

## منیزیم سرم در بیماری آلزایمر و ارتباط آن با شدت بیماری

سید علی صدرالدینی: گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط  
Email: sadrnero@yahoo.com

مهدی فرهودی: گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
جعفر مجیدی: گروه ایمنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
محمد موسوی: گروه بیماریهای مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب  
رباب مهدیزاده اسفنجانی: گروه آمار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

دریافت: ۸۸/۲/۳، پذیرش: ۸۸/۹/۲

### چکیده

**زمینه و اهداف:** بیماری آلزایمر اختلالی نورودژنراتیو است که بواسطه کاهش حافظه و عملکردهای شناختی مشخص می‌گردد. هدف از این مطالعه بررسی میزان منیزیم سرم در بیماران مبتلا به آلزایمر و ارتباط آن با شدت بیماری می‌باشد.

**مواد و روشها:** در یک مطالعه توصیفی-مقایسه‌ای، ۶۹ بیمار با تشخیص قطعی آلزایمر (گروه مورد) طی ۱۵ ماه بررسی شدند. ۷۱ فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه مورد همسان بودند نیز بعنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. شدت بیماری توسط مقیاس زوال کلی (GDS) Global deterioration scale تعیین گردید. میزان منیزیم سرم با استفاده از روش جذب اتمی در گروه بیمار و شاهد اندازه‌گیری شده و مقایسه گردید همچنین رابطه آن با شدت بیماری ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** ۶۹ بیمار (۳۸ مذکر و ۳۱ مونث) با سن متوسط  $71/12 \pm 5/81$  سال و ۷۱ فرد سالم (۳۷ مذکر و ۳۴ مونث) با سن متوسط  $5/18 \pm 69/73$  سال وارد مطالعه شدند و بین دو گروه تفاوت معنی داری نبود ( $P=0/069$  و  $P=0/072$ ). متوسط میزان منیزیم سرم در گروه مورد شاهد برترتیب  $1/7 \pm 0/2$  ppm و  $1/8 \pm 0/3$  ppm بود ( $P=0/001$ ). بطوری که میزان منیزیم سرم بطور معنی داری در بیماران مبتلا به آلزایمر کمتر از گروه شاهد بود. ارتباط معنی داری بین میزان منیزیم سرم و شدت بیماری وجود نداشت ( $P=0/075$ ).

**نتیجه‌گیری:** مطالعه فعلی نشان داد که از نظر میزان منیزیم سرم تفاوت معنی دار آماری بین بیماران مبتلا به آلزایمر و افراد سالم وجود داشت، ولی بین میزان منیزیم و شدت بیماری یا محل و شدت آتروفی مغز ارتباطی وجود نداشت.

**کلمات کلیدی:** بیماری آلزایمر، منیزیم، حافظه، زوال عقل.

### مقدمه

بیماری آلزایمر شایع‌ترین و مهمترین بیماری دژنراتیو مغز است. شیوع آن قبل از سن ۶۵ سالگی کمتر از ۱٪ است ولی بعد از ۶۵ سالگی سریعاً افزایش می‌یابد، بطوری که در سن ۶۵ سالگی به ۵-۱۰ درصد و در حدود ۸۵ سالگی و بالاتر به ۳۰-۴۰ درصد می‌رسد (۱،۲). با توجه به اینکه جامعه ایران نیز همانند جوامع کشورهای اروپایی در حال مسن شدن است، بنظر می‌رسد که این بیماری در آینده نزدیک یکی از مشکلات بهداشتی جامعه ایرانی خواهد بود. منیزیم یکی از عناصر کمیاب در خون است که نقش مهمی در عملکرد بسیاری از آنزیمهای درون سلولی دارد نقش منیزیم در عملکرد گیرنده ان متیل دی اسپاراتات (NMDA)، نشان داده شده است. گیرنده NMDA به کلسیم، سدیم، پتاسیم نفوذ پذیر است و با منیزیم مسدود می‌شود. در حالت‌های پاتولوژیک آزاد شدن گلوتامات از ناحیه قبل سیناپتیک باعث دیپلاریزه شدن ناحیه پست سیناپتیک می‌شود و در طی آن منیزیم از گیرنده NMDA جدا شده و در نتیجه کلسیم به درون سلول عصبی وارد می‌شود. افزایش سطح کلسیم باعث فعال شدن آنزیمهای وابسته به کلسیم و

بیماری آلزایمر شایع‌ترین و مهمترین بیماری دژنراتیو مغز است. شیوع آن قبل از سن ۶۵ سالگی کمتر از ۱٪ است ولی بعد از ۶۵ سالگی سریعاً افزایش می‌یابد، بطوری که در سن ۶۵ سالگی به ۵-۱۰ درصد و در حدود ۸۵ سالگی و بالاتر به ۳۰-۴۰ درصد می‌رسد (۱،۲). با توجه به اینکه جامعه ایران نیز همانند جوامع کشورهای اروپایی در حال مسن شدن است، بنظر می‌رسد که این بیماری در آینده نزدیک یکی از مشکلات بهداشتی جامعه ایرانی خواهد بود. منیزیم یکی از عناصر کمیاب در خون است که نقش

لازم به ذکر است از آنجایی که تعداد بیماران مبتلا به شدت‌های بالای آلزایمر کم بود، افرادی که در گروه‌های ۵ و ۶ و ۷ قرار داشتند در یک گروه بررسی شدند.

انتخاب افراد گروه شاهد به این صورت بود که افراد فاقد بیماری آلزایمر انتخاب شده‌اند. این افراد معیارهای NCDS\ADRD را نداشتند و از بین افراد مراجعه کننده به محل های مطالعه انتخاب گردیدند. نمونه گیری در آزمایشگاه کلینیک تخصصی و فوق تخصصی شیخ الرئیس صورت گرفت و ربطی به ناشتا بودن بیمار نداشت. نمونه خونی مورد استفاده ۵ سی سی و بصورت لخته بود. محدودیت زمانی جهت انتقال قبل از جدا کردن سرم ۲۴ ساعت و در صورت جدا کردن سرم و نگهداری آن در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد تا یک سال بوده است. جهت اندازه گیری سطح سرمی منیزیم در افراد مورد و شاهد از روش atomic absorption (با شعله) استفاده شده است.

**ملاحظات اخلاقی:** هیچ گونه هزینه مالی اضافه بر نیاز بر بیمار و یا همراهانش تحمیل نشده است. نمونه گیری خونی با اخذ رضایت نامه کتبی از بیمار و یا همراهان و یا گروه کنترل انجام گرفته است و ملاحظات اخلاقی از نظر محرمانه بودن اطلاعات رعایت گردیده است.

**آنالیز آماری:** داده های 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 یا استفاده از Chi - Square Test و یا Fisher's Exact test بر حسب شرایط صورت گرفته است. در مورد متغیرهای کمی مقایسه با استفاده از Student T-test و یا One-way ANOVA test صورت گرفته است. جهت بررسی وجود همبستگی (correlation) بین داده های کمی، از ضریب همبستگی پیرسون (r) استفاده شده است. نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف مورد آزمون قرار گرفته است. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن  $P \leq 0/05$  از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

## نتایج

۶۹ بیمار آلزایمری (۳۸ مورد مذکر، ۳۱ مورد مونث) با میانگین سنی  $71/12 \pm 5/81$  سال با ۷۱ فرد سالم (۳۷ مورد مذکر، ۳۴ مورد مونث) با میانگین سنی  $69/73 \pm 5/18$  سال با هم مقایسه شدند. تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر سن و جنس و میزان تحصیلات وجود نداشت ( $p=0/13$ ،  $p=0/72$  و  $p=0/16$ ). علایم بالینی بیماران آلزایمر در جدول (۱) آورده شده است. متوسط میزان منیزیم سرم در گروه مورد  $0/21 \pm 1/71$  (۱/۷۷-۱/۸۶) و در گروه شاهد  $0/30 \pm 1/86$  (۱/۷۳-۱/۹۳)

افزایش رادیکالهای آزاد می شود و در نتیجه آن مرگ نورونی اتفاق می افتد. پیدایش داروی memantine برای درمان آلزایمر که همانند منیزیم بر روی این گیرنده تاثیر می کند و با تجویز هم زمان با منیزیم اثرات آن تشدید می شود، باعث توجه ویژه به منیزیم و نقش آن در بیماری آلزایمر شده است.

هدف از این مطالعه نیز بررسی سطح منیزیم سرم در بیماران مبتلا به آلزایمر می باشد. از آنجایی که میزان سرمی منیزیم در بیماران آلزایمر کمتر مورد توجه قرار گرفته است، بر آن شدیم تا در این مطالعه به مقایسه آن در افراد بیمار و سالم بپردازیم.

## مواد و روشها

در طول مطالعه (۱۵ ماه)، سطح منیزیم سرمی ۶۹ مورد بیمار مبتلا به آلزایمر را که به کلینیک تخصصی دانشگاه و مرکز آموزشی - درمانی امام رضا مراجعه کرده بودند با سطح منیزیم سرمی ۷۱ فرد سالم که به اورژانس و کلینیک‌های دانشگاه و مرکز امام رضا (ع) مراجعه کرده بودند بعد از همسان سازی افراد از نظر سن، جنس، تغذیه، وضعیت اجتماعی و اقتصادی مقایسه نمودیم. نحوه تشخیص بیماری بر اساس معیارهای NCDS\ADRD<sup>1</sup> بود. بدین ترتیب که با گرفتن شرح حال از همراه بیمار و با انجام معاینه و تست های پاراکلینیک، علل دیگر دمانس کنار گذاشته و بیماران با تشخیص آلزایمر وارد مطالعه شدند. بدین ترتیب که شرح حال تپیک برای آلزایمر بوده و در سابقه، بیماری دیگری مثل سکنه مغزی، ترومای سر و یا سایر بیماری های توجیه کننده دمانس باشد، وجود نداشت و در معاینه یافته ای به نفع علل دیگر مانند پارکینسون و هانتینگتون مشاهده نگردد. از تست های پاراکلینیک مانند نوار مغزی، imaging (CT یا MRI) برای رد ضایعات فضاگیر و سکنه مغزی، تست های تیروئیدی برای رد هیپوتیروئیدی، اندازه گیری پتاسیم و VDRL استفاده شد. در صورت لزوم از آزمایش HIV و کمک از روانپزشک نیز استفاده شده است. افراد با مشکلات گوارشی و کلیوی و مدفوع خونی (ملنا) و افراد دریافت کننده منیزیم و مکملهای ویتامینی و درونی از مطالعه حذف شدند. براساس Global deterioration scale (GDS) شدت بیماری تعیین گردید که عیارت بودند از:

درجه ۱: بدون علایم

درجه ۲: فراموشکار ولی سطح متال نرمال

درجه ۳: مشکل عملکرد در منزل یا محل کار یا وجود مشکل حافظه در معاینه

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 مردم و نیاز به کمک جهت لباس پوشیدن، غذا خوردن و نظافت

درجه ۷: عدم تکلم، بی اختیاری ادرار، ریژیدیتی

1. National Institute of Neurological and Communication Disorder and Stroke\ Alzheimer's Disease and Related Disorder Association criteria for probable Alzheimer's disease

همبستگی مثبت و معنی داری بین تعداد محل های درگیری در مغز و شدت بیماری وجود داشت؛ عبارت دیگر با افزایش تعداد محل های درگیری در مغز شدت بیماری نیز افزایش یافته است ( $p < 0/001$  و  $n = 71$  و  $r = 0/821$ ). تمامی افراد مطالعه شده بدون شواهد به نفع سایر علل توجیه کننده دمانس بودند. ارتباط معنی داری بین محلهای آتروفی و میزان سرمی منیزیم بدست نیامد ( $p = 0/656$ ). محل های آتروفی مغزی در بیماران آلزایمر در نمودار (۲) آورده شده است.

بر این اساس تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود داشت ( $p = 0/001$ ). همبستگی معنی دار آماری معکوس بین میزان منیزیم سرم و سن بیماران دچار آلزایمر مشاهده نگردید ( $r = -1/146$  و  $p = 0/086$ ). همبستگی معنی دار آماری بین میزان منیزیم سرم و شدت بیماری آلزایمر مشاهده نگردید ( $p = 0/756$  و  $n = 69$  و  $r = 0/038$ ) در جدول شماره ۲ متوسط میزان منیزیم سرم در شدت های مختلف بیماری آلزایمر نشان داده شده است. همبستگی معنی دار آماری بین مقادیر منیزیم سرم و تعداد محل آتروفی در مغز مشاهده نگردید ( $p = 0/812$  و  $n = 69$  و  $r = 0/29$ ).

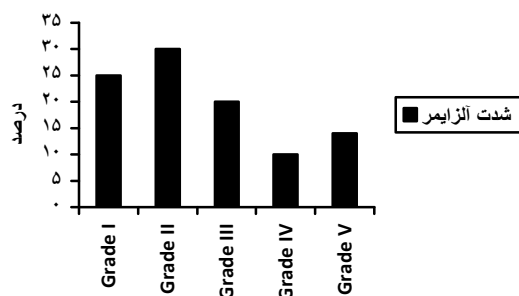
جدول شماره ۱: علایم بالینی آلزایمر

علایم بالینی آلزایمر	اختلال حافظه نزدیک	اختلال افسردگی	هذیان گویی	اختلال آگاهی به زمان	اختلال آگاهی به مکان	سایکوز توهم	اختلال راه رفتن	آگنوزیا	آزیتاسیون	موارد گم شدن بیمار	آفازی	آپراکسی	نا توانی در یادآوری نام اشیاء
تعداد بیماران	۵۷ نفر (۲/۶)	۱۳ نفر (۱/۸۸)	۸ نفر (۱۱/۶)	۲۳ نفر (۳۳/۳)	۲۱ نفر (۳۰/۴)	۳ نفر (۴/۳)	۹ نفر (۱۳)	۲ نفر (۲/۹)	۷ نفر (۱۰/۱)	۱۴ نفر (۲۰/۳)	۱ نفر (۱/۴)	۱۶ نفر (۲۳/۲)	۲۲ نفر (۴۶/۴)

شدتهای بدست آمده در بیماران آلزایمری در نمودار (۱) آورده شده است، بین شدتهای مختلف بیماری و مقادیر سرمی منیزیم ارتباطی بدست نیامد ( $p = 0/756$ ).

جدول شماره ۲: متوسط میزان منیزیم سرم در شدت های مختلف بیماری آلزایمر

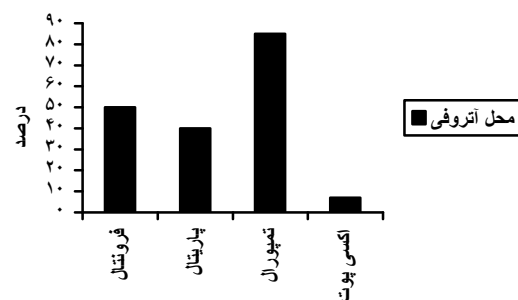
درجه	میانگین منیزیم	انحراف معیار
یک	۱/۸۳	۰/۲۳
دو	۱/۷۰	۰/۲۵
سه	۱/۷۱	۰/۱۹
چهار	۱/۸۱	۰/۱۵
پنج	۱/۶۷	۰/۱۳
کل	۱/۷۲	۰/۲۱



نمودار ۱: شدت بیماری آلزایمر در گروه مورد

## بحث

مطالعات متعددی وجود دارد که اهمیت نقش منیزیم و نقش آن در عملکرد و بقاء سلولهای نورنی را نشان داده است. David.W.Kivilea در مطالعه خود نقش منیزیم را در عملکرد صحیح آنزیمهای مختلف در سلولهای نورنی و غیر نورنی در بدن را نشان دادند. بر طبق مطالعه آنها در فرایند پیری میزان عملکرد آنزیمها در سلولهای مختلف تحت تاثیر قرار می گیرد که یکی از علل آن می تواند کاهش منیزیم در درون سلولها باشد. این اختلال عملکرد آنزیمی منجر به فعال شدن پروسه های پیری و از جمله نورودژنراتیو می شود (۴). در طی پروسه پیری میزان  $\beta$ -amyloid در درون نرونها افزایش می یابد این پروتئین خاصیت نوروکسیسیته داشته باعث مرگ سلولهای نورنی می شود. Yoickiro Kuada در مطالعه خود نقش پروتئین  $\beta$  آمیلوئید را در مرگ نورونی نشان داده و خاطر نشان می کند که آلومینیوم و آهن و روی باعث افزایش تجمع این پروتئین می شود ولی کلسیم و منیزیم در این فرایند تجمع  $\beta$  آمیلوئید بی تاثیر است (۳). Durlach J. نیز در مطالعه خود به این مطلب اشاره می کند که کاهش منیزیم با مکانیسمی که مربوط به سطح سرمی آن نیست باعث افزایش



نمودار ۲: محل آتروفی در بیماران آلزایمر

سیر بیماری باشد. شاید میزان منیزیم درون سلولی نقش جداگانه‌ای داشته باشد چرا که نشان داده شده است که منیزیم بر روی گیرنده (NMDA) موثر است به همین دلیل است که داروهایی که بروی این گیرنده فعال هستند مثل (memantin) در درمان آلزایمر مفید هستند و همچنین نشان داده شده است که منیزیم با این دارو در درمان آلزایمر اثر تشدید کننده دارد.

مطالعات متعدد نیز وجود دارند که در آنها وجود چنین ارتباطی رد شده اند. در این مورد شاید بتوان علت را در تفاوت نژادی در بین گروههای مورد مطالعه جستجو کرد. با توجه به نتایج این مطالعه، بنظر می‌رسد تجویز منیزیم در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر به تنهایی یا همراه با درمانهای دیگر در جامعه ما مفیدتر باشد.

سطح تحصیلات افراد، جنسیت و سن آنها با سطح منیزیم ارتباطی نداشت که این می‌تواند بیانگر این مساله باشد که کمتر بودن میزان سرمی منیزیم ناشی از افزایش سن نبوده و احتمالاً سطح اقتصادی افراد هم در این زمینه دخیل نیست هرچند با نتایج بدست آمده از این مطالعه موید یا رد کننده این نظریه نمی‌باشد و این موضوع نیاز به بررسی بیشتری دارد.

### پیشنهادات

در این مطالعه نشان داده شد که متوسط میزان سرمی منیزیم در بیماران مبتلا به آلزایمر نسبت به افراد طبیعی بصورت معنی داری کمتر است. انجام مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر در این زمینه توصیه می‌گردد.

همچنین پیشنهاد می‌گردد سایر عناصری که احتمالاً در فرایند و پاتورژن بیماری آلزایمر دخیل می‌باشند، نیز مورد بررسی همزمان قرار گیرند.

همچنین پیشنهاد می‌شود که در صورت امکان این عناصر در بافت مغز نیز اندازه‌گیری شود و انجام مطالعات مداخله ای کنترل شده بیشتر جهت تعیین تاثیر تجویز منیزیم ضروری به نظر می‌رسد.

مرگ سلولهای نرونی می‌شود (۸). Durlach J. به نقش کاهش منیزیم در ایجاد اختلال عملکرد سلولهای نرونی ناحیه هایپوکامپ و در نتیجه بروز آلزایمر را نشان داده است (۷) که در یک مقاله مروری که در سال ۲۰۰۶ چاپ شده است بر تاثیر بیشتر کمبود منیزیم بر سلولهای هایپوکامپ و ایجاد آلزایمر تاکید کرده است (۹). ولی Andrasi E نشان داد که در افراد با آلزایمر سطح آلومینیوم افزایش ولی سطح منیزیم و فسفر کاهش می‌یابد (۱۳). Basum H نیز در مطالعه خود نشان داد که سطح سرمی آلومینیوم، کادمیوم و جیوه در افراد آلزایمری بیش‌تر از افراد مسن سالم ولی سطح آهن و منیزیم کمتر است و نیز بین شدت کاهش منیزیم و آهن با شدت اختلالات رفتاری ارتباط وجود دارد. کاهش میکرونوتریتها در غذا می‌تواند باعث تشدید پروسه نورودژنراتیو شود (۱۱). نقش منیزیم در تنظیم گیرنده NMDA (N-methyl D-aspartate) و در نتیجه جلوگیری از اختلال عملکرد مغز باعث شده است از منیزیم در ترکیب با داروی Memantine که این دارو نیز نقش مهاری روی گیرنده NMDA دارد در درمان آلزایمر بکار رود (۱۵، ۱۴، ۱۲، ۵۶).

مطالعه ما نیز تفاوت معنی داری را بین سطح سرمی منیزیم در گروه افراد مبتلا به آلزایمر و افراد سالم نشان داد؛ هرچند بین شدت بیماری و سطح سرمی منیزیم ارتباطی وجود نداشت و نیز بین سطح سرمی منیزیم و محل و یا شدت آتروفی مغز نیز ارتباطی بدست می‌آمد که این امر می‌تواند بیانگر نقش درون سلولی منیزیم در فرایند آلزایمر باشد.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه، چنین بنظر می‌رسد که میزان سرمی منیزیم در افراد مبتلا به آلزایمر نسبت به افراد سالم از این نظر در جامعه ما کمتر است. ولی میزان کاهش منیزیم با شدت بیماری ارتباط ندارد. در جستجوهای که در مطالعات قبلی انجام شد، نیز به وجود چنین ارتباطی اشاره‌ای نشده است. این مساله می‌تواند به علت وجود سایر عوامل موثر در ایجاد و

### References:

1. Frisoni GB, Padovani A, Wahlund LO. The diagnosis of Alzheimer disease before it is Alzheimer dementia. *Arch Neurol* 2003; **60**(7): 1023-1025.
2. Hamdy RC. Alzheimer's disease: an overview. *South Med* 2001; **94**(7): 661-662.
3. Yochiro K, Masahiro K. Aggregation of amyloid  $\beta$ -protein and its neurotoxicity: Enhancement by Aluminum and other metals. *Tokoku J* 1994; **174**: 263-268.
4. Killiela DW, Maier JA. A connection between magnesium deficiency and aging: New insights from cellular studies. *Magnesium Research* 2008; **21**(2): 77-82.
5. Danysz W, Parson CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: Preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; **18**: 23-32.
6. Cacabelos R, Takada M, Winblad B. The Glutamatergic system and neurodegenerative ration in dementia preventive strategies in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; **14**: 3-47.
7. Durlach J, Bac P, Durlach V. Are age-related neurodegenerative disease linked with various type

- of magnesium depletion. *Mag Res* 1997; **10**(4): 339-353.
8. Durlach J. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mag Res* 1990; **10**(4): 217-218.
  9. Billard JM. Aging hippocampal synaptic activity and magnesium. *Mag Res* 2006; **19**(3): 199-215.
  10. Glick JL. Demantia: The role of magnesium deficiency and hypothesis concerning the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Med Hypothesis* 1990; **33**(4): 211-225.
  11. Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winbland B. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer disease. *J Neural Trans Park Dis* 1991; **3**(4): 231-258.
  12. Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000; **2**(3): 85-97.
  13. Anderasi E, Pali N, MOlanar Z, Kosel S. Barium, aluminum, magnesium and phosphorus contents of control Alzheimer disease patients. *J Alzheimer Dis* 2005; **7**(4): 273-278.
  14. Ozturk S, Cillier AE. Magnesium supplementation in the treatment of dementia patients. *Medical Hypothesis* 2006; **67**: 1223-1225.
  15. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect* 1998; **11**(9): 523-569.

## منیزیم سرم در بیماری آلزایمر و ارتباط آن با شدت بیماری

سید علی صدرالدینی: گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ نویسنده رابط  
Email: sadrnero@yahoo.com

مهدی فرهودی: گروه اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
جعفر مجیدی: گروه ایمنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز  
محمد موسوی: گروه بیماریهای مغز و اعصاب، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب  
رباب مهدیزاده اسفنجانی: گروه آمار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

دریافت: ۸۸/۲/۳، پذیرش: ۸۸/۹/۲

### چکیده

**زمینه و اهداف:** بیماری آلزایمر اختلالی نورودژنراتیو است که بواسطه کاهش حافظه و عملکردهای شناختی مشخص می‌گردد. هدف از این مطالعه بررسی میزان منیزیم سرم در بیماران مبتلا به آلزایمر و ارتباط آن با شدت بیماری می‌باشد.

**مواد و روشها:** در یک مطالعه توصیفی-مقایسه‌ای، ۶۹ بیمار با تشخیص قطعی آلزایمر (گروه مورد) طی ۱۵ ماه بررسی شدند. ۷۱ فرد سالم که از نظر سن و جنس با گروه مورد همسان بودند نیز بعنوان گروه شاهد وارد مطالعه شدند. شدت بیماری توسط مقیاس زوال کلی (GDS) Global deterioration scale تعیین گردید. میزان منیزیم سرم با استفاده از روش جذب اتمی در گروه بیمار و شاهد اندازه گیری شده و مقایسه گردید همچنین رابطه آن با شدت بیماری ارزیابی شد.

**یافته ها:** ۶۹ بیمار (۳۸ مذکر و ۳۱ مونث) با سن متوسط  $71/12 \pm 5/81$  سال و ۷۱ فرد سالم (۳۷ مذکر و ۳۴ مونث) با سن متوسط  $5/18 \pm 69/73$  سال وارد مطالعه شدند و بین دو گروه تفاوت معنی داری نبود ( $P=0/069$  و  $P=0/072$ ). متوسط میزان منیزیم سرم در گروه مورد شاهد برترتیب  $1/7 \pm 0/2$  ppm و  $1/8 \pm 0/3$  ppm بود ( $P=0/001$ ). بطوری که میزان منیزیم سرم بطور معنی داری در بیماران مبتلا به آلزایمر کمتر از گروه شاهد بود. ارتباط معنی داری بین میزان منیزیم سرم و شدت بیماری وجود نداشت ( $P=0/075$ ).

**نتیجه گیری:** مطالعه فعلی نشان داد که از نظر میزان منیزیم سرم تفاوت معنی دار آماری بین بیماران مبتلا به آلزایمر و افراد سالم وجود داشت، ولی بین میزان منیزیم و شدت بیماری یا محل و شدت آتروفی مغز ارتباطی وجود نداشت.

**کلمات کلیدی:** بیماری آلزایمر، منیزیم، حافظه، زوال عقل.

### مقدمه

بیماری آلزایمر شایع ترین و مهمترین بیماری دژنراتیو مغز است. شیوع آن قبل از سن ۶۵ سالگی کمتر از ۱٪ است ولی بعد از ۶۵ سالگی سریعاً افزایش می‌یابد، بطوری که در سن ۶۵ سالگی به ۱۰-۵ درصد و در حدود ۸۵ سالگی و بالاتر به ۳۰-۴۰ درصد می‌رسد (۱،۲). با توجه به اینکه جامعه ایران نیز همانند جوامع کشورهای اروپایی در حال مسن شدن است، بنظر می‌رسد که این بیماری در آینده نزدیک یکی از مشکلات بهداشتی جامعه ایرانی خواهد بود. منیزیم یکی از عناصر کمیاب در خون است که نقش مهمی در عملکرد بسیاری از آنزیمهای درون سلولی دارد نقش منیزیم در عملکرد گیرنده ان متیل دی اسپاراتات (NMDA)، نشان داده شده است. گیرنده NMDA به کلسیم، سدیم، پتاسیم نفوذ پذیر است و با منیزیم مسدود می‌شود. در حالت‌های پاتولوژیک آزاد شدن گلوتامات از ناحیه قبل سیناپتیک باعث دیپلاریزه شدن ناحیه پست سیناپتیک می‌شود و در طی آن منیزیم از گیرنده NMDA جدا شده و در نتیجه کلسیم به درون سلول عصبی وارد می‌شود. افزایش سطح کلسیم باعث فعال شدن آنزیمهای وابسته به کلسیم و

بیماری آلزایمر شایع ترین و مهمترین بیماری دژنراتیو مغز است. شیوع آن قبل از سن ۶۵ سالگی کمتر از ۱٪ است ولی بعد از ۶۵ سالگی سریعاً افزایش می‌یابد، بطوری که در سن ۶۵ سالگی به ۱۰-۵ درصد و در حدود ۸۵ سالگی و بالاتر به ۳۰-۴۰ درصد می‌رسد (۱،۲). با توجه به اینکه جامعه ایران نیز همانند جوامع کشورهای اروپایی در حال مسن شدن است، بنظر می‌رسد که این بیماری در آینده نزدیک یکی از مشکلات بهداشتی جامعه ایرانی خواهد بود. منیزیم یکی از عناصر کمیاب در خون است که نقش

لازم به ذکر است از آنجایی که تعداد بیماران مبتلا به شدت‌های بالای آلزایمر کم بود، افرادی که در گروه‌های ۵ و ۶ و ۷ قرار داشتند در یک گروه بررسی شدند.

انتخاب افراد گروه شاهد به این صورت بود که افراد فاقد بیماری آلزایمر انتخاب شده‌اند. این افراد معیارهای NCDS\ADRD را نداشتند و از بین افراد مراجعه کننده به محل های مطالعه انتخاب گردیدند. نمونه گیری در آزمایشگاه کلینیک تخصصی و فوق تخصصی شیخ الرئیس صورت گرفت و ربطی به ناشتا بودن بیمار نداشت. نمونه خونی مورد استفاده ۵ سی سی و بصورت لخته بود. محدودیت زمانی جهت انتقال قبل از جدا کردن سرم ۲۴ ساعت و در صورت جدا کردن سرم و نگهداری آن در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد تا یک سال بوده است. جهت اندازه گیری سطح سرمی منیزیم در افراد مورد و شاهد از روش atomic absorption (با شعله) استفاده شده است.

**ملاحظات اخلاقی:** هیچ گونه هزینه مالی اضافه بر نیاز بر بیمار و یا همراهانش تحمیل نشده است. نمونه گیری خونی با اخذ رضایت نامه کتبی از بیمار و یا همراهان و یا گروه کنترل انجام گرفته است و ملاحظات اخلاقی از نظر محرمانه بودن اطلاعات رعایت گردیده است.

**آنالیز آماری:** داده های 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 یا استفاده از Chi - Square Test و یا Fisher's Exact test بر حسب شرایط صورت گرفته است. در مورد متغیرهای کمی مقایسه با استفاده از Student T-test و یا One-way ANOVA test صورت گرفته است. جهت بررسی وجود همبستگی (correlation) بین داده های کمی، از ضریب همبستگی پیرسون (r) استفاده شده است. نرمال بودن داده ها با استفاده از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف مورد آزمون قرار گرفته است. در تمامی موارد مورد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن  $P \leq 0/05$  از نظر آماری معنی دار شناخته شدند.

## نتایج

۶۹ بیمار آلزایمری (۳۸ مورد مذکر، ۳۱ مورد مونث) با میانگین سنی  $71/12 \pm 5/81$  سال با ۷۱ فرد سالم (۳۷ مورد مذکر، ۳۴ مورد مونث) با میانگین سنی  $69/73 \pm 5/18$  سال با هم مقایسه شدند. تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر سن و جنس و میزان تحصیلات وجود نداشت ( $p=0/13$ ،  $p=0/72$  و  $p=0/16$ ). علایم بالینی بیماران آلزایمر در جدول (۱) آورده شده است. متوسط میزان منیزیم سرم در گروه مورد  $0/21 \pm 1/71$  (۱/۷۷-۱/۸۶) و در گروه شاهد  $0/30 \pm 1/86$  (۱/۷۳-۱/۹۳)

افزایش رادیکالهای آزاد می شود و در نتیجه آن مرگ نورونی اتفاق می افتد. پیدایش داروی memantine برای درمان آلزایمر که همانند منیزیم بر روی این گیرنده تاثیر می کند و با تجویز هم زمان با منیزیم اثرات آن تشدید می شود، باعث توجه ویژه به منیزیم و نقش آن در بیماری آلزایمر شده است.

هدف از این مطالعه نیز بررسی سطح منیزیم سرم در بیماران مبتلا به آلزایمر می باشد. از آنجایی که میزان سرمی منیزیم در بیماران آلزایمر کمتر مورد توجه قرار گرفته است، بر آن شدیم تا در این مطالعه به مقایسه آن در افراد بیمار و سالم بپردازیم.

## مواد و روشها

در طول مطالعه (۱۵ ماه)، سطح منیزیم سرمی ۶۹ مورد بیمار مبتلا به آلزایمر را که به کلینیک تخصصی دانشگاه و مرکز آموزشی - درمانی امام رضا مراجعه کرده بودند با سطح منیزیم سرمی ۷۱ فرد سالم که به اورژانس و کلینیک‌های دانشگاه و مرکز امام رضا (ع) مراجعه کرده بودند بعد از همسان سازی افراد از نظر سن، جنس، تغذیه، وضعیت اجتماعی و اقتصادی مقایسه نمودیم. نحوه تشخیص بیماری بر اساس معیارهای NCDS\ADRD<sup>1</sup> بود. بدین ترتیب که با گرفتن شرح حال از همراه بیمار و با انجام معاینه و تست های پاراکلینیک، علل دیگر دمانس کنار گذاشته و بیماران با تشخیص آلزایمر وارد مطالعه شدند. بدین ترتیب که شرح حال تپیک برای آلزایمر بوده و در سابقه، بیماری دیگری مثل سکنه مغزی، ترومای سر و یا سایر بیماری های توجیه کننده دمانس باشد، وجود نداشت و در معاینه یافته ای به نفع علل دیگر مانند پارکینسون و هانتینگتون مشاهده نگردید. از تست های پاراکلینیک مانند نوار مغزی، imaging (CT یا MRI) برای رد ضایعات فضاگیر و سکنه مغزی، تست های تیروئیدی برای رد هیپوتیروئیدی، اندازه گیری پتاسیم و VDRL استفاده شد. در صورت لزوم از آزمایش HIV و کمک از روانپزشک نیز استفاده شده است. افراد با مشکلات گوارشی و کلیوی و مدفوع خونی (ملنا) و افراد دریافت کننده منیزیم و مکملهای ویتامینی و درونی از مطالعه حذف شدند. براساس Global deterioration scale (GDS) (شدت بیماری تعیین گردید که عیارت بودند از:

درجه ۱: بدون علایم

درجه ۲: فراموشکار ولی سطح متال نرمال

درجه ۳: مشکل عملکرد در منزل یا محل کار یا وجود مشکل حافظه در معاینه

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 مردم و نیاز به کمک جهت لباس پوشیدن، غذا خوردن و نظافت

درجه ۷: عدم تکلم، بی اختیاری ادرار، ریژیدیتی

1. National Institute of Neurological and Communication Disorder and Stroke\ Alzheimer's Disease and Related Disorder Association criteria for probable Alzheimer's disease

همبستگی مثبت و معنی داری بین تعداد محل های درگیری در مغز و شدت بیماری وجود داشت؛ عبارت دیگر با افزایش تعداد محل های درگیری در مغز شدت بیماری نیز افزایش یافته است ( $p < 0/001$  و  $n = 71$  و  $r = -0/821$ ). تمامی افراد مطالعه شده بدون شواهد به نفع سایر علل توجیه کننده دمانس بودند. ارتباط معنی داری بین محلهای آتروفی و میزان سرمی منیزیم بدست نیامد ( $p = 0/656$ ). محل های آتروفی مغزی در بیماران آلزایمر در نمودار (۲) آورده شده است.

بر این اساس تفاوت معنی دار آماری بین دو گروه وجود داشت ( $p = 0/001$ ). همبستگی معنی دار آماری معکوس بین میزان منیزیم سرم و سن بیماران دچار آلزایمر مشاهده نگردید ( $r = -1/146$  و  $p = 0/086$ ). همبستگی معنی دار آماری بین میزان منیزیم سرم و شدت بیماری آلزایمر مشاهده نگردید ( $p = 0/756$  و  $n = 69$  و  $r = -0/328$ ) در جدول شماره ۲ متوسط میزان منیزیم سرم در شدت های مختلف بیماری آلزایمر نشان داده شده است. همبستگی معنی دار آماری بین مقادیر منیزیم سرم و تعداد محل آتروفی در مغز مشاهده نگردید ( $p = 0/812$  و  $n = 69$  و  $r = -0/229$ ).

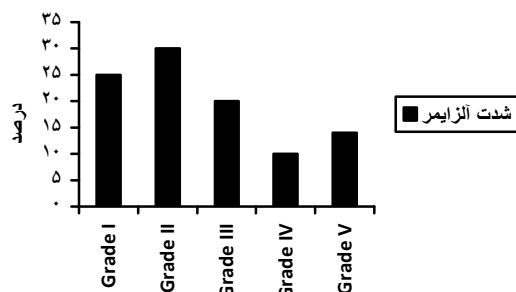
جدول شماره ۱: علایم بالینی آلزایمر

علامت بالینی آلزایمر	اختلال حافظه نزدیک	افسردگی	هذیان گویی	اختلال آگاهی به زمان	اختلال آگاهی به مکان	سایکوز توهم	اختلال راه رفتن	آگنوزیا	آزیتاسیون	موارد گم شدن بیمار	آفازی	آپراکسی	نا توانی در یادآوری نام اشیاء
تعداد بیماران	۵۷ نفر (۲/۶)	۱۳ نفر (۱/۸۸)	۸ نفر (۱۱/۶)	۲۳ نفر (۳۳/۳)	۲۱ نفر (۳۰/۴)	۳ نفر (۴/۳)	۹ نفر (۱۳)	۲ نفر (۲/۹)	۷ نفر (۱۰/۱)	۱۴ نفر (۲۰/۳)	۱ نفر (۱/۴)	۱۶ نفر (۲۳/۲)	۲۲ نفر (۴۶/۴)

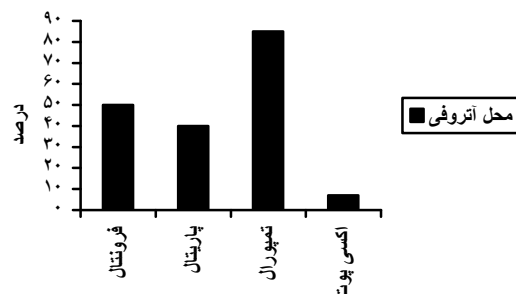
شدتهای بدست آمده در بیماران آلزایمری در نمودار (۱) آورده شده است، بین شدتهای مختلف بیماری و مقادیر سرمی منیزیم ارتباطی بدست نیامد ( $p = 0/756$ ).

جدول شماره ۲: متوسط میزان منیزیم سرم در شدت های مختلف بیماری آلزایمر

درجه	میانگین منیزیم	انحراف معیار
یک	۱/۸۳	۰/۲۳
دو	۱/۷۰	۰/۲۵
سه	۱/۷۱	۰/۱۹
چهار	۱/۸۱	۰/۱۵
پنج	۱/۶۷	۰/۱۳
کل	۱/۷۲	۰/۲۱



نمودار ۱: شدت بیماری آلزایمر در گروه مورد



نمودار ۲: محل آتروفی در بیماران آلزایمر

## بحث

مطالعات متعددی وجود دارد که اهمیت نقش منیزیم و نقش آن در عملکرد و بقاء سلولهای نورنی را نشان داده است. David.W.Kivilea در مطالعه خود نقش منیزیم را در عملکرد صحیح آنزیمهای مختلف در سلولهای نورنی و غیر نورنی در بدن را نشان دادند. بر طبق مطالعه آنها در فرایند پیری میزان عملکرد آنزیمها در سلولهای مختلف تحت تاثیر قرار می گیرد که یکی از علل آن می تواند کاهش منیزیم در درون سلولها باشد. این اختلال عملکرد آنزیمی منجر به فعال شدن پروسه های پیری و از جمله نورودژنراتیو می شود (۴). در طی پروسه پیری میزان  $\beta$ -amyloid در درون نرونها افزایش می یابد این پروتئین خاصیت نوروتوکسیسیته داشته باعث مرگ سلولهای نورنی می شود. Yoickiro Kuada در مطالعه خود نقش پروتئین  $\beta$  آمیلوئید را در مرگ نورونی نشان داده و خاطر نشان می کند که آلومینیوم و آهن و روی باعث افزایش تجمع این پروتئین می شود ولی کلسیم و منیزیم در این فرایند تجمع  $\beta$  آمیلوئید بی تاثیر است (۳). Durlach J. نیز در مطالعه خود به این مطلب اشاره می کند که کاهش منیزیم با مکانیسمی که مربوط به سطح سرمی آن نیست باعث افزایش



سیر بیماری باشد. شاید میزان منیزیم درون سلولی نقش جداگانه‌ای داشته باشد چرا که نشان داده شده است که منیزیم بر روی گیرنده (NMDA) موثر است به همین دلیل است که داروهایی که بروی این گیرنده فعال هستند مثل (memantin) در درمان آلزایمر مفید هستند و همچنین نشان داده شده است که منیزیم با این دارو در درمان آلزایمر اثر تشدید کننده دارد.

مطالعات متعدد نیز وجود دارند که در آنها وجود چنین ارتباطی رد شده اند. در این مورد شاید بتوان علت را در تفاوت نژادی در بین گروههای مورد مطالعه جستجو کرد. با توجه به نتایج این مطالعه، بنظر می‌رسد تجویز منیزیم در درمان بیماران مبتلا به آلزایمر به تنهایی یا همراه با درمانهای دیگر در جامعه ما مفیدتر باشد.

سطح تحصیلات افراد، جنسیت و سن آنها با سطح منیزیم ارتباطی نداشت که این می‌تواند بیانگر این مساله باشد که کمتر بودن میزان سرمی منیزیم ناشی از افزایش سن نبوده و احتمالاً سطح اقتصادی افراد هم در این زمینه دخیل نیست هرچند با نتایج بدست آمده از این مطالعه موید یا رد کننده این نظریه نمی‌باشد و این موضوع نیاز به بررسی بیشتری دارد.

### پیشنهادات

در این مطالعه نشان داده شد که متوسط میزان سرمی منیزیم در بیماران مبتلا به آلزایمر نسبت به افراد طبیعی بصورت معنی داری کمتر است. انجام مطالعات بعدی با حجم نمونه بیشتر در این زمینه توصیه می‌گردد.

همچنین پیشنهاد می‌گردد سایر عناصری که احتمالاً در فرایند و پاتورژن بیماری آلزایمر دخیل می‌باشند، نیز مورد بررسی همزمان قرار گیرند.

همچنین پیشنهاد می‌شود که در صورت امکان این عناصر در بافت مغز نیز اندازه‌گیری شود و انجام مطالعات مداخله‌ای کنترل شده بیشتر جهت تعیین تاثیر تجویز منیزیم ضروری به نظر می‌رسد.

مرگ سلولهای نرونی می‌شود (۸). Durlach J. به نقش کاهش منیزیم در ایجاد اختلال عملکرد سلولهای نرونی ناحیه هایپوکامپ و در نتیجه بروز آلزایمر را نشان داده است (۷) که در یک مقاله مروری که در سال ۲۰۰۶ چاپ شده است بر تاثیر بیشتر کمبود منیزیم بر سلولهای هایپوکامپ و ایجاد آلزایمر تاکید کرده است (۹). ولی Andradi E نشان داد که در افراد با آلزایمر سطح آلومینیوم افزایش ولی سطح منیزیم و فسفر کاهش می‌یابد (۱۳). Basum H نیز در مطالعه خود نشان داد که سطح سرمی آلومینیوم، کادمیوم و جیوه در افراد آلزایمری بیش‌تر از افراد مسن سالم ولی سطح آهن و منیزیم کمتر است و نیز بین شدت کاهش منیزیم و آهن با شدت اختلالات رفتاری ارتباط وجود دارد. کاهش میکرونوتریتها در غذا می‌تواند باعث تشدید پروسه نورودژنراتیو شود (۱۱). نقش منیزیم در تنظیم گیرنده NMDA (N-methyl D-aspartate) و در نتیجه جلوگیری از اختلال عملکرد مغز باعث شده است از منیزیم در ترکیب با داروی Memantine که این دارو نیز نقش مهمی روی گیرنده NMDA دارد در درمان آلزایمر بکار رود (۱۵، ۱۴، ۱۲، ۵۶).

مطالعه ما نیز تفاوت معنی داری را بین سطح سرمی منیزیم در گروه افراد مبتلا به آلزایمر و افراد سالم نشان داد؛ هرچند بین شدت بیماری و سطح سرمی منیزیم ارتباطی وجود نداشت و نیز بین سطح سرمی منیزیم و محل و یا شدت آتروفی مغز نیز ارتباطی بدست می‌آمد که این امر می‌تواند بیانگر نقش درون سلولی منیزیم در فرایند آلزایمر باشد.

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه، چنین بنظر می‌رسد که میزان سرمی منیزیم در افراد مبتلا به آلزایمر نسبت به افراد سالم از این نظر در جامعه ما کمتر است. ولی میزان کاهش منیزیم با شدت بیماری ارتباط ندارد. در جستجوهای که در مطالعات قبلی انجام شد، نیز به وجود چنین ارتباطی اشاره‌ای نشده است. این مساله می‌تواند به علت وجود سایر عوامل موثر در ایجاد و

### References:

1. Frisoni GB, Padovani A, Wahlund LO. The diagnosis of Alzheimer disease before it is Alzheimer dementia. *Arch Neurol* 2003; **60**(7): 1023-1025.
2. Hamdy RC. Alzheimer's disease: an overview. *South Med* 2001; **94**(7): 661-662.
3. Yochiro K, Masahiro K. Aggregation of amyloid  $\beta$ -protein and its neurotoxicity: Enhancement by Aluminum and other metals. *Tokoku J* 1994; **174**: 263-268.
4. Killiela DW, Maier JA. A connection between magnesium deficiency and aging: New insights from cellular studies. *Magnesium Research* 2008; **21**(2): 77-82.
5. Danysz W, Parson CG. The NMDA receptor antagonist memantine as a symptomatological and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease: Preclinical evidence. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; **18**: 23-32.
6. Cacabelos R, Takada M, Winblad B. The Glutamatergic system and neurodegenerative ration in dementia preventive strategies in Alzheimer disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; **14**: 3-47.
7. Durlach J, Bac P, Durlach V. Are age-related neurodegenerative disease linked with various type

- of magnesium depletion. *Mag Res* 1997; **10**(4): 339-353.
8. Durlach J. Pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mag Res* 1990; **10**(4): 217-218.
  9. Billard JM. Aging hippocampal synaptic activity and magnesium. *Mag Res* 2006; **19**(3): 199-215.
  10. Glick JL. Demantia: The role of magnesium deficiency and hypothesis concerning the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Med Hypothesis* 1990; **33**(4): 211-225.
  11. Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winbland B. Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer disease. *J Neural Trans Park Dis* 1991; **3**(4): 231-258.
  12. Danysz W, Parsons CG, Mobius HJ, Stoffler A, Quack G. Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res* 2000; **2**(3): 85-97.
  13. Anderasi E, Pali N, MOlanar Z, Kosel S. Barium, aluminum, magnesium and phosphorus contents of control Alzheimer disease patients. *J Alzheimer Dis* 2005; **7**(4): 273-278.
  14. Ozturk S, Cillier AE. Magnesium supplementation in the treatment of dementia patients. *Medical Hypothesis* 2006; **67**: 1223-1225.
  15. Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect* 1998; **11**(9): 523-569.