

## **The comparison of serum vitamin B12 level in MS patients and normal people**

Faraji F(MD)<sup>1\*</sup>, Talaie A(MSc)<sup>2</sup>, Saeidi A(GP)<sup>3</sup>

1- Department of Neurology, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

2- Department of Nutrition, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran

3- Arak University, Arak, Iran

Received 26 Feb 2010 Accepted 26 May 2010

---

### **Abstract**

**Background:** Multiple sclerosis (MS) is a demyelinating disease of central nervous system which has different clinical manifestations. Noticing the role of vitamin B12 in synthesis of myelin tissue and the existence of different views about its pathogenesis and causes, we decided to evaluate B12 serum levels in MS patients.

**Materials and Methods:** In a case-control study, 40 patients with definite clinical diagnosis of MS and 80 traumatic patients hospitalized in the emergency ward of Vali-asr Hospital of Arak (the control group) were chosen. The level of blood vitamin B12 was measured for all the subjects through the same type of kit and clinical checklist. Data were analyzed through t-test.

**Results:** The mean vitamin B12 serum level in case and control groups were, respectively,  $295 \pm 133.3$  pg/dl and  $257.73 \pm 91.3$  pg/dl which did not indicate a significant difference ( $p > 0.05$ ). However, in terms of the type of clinical manifestations, the mean vitamin B12 serum level in MS patients showed at least one sensory, motor, or sphinctery symptom lower than the control group. This difference turned out to be significant ( $p < 0.05$ ). In terms of MRI findings, patients with brainstem and vertebra plucks respectively had the maximum and minimum vitamin B12 serum levels.

**Conclusion:** Although a significant difference was not observed between the mean vitamin B12 serum levels, based on the significant decreases in the serum levels of this vitamin in some of the patients with subtypes of MS, further studies with larger sample sizes and over longer periods of time are suggested.

**Keywords:** Cyanocobalamine, Multiple sclerosis, Myelin tissue

\*Corresponding author:

Address: Department of Neurology, Vali-asr Hospital, Vali-asr Sq., Arak, Iran

Email: fardin.faraji@ yahoo.com

مقایسه سطح خونی ویتامین B<sub>12</sub> افراد طبیعی و بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیسدکتر فردین فرجی<sup>1\*</sup>، افسون طلائی زنجانی<sup>2</sup>، دکتر آزاده سعیدی<sup>3</sup>

1- استاد یار، دکترای نورولوژی، گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

2- مربی، کارشناسی ارشد تغذیه، گروه تغذیه، دانشگاه آزاد اسلامی اراک، اراک، ایران

3- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

تاریخ دریافت 88/12/7، تاریخ پذیرش 89/3/5

## چکیده

**زمینه و هدف:** مالتیپل اسکلروزیس یک بیماری مخرب بافت میلین سیستم اعصاب مرکزی می باشد که با علائم بالینی مختلف و متعددی تظاهر می یابد. با توجه به نقش ویتامین B<sub>12</sub> در سنتز بافت میلین و وجود نظریه های متفاوت در مورد پاتوژنز و عوامل مولد بیماری مالتیپل اسکلروزیس بر آن شدیم تا سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> را در این بیماران مورد بررسی قرار دهیم.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه مورد - شاهدهی 40 بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس قطعی و تعداد 80 نفر گروه شاهد (از بیماران ترومایی بستری در بخش اورژانس بیمارستان ولیعصر اراک) انتخاب گردید. در همه این افراد سطح ویتامین B<sub>12</sub> خون با کیت و روش یکسان اندازه گیری و پرسش نامه بالینی پر شد. آنالیز نتایج با استفاده از آزمون تی صورت گرفت.

**یافته ها:** میانگین سطح ویتامین B<sub>12</sub> در گروه شاهد  $295/12 \pm 133/3$  پیکوگرم در میلی لیتر و در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس  $257/73 \pm 91/3$  پیکوگرم در میلی لیتر به دست آمد که اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $p > 0/05$ )؛ ولیکن از نظر نوع علائم بالینی، میانگین سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> در بیماران مالتیپل اسکلروزیس دارای حداقل یک علامت Sensory یا Motor و یا اسفنکتری پایین تر از گروه کنترل می باشد که این اختلاف معنی دار بود ( $p < 0/05$ ). از نظر یافته های MRI نیز بیماران با پلاک در ساقه مغز، بیشترین و با پلاک در نخاع، کمترین میانگین سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> را داشتند.

**نتیجه گیری:** گرچه در این مطالعه اختلاف معنی داری در میانگین سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> به دست نیامد ولی با توجه به کاهش معنی دار سطح سرمی این ویتامین در بعضی از زیر گروه های بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس پیشنهاد می شود مطالعاتی با تعداد بیشتر نمونه و با مدت زمان طولانی تری انجام گردد.

**کلیدی واژگان:** مالتیپل اسکلروزیس، سیانوکوبالامین، بافت میلین

\*نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی اراک، میدان ولیعصر، بیمارستان ولیعصر، گروه نورولوژی

Email : fardin.faraji@ yahoo.com

## مقدمه

مالتیپل اسکلروز (Multiple Sclerosis- MS) یک بیماری میلین زدای سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. دو سوم موارد بروز این بیماری در سن 20 الی 40 سالگی و در زنان دو برابر شایع‌تر از مردان است. شیوع متوسط آن در مناطق مختلف جغرافیایی متغیر است (3-1). آمار دقیقی از میزان شیوع بیماری در ناحیه خاورمیانه و بالخصوص ایران در دست نمی‌باشد. اساس تشخیص این بیماری وجود حملات تکرار شونده از علائم و نشانه‌های نورو لوژیک می‌باشد که با کمک معاینه دقیق نورولوژیک، و روش‌های دیگر نظیر MRI، آنالیز مایع CSF و Evoked Potential تشخیص قطعی بیماری داده می‌شود (3، 5، 6). از علائم اولیه این بیماران در 25 درصد موارد، نوریت اپتیک می‌باشد که منجر به کاهش توان بینایی و درد کره چشم می‌شود (1، 2، 4). تخریب میلین در نیمکره‌های مغزی، ساقه مغز و نخاع نشانه‌های مختلفی از ضعف خفیف تا شدید و اختلالات حسی اندام‌ها، هیپورفلکسی، اختلالات اسفنکتری و جنسی، دویینی، سرگیجه تهوع، استفراغ، آتاکسی، ترمور و غیره را به دنبال خواهد داشت (1، 4، 5).

با توجه به این که عوارض و علائم ناشی از این بیماری معمولاً به شکل مزمن ادامه یافته و سن شایع درگیری این بیماری در بالغین جوان و قشر فعال جامعه بوده و با توجه به این که تاکنون راه حل درمانی قطعی و نهایی برای این بیماری شناخته نشده است و از طرفی نیز ویتامین B<sub>12</sub> در سنتز بافت میلین سیستم عصبی نقش دارد لذا بر آن شدیم تا با انجام این مطالعه با اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> در این بیماران به بررسی نقش احتمالی این ویتامین در پاتوژنز بیماری MS بپردازیم. در بررسی‌های صورت گرفته نتایج متفاوتی یافت شد در مطالعه هوزدن در سال 2000، میانگین سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> در بیماران MS به طور واضح کمتر از افراد سالم بود (6). در مطالعه دیگر که در سال 2001 توسط مورای انجام گرفت کاهش سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> در 59 نفر از 100 نفر بیمار در مقایسه با 100 نفر فرد غیر مبتلا نشان داده شد (7). در مطالعه شیلوگرف

در سال 1995 سطح ویتامین در 29 فرد مبتلا به MS نسبت به همین تعداد فرد سالم شدیداً کاهش داشت (8). در مطالعه ژاک در سال 2001 تفاوت واضحی میان سطح سرمی این ویتامین در میان 70 فرد سالم و 35 فرد مبتلا دیده نشد (9). در مطالعه الترو و همکاران در 1974 در زمینه اهمیت تغذیه در بیماران MS، کاهش واضحی در سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> این بیماران دیده نشد (10). با توجه به نتایج مختلف و متناقض این مطالعات بر آن شدیم تا با اندازه‌گیری سطح خونی ویتامین B<sub>12</sub> در دو گروه مورد و شاهد و مقایسه آنها با هم در شرایطی که از نظر جنسی و سنی هماهنگی و تناسب داشته باشند، پی به تغییرات سطح سرمی این ویتامین در بیماری MS ببریم.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مورد-شاهدی در نیمه اول سال 1388 انجام شد. گروه مورد شامل 40 نفر بیمار مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس قطعی و عضو انجمن MS اراک بوده که توسط یک نورولوژیست بر اساس شرح حال، مدارک پزشکی و معاینه بالینی تشخیص داده شده و گروه شاهد نیز 80 نفر از بیماران ترومایی اورژانس بیمارستان ولیعصر اراک بودند که آزمایشات روتین اولیه اورژانس نرمال بوده و در شرح حال قبلی و فعلی و معاینه نورولوژیک علائمی به نفع بیماری MS نداشتند. همسان سازی از نظر سنی و جنسی بین دو گروه شاهد و مورد صورت گرفت و دقت شد که شمارش سلول‌های خونی (CBC) آنها از نظر آنمی مگالوبلاستیک، نرمال بوده و در حداقل 3 ماه اخیر از ویتامین B<sub>12</sub> استفاده نکرده باشند.

محققان در تمامی مراحل مطالعه خود را ملزم به رعایت اصول اخلاق پژوهش مصوب وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی دانسته و رضایت نامه کتبی از بیماران جهت شرکت در مطالعه گرفته شد سن بیماران 18 الی 48 سال بود. جهت انجام این مطالعه حدود 2 سی سی از خون بیماران و افراد گروه شاهد، مورد نیاز بود. پس از خون‌گیری نمونه‌ها به مدت 5 دقیقه تحت سانتریفوژ قرار گرفته و سپس سرم مورد نیاز را جدا کرده و در دمای 20-

جدول 2. ارتباط میانگین سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به M.S. واجد علائم موتور و بیماران MS فاقد علائم موتور

افراد مورد آزمون	نفر	میانگین سطح ویتامین B12 (pg/ml)	p
افراد M.S. دارای حداقل یک علامت حرکتی	34	226/3	0/02
افراد M.S. بدون علائم حرکتی	6	281/2	

جدول 3. ارتباط میانگین سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به M.S. واجد علائم اسفنکتری و بیماران MS فاقد علائم اسفنکتری

افراد مورد آزمون	نفر	میانگین سطح ویتامین B12 (pg/ml)	p
افراد M.S. دارای حداقل یک علامت اسفنکتری	32	230/4(43)	0/001
افراد M.S. بدون اختلال اسفنکتری	8	319/3 (79)	

از نظر یافته‌های MRI نیز بیماران با پلاک در ساقه مغز، بیشترین و با پلاک در نخاع، کمترین میانگین سطح سرمی ویتامین B12 را داشتند (جدول 4).

جدول 4. ارتباط سطح سرمی ویتامین B12 و یافته‌های MRI در بیماران مبتلا به M.S. و گروه شاهد

وجود پلاک در MRI	نفر	میانگین سطح ویتامین B12 (pg/ml)
پلاک در نیمکره مغزی	5	267(93)
پلاک در عصب اپتیک	2	259(83)
پلاک در ساقه مغزی	4	375(54)
پلاک در نخاع	6	200/6(66)
پلاک در منحنی	3	327/9(98)
وجود پلاک در دو مکان یا بیشتر	20	262/6(55)

### بحث

با توجه به نتایج به دست آمده از این مطالعه، میانگین سطح سرمی ویتامین B12 در افراد مبتلا به MS نسبت به افراد نرمال کاهش داشت اما این کاهش از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت که این نتیجه با نتایج به دست آمده از مطالعه انجام شده در سال 2001 که توسط فیلد و ژاک انجام شده بود، هم‌خوانی داشت. در این مطالعه که بر روی 70 فرد سالم و 35 فرد مبتلا به MS صورت

درجه سانتی گراد قرار داده و نهایتاً سطح سرمی ویتامین B12 در دو گروه محاسبه شد. سنجش ویتامین B12 با استفاده از روش رادیو ایمنواسی با کمک ید 125 در دستگاه رادیومتر DELSHID، متعلق به کمپانی DRG آمریکا و اندازه‌گیری هوموسیستین سرم نیز به طور هم‌زمان با روش اتوانالایزر بیوشیمی توسط کیت Axis SHIELD از کمپانی DHAZYME آمریکا انجام گرفت. محدوده نرمال در ارزیابی ویتامین B12 در کیت مز بور 160-950 پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. اطلاعات حاصل از مشخصات فردی، شرح حال بیماران، یافته‌های MRI مغز و نخاع، معاینه نورولوژیک و مقادیر سرمی B12 گروه‌های مورد و شاهد در پرسش‌نامه مخصوص جمع‌آوری و در نرم افزار آماری SPSS وارد شد و جهت آنالیز داده‌ها از آزمون T-test استفاده شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه توزیع فراوانی بیماران به تفکیک جنس و سن در دو گروه تفاوت آماری معنی‌دار نداشت. از نظر بررسی سطح سرمی ویتامین B12 میانگین آن در سرم مبتلایان به MS 257/73(91/3) پیکوگرم بر میلی‌لیتر و در افراد گروه شاهد 295/12(133/3) پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود و بر اساس آنالیز انجام گرفته و به کمک آزمون T-test اختلاف معنی‌داری در میانگین میزان ویتامین B12 در دو گروه مورد و شاهد وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). از نظر نوع علائم بالینی، میانگین سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران MS دارای حداقل یک علامت Sensory، یا Motor، و یا اسفنکتری پایین‌تر از گروه کنترل و معنی‌دار بود ( $p < 0/05$ ) (به ترتیب جداول 1، 2، 3).

جدول 1. ارتباط میانگین سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به MS واجد علائم حسی و بیماران MS فاقد علائم حسی

افراد مورد آزمون	نفر	میانگین سطح ویتامین B12 (pg/ml)	p
افراد M.S. دارای حداقل یک علامت حسی	24	249/4	0/04
افراد M.S. بدون هیچ علامت حسی	16	293/3	

که این مقدار کاهش به لحاظ آماری دارای تفاوت معنی داری بود و این نتیجه مخالف مطالعه ما می باشد (6).

مطالعه دیگری که در سال 1995 شیلوگراف انجام داد سطح ویتامین را در دو گروه 29 نفری مورد مقایسه قرار داد که میانگین به دست آمده بر حسب پیکوگرم در میلی لیتر در افراد سالم (152) 896 و افراد مبتلا (81) 448 بود که کاهش معنی دار آماری این ویتامین را در افراد مبتلا به MS تایید می کرد که این موضوع مخالف نتایج مطالعه حاضر می باشد (8).

در مطالعه دیگری که در سال 1992 توسط رینولد انجام گرفت در آن سطح ویتامین B<sub>12</sub> در 33 فرد مبتلا به MS و 40 فرد سالم مقایسه گردید که مقدار آن بر حسب پیکوگرم در میلی لیتر (89) 639 در افراد مبتلا و (93) 885 در افراد سالم گزارش گردید که دارای کاهش معنی دار بود و مجدداً این نتیجه با نتایج مطالعه ما تضاد دارد (14).

### نتیجه گیری

با توجه به کاهش سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> در بعضی از زیر گروه های بیماران مبتلا به MS در این مطالعه و نیز در بعضی از مطالعات دیگری که مرور شد، همچنان نیاز به انجام تحقیقات با تعداد نمونه های بیشتر و به مدت طولانی تر احساس می شود.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه با پشتیبانی مالی معاونت پژوهشی وقت دانشگاه علوم پزشکی اراک و با همکاری صمیمانه آقایان دکتر رضایی و دکتر دانشمند انجام گرفته است که بدین وسیله مراتب تقدیر و سپاسگزاری خود را از این عزیزان ابراز می داریم.

### منابع

1. Houston M. Merritts, neurology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2000.
2. Adams R, Victor M. Multiple sclerosis and Allied demyelination disease. 6<sup>th</sup> ed.

گرفته بود، میانگین ویتامین B<sub>12</sub> در افراد مبتلا به MS (89) 876 پیکوگرم در میلی لیتر و در افراد سالم (103) 954 پیکوگرم در میلی لیتر بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری وجود نداشت (9).

همچنین در یک مطالعه دیگر که در سال 1974 توسط آلترو و همکاران انجام گرفت، سطح سرمی ویتامین های مختلف در افراد سالم به تعداد 55 نفر با سطح ویتامین های موجود در سرم 43 فرد مبتلا به MS مقایسه گردید و طی آن کاهش واضحی در سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> بر حسب پیکوگرم در میلی لیتر در افراد مبتلا (83±890) نسبت به افراد سالم (95±901) یافت نشد (10).

در مطالعه دیگری که در سال 1994 توسط گودکین و همکاران انجام گرفت، نقش متابولیکی ویتامین B<sub>12</sub> در افراد مبتلا به MS مورد بررسی قرار گرفت و در آن در دو گروه 22 نفری مورد و شاهد سطوح ویتامین B<sub>12</sub> سنجش و مورد مقایسه قرار گرفت که در آن شاهد افت قابل ملاحظه ای از سطح سرمی ویتامین B<sub>12</sub> نبودند که با مطالعه ما همخوانی دارد (12).

در مطالعه دیگری که در همان سال توسط کیاری و گوتول انجام گرفت میزان سطح خونی ویتامین در 40 فرد سالم با 40 فرد مبتلا به MS مقایسه شد که به ترتیب میانگین آنها (124) 896 پیکوگرم در میلی لیتر و (86) 860 پیکوگرم در میلی لیتر به دست آمد که اختلاف معنی دار آماری نداشت و از این نظر با مطالعه ما همخوانی داشت (13).

نکته مشترک به دست آمده از کلیه این مطالعات، وجود یک میانگین عددی کمتر از سطح ویتامین B<sub>12</sub> در افراد مبتلا به MS در مقایسه با افراد سالم بود، هر چند که این مقدار از لحاظ مطالعات آماری بیانگر کاهش معنی دار نبوده است.

در مطالعه دیگر انجام گرفته در سال 2001 توسط هوزدن و همکاران بر روی دو گروه شاهد و مورد، میانگین سطح ویتامین B<sub>12</sub> بر حسب پیکوگرم در میلی لیتر در افراد سالم (152) 1091 و در افراد مبتلا به MS، (295) 560 بود

- Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1989.
3. Aminoff M, Slomin R, Greerberg D. Clinical neurology. 5<sup>th</sup> ed. Texas: Appleton and Lange; 2002.
  4. Paty DW, Poser C.M. Clinical symptoms and signs of MS Thienestratton. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Wiliams and Wilkins; 1984.
  5. Robert M, Merndon and Richard A. Multiple sclerosis and related problems clinical neurology. 4<sup>th</sup> ed. USA: Churchill Livingstone; 1991.
  6. Hozden S, Serpil D.N. Serum Vitamin B12 and Folate level in Multiple Sclerosis. Archives of Neurology. 2000;23(6):460-74.
  7. Michael Murray N.D. Encyclopedia of Nutritional Supplements. Amyclinnuter. 2001; 69(3): 842-56.
  8. Shillugrf S. Multiple Sclerosis and Vitamin B12. Acta Neurologica Scandinavica. 1995; 88(9): 334-8.
  9. Jac M, Field EJ. The Multiple Sclerosis resource. Acta Neurologica Scandinavica. 2001; 58(6):53-8.
  10. Alter M, Yamoor M. Multiple Sclercsis and nutrition. Archives of Neurology. 1974; 31(2): 272-97.
  11. Baig SM, Ali Q. The interrelation between the deficiency of vitamin B12 and neurotoxicity of homocysteine with nitrite in some of neurologic disorders. Biogenic amines. 1998; 14(1): 1-14.
  12. Goodkin DE, Jacobsen DW, Galvez N, Daughtry M, Secic M, Green R. Serum cobalamin deficiency is uncommon in multiple sclerosis. Archives of neurology. 1994; 51(11): 1110-4.
  13. Kira J, Tobimatsu S, Goto I. Vitamin B 12 metabolism and massive-dose methyl vitamin B 12 therapy in Japanese patients with multiple sclerosis. Internal Medicine. 1994; 33(2): 82-6.
  14. Reynolds EH. Multiple sclerosis and vitamin B12 metabolism. Journal of neuroimmunology. 1992;40(2-3):225-30.