ, Szklo M. Vitamin intake: a possible determinant of plasma homocyst(e)ine among middle aged adults. *Ann Epidemiol* 1997; 7: 285–93.
47. Ubbink JB, Fehily AM, Pickering J, Elwood PC, Vermaak WJH. Homocysteine and ischaemic heart disease in the Caerphilly cohort. *Atherosclerosis* 1998;140: 349–56.
48. Saw SM, Yuan JM, Ong CN, Arakawa K, Lee HP, Coetzee GA, Yu MC. Genetic, dietary and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore. *Am J Clin Nutr* 2001; 73**:** 232–39.

49. Ganji V, Kafaii MR. Frequent consumption of milk, yogurt, cold breakfast cereals, peppers, and cruciferous vegetables and intakes of dietary folate and riboflavin but not vitamins B-12 and B-6 are inversely associated with serum total homocysteine concentrations in the US population. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1500-7.

۵۰. عجمی، م. (۱۳۸۴). بررسی رابطه گروه های غذایی با سطح فولات و هوموسیستیین خون دختران دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. پایان نامه کارشناسی ارشد علوم تغذیه. تهران: دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، سال تحصیلی ۱۳۸۵-۱۳۸۴

51. Wald DS, Bishop L, Wald NJ. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001; 161: 695-700.

52. Schorah CJ, Deuitt H, Lucock M, Dowell AC. (1998). The responsiveness of plasma homocysteine to small increases in dietary folic acid: a primary care study. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52(6): 407-11.

53. Gunter EW, Bowman BA, Caudill SP, Twite DB, Adams MJ, Sampson EJ. Results of a round robin for serum and whole-blood folate. *Clin Chem* 1996; 42: 1689-94.

54. Lewis CA, Pancharuniti N, Sauberlich HE**.** Plasma folate adequacy as determined by homocysteine level. *Ann NY Acad Sci* 1992; 669: 360-2.

55. Hirsch S, Maza P, Barrera G, Gattas V, Petermann M. The Chilean Flour Folic Acid Fortification Program Reduces Serum Homocysteine Levels and Masks Vitamin B-12 Deficiency in Elderly People. *J Nutr* 2001; 132: 289-91.

53. Rothenberg SP. (1999). Increasing the dietary intake of folate: pros and cons. *Semin Hematol* 1999; 36: 65-74.

54. Sweeney M, McPartlin J, Weir D, Daly L, Scott J. Postprandial serum folic acid response to multiple doses of folic acid in fortified bread. *Br J Nutr* 2006; 95(1):145-151.

55. Weir DG, Scott JM. Brain function in the elderly: role of vitamin B12 and folate. *Br Med Bull* 1999; 55: 669–682.

Downloaded from ijdld.tums.ac.ir at 1:11 IRST on Monday September 25th 2017