

بررسی اثربخشی کپسول نوروایج بر آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی در بیماران مبتلا به آلزایمر: یک کار آزمایی بالینی تصادفی سازی شده

احمد چیت ساز^۱، سید امیرحسین درمیانی طباطبایی^۲، فرشاد ریاحی^۳، سید حامد تويسرکاني^{۲*}

^۱گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳گروه رادیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

*نویسنده مسئول: دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. ایمیل: tuyserkani.hamed@gmail.com

دریافت: ۱۴۰۲/۰۴/۱۹ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۵/۱۷

چکیده

مقدمه: آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو پیشرونده است که ۶۰ تا ۸۰ درصد از موارد دمانس به آن نسبت داده شده است. با توجه به این که تاکنون درمان قطعی برای آلزایمر یافت نشده است، هنوز جست‌وجو برای درمان‌های جدید ادامه دارد. **اهداف:** در این مطالعه اثربخشی کپسول نوروایج بر آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی در این بیماران سنجیده شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور بود که در سال ۱۴۰۱ انجام شد. نمونه مورد بررسی شامل ۸۶ نفر از بیماران آلزایمر تحت درمان با دونپیزیل بود که به درمانگاه بیمارستان الزهرا مراجعه کرده بودند و به‌صورت سرشماری وارد مطالعه شدند. بیماران به‌صورت تصادفی به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. در گروه مورد کپسول نوروایج و در گروه شاهد پلاسبو به‌داروی قبلی اضافه شد. کلیه بیماران قبل و بعد از ۱۲ هفته به آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی پاسخ دادند.

نتایج: نتایج نشان داد که اثر زمان بر آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی معنی‌دار بود ($P < 0.05$). اما اثر مصرف کپسول نوروایج بر آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی معنی‌دار نبود ($P > 0.05$). در واقع میانگین نمره آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی در طول زمان به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود، اما این کاهش در دو گروه تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P > 0.05$).

نتیجه‌گیری: افزودن کپسول نوروایج به رژیم درمانی بیماران آلزایمر تحت درمان با داروی دونپیزیل، تاثیری بر آزمون کوتاه عملکرد ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی ندارد.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، کپسول، مکمل، تست وضعیت روانی و زوال عقل، فعالیت‌های روزمره زندگی

۱. مقدمه

در زنان به‌خصوص پس از ۸۵ سالگی کمی بیشتر است (۲، ۳). در حالی که پیری و استعداد ژنتیکی ذاتی نقش مهمی در شروع بیماری آلزایمر ایفا می‌کنند، اما عوامل محیطی مانند سیگار کشیدن، چاقی در میانسالی، فعالیت بدنی کم، مصرف الکل، افسردگی و شیوه زندگی نقش مهمی در خطر، شروع و پیشرفت بیماری دارند (۴).

برای بیماری آلزایمر پیشگیری و درمان قطعی شناخته نشده اما مهارکننده‌های استیل کولین استراز، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی و اسیدچرب امگا ۳ برای بهبود این بیماران موثر است (۵). بنابراین جست‌وجو برای درمان این بیماری همچنان ادامه دارد

بیماری آلزایمر (Alzheimer disease) به‌عنوان یک اختلال تحلیل‌برنده عصبی در سنین بالا، شایع‌ترین علت کاهش توانایی شناختی است که معمولاً افراد بالای ۶۵ سال را با درگیری زبان، حافظه، درک، توجه، قضاوت و استدلال تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱). شیوع جهانی آلزایمر تا ۲۴ میلیون گزارش شده و پیش‌بینی شده تا سال ۲۰۵۰ به ۴ برابر افزایش یابد. بروز بیماری آلزایمر پس از ۶۵ سالگی هر ۵ سال یک‌بار دو برابر می‌شود. بروز خاص سنی به‌طور قابل توجهی از کمتر از ۱ درصد در سال قبل از ۶۵ سالگی به ۶ درصد در سال بعد از ۸۵ سالگی افزایش می‌یابد. میزان بروز بیماری آلزایمر

۲. اهداف

براساس آن چه بیان شد، مطالعه حاضر با هدف تعیین اثربخشی کپسول نوروایچ بر عملکرد ذهنی و فعالیت های روزمره در بیماران مبتلا به آلزایمر انجام شد.

۳. مواد و روش ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده دوسوکور بود. پژوهشگر پس از دریافت مجوزهای لازم از دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (کد اخلاق IR.MUI.MED.REC.1398.643) و ثبت کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20200411047021N1 به درمانگاه بیماران آلزایمر بیمارستان الزهرا شهر اصفهان مراجعه نموده و به شناسایی بیماران پرداخت.

بیماران به صورت سرشماری انتخاب و وارد مطالعه شدند. در طی سال ۱۴۰۱، ۸۶ بیمار شناسایی شدند که رضایت جهت شرکت در مطالعه داشتند.

معیار ورود به مطالعه عبارت بود از بیمارانی که شواهد دمانس در پرسشنامه Mini-Mental State Examination (MMSE) و شواهد آتروفی در Brain CT-scan یا Brain MRI آن ها مشاهده شد. بیمارانی که با تشخیص قطعی ۶ ماهه آلزایمر خفیف تا متوسط به درمانگاه الزهرا شهر اصفهان مراجعه کرده و رضایت جهت شرکت در مطالعه داشتند و در نهایت بیمارانی که تحت درمان با داروی دونپزیل (۱۰ میلی گرم) بودند وارد مطالعه شدند.

لازم به ذکر است که جهت بررسی عملکرد حافظه از پرسشنامه MMSE استفاده شد. بیمارانی که نمره پرسشنامه آن ها بین ۱۲ تا ۲۴ بود به عنوان آلزایمر خفیف تا متوسط شناسایی شدند.

بیمارانی که رضایت جهت شرکت در مطالعه نداشته یا دارویی استفاده می کردند که تداخل دارویی با کپسول نوروایچ داشت از مطالعه خارج شدند. بیمارانی که دچار بیماری های مزمن و زمینه ای مانند دیابت، پرفشاری خون و ... بودند نیز از مطالعه خارج شدند. بیماران دچار درگیری مغزی با الگوی عروقی، شواهد ترومای قبلی، وجود همزمان علل قابل برگشت دمانس از جمله دپرن، سومصرف دارو یا موادمخدر یا الکل، هایپوتیروئیدی، سوتغذیه یا کمبود هرگونه مواد ضروری، بیماران دچار سکته مغزی یا سایر بیماری های سیستمیک یا نورولوژیک که بر حافظه تاثیر دارند و در صورتی که بیمار در طی مطالعه فوت شد، از مطالعه خارج شدند.

اهداف مطالعه توسط پژوهشگر برای بیماران توضیح داده شد و از آن ها درخواست گردید که در صورت رضایت جهت شرکت در مطالعه، فرم رضایت آگاهانه را تکمیل نمایند. سپس بیماران به صورت کاملاً تصادفی به دو گروه مورد (۴۳ نفر) و شاهد (۴۳ نفر) تقسیم شدند.

بیماران گروه مورد دو هفته اول روزانه ۴ عدد کپسول و سپس به مدت ده هفته، روزانه ۲ عدد کپسول نوروایچ ساخت شرکت ونتور لایف انگلستان (آهن ۰/۴۵ میلی گرم، سابتیدین ۱۵۰ میلی گرم،

و بررسی عناصر جدید و ترکیب آن ها می تواند به درمان و شناخت بیشتر آلزایمر کمک کند (۶).

سابتیدین به عنوان یک نوکلئوزید پیریمیدینی در سنتز فسفاتیدیل کولین و فسفاتیدیل اتانول آمین های مغزی موثر است (۷) که در مکمل ها به صورت سابتیدین دی فسفو کولین (CDP-Cholin) وجود دارد و در روده انسان به سابتیدین و کولین تجزیه می شود (۸). سابتیدین به واسطه تاثیر در سنتز لیپیدهای غشایی و سیناپتوژن می تواند در بهبود عملکرد ذهنی بیماران آلزایمر موثر باشد (۹).

در بیماری آلزایمر، شیوع افسردگی با ابزارهای مختلف از ۴/۸ تا ۵۰ درصد متغیر گزارش شده همچنین میزان اختلال شناختی در بیماران آلزایمری مبتلا به افسردگی بیشتر از بیماران غیرافسرده است (۱۰). در برخی مطالعات مصرف اوریدین به مدت ۶ هفته توانست منجر به کاهش علائم افسردگی در مبتلایان به بیماری دوقطبی شود (۱۱). اوریدین یک نوکلئوتید پیریمیدینی ضروری در بدن پستانداران است که در سنتز مولکول RNA نقش دارد و بدن پستانداران به صورت de-novo قادر به تولید آن است. مصرف اوریدین به همراه سابتیدین می تواند در سنتز فسفاتیدیل کولین مغزی تاثیر سینرژیک داشته و به کاهش اختلال شناختی کمک کند (۱۲). در همین راستا کپسول نوروایچ که ترکیبی از اوریدین و سابتیدین بود، جهت کاهش اختلال شناختی در بیماران آلزایمری می توانست مفید باشد (۱۳).

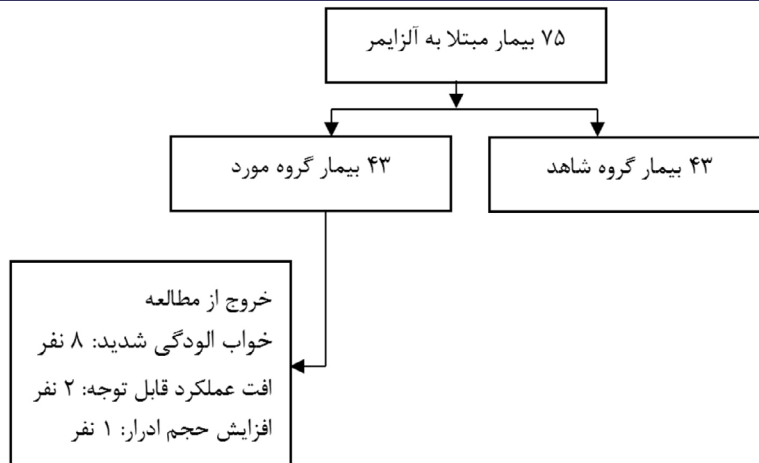
یکی دیگر از اجزای این دارو که در سنتز فسفولیپیدهای غشایی نقش دارد پانتوتینیک اسید است. پانتوتینیک اسید (ویتامین ب۵) یک ویتامین محلول در آب است، که در ساخت acetyl-coA از این طریق در سنتز فسفولیپیدهای غشایی و زنجیره های پیچیده اسیدچرب ساختار میلین نقش دارد. به علاوه پانتوتینیک اسید یک پیش ساز اجباری استیل کولین است که متابولیسم هردو در بیماری آلزایمر دچار اختلال می شود (۱۴، ۱۵).

افزودن پانتوتینیک اسید به سابتیدین و اوریدین ممکن است اثرات تجمعی داشته و در صورت مفید بودن می تواند نشانگر نقص در مسیر سنتز غشایی به عنوان یکی از علل مهم آلزایمر باشد. عامل دیگری که در تشکیل پلاک ها در آلزایمر نقش دارد، آهن است که سطح آن در کورتکس بیماران مبتلا به آلزایمر افزایش می یابد (۱۶). آهن باعث افزایش فعالیت استیل کولین استراز می شود. به علاوه تجمع آهن در مغز باعث استرس اکسیداتیو می شود. استرس اکسیداتیو یکی از اولین اتفاقات در فیزیوپاتولوژی بیماری آلزایمر است که در دژنراسیون نورونی موثر است (۱۷).

در تضاد با عملکرد آهن، گلوتامین در استرس اکسیداتیو اثر حفاظتی دارد. گلوتامین یک اسید آمینه غیرضروری در بدن و فراوان ترین اسید آمینه خون است (۱۸) که در شرایط استرس ضروری است و اثرات ضدالتهابی دارد. گلوتامین در مغز موجب سنتز گلوتامات می شود زیرا گلوتامات نمی تواند از سد خونی-مغزی عبور کند. گلوتامات در مغز به عنوان یک نوروترانسمیتر تحریکی عمل می کند (۱۹).

دارو دچار خواب آلودگی شدید شدند که به علت قطع دارو از مطالعه خارج شدند. ۲ نفر در گروه مورد افت عملکرد قابل توجه را تجربه کردند و به علت قطع دارو از مطالعه خارج شدند. در گروه مورد ۱ نفر با ذکر افزایش حجم ادرار که با علل دیگر قابل توجه نبود از تکمیل دوره درمان انصراف داد (تصویر ۱).

اوریدین ۱۵۰ میلی گرم، گلوتامین ۵۰ میلی گرم، پانتوتنیک اسید ۲/۱ میلی گرم) دریافت نمودند. بیماران گروه شاهد به مدت ۱۲ هفته با دستور مشابه پلاسبو مصرف کردند. در طول دوره درمان پژوهشگر با بیماران در تماس بوده و در صورت بروز مشکل تجویزهای لازم را انجام داد. ۸ نفر در گروه مورد، با شروع



تصویر ۱. ورود بیماران به مطالعه در دو گروه مورد و شاهد

۴. نتایج

این مطالعه به منظور بررسی اثربخشی کپسول نوروایچ (با ترکیب آهن، سایتیدین، اوریدین، گلوتامین، اسید پانتوتنیک) بر آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی در بیماران مبتلا به آلزایمر انجام شده است. بدین منظور ۳۲ نفر در گروه مورد بین سنین ۶۳ تا ۹۵ سال و ۴۳ نفر در گروه شاهد با سنین ۶۰ تا ۹۳ سال مورد بررسی قرار گرفتند. آزمون‌های آماری نشان داد که میانگین سن و توزیع فراوانی جنسیت بین دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۱).

جهت ارزیابی بیماران، از پرسشنامه MMSE (۳۰ امتیاز) و Activities of Daily Living (ADL) (۶ امتیاز) استفاده شد. تمامی بیماران قبل از ورود به مطالعه و ۱۲ هفته پس از مصرف دارو و پلاسبو توسط این پرسشنامه مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ و در سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ تحلیل شد. جهت توصیف داده‌های کمی از میانگین و انحراف معیار و جهت توصیف داده‌های کیفی از توزیع و درصد فراوانی استفاده شد. جهت مقایسه داده‌ها بین دو گروه از آزمون t مستقل، کای اسکور و ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

جدول ۱. خصوصیات دموگرافیک بیماران به تفکیک دو گروه مورد و شاهد

متغیرها	گروه مورد (تعداد = ۲۳ نفر)	گروه شاهد (تعداد = ۳۴ نفر)	سطح معنی‌داری
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۷۷/۷ $\pm$ ۷/۶	۷۴/۹ $\pm$ ۷/۷	۰/۱۳۰
جنسیت (توزیع (درصد) فراوانی)، مرد/ زن	۱۳ (۴۰/۶) / ۱۹ (۵۹/۴)	۲۵ (۵۸/۱) / ۱۸ (۴۱/۹)	۰/۴۳۰

نبود ($P > 0.05$). به عبارت دیگر میانگین نمره آزمون کوتاه وضعیت ذهنی در طول زمان به طور معنی‌دار کاهش یافته بود اما این کاهش در دو گروه یکسان بود (جدول ۲ و تصویر ۱).

آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات نشان داد که اثر زمان بر نمره آزمون کوتاه وضعیت ذهنی معنی‌دار بود ($P < 0.05$) اما اثر مصرف کپسول نوروایچ بر نمره آزمون کوتاه وضعیت ذهنی معنی‌دار

جدول ۲. میانگین نمره MMSE و ADL (تست Mini Mental Status) در دو گروه قبل و بعد از مداخله

نمره و زمان	گروه مورد	گروه شاهد	سطح معنی‌داری ^{الف}	سطح معنی‌داری ^ب
MMSE				
قبل از مداخله	۱۷/۷ $\pm$ ۴/۸	۱۷/۹ $\pm$ ۴/۱	۰/۰۰۱	۰/۷۹۲
بعد از مداخله	۱۶/۷ $\pm$ ۵/۱	۱۶/۹ $\pm$ ۴/۴		

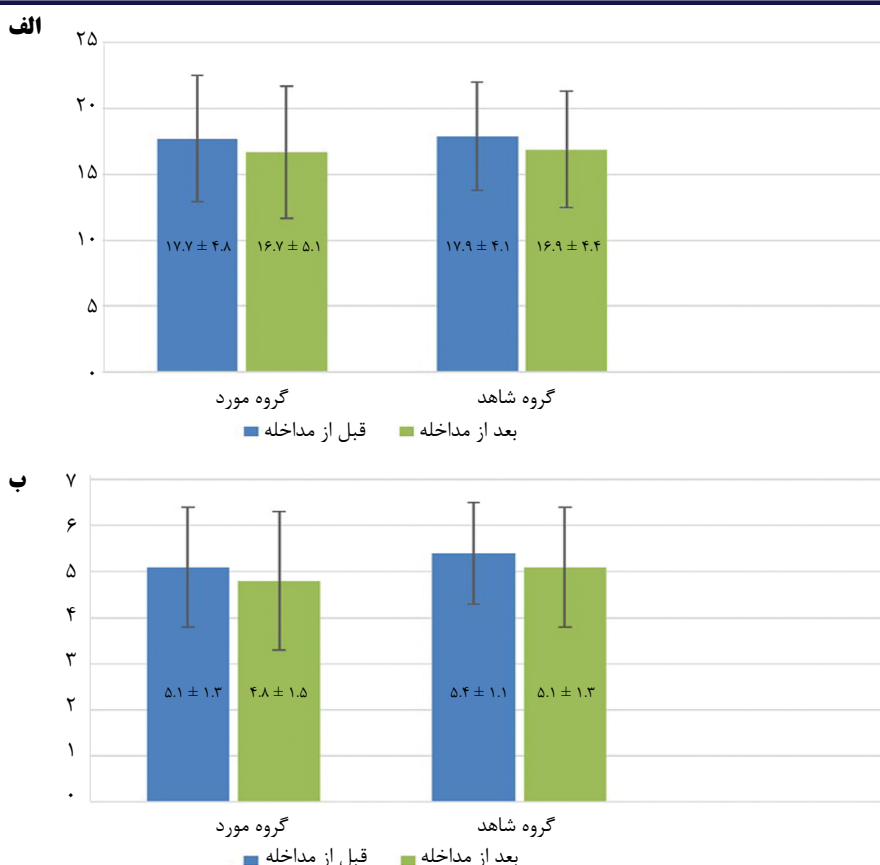
ADL		۰/۰۰۱	۰/۳۲۰
قبل از مداخله	۵/۱ ± ۱/۳	۵/۴ ± ۱/۱	
بعد از مداخله	۴/۸ ± ۱/۵	۵/۱ ± ۱/۳	

الف اثر زمان.

ب اثر دارو.

نبود ($P > ۰/۰۵$). به طوری که میانگین نمره فعالیت های روزمره زندگی در طول زمان به طور معنی داری کاهش یافته بود اما این کاهش در دو گروه یکسان بود (تصویر ۲ و جدول ۳).

آزمون آنالیز واریانس با تکرار مشاهدات نشان داد که اثر زمان بر نمره فعالیت های روزمره زندگی معنی دار بود ($P < ۰/۰۵$) اما اثر مصرف کپسول نوروایج بر نمره فعالیت های روزمره زندگی معنی دار



تصویر ۲. الف: مقایسه میانگین نمره MMSE در دو گروه قبل و بعد از مداخله؛ ب: مقایسه میانگین نمره ADL در دو گروه قبل و بعد از مداخله

سن بیماران نمرات آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت های روزمره زندگی کاهش یافته بود (جدول ۳).

ضریب همبستگی پیرسون نشان داد که سن بیماران با نمرات آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت های روزمره زندگی رابطه معکوس و معنی دار داشت ($P < ۰/۰۵$) به عبارت دیگر با افزایش

جدول ۳. ضرایب همبستگی پیرسون بین نمرات MMSE و ADL با سن بیماران

متغیر	ضریب همبستگی	سطح معنی داری
نمره MMSE	- ۰/۴۹۹	۰/۰۰۱
نمره ADL	- ۰/۵۵۵	۰/۰۰۱

معنی دار نداشت ($P > ۰/۰۵$) (جدول ۴).

آزمون t مستقل نیز نشان داد که میانگین نمرات آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت های روزمره زندگی بین زنان و مردان اختلاف

جدول ۴: میانگین نمرات MMSE و ADL به تفکیک جنس بیماران

متغیر	مذکر	مونث	سطح معنی داری
نمره MMSE	$18/7 \pm 4/6$	$16/9 \pm 4/1$	۰/۰۹
نمره ADL	$5/4 \pm 1/1$	$5/1 \pm 1/3$	۰/۱۸

۵. بحث

طبق نتایج به دست آمده از این مطالعه مصرف کپسول نوروایج به مدت ۱۲ هفته در گروه مورد، در مقایسه با گروه شاهد، باعث تفاوت معنی دار در نتیجه آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت های روزمره زندگی نشد. بنابراین افزودن کپسول نوروایج به رژیم درمانی بیماران مبتلا به آلزایمر تحت درمان با دونپیزیل تاثیر خاصی ندارد.

اوریدین و سایتیدین هر کدام به تنهایی می تواند باعث افزایش سنتز فسفاتیدهای غشایی در مغز شود. اکثر شواهد نشانگر سودمندی سایتیدین در بیماران آلزایمر است. با این حال مطالعات گذشته روی ترکیب سایتیدین دی فسفوکولین بوده است. Alvarez و همکاران نشان دادند مصرف سایتیدین دی فسفوکولین در رت هایی که تحت هایپوپرفیوژن و تزریق بتا آمیلوئید قرار گرفته اند آپوپتوز و دژنراسیون هیپوکامپ را کاهش می دهد و باعث افزایش یادگیری می شود (۲۰).

Castagna در سال ۲۰۱۶ با مطالعه روی بیماران آلزایمر مشاهده کردند که افزودن سایتیدین دی فسفوکولین به میزان روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم به ریواستیگمین اثر قابل توجهی در بهبود علایم آلزایمر داشته است (۲۱) که در مقایسه با میزان آن در این مطالعه (۳۰۰ میلی گرم) به طور قابل توجهی بیشتر است.

در انسان مصرف سایتیدین دی فسفوکولین باعث افزایش غلظت سرمی اوریدین و کولین می شود. اوریدین وارد بافت مغز می شود و می تواند مستقیماً به سایتیدین تری فسفات (CTP) تبدیل شده و از این طریق در سنتز فسفاتیدیل های غشایی موثر باشد که در سیناپتوز نقش اساسی دارد (۸).

بنابراین وجود سایتیدین و اوریدین می تواند توجیه کننده یکدیگر باشد. در مطالعه انجام شده توسط Rasmussen (۲۰۱۹) اوریدین به همراه سایر ریزماده های مغذی موثر بر مسیر kenndy قبلی (داروی Fortasyn)، فقط بیماران با آلزایمر خفیف بهبود داشتند. علت آن به آسیب سیناپسی گسترده در مغز بیماران قبل از بروز علایم بالینی نسبت داده می شود (۲۲) بنابراین ممکن است اوریدین در همه کیس های آلزایمر خفیف-متوسط سودمند نباشد.

در مجموع سایتیدین و اوریدین به تنهایی و در ترکیب با هم می توانند باعث بهبود علایم بیماران آلزایمر شوند. در سنتز غشا و فسفولیپیدهای غشایی، Acetyl-CoA پیش ساز اسیدهای چرب است که برای سنتز آن در بدن به پانتوتنیک اسید نیاز است.

مصرف پانتوتنیک اسید به تنهایی، در بهبود علایم بیماران آلزایمر سودمند است. Xu و همکاران با بررسی مغز ۹ نفر از بیماران آلزایمر مشاهده نمودند که میزان پانتوتنیک اسید به صورت منتشر و شدید در مغز مبتلایان آلزایمر کاهش یافته و این کاهش در مناطق با درگیری شدید مثل هیپوکامپ شدیدتر است. در نهایت نتیجه گرفتند مصرف خوراکی در دوزهای مناسب برای آلزایمر سودمند است (۲۳) در تایید سودمندی پانتوتنیک اسید، Sang و همکاران کاهش منتشر پانتوتنات و نقص در متابولیسم انرژی در مغز را نشان دادند (۲۴).

با این حال نتایج این مطالعه نشان داد که اثربخشی سایتیدین و اوریدین در کنار پانتوتنیک اسید به میزانی نبوده که باعث بهبودی علایم بالینی در بیماران آلزایمر شود. بخشی از این نتیجه می تواند ناشی از خنثی شدن اثرات این اجزا توسط آهن باشد. با این حال به نظر می رسد پژوهش روی متابولیسم آهن و مسیرهای دخیل در افت عملکرد ذهنی بیماران، بتواند به شناسایی بهتر آلزایمر و درمان های جدیدتر کمک کند.

در مطالعات جدیدتر عمدتاً به سودمندی گلوتامین در آلزایمر اشاره شده است. البته بین برخی مطالعات در مورد گلوتامین و غلظت گلوتامات و گلوتامین سرمی و CSF اختلاف نظر وجود دارد (۲۵، ۲۶) و به نظر می رسد تعیین اثر گلوتامین به بررسی جامع تری نیاز دارد.

Madeira و همکاران با بررسی مایع مغزی نخاعی (CSF) بیماران آلزایمر نشان دادند میزان گلوتامین و گلوتامات و نسبت گلوتامات به گلوتامین در CSF بیماران آلزایمر نسبت به افراد عادی بالاتر بوده و غلظت هر دو با نتیجه عملکرد ذهنی رابطه معکوس دارد (۲۶).

در حمایت از سودمندی گلوتامین Hen و Herrup با بررسی نمونه های انسانی و سپس بررسی رت ها، کاهش عملکرد آنزیم گلوتامین سنتتاز در مناطق درگیر در آلزایمر (به دنبال اکسیداسیون) را مشاهده کردند و کاهش گلوتامین را در آلزایمر موثر دانستند. آن ها مشاهده نمودند حذف گلوتامین اگزوزن به همراه حضور مهارکننده آنزیم Glutamine synthetase (GS) موجب مرگ وسیع نورونی می شود. در نهایت نتیجه گرفتند مصرف گلوتامین اگزوزن در مقادیر کم می تواند neuroprotective باشد (۲۷).

شود. به علاوه عدم تاثیر این کپسول احتمالا ناشی از اثرات نامطلوب آهن و خنثی شدن اثرات سایر اجزا توسط آهن بوده است. علیرغم اثر محافظتی گلوتامین در استرس اکسیداتیو، این اسیدآمین نتوانست اثرات مخرب آهن را خنثی نماید.

تشکر و قدردانی

از کلیه بیماران و سایر افرادی که پژوهشگران را در جمع‌آوری داده‌ها و نگارش مقاله یاری نمودند، کمال تشکر را داریم.

مشارکت نویسندگان

ا. چ.: ایده و طراحی مطالعه؛ ح. ت.: جمع‌آوری داده‌ها، آنالیز و تفسیر نتایج همچنین نگارش نسخه اول مقاله؛ ا. د. ط.: جمع‌آوری داده‌ها، ویرایش مقاله، ف. ر.: ویرایش مقاله؛ همه نویسندگان نتایج را بررسی نموده و نسخه نهایی مقاله را تایید نمودند.

کد کار آزمایی بالینی:

IRCT20200411047021N1

تضاد منافع:

همه نویسندگان هیچ تضاد منافی را اعلام نمی‌کنند.

بازایی داده‌ها:

مجموعه داده ارائه شده در مطالعه به درخواست نویسنده مربوطه در حین ارسال یا پس از انتشار در دسترس است. داده‌ها به دلیل نگرانی‌های مربوط به مالکیت معنوی در دسترس عموم نیستند.

کد اخلاق:

این مطالعه تحت کد تایید اخلاقی IR.MUI.MED.REC.1398.643 تایید شده است.

حمایت مالی و معنوی:

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. جا دارد از حمایت مالی و مادی دانشگاه که امکان انجام این تحقیق را فراهم کرد تشکر کنیم.

فرم رضایت آگاهانه:

همه بیماران/خانواده آن‌ها قبل از شرکت در مطالعه رضایت کتبی آگاهانه ارائه کردند. فرآیند رضایت شامل توضیح مفصلي از هدف، رویه‌ها، خطرات بالقوه و مزایای مطالعه بود. به بیماران/خانواده آن‌ها فرصت داده شد تا سوالات خود را بپرسند و به آنها اطلاع داده شد که مشارکت آن‌ها داوطلبانه است و می‌توانند در هر زمان بدون هیچ عواقبی برای مراقبت‌های پزشکی خود کنار بکشند.

یافته‌های Hen و Herrup همسو با این مطالعه و به نفع اثربخشی گلوتامین اگزوزن در آلزایمر است. در تایید سودمندی گلوتامین Wang و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد گلوتامین به واسطه کاهش استرس اکسیداتیو در بیماران مبتلا به آلزایمر اثر حفاظتی دارد (۲۸). بنابراین گلوتامین می‌تواند در خنثی‌سازی استرس اکسیداتیو ناشی از مصرف آهن موثر باشد. اکثر مطالعات گذشته حاکی از آسیب‌رسان بودن آهن در آلزایمر است. با این حال کاربرد آهن در این دارو می‌تواند با تاثیر روی نتیجه نهایی به روشن شدن مکانیسم‌های دخیل در آلزایمر کمک شایانی کند (۲۹).

Ayton و همکاران با بررسی ۲۰۹ بیمار نشان دادند میزان آهن در بیوپسی افراد علامت‌دار رابطه مستقیمی با درگیری پاتولوژیک و علائم بالینی بیماران دارد (۳۰). Ozcankaya و Delibas نیز نشان داده بود سطح آهن خون در بیماران آلزایمر افزایش می‌یابد (۳۱). شلاتورهای آهن باعث کاهش تشکیل پلاک‌ها می‌شود. بنابراین تجمع آهن در مغز صرفاً فرآورده آسیب نورونی نیست (۳۲) و آهن آسیب‌زا است. در تایید این موارد Liu و همکاران ضمن تایید افزایش تجمع آهن در مغز نشان دادند شلاتورهای آهن در بهبود آلزایمر سودمند بوده است (۳۳). بنابراین نه تنها درمان خوراکی با آهن در بیماران آلزایمر سودمند نیست بلکه شلاتورهای آهن می‌تواند باعث بهبود سیر این بیماران شود. با توجه به نتیجه این مطالعه احتمالاً گلوتامین علی‌رغم نقش آن در کاهش استرس اکسیداتیو نتوانسته اثرات آهن را خنثی کند. با توجه به تاثیر ناهمگن اجزا، به نظر می‌رسد بررسی جداگانه اجزا راهکار مناسبی برای توجیه اثر کپسول نوروایج باشد.

۱.۵. محدودیت‌ها مطالعه

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم تعمیم نتایج این مطالعه به سایر بیماری‌ها اشاره نمود. در نهایت علی‌رغم سودمندی سایتیدین و اوریدین و پانتوتنیک‌اسید و گلوتامین در مطالعات قبلی مصرف این عناصر همراه با آهن سودمند نبود. تعدادی از بیماران تحت درمان با این دارو عوارض جانبی (شایع‌ترین خواب‌آلودگی) را گزارش کردند. با توجه به نتایج این مطالعه به نظر می‌رسد بررسی مسیرهای مرتبط با استرس ناشی از مصرف آهن در آینده راه‌حل مناسبی برای درک فیزیوپاتولوژی و توقف سیر بیماری بوده و توصیه می‌شود در مطالعات آتی این راهکار در پیش گرفته شود.

۲.۵. نتیجه‌گیری

در این مطالعه بهبودی در آزمون کوتاه وضعیت ذهنی و فعالیت‌های روزمره زندگی بیماران تحت درمان با کپسول نوروایج مشاهده نشد. این مطالعه نشان داد که احتمالاً ترکیب سایتیدین و اوریدین و پانتوتنیک‌اسید و نقش آن‌ها در سنتز فسفاتیدهای غشایی و سیناپتوز نتوانست باعث بهبود چشمگیر در عملکرد ذهنی و فعالیت‌های روزمره بیماران

References

1. Tang Y, Lutz MW, Xing Y. A systems-based model of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019;**15**(1):168-71. [PubMed ID:30102884]. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.3058>.
2. Nabizadeh A, Sheikhalishahi ZS, Asadinezhad H, Kazemi H. [The Effect of Microbiota on miRNA Alteration in Alzheimer's Disease: A Review Study]. *Koomesh* 2023;**25**(5):375-. Persian.
3. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer Disease. Treasure Island (FL); 2025.
4. Karimi Firouzjaei F, Mashayekh Pour MA, Shabani E, Jamshidi Burkhani MR. [The role of environmental risk factors in Alzheimer's disease]. *Koomesh* 2023;**25**(5):602-. Persian.
5. Zilberzwige-Tal S, Gazit E. Go with the Flow-Microfluidics Approaches for Amyloid Research. *Chem Asian J*. 2018;**13**(22):3437-47. [PubMed ID:30117682]. <https://doi.org/10.1002/asia.201801007>.
6. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *Fl000Res*. 2018;**7**. [PubMed ID:30135715]. [PubMed Central ID:PMC6073093]. <https://doi.org/10.12688/fl000research.14506.1>.
7. Gandolfi S, Marchini G, Caporossi A, Scuderi G, Tomasso L, Brunoro A. Cytidine 5'-Diphosphocholine (Citicoline): Evidence for a Neuroprotective Role in Glaucoma. *Nutrients*. 2020;**12**(3). [PubMed ID:32197303]. [PubMed Central ID:PMC7146438]. <https://doi.org/10.3390/nu12030793>.
8. Wurtman RJ, Regan M, Ulus I, Yu L. Effect of oral CDP-choline on plasma choline and uridine levels in humans. *Biochem Pharmacol*. 2000;**60**(7):989-92. [PubMed ID:10974208]. [https://doi.org/10.1016/s0006-2952\(00\)00436-6](https://doi.org/10.1016/s0006-2952(00)00436-6).
9. Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of Citicoline in Patients With Mild Cognitive Impairment. *Neurosci Insights*. 2023;**18**:26331055231152496. [PubMed ID:36818199]. [PubMed Central ID:PMC9936398]. <https://doi.org/10.1177/26331055231152496>.
10. Saiz-Vazquez O, Gracia-Garcia P, Ubillos-Landa S, Puente-Martinez A, Casado-Yusta S, Olaya B, et al. Depression as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Longitudinal Meta-Analyses. *J Clin Med*. 2021;**10**(9). [PubMed ID:33919227]. [PubMed Central ID:PMC8122638]. <https://doi.org/10.3390/jcm10091809>.
11. Kondo DG, Sung YH, Hellem TL, Delmastro KK, Jeong EK, Kim N, et al. Open-label uridine for treatment of depressed adolescents with bipolar disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2011;**21**(2):171-5. [PubMed ID:21486171]. [PubMed Central ID:PMC3080753]. <https://doi.org/10.1089/cap.2010.0054>.
12. Mironova GD, Khrenov MO, Talanov EY, Glushkova OV, Parfenyuk SB, Novoselova TV, et al. The role of mitochondrial KATP channel in anti-inflammatory effects of uridine in endotoxemic mice. *Arch Biochem Biophys*. 2018;**654**:70-6. [PubMed ID:30009781]. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.07.006>.
13. Goren B, Cakir A, Sevinc C, Serter Kocoglu S, Ocalan B, Oy C, et al. Uridine treatment protects against neonatal brain damage and long-term cognitive deficits caused by hyperoxia. *Brain Res*. 2017;**1676**:57-68. [PubMed ID:28919465]. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2017.09.010>.
14. Ismail N, Kureishy N, Church SJ, Scholefield M, Unwin RD, Xu J, et al. Vitamin B5 (d-pantothenic acid) localizes in myelinated structures of the rat brain: Potential role for cerebral vitamin B5 stores in local myelin homeostasis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;**522**(1):220-5. [PubMed ID:31759626]. [PubMed Central ID:PMC6977085]. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.11.052>.
15. Leonardi R, Jackowski S. Biosynthesis of Pantothenic Acid and Coenzyme A. *EcoSal Plus*. 2007;**2**(2). [PubMed ID:26443589]. [PubMed Central ID:PMC4950986]. <https://doi.org/10.1128/ecosalplus.3.6.3.4>.
16. Yang A, Du L, Gao W, Liu B, Chen Y, Wang Y, et al. Associations of cortical iron accumulation with cognition and cerebral atrophy in Alzheimer's disease. *Quant Imaging Med Surg*. 2022;**12**(9):4570-86. [PubMed ID:36060596]. [PubMed Central ID:PMC9403583]. <https://doi.org/10.21037/qims-22-7>.
17. Bishop GM, Robinson SR, Liu Q, Perry G, Atwood CS, Smith MA. Iron: a pathological mediator of Alzheimer disease? *Dev Neurosci*. 2002;**24**(2-3):184-7. [PubMed ID:12401957]. <https://doi.org/10.1159/000065696>.
18. Brosnan JT. Interorgan amino acid transport and its regulation. *J Nutr*. 2003;**133**(6 Suppl 1):2068S-72S. [PubMed ID:12771367]. <https://doi.org/10.1093/jn/133.6.2068S>.
19. Smith QR. Transport of glutamate and other amino acids at the blood-brain barrier. *J Nutr*. 2000;**130**(4S Suppl):1016S-22S. [PubMed ID:10736373]. <https://doi.org/10.1093/jn/130.4.1016S>.
20. Alvarez XA, Sampedro C, Lozano R, Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1999;**21**(8):535-40. [PubMed ID:10599052]. <https://doi.org/10.1358/mf.1999.21.8.794835>.
21. Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, Gareri P. The CITIRIVAD Study: CITicoline plus RIVAstigmine in Elderly Patients Affected with Dementia Study. *Clin Drug Investig*. 2016;**36**(12):1059-65. [PubMed ID:27587069]. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0454-3>.
22. Rasmussen J. The LipiDiDiet trial: what does it add to the current evidence for Fortasyn Connect in early Alzheimer's disease? *Clin Interv Aging*. 2019;**14**:1481-92. [PubMed ID:31616139]. [PubMed Central ID:PMC6699494]. <https://doi.org/10.2147/CIA.S211739>.
23. Xu J, Patassini S, Begley P, Church S, Waldvogel HJ, Faull RLM, et al. Cerebral deficiency of vitamin B5 (d-pantothenic acid; pantothenate) as a potentially-reversible

- cause of neurodegeneration and dementia in sporadic Alzheimer's disease. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020;**527**(3):676-81. [PubMed ID:32416962]. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.05.015>.
24. Sang C, Philbert SA, Hartland D, Unwin RD, Dowsey AW, Xu J, et al. Coenzyme A-Dependent Tricarboxylic Acid Cycle Enzymes Are Decreased in Alzheimer's Disease Consistent With Cerebral Pantothenate Deficiency. *Front Aging Neurosci*. 2022;**14**:893159. [PubMed ID:35754968]. [PubMed Central ID:PMC9232186]. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.893159>.
 25. Nuzzo T, Mancini A, Miroballo M, Casamassa A, Di Maio A, Donati G, et al. High performance liquid chromatography determination of L-glutamate, L-glutamine and glycine content in brain, cerebrospinal fluid and blood serum of patients affected by Alzheimer's disease. *Amino Acids*. 2021;**53**(3):435-49. [PubMed ID:33616735]. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-02943-7>.
 26. Madeira C, Vargas-Lopes C, Brandao CO, Reis T, Laks J, Panizzutti R, et al. Elevated Glutamate and Glutamine Levels in the Cerebrospinal Fluid of Patients With Probable Alzheimer's Disease and Depression. *Front Psychiatry*. 2018;**9**:561. [PubMed ID:30459657]. [PubMed Central ID:PMC6232456]. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00561>.
 27. Hen J, Herrup K. Glutamine acts as a neuroprotectant against DNA damage, beta-amyloid and H₂O₂-induced stress. *PLoS One*. 2012;**7**(3):e33177. [PubMed ID:22413000]. [PubMed Central ID:PMC3297635]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033177>.
 28. Wang Y, Wang Q, Li J, Lu G, Liu Z. Glutamine Improves Oxidative Stress through the Wnt3a/beta-Catenin Signaling Pathway in Alzheimer's Disease In Vitro and In Vivo. *Biomed Res Int*. 2019;**2019**:4690280. [PubMed ID:31119171]. [PubMed Central ID:PMC6500677]. <https://doi.org/10.1155/2019/4690280>.
 29. Bartzokis G, Sultzer D, Cummings J, Holt LE, Hance DB, Henderson VW, et al. In vivo evaluation of brain iron in Alzheimer disease using magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;**57**(1):47-53. [PubMed ID:10632232]. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.1.47>.
 30. Ayton S, Wang Y, Diouf I, Schneider JA, Brockman J, Morris MC, et al. Brain iron is associated with accelerated cognitive decline in people with Alzheimer pathology. *Mol Psychiatry*. 2020;**25**(11):2932-41. [PubMed ID:30778133]. [PubMed Central ID:PMC6698435]. <https://doi.org/10.1038/s41380-019-0375-7>.
 31. Ozcankaya R, Delibas N. Malondialdehyde, superoxide dismutase, melatonin, iron, copper, and zinc blood concentrations in patients with Alzheimer disease: cross-sectional study. *Croat Med J*. 2002;**43**(1):28-32. [PubMed ID:11828555].
 32. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med Genomics*. 2009;**2**:2. [PubMed ID:19133145]. [PubMed Central ID:PMC2672098]. <https://doi.org/10.1186/1755-8794-2-2>.
 33. Liu JL, Fan YG, Yang ZS, Wang ZY, Guo C. Iron and Alzheimer's Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Implications. *Front Neurosci*. 2018;**12**:632. [PubMed ID:30250423]. [PubMed Central ID:PMC6139360]. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00632>.

Research Article

Effectiveness of NeuroAge Capsules on Mini-mental State Examination and Activities of Daily Living in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized Clinical Trial

Ahmad Chitsaz¹, Seyed Amirhossein Dormiani Tabatabaei², Farshad Riahi³, Hamed Tooyserkani^{2,*}

¹Department of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

²Department of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³Department of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

*Corresponding author: Department of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. Email: tuyserkani.hamed@gmail.com

Received 10/07/2023; Accepted 07/08/2024

Abstract

Background: Alzheimer's is a progressive neurodegenerative disease that accounts for 60 - 80% of dementia cases. Since no definitive treatment has been found for Alzheimer's disease, the search for new treatments is still ongoing.

Objectives: In this study, the effectiveness of NeuroAge capsules on mini-mental state examination (MMSE) and activities of daily living (ADL) in these patients was measured.

Materials and Methods: This study was a double-blind clinical trial that was conducted in 1401. The studied sample included 86 Alzheimer's patients treated with donepezil who had visited the clinic of Al-Zahra Hospital and were included in the study by census. Patients were randomly divided into case and control groups. Neuroage capsules were added to the previous drug in the case group and placebo in the control group. All patients responded to MMSE and ADL before and after 12 weeks.

Results: The results showed that the effect of time on MMSE and ADL was significant ($P < 0.05$), but the effect of consumption of NeuroAge capsules on MMSE and ADL was not significant ($P < 0.05$). The average MMSE and ADL had significantly decreased over time, but this decrease did not show a significant difference in the two groups ($P < 0.05$).

Conclusion: Adding Neuroage capsules to the treatment regimen of Alzheimer's patients treated with donepezil does not affect MMSE and ADL.

Keywords: Alzheimer Disease, Supplements, Capsules, Mental Status and Dementia Tests, Activities of Daily Living