مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هجدهم، شماره ۱۰، مهر ۱۳۹۵، صفحه ۳۱-۲۶

ارتباط سطح سرمی مس با اختلالات شناختی در سالمندان

فرزان خیرخواه (MD)[۱]، سید رضا حسینی (MD)[۲*]، ساناز آزادفروز (MD)[۱]، هادی پارسیان (PhD)[۲]، هادی رضایی (MD)[۳]، سیمین موعودی (MD)[۲]، علی بیژنی (MD)[۲]

۱-گروه روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲-مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳-پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۵/۳/۲۰، اصلاح: ۹۵/۵/۶، پذیرش: ۹۵/۷/۷

خلاصه

سابقه و هدف: مس از جمله عناصر فلزی است که نقش آن در آسیب شناسی اختلالات مختلف عصبی از جمله اختلالات شناختی، ارزیابی شده است. مطالعات قبلی، ارتباط متفاوتی را بین سطح سرمی مس و بروز اختلالات شناختی نشان داده اند. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی مس و اختلالات شناختی در سالمندان شهر امیرکلا انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی،قسمتی از طرح بررسی وضعیت سلامت سالمندان شهر امیرکلا (Amirkola Health and Ageing Project) می باشد که بر روی کلیه جمعیت ۶۰ سال و بالاتر در حال انجام می باشد. با توجه به نمره(Mini-Mental State Examination (MMSE، افراد به دو گروه با اختلال وضعیت شناختی (N=۳۴۷) و نرمال (N=۶۵۷) تقسیم گردیدند. افراد با اختلال شناختی نیز در زیرگروه‌های خفیف، متوسط وشدید دسته بندی شدند. در این آزمون امتیاز بیشتر یا مساوی ۲۵ (۳۰-۲۵) به عنوان طبیعی و امتیاز کمتر از ۲۵ به عنوان فرد دارای اختلال شناختی در نظر گرفته شد. سطح مس سرم با آزمایش نمونه خون وریدی اندازه گیری و در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه از ۱۶۱۶ نفر سالمند، ۱۰۰۴ نفر در گروه سنی ۹۹-۶۰ سال مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۱۸ نفر مرد و ۴۸۶ نفر زن بودند که بین دو جنس اختلاف معنی داری از لحاظ سطح سرمی مس وجود داشته است (p<۰/۰۰۰۱). میانگین سطح سرمی مس در افراد بدون اختلال شناختی (۱۲۹/۴۳±۵۴/۸۳) با میانگین سطح سرمی مس در گروه با اختلال شناختی (۱۳۵/۰۶±۵۷/۳۸) متفاوت بود اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. ولی اختلاف معنی‌داری در سطح سرمی مس در زیرگروههای MMSE وجود داشته است (p=۰/۰۰۹).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که اختلالات شناختی با سطح سرمی مس ارتباط دارد.

واژه‌های کلیدی: اختلالات شناختی، سالمندان، سطح سرمی مس.

مقدمه

اختلالات شناختی بر مبنای طبقه بندی بین المللی DSM-IV-TR، گروهی از بیماریهای روانی-عصبی هستند که اساسا بر روی یادگیری، حافظه، ادراک و حل مساله تاثیر می گذارند (۲و۱). با عنایت به اینکه جمعیت سالمندان (گروه سنی ۶۰ سال و بالاتر) جهان رو به افزایش است (۵-۳)، اختلالات شناختی از جمله مشکلات مهمی هستند که پیشگیری و مدیریت آنها ضروریت دارد(۷و۶). عوامل متعددی در بروز یا پیشرفت اختلالات شناختی معرفی شدند که از جمله می توان به بیماریهای مزمن (دیابت)، سندروم متابولیک، وضعیت رژیم غذایی، سطح سرمی فولات و فلزات اشاره نمود (۸). در مطالعات گذشته، ارتباط بین وضعیت تعادل فلزات بدن با پیشرفت اختلالات شناختی ارزیابی شده و رویکرد جدیدی در زمینه تداخل وضعیت تعادل این فلزات با تخریب عصبی و پیشرفت آن به دست آمده است، افزایش آلومینیوم، آهن و مس و کاهش منگنز، روی و سلنیوم می تواند در بیمارانی که دچار اختلالات شناختی (به ویژه دمانس) می شوند، مشاهده گردد (۹و۱۰). مس از جمله عناصر نورواکتیوی است که می‌تواند در طول فعالیت نورونی در سیناپس‌ها آزاد شود (۱۱). در مطالعات متعددی وضعیت ارتباط سطح سرمی مس با اختلالات شناختی در سالمندان مورد ارزیابی قرار گرفته است (۲۳-۱۲). در مطالعه ای، اعلام گردید که مس دو ظرفیتی، برخلاف مس یک ظرفیتی که در مواد غذایی یافت می شود، قابل جذب نمی باشد. پس از جذب مس از سیستم گوارشی به کبد، بخشی از مس دو ظرفیتی، سیستم کبدی را دور می زند و مستقیما وارد گردش خون می شود. در این مطالعه اعلام گردید که به نظر می رسد تجمع مس در مغز نقش موثری در بروز اختلالات شناختی دارد از جمله اینکه می تواند عامل آسیبهای اکسیداتیو در مغز گردد (۱۲). برخی متاآنالیزها نشان می دهند که سطح سرمی مس غیر متصل به سرولوپلاسمین (که از آن به عنوان مس آزاد نام برده می شود)، در بیماران مبتلا به آلزایمر بالاتر از بیماران غیر مبتلا است (۲۳و۱۵). در یک مطالعه نشان داده شد که مس آزاد سرم یک عامل مهم جهت تبدیل اختلالات شناختی خفیف به آلزایمر می باشد و به ازای هریک میکرومول در لیتر واحد افزایش مس آزاد سرم، حدودا ۲۰ درصد این خطر

این مقاله حاصل پایان نامه هادی رضایی دانشجوی رشته پزشکی و طرح تحقیقاتی به شماره ۹۴۴۰۹۳۷ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

*مسئول مقاله: دکتر سیدرضا حسینی
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت. تلفن: ۳۲۱۹۹۵۹۶ - ۰۱۱
E-mail: hosseinim46@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.4.6]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.26]

افزایش می یابد (۱۵). در مطالعه دیگری تفاوت معنی داری در سطح سرمی مس بین گروهی که دارای آلزایمر بودند در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد (۲۱). با توجه به اینکه در ارزیابی رابطه بین سطح سرمی مس با اختلالات شناختی، در مطالعات مختلف نتایج متفاوتی به دست آمده و از آنجایی که تاکنون وضعیت سرمی مس و ارتباط آن با اختلالات شناختی، در کشور در سطح بسیار محدود مورد ارزیابی قرار گرفته است (۲۴)، این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین سطح سرمی مس و اختلالات شناختی در سالمندان شهر امیرکلا انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی قسمتی از طرح جامع بررسی وضعیت سلامت سالمندان شهر امیر کلا (۲۵) می باشد که در طی سالهای ۹۱-۹۰ بر روی ۱۶۱۶ فرد سالمند (۶۰ سال و بیشتر) پس از تایید در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام شد. سالمندان مبتلا به کم کاری تیروئید و دیابت، مالتیپل اسکلروزیس، نارسایی احتقانی قلب، سوء مصرف مواد مخدر و مصرف داروهای تاثیرگذار بر متابولیسم مس مانند داروهای ضدتشنج، کنتراسپتیو و گلوکوکورتیکوئید و افرادی که پرونده آنها ناقص بود، از مطالعه خارج شدند. از کل افراد مورد مطالعه، ۱۰۰۴ نفر واجد شرایط ورود به مطالعه بودند که به دو گروه با اختلال شناختی (N=۳۴۷) و بدون اختلال شناختی (N=۶۵۷) با توجه به نمره Mini-Mental State Examination (MMSE) تقسیم گردیدند. MMSE پرسشنامه کوتاه ۳۰ امتیازی کاربردی- بالینی است که به منظور غربالگری اختلالات شناختی به کار برده می‌شود. در این آزمون نمره ۲۴-۲۱ نشانه اختلال شناختی خفیف و ۲۰-۱۰ اختلال شناختی متوسط و کمتر از ۹ اختلال شناختی شدید طبقه بندی می گردد. روایی و پایایی نسخه فارسی این پرسشنامه در کشور مورد تایید قرار گرفته است (۲۶).

با توجه به مطالعات گذشته (۲۸و۲۷) امتیاز MMSE بیشتر یا مساوی ۲۵ (۳۰-۲۵) به عنوان طبیعی و امتیاز کمتر از ۲۵ به عنوان فرد دارای اختلال شناختی در نظر گرفته شد و بر این اساس، سالمندان به دو گروه با اختلال شناختی و بدون اختلال شناختی تقسیم شدند. جهت بررسی سطح سرمی مس، نمونه خون وریدی از سالمندان اخذ گردید. سطح سرمی مس توسط کیت‌های مخصوص اندازه گیری مس شرکت bionex اندازه گیری شد و بر مبنای مطالعات قبلی (۲۹)، سطح سرمی ۱۴۰-۷۰ میکروگرم در دسی لیتر، به عنوان دامنه طبیعی مقدار مس سرم در نظر گرفته شد.

ارزیابی آزمایشگاهی تمامی نمونه ها در آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام گرفت. داده ها با نرم افزار SPSS ۲۲ و با استفاده از آزمونهای Chi-Square و T-Test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و $p<۰/۰۵$ معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

از کل افراد مورد مطالعه، ۱۰۰۴ نفر در گروه سنی ۹۹-۶۰ سال واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. وجود اختلال شناختی در سالمندان با متغیرهای سن، جنس، سطح تحصیلات، تنها زندگی کردن و وضعیت تاهل رابطه معنی دار آماری داشته است(جدول ۱)($p<۰/۰۵$). ۱/۶ درصد زنان بر مبنای امتیاز MMSE دارای اختلال شناختی شدید بودند در صورتی که فقط ۰/۶ درصد از مردان در این بازه قرار داشتند ($p<۰/۰۰۰۱$). سطح تحصیلات با امتیاز MMSE ارتباط معنی‌داری داشته است به طوری که با افزایش سطح تحصیلات، بر تعداد سالمندانی که MMSE طبیعی داشتند افزوده شد ($p=۰/۰۰۱$). میانگین سنی در افراد با MMSE طبیعی ۶/۸۵±۶۸/۲۹ سال و در گروه با MMSE غیرطبیعی ۷/۹۹±۷۲/۷۴ سال بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p<۰/۰۰۰۱$). از لحاظ سطح سرمی مس، اختلاف معنی داری بین دو جنس وجود داشت ($p<۰/۰۰۰۱$). ۲۲۰ نفر از مردان (۴۲/۵٪) و ۲۴۱ نفر از زنان (۴۹/۶٪) مقادیر غیر طبیعی (کاهش یا افزایش) مس سرم داشتند(جدول ۲).

جدول۱. توزیع فراوانی اختلال شناختی به تفکیک متغیرهای پایه ای مورد بررسی در سالمندان شهر امیرکلا

متغیر	MMSE طبیعی تعداد(درصد)	MMSE غیرطبیعی تعداد(درصد)	P-value
جنسیت	مرد ۳۹۶(۷۶/۴)	۱۲۲(۲۳/۶)	۰/۰۰۰۱
	زن ۲۶۱(۵۳/۷)	۲۲۵(۴۶/۳)	
سطح تحصیلات	بیسواد ۳۵۴(۵۳/۶)	۳۰۷(۴۶/۴)	۰/۰۰۰۱
	ابتدایی و راهنمایی ۲۳۴(۸۵/۴)	۴۰(۱۴/۶)	
	دبیرستان و دانشگاه ۶۹(۱۰۰)	-	
تنها زندگی کردن	بله ۴۲(۵۲/۵)	۳۸(۴۷/۵)	۰/۰۱۴
	خیر ۶۱۵(۶۶/۶)	۳۰۹(۳۳/۴)	
وضعیت تاهل	مجرد ۵۷۳(۶۷/۷)	۲۷۳(۳۲/۳)	۰/۰۰۱
	متاهل ۸۴(۵۳/۲)	۷۴(۴۶/۸)	
سن(سال)	۶۰-۶۴ ۲۵۴(۷۷/۲)	۷۵(۲۲/۸)	۰/۰۰۰۱
	۶۵-۶۹ ۱۵۳(۷۳/۲)	۵۶(۲۶/۸)	
	۷۰-۷۴ ۱۱۹(۶۶/۵)	۶۰(۳۳/۵)	
	۷۵-۷۹ ۸۲(۴۷/۷)	۹۰(۵۲/۳)	
	۸۰-۸۴ ۳۴(۴۵/۹)	۴۰(۵۴/۱)	
	۸۵-۹۹ ۱۵(۳۶/۶)	۲۶(۶۳/۴)	

جدول ۲. توزیع فراوانی سطح سرمی مس به تفکیک جنسیت در سالمندان شهر امیرکلا

سطح سرمی مس (میکروگرم)	جنسیت مرد تعداد(درصد)	زن تعداد(درصد)
کمتر از ۷۰	۶۴(۶۴/۶)	۳۵(۳۵/۴)
۷۰-۱۴۰	۲۹۸(۵۴/۹)	۲۴۵(۴۵/۱)
بیشتر از ۱۴۰	۱۵۶(۴۳/۱)	۲۰۶(۵۶/۹)

$p<۰/۰۰۰۱$

میانگین سطح سرمی مس در افراد با MMSE طبیعی ۵۴/۸۳±۱۲۹/۴۳ و در گروه با MMSE غیرطبیعی ۵۷/۳۸±۱۳۵/۰۶ بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=۰/۱۲$). اختلاف معنی‌داری در وضعیت سطح سرمی مس در زیرگروههای MMSE وجود داشت (جدول ۳) ($p=۰/۰۰۹$).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.4.6]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.26]

جدول۳. توزیع فراوانی سطوح مختلف مس و گروه های MMSE در سالمندان شهر امیرکلا

MMSE سطح سرمی مس (میکروگرم)	نرمال تعداد(درصد)	اختلال شناختی خفیف تعداد(درصد)	اختلال شناختی متوسط تعداد(درصد)	اختلال شناختی شدید تعداد(درصد)
<۷۰	۶۲(۶۲/۶)	۲۴(۲۴/۲)	۱۲(۱۲/۱)	۱(۱/۱)
۷۰-۱۴۰	۳۸۰(۷۰)	۱۱۸(۲۱/۷)	۴۲(۷/۷)	۳(۰/۶)
>۱۴۰	۲۱۵(۵۹/۴)	۱۱۲(۳۰/۹)	۲۸(۷/۷)	۷(۱/۹)

p=۰/۰۰۹

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه از لحاظ سطح سرمی مس اختلاف معنی داری بین دو جنس وجود داشت. گرچه در هر دو جنس، سطح سرمی مس عمدتا در محدوده طبیعی قرار داشت اما در مردان، ۱۲/۴٪ مس سرمی کمتر از حد طبیعی و ۳۰/۱٪ بالاتر از حد طبیعی داشتند؛ در حالیکه در زنان سالمند، ۷/۲٪ سطح مس سرمی زیر ۷۰ و ۴۲/۴٪ سطح بالاتر از ۱۴۰ داشته اند.

در مطالعه Squitti و همکاران نیز سطح مس آزاد در سرم با سن، جنس و کاهش امتیاز MMSE رابطه معنی دار داشته است. میانگین سطح سرمی مس در افراد با MMSE طبیعی (بدون اختلال شناختی) با میانگین سطح سرمی مس در گروه با MMSE غیرطبیعی متفاوت بود لیکن این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبوده است. همچنین اختلاف معنی‌داری در وضعیت سطح سرمی مس در زیرگروههای MMSE وجود داشت. در میان ۱۱ سالمند دارای اختلال شناختی شدید، ۷ نفر ایشان (۶۳/۶٪) سطح سرمی مس بالاتر از حد طبیعی داشتند، در حالیکه در سالمندان دچار اختلال شناختی متوسط یا خفیف، چنین نبوده است(۱۸). مرور پژوهشهای قبلی نشان می دهد در مطالعات مختلف ارتباط متفاوتی بین وضعیت سرمی مس با اختلالات شناختی وجود دارد. در مطالعه ای که توسط Agarwal و همکاران انجام شد میانگین سطح سرمی مس در گروه بیماران مبتلا به آلزایمر و گروه مبتلا به دمانس عروقی نسبت به گروه کنترل افزایش داشت(۳۰).

در مطالعه متاآنالیز Bucossi و همکاران گزارش گردید که در میان مطالعات انجام گرفته در ارتباط با اثر مس و آلزایمر، چالش‌هایی وجود دارد که نشان می‌دهد کمبود و مسمومیت با مس، هردو می‌توانند در بروز و پیشرفت این بیماری نقش داشته باشند. بنابراین، می‌توان نتیجه گرفت که برای درمان و پیشگیری از آلزایمر، حفظ تعادل و هموستاز مس، ضروری است(۳۱). در مطالعه Rembach و همکاران نیز تفاوت معنی داری در سطح سرمی مس بین گروهی که دارای آلزایمر بودند در مقایسه با گروه کنترل دیده نشد(۲۱). در مطالعه Pajonk و همکاران که بر روی ۳۲ بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط انجام گرفت، علیرغم اینکه تمام بیماران سطح سرمی در دامنه فیزیولوژیک داشتند، یک ارتباط منفی بین سطح سرمی مس و اختلال شناختی مشاهده گردید بدینصورت که در افرادی که سطح سرمی مس پایین‌تری داشتند، شاخص ابتلا به آلزایمر بالاتر بوده است (۳۲). این تفاوت در ارتباط بین سطح سرمی مس با اختلالات شناختی در مطالعات مختلف، می‌تواند مربوط به روش اجرای پژوهش (مقطعی یا طولی بودن مطالعه)، شاخصهای دموگرافیک جامعه مورد بررسی، حجم نمونه و منطقه اجرای مطالعه باشد. از آنجایی که تغییر در تعادل و متابولیسم مس، یکی از مکانیسمهای پاتولوژیک ایجاد بیماری آلزایمر است و جمعیت عمومی اساسا از طریق خوردن (۷۵٪) و آشامیدن (۲۵٪)، مس دریافت می‌نمایند، رژیم غذایی کم مس در سالمندانی که متابولیسم مس شان تغییر یافته است، می تواند خطر ابتلا به اختلالات شناختی شدید (آلزایمر) را در آنها کاهش دهد (۱۶). از نقاط قوت این مطالعه بالابودن حجم نمونه و مقایسه دو گروه دارای اختلال شناختی و بدون اختلال شناختی بوده است و از محدودیت های این مطالعه می توان به عدم بررسی مدت زمان ابتلا به اختلالات شناختی، عدم بررسی بیماری های همراه، وضعیت رژیم غذایی و داروهای مصرفی سالمندان اشاره نمود. ضمنا پیشنهاد می گردد در مطالعات آینده، سطح سرمی مس آزاد و مس متصل به سرولوپلاسمین به طور مجزا آنالیز گردند. بر اساس نتایج این مطالعه، اختلالات شناختی با سطح سرمی مس در سالمندان ارتباط داشته است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل به دلیل حمایت مالی از این پژوهش و از تمامی سالمندان شهر امیرکلا جهت همکاری در این تحقیق، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.4.6]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.26]

The Relationship between Serum Copper Level with Cognitive Disorders in Elderly

F. Kheirkhah (MD)[1], S.R. Hosseini (MD)*[2], S. Azadforuz (MD)[1], H. Parsian (PhD)[2], H. Rezaee (MD)[3], S. Moaudi (MD)[2], A. Bijani (MD)[2]

1.Department of Psychiatry, Babol University of Medical Scienses, Babol, I.R.Iran
2.Social Determinants of Health Research Center, Institute of Health, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran
3.General Practitioner, Babol University of Medical Sciences, Babol, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(10); Oct 2016; PP: 26-31.
Received: Jun 4th 2016, Revised: Jul 27th 2016, Accepted: Sep 28th 2016

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Copper is a metal element which plays a pivotal role in the pathology of various neurological disorders including cognitive disorders. Previous studies have shown different relationships between serum levels of copper and cognitive impairment. This study aimed to investigate the relationship between serum levels of copper and cognitive disorders in the elderly in Amirkola.

METHODS: This cross-sectional study is a part of Amirkola Health and Ageing Project performed on all the population is 60 years and older. According to the Mini-Mental State Examination (MMSE), people were divided into two groups with impaired cognitive status (N=347) and normal (N=657). People with cognitive impairment were classified in mild, moderate, severe subgroups. In this test, point more than or equal to 25 (30-25) was considered as natural and score less than 25 as a person with cognitive impairment. Serum copper level was measured in venous blood samples and was compared between two groups.

FINDINGS: In this study, of 1616 elderly people, 1004 people in the age group 60-90 years were examined. 518 men and 486 women were existed with a significant difference in serum level of copper between the sexes ($p<0.0001$). The average serum level of copper in people without cognitive impairment (129.43±54.83) was different from an average copper level in patients with cognitive impairment (135.06±57.38), but was not statistically significant. There was a significant difference in serum levels of copper in the MMSE subgroups ($p=0.009$).

CONCLUSION: The results showed that cognitive impairment is associated with serum levels of copper.

KEY WORDS: *Cognitive Disorders, Elderly, Serum Level of Copper.*

Please cite this article as follows:

Kheirkhah F, Hosseini SR, Azadforuz S, Parsian H, Rezaee H, Moaudi S, Bijani S. The Relationship between Serum Copper Level with Cognitive Disorders in Elderly People of Amirkola. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(10):26-31.

***Corresponding author: S.R. Hosseini (MD)**
Address: Babol University of Medical Sciences, Institute of Health, Social Determinants of Health Research Center, I.R.Iran
Tel: +98 11 32199596
E-mail: hosseinim46@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.4.6]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.26]

References

1.Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste DV, Paulsen JS, Petersen RC, Sachdev PS. Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: A work in progress. Am J Geriatr Psychiatry. 2011; 19(3): 205–210

2.Basso C, Limongi F, Siviero P, Romanato G, et al. Cognitive impairment: classification and open issues. Aging Clin Exp Res. 2007; 19(5):344-8

3.Cho SH. Older people's willingness to use home care nursing services. J Adv Nurs. 2005;51(2):166-73

4.DeKosky T, Kaufer D, Lopez O, Bradley W, Daroff R, Fenichel G, et al., editors. The Dementias. 4th ed ed. New York: Butterworth HeinemannNeurologyin Clinical practice; 2004

5.Üstün B, Jakob R. Calling a spade a spade: meaningful definitions of health conditions. Bull World Health Organ. 2005;83(14):59-61

6.Shahbazi M, Mirkhani. Hatamizadeh N, Rahgozar M. Disability assessment in Tehranian Elderly. 2008; 3(9):84-92 [in Persian]

7.Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochem Pharmacol. 2014;88(4):640-51

8.Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. Am J Psychiatry. 2015; 172(4):323-34

9.González-Domínguez R, García-Barrera T, Gómez-Ariza JL. Homeostasis of metals in the progression of Alzheimer's disease. Biometals. 2014;27(3):539-49

10.González-Domínguez R, García-Barrera T, Gómez-Ariza JL. Characterization of metal profiles in serum during the progression of Alzheimer's disease. Metallomics. 2014; 6(2):292-300

11.Fu Sh, Jiang W, Zheng W. Age-dependent increase of brain copper levels and expressions of copper regulatory proteins in the subventricular zone and choroid plexus. Front Mol Neurosci. 2015; 8: 22

12.Brewer GJ. Divalent Copper as a Major Triggering Agent in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2015; 46(3):593-604

13.Brewer GJ. Alzheimer’s disease causation by copper toxicity and treatment with zinc. Front Aging Neurosci. 2014; 6: 92

14.Brewer GJ. Copper excess, zinc deficiency, and cognition loss in Alzheimer's disease. Biofactors. 2012; 38(2):107-13

15.Squitti R. Copper subtype of Alzheimer's disease (AD): meta-analyses, genetic studies and predictive value of non-ceruloplasmim copper in mild cognitive impairment conversion to full AD. J Trace Elem Med Biol. 2014; 28(4):482-5

16.Squitti R, Siotto M, Polimanti R. Low-copper diet as a preventive strategy for Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2014; 35 Suppl 2:S40-50

17.Squitti R. Copper dysfunction in Alzheimer's disease: from meta-analysis of biochemical studies to new insight into genetics. J Trace Elem Med Biol. 2012; 26(2-3):93-6

18.Squitti R, Ghidoni R, Scrascia F, Benussi L, Panetta V, Pasqualetti P, et al. Free copper distinguishes mild cognitive impairment subjects from healthy elderly individuals. J Alzheimers Dis. 2011; 23(2):239-48

19.Brewer GJ. The risks of copper toxicity contributing to cognitive decline in the aging population and to Alzheimer's disease. J Am Coll Nutr. 2009; 28(3):238-42

20.Squitti R, Bressi F, Pasqualetti P, Bonomini C, Ghidoni R, Binetti G, et al. Longitudinal prognostic value of serum "free" copper in patients with Alzheimer disease. Neurology. 2009. 6;72(1):50-5

21.Rembach A, Doecke JD, Roberts BR, Watt AD, Faux NG, Volitakis I, et al. Longitudinal analysis of serum copper and ceruloplasmin in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2013; 34(1):171-82

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.4.6]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.26]

22.Salustri C, Barbati G, Ghidoni R, Quintiliani L, Ciappina S, Binetti G, Squitti R. Is cognitive function linked to serum free copper levels? A cohort study in a normal population. Clin Neurophysiol. 2010; 121(4):502-7

23.Brewer GJ. The risks of copper toxicity contributing to cognitive decline in the aging population and to Alzheimer's disease. J Am Coll Nutr. 2009; 28(3):238-42

24.Abedini M, Zarvani A, Khoshnama E, Baghbanian SM. Two Members of a Family with Hallervorden Spatz Disease. Journal of Mazandaran University of Medical Sciences. 2012; 22(87):109-113 [in Persian]

25.Hosseini SR, Cumming RG , Kheirkhah F, Nooreddini HB, Mikaniki E, et al. Cohort profile: The Amirkola health and ageing project (AHAP). Int J Epidemiol. 2013:1-8

26.Seyedian M, Fallah M, Nourozian M, Nejat S, Delavar A, Ghasemzadeh H. Validity of the Farsi version of mini-mental state examination. J Med Counsil Islam Repub Iran. 2008; 25(4):408-14 [in Persian]

27.Kheirkhah F, Hosseini SR, Fallah R, Bijani A. Prevalence of Cognitive Disorders in Elderly People of Amirkola (2011-2012). Iranian Journal of Psychiatry and Clinical Psychology. 2014; 19 (4): 247-254 [in Persian]

28.Ahmadi Ahangar A, Hosseini Sr, Kheikhah F, Nabizadeh N, Bijani A. Association of Vitamin D and Cognitive Disorders in Older Population of Amirkola. Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2014; 15 (5); 463-484 [in Persian]

29.Khalilzadeh S, Hassanzad M, Boloursaz M, Tashayoie Nejad S, Baghaie N, Fazlalizadeh H, et al . Survey of serum fat-soluble vitamins, zinc, copper and selenium levels in patients with cystic fibrosis. Medical Sciences Journal of Islamic Azad University. 2014; 24 (1):29-32 [in Persian]

30.Agarwal R, Kushwaha SS, Tripathi CB, Singh N, Chhillar N. Serum copper in Alzheimer's disease and vascular dementia. Indian journal of clinical biochemistry: IJCB. 2008; 23(4):369-74

31.Bucossi S, Ventriglia M, Panetta V, Salustri C, Pasqualetti P, Mariani S, et al. Copper in Alzheimer's disease: a meta-analysis of serum,plasma, and cerebrospinal fluid studies. Journal of Alzheimer's disease : JAD. 2011; 24(1):175-85

32.Pajonk FG, Kessler H, Supprian T, Hamzei P, Bach D, Schweickhardt J, et al. Cognitive decline correlates with low plasma concentrations of copper in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2005; 8(1):23-7.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1395.18.10.4.6]
[DOI: 10.22088/jbums.18.10.26]