

## رابطه‌ی بین سطح سرمی ویتامین B12 و نورومیلیت اپتیکا (اختلال طیفی NMO)

آذر برادران<sup>۱</sup>، آذر نعیمی<sup>۲</sup>، وحید شایگان‌نژاد<sup>۳</sup>، عسل عبداللهی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به اثرات احتمالی ویتامین B12 در سیر بیماری نورومیلیت اپتیکا، هدف از انجام این مطالعه، تعیین و مقایسه‌ی سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO و جمعیت نرمال بود.

**روش‌ها:** مطالعه به صورت مقطعی در سال ۲۰۲۰ در ایران بر روی ۳۵ بیمار مبتلا به NMOSD سرولوژی منفی که به کلینیک مغز و اعصاب مراجعه کرده بودند و ۵۳ فرد سالم انجام شد. اطلاعات دموگرافیک همه بیماران شامل سن و جنس جمع‌آوری شد. سپس سطح سرمی ویتامین B12 در همه‌ی شرکت‌کنندگان ارزیابی شد. سابقه‌ی قبلی میزان عود سالانه (Annualized relapse rate) بیماری NMO در بیماران مبتلا به NMO نیز پرسیده شد و از مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده (Expanded Disability Status Scale) برای ارزیابی ناتوانی بیماران استفاده شد.

**یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی ویتامین B12 در گروه بیماران  $29.7 \pm 5.4$  و در گروه مورد  $37.2 \pm 5.9$  بود، اما هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. رابطه‌ی معکوس معنی‌داری بین تعداد ARR و سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO مشاهده شد ( $P = 0.04$ ). تحلیل همبستگی Pearson هیچ رابطه‌ی معنی‌داری بین مدت بیماری و EDSS با سطح سرمی ویتامین B12 نشان نداد.

**نتیجه‌گیری:** کمبود ویتامین B12 ممکن است در سیر بیماری NMO و فراوانی حملات نقش داشته باشد، اما هیچ تفاوت معنی‌داری بین سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO و افراد سالم مشاهده نشد. با این حال، رابطه‌ی معکوس و معنی‌داری بین تعداد حملات حاد تنفسی و سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO مشاهده شد.

**واژگان کلیدی:** ویتامین B12؛ نورومیلیت اپتیکا؛ عود بیماری

**ارجاع:** برادران آذر، نعیمی آذر، شایگان‌نژاد وحید، عبداللهی عسل. رابطه‌ی بین سطح سرمی ویتامین B12 و نورومیلیت اپتیکا (اختلال طیفی NMO).

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۴؛ ۴۳ (۸۳۲): ۱۲۰۶-۱۲۱۲.

### مقدمه

بیماری نورومیلیت اپتیکا اسپکترو سرولوژیک (NMO Spectro Disorder) که قبلاً با نام بیماری دوپیک شناخته می‌شد، یک بیماری التهابی سیستم عصبی مرکزی است که باعث دمی‌لینه شدن و آسیب آکسونی، به ویژه در عصب بینایی و نخاع می‌شود (۱، ۲). در بیش از ۹۰ درصد بیماران، NMO یک بیماری عودکننده با حملات غیرقابل پیش‌بینی نوریت اپتیک، میلیت یا هر دو است (۳، ۴). NMO بسیار شبیه به مولتیپل اسکلروزیس (MS) است و در بسیاری از موارد

به اشتباه MS تشخیص داده می‌شود، که یکی از عواملی است که در مان مؤثر بیماری را به تأخیر می‌اندازد (۵، ۶). با این حال، از ویژگی‌های بالینی، ایمونولوژیکی و هیستوپاتولوژیکی و همچنین یافته‌های تصویربرداری برای تشخیص NMO از MS استفاده می‌شود (۷، ۸). یکی از مهم‌ترین شواهد، شناسایی آنتی‌بادی NMO-IgG است که به عنوان آنتی‌بادی خودکار آکوپورین-۴ (AQP4) نیز شناخته می‌شود (۹). بیماری NMO با تغییرات پاتولوژیک از جمله از بین رفتن AQP4 و غلاف میلین آستروسیت‌ها، آسیب آکسونی،

۱- گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۲- گروه آسیب‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات علوم باروری و سلامت جنسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۳- گروه داخلی اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

۴- دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: آذر برادران؛ گروه پاتولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir

و افراد سالم انجام شد. معیارهای ورود شامل تشخیص NMO در بیماران توسط متخصصان مغز و اعصاب و بر اساس معیارهای Wingerchuk (۲۰)، ساکن شهر اصفهان و امضای رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه برای شرکت در این مطالعه بود. معیارهای خروج شامل وجود سایر اختلالات عصبی یا مصرف مکمل ویتامین B12 یا مولتی ویتامین در ۳ ماه گذشته بود. در مجموع ۸۸ بیمار مبتلا NMO یعنی ۳۵ بیمار و ۵۳ فرد سالم بر اساس معیارهای ورود انتخاب شدند. افراد سالم به صورت تصادفی از بین بیماران همراه که به بخش‌های جراحی یا ارتوپدی بیمارستان کاشانی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند. نمونه‌گیری بر اساس روش‌های نمونه‌گیری غیر احتمالی و آسان انجام شد. به این ترتیب، در طول دوره جمع‌آوری نمونه، تمام بیماران واجد شرایط که در سال ۲۰۲۰ به درمانگاه بیمارستان کاشانی مراجعه کرده بودند، به صورت متوالی انتخاب شدند تا تعداد نمونه‌ها به تعداد از پیش تعیین‌شده‌ای برسد. گروه کنترل از نظر سن و جنس با گروه بیمار مطابقت داده شدند.

اطلاعات دموگرافیک همه بیماران شامل سن و جنس جمع‌آوری شد. سپس سطح ویتامین B12 در همه‌ی شرکت‌کنندگان به شرح زیر ارزیابی شد: از روش ELISA برای اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین B12 استفاده شد. نمونه‌های خون به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم‌های جدا شده به دست آمد. در صورت انجام آزمایش همزمان، نمونه‌ها در دمای اتاق نگهداری شدند. در غیر این صورت، نمونه‌ها تا زمان انجام آزمایش منجمد شده و به مدت ۴ هفته در یخچال با دمای ۲- تا ۸- درجه‌ی سانتی‌گراد یا ۶ ماه در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. برای اندازه‌گیری سطح سرمی ویتامین B12، نمونه‌های سرم را ظرف ۱۵ دقیقه داخل چاهک‌ها قرار دادیم و نمونه‌ها به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۱۸- تا ۲۵- درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شدند. محتویات نوار را با وارونگی سریع روی یک سینک مناسب برای دفع مواد بیولوژیکی خالی کردیم. سپس ۱۰۰ میکرولیتر کونژوگه به هر چاهک اضافه شد و به مدت ۳۵ دقیقه در دمای ۱۸- تا ۲۵- درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد. دوباره محتویات نوار را با وارونگی سریع خالی کردیم و سپس چاهک‌ها را پنج بار با حداقل ۲۵۰ میکرولیتر بافر شستشوی رقیق شده شستیم. ۱۰۰ میکرولیتر سوپسترا به هر چاهک اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۱۸- تا ۲۵- درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد. محلول متوقف‌کننده به مقدار ۱۰۰ میکرولیتر به هر چاهک با همان ترتیب و سرعت سوپسترا اضافه شد. ظرف ۱۲۰ دقیقه پس از افزودن محلول متوقف‌کننده، نوارها را در طول موج ۴۰۵ نانومتر خواندیم. سطح ویتامین B12 اندازه‌گیری شد. سطح ویتامین B12 بین ۲۱ تا ۱۲۳ پیکومول در لیتر به عنوان نرمال در نظر گرفته شد. همچنین داده‌های مربوط به میزان

رسوب AQP4-Ig و اجزای فعال شده کمپلمان در اطراف عروق، تجمع ماکروفاژها و نفوذ التهابی گرانولوسیت‌ها مشخص می‌شود (۱۰). آنتی‌بادی‌های علیه AQP4-Ab در ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به NMO وجود دارند. AQP4-Ab فراوان‌ترین کانال آب در سیستم عصبی مرکزی است. از سوی دیگر، AQP4-Ab در سطح پایه غشای سلولی صفاقی معده فراوان است و مشاهده شده است که AQP4-Ab سرم بیماران NMO به سطح این سلول‌ها متصل می‌شود (۱۱). ویتامین B12 یک ریزمغذی محلول در آب است که برای عملکرد همه‌ی سلول‌های بدن ضروری است. علائم عصبی کمبود ویتامین B12 شامل پارستزی انتهایی و پاراپارزی اسپاستیک است. کمبود این ویتامین باعث ایجاد سیگنال‌های بالا محدود به ستون خلفی نخاع در MRI می‌شود (۱۲). نقش ویتامین B12 در سیستم عصبی مرکزی و به ویژه فرایند میلین‌سازی در داده‌های اخیر بررسی شده است. مطالعات گزارش داده‌اند که ویتامین B12 با حمایت از تولید سلول‌های مثبت گلیکوپروتئین مرتبط با میلین (MAG) و پروتئین اتصال دهنده میلین (MBP) به میلین‌سازی کمک می‌کند (۱۳). کاهش سطح ویتامین B12 با افزایش احتمال نقص عصبی همراه بوده است (۱۴). مطالعات، نقش‌های احتمالی ویتامین B12 را در بیماری‌های عصبی مانند مولتیپل اسکلروزیس (MS) یا NMO ارزیابی کرده‌اند. نشان داده شده است که کمبود ویتامین B12 می‌تواند به بدتر شدن روند بیماری در بیماران مبتلا به MS کمک کند و سطح پایین یا کاهش یافته ویتامین B12 در بیماران MS نشان داده شده است (۱۵). در واقع، پیامدهای عصبی کمبود ویتامین B12 می‌تواند نقص‌های عصبی را در بیماران مبتلا به MS تشدید کند. از سوی دیگر، برخی مطالعات اعلام کرده‌اند که هیچ تفاوت معنی‌داری بین سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران MS و گروه کنترل وجود ندارد (۱۶، ۱۷). این نتایج نیاز به مطالعات بیشتر در مورد این موضوع را افزایش می‌دهد (۱۸). مطالعات کمی به بررسی روابط احتمالی بین کمبود ویتامین B12 و NMO پرداخته‌اند و گزارش داده‌اند که کاهش سطح ویتامین B12 در این بیماران شایع است و اندازه‌گیری سطح ویتامین می‌تواند در تشخیص و درمان NMO مفید باشد (۱۹). با این حال، این مطالعات در بررسی ویژگی‌های NMO محدود هستند و تحقیقات بیشتری در این زمینه مورد نیاز است. هدف از این مطالعه، تعیین و مقایسه‌ی سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO و جمعیت عادی بود.

## روش‌ها

این مطالعه‌ی مقطعی در سال ۱۳۹۹ در درمانگاه مغز و اعصاب بیمارستان کاشانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. مطالعه‌ی حاضر بر روی بیماران مبتلا به NMOSD سرولوژیک منفی

تفاوت Chi-square و Independent Sample T-test. هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد از نظر میانگین سنی و توزیع جنسیتی مشاهده نشد. همچنین مشخص شد که میانگین سطح سرمی ویتامین B12 در گروه بیماران  $55/4 \pm 29/7$  پیکومول در لیتر و در گروه مورد  $59/3 \pm 37/2$  پیکومول در لیتر بود، اما هیچ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد. تجزیه و تحلیل سطح ویتامین B12 نشان داد که ۹۴/۲ درصد از بیماران و ۹۱/۸ درصد از گروه کنترل ویتامین B12 طبیعی داشتند (جدول ۱).

تحلیل‌های بیشتر در مورد رابطه‌ی بین ویژگی‌های بیماری با سطح سرمی ویتامین B12 انجام شد. تحلیل همبستگی Pearson هیچ رابطه‌ی معنی‌داری بین مدت بیماری و EDSS با سطح سرمی ویتامین B12 نشان نداد. رابطه‌ی معکوس معنی‌داری بین تعداد ARR و سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO مشاهده شد ( $P = 0/04$ ) اما هیچ رابطه‌ی معنی‌داری بین سطح سرمی ویتامین B12 و سن، جنسیت، سن شروع و BMI (Body mass index) مشاهده نشد (جدول ۲).

عود سالانه (ARR) و ناتوانی بیماران را از پرونده‌های پزشکی آنها جمع‌آوری کردیم. ناتوانی بیماران NMO توسط متخصص مغز و اعصاب با استفاده از مقیاس وضعیت ناتوانی گسترده (EDSS) ارزیابی شد (۲۱). بر اساس این مقیاس، توانایی فعالیت‌های بدنی در بیماران از ۰ تا ۱۰ امتیازدهی می‌شود. داده‌های به‌دست‌آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) وارد شدند. برای مقایسه‌ی داده‌ها بین گروه‌های مختلف از آزمون‌های مستقل و Chi-square استفاده شد. مقدار  $P < 0/05$  به عنوان آستانه‌ی معنی‌داری در نظر گرفته شد. پروتکل مطالعه توسط کمیته‌ی تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب شد و کمیته‌ی اخلاق (IR.MUI.MED.REC.1399.370) آن را تأیید کرده است.

### یافته‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، داده‌های ۸۸ نفر (۳۵ بیمار و ۵۳ گروه کنترل) تحلیل شد. میانگین سنی بیماران  $42/1 \pm 12/1$  سال با محدوده سنی ۱۸ تا ۷۴ سال و میانگین سنی افراد سالم  $46/1 \pm 16/2$  سال با محدوده‌ی سنی ۱۸ تا ۸۰ سال بود. بر اساس آزمون‌های

جدول ۱. تحلیل و مقایسه‌ی ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و سطح سرمی ویتامین B12 در بین شرکت‌کنندگان

معنی‌داری	کنترل	بیماران NMO	متغیرها
۰/۲۲	$16/2 \pm 46/1$	$12/1 \pm 42/1$	سن (سال)
۰/۷۴	۲۰ (۳۷/۷)	۱۲ (۳۴/۳)	جنس مرد
	۳۳ (۶۲/۳)	۲۳ (۶۵/۷)	زن
	۲ (۴/۱)	۱ (۲/۸)	کم (زیر ۲۱)
۰/۹۹	۴۵ (۹۱/۸)	۳۲ (۹۴/۲)	ویتامین B12 نرمال (۲۱ تا ۱۲۳)
	۲ (۴/۱)	۱ (۲/۹)	زیاد (بیش از ۱۲۳)

جدول ۲. ارزیابی روابط بین ویژگی‌های بیماری و سطح سرمی ویتامین B12

معنی‌داری	آزمون آماری	بیشترین	کمترین	میانگین $\pm$ انحراف معیار	متغیرها
۰/۱۲	۰/۲۲۷	۱۹	۲	$4/1 \pm 5/3$	طول مدت بیماری (سال)
۰/۰۸	-۰/۲۳۸	۷	۰	$1/6 \pm 1/9$	EDSS
۰/۰۴	-۰/۲۸۴	۳	۰	$0/7 \pm 0/6$	ARR
۰/۷۲	۰/۰۷	۷۴	۱۸	$12/1 \pm 43/1$	بیمار
۰/۵۱	۰/۱	۷۴	۱۸	$12/1 \pm 43/1$	کنترل
۰/۷۵				$24/2 \pm 53/3$	جنس بیمار مرد
				$23/7 \pm 56/6$	زن
۰/۴۴				$25/1 \pm 54/3$	کنترل مرد
				$28/7 \pm 62/7$	زن
۰/۷۸	۰/۰۳	۵۳	۱۷	$8/7 \pm 34/9$	سن شروع
۰/۷۸	-۰/۰۳	۳۴/۶۹	۱۸/۷۵	$4/12 \pm 25/34$	شاخص توده‌ی بدنی

## بحث

نقش عوامل مختلف در پاتوژنز و سیر بیماری در NMO بررسی شد. توجه زیادی به عوامل تغذیه‌ای از جمله ویتامین‌ها شده است (۲۲). ویتامین B12 یک ویتامین محلول در آب است که در متابولیسم سلول‌ها نقش دارد. وظایف اصلی ویتامین B12 فراهم کردن رشد مناسب، میلین‌سازی و عملکرد سیستم عصبی مرکزی، ستر گلبول‌های قرمز خون و همچنین ستر DNA است. کمبود ویتامین B12 می‌تواند منجر به علائم و نشانه‌های خونی و عصبی مشابه بیماری‌های عصبی شود (۲۳).

در مطالعه‌ی حاضر، سطح ویتامین B12 را در بیماران مبتلا به NMO ارزیابی کردیم و نتایج را با جمعیت عادی مقایسه کردیم تا رابطه‌ی احتمالی بین سطح ویتامین B12 و NMO را بررسی کنیم. یافته‌های مطالعه ما نشان داد که هیچ تفاوت معنی‌داری بین بیماران NMO و افراد سالم از نظر سطح ویتامین B12 مشاهده نشد. اما از سوی دیگر، رابطه‌ی معکوس معنی‌داری بین تعداد ARR و سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO مشاهده شد.

یافته‌های مطالعه‌ی ما نشان داد که سطح ویتامین B12 ممکن است روابط پیچیده‌ای با ویژگی‌های بالینی NMO داشته باشد. همانطور که مطالعات قبلی نشان داده‌اند، تقریباً ۳۰ تا ۴۰ درصد از بیماران مبتلا به NMO دارای اختلالات خودایمنی همزمان از جمله کمبود خودایمنی ویتامین B12، سندرم شوگرن، لوپوس اریتماتوز سیستمیک و بیماری خودایمنی تیروئید هستند (۲۴). همچنین نشان داده شده است که بیماران NMO با آنتی‌بادی آکوپورین-۴ مثبت ممکن است از کمبود ویتامین B12 رنج ببرند (۱۱).

در سال ۲۰۱۲، یک مورد ۶۶ ساله کمبود ویتامین B12 توسط Tormes و همکاران گزارش شد که علائم و نشانه‌های NMO را تقلید می‌کرد. آنها همچنین اشاره کردند که ممکن است همبستگی‌هایی بین ویتامین B12 و بیماری NMO وجود داشته باشد (۲۵). این مطالعات نشان‌دهنده‌ی روابط احتمالی بین NMO و اختلالات خودایمنی ویتامین B12 است. کمبود ویتامین B12 در سایر بیماری‌های خودایمنی از جمله اختلالات تیروئید، بیماری سلپاک و گاستریت خودایمنی گزارش شده است (۲۶-۲۸) و ما فرض می‌کنیم که سیر بیماری NMO می‌تواند با کمبود ویتامین B12 مرتبط باشد. همانطور که اشاره کردیم، رابطه‌ی معکوس معنی‌داری بین ARR و سطح سرمی ویتامین B12 مشاهده شد.

Pennypacker و همکاران، سطح ویتامین B12 را در بیماران مسن ارزیابی کردند. بر اساس یافته‌های آنها، از ۱۳ بیمار NMO، ۶ بیمار (۴۶٪) در صد کمبود ویتامین B12 داشتند و همه آنها AQP4-IgG مثبت بودند (۲۹).

از سوی دیگر، Jarius و همکاران، توضیح دادند که آنتی‌بادی‌های

آکوپورین-۴ (AQP4-Ab) تقریباً در ۸۰ درصد از بیماران NMO قابل تشخیص هستند و این بیماران می‌توانند ویتامین B12 کمتری نسبت به سایرین داشته باشند که با سیر بیماری پیچیده‌تر مرتبط است (۱۱).

یافته‌های مطالعه‌ی ما هیچ تفاوت معنی‌داری بین سطح ویتامین B12 در بین ۳۵ بیمار NMO و ۵۳ فرد سالم نشان نداد، اما نشان دادیم که بیماران NMO با ویتامین B12 پایین‌تر، ARR بالاتری داشتند. Eskandarieh و همکاران، عوامل محیطی مرتبط با سیر بیماری NMO را ارزیابی کردند و اعلام کردند که مصرف مولتی‌ویتامین‌های حاوی ویتامین B می‌تواند منجر به پیشرفت سیر بیماری شود (۳۰).

Shi و همکاران نیز اشاره کردند که افزایش سطح ویتامین B12 می‌تواند با کاهش ARR در بیماران NMO مرتبط باشد (۳۱). از سوی دیگر، Zhang و همکاران گزارش دادند که هیچ تفاوت معنی‌داری بین بیماران NMO و افراد سالم از نظر سطح ویتامین B12 مشاهده نشد و سطح سرمی ویتامین B12 هیچ ارتباطی با میزان عود نداشت (۳۲). این داده‌ها نشان‌دهنده‌ی فقدان شواهد و محدودیت‌های موجود در تحقیقات قبلی است. اگرچه ما رابطه‌ی معکوس معنی‌داری بین ARR و سطح ویتامین B12 مشاهده کردیم، اما معتقدیم که تحقیقات بیشتری به ویژه در قالب کارآزمایی‌های بالینی مورد نیاز است. برخی تحقیقات در مورد رابطه‌ی بین سطح ویتامین B12 و MS انجام شده است. این داده‌ها از نقش مکمل ویتامین B12 در کاهش میزان عود بیماری پشتیبانی می‌کنند (۳۳-۳۵)، اما مطالعات محدودی در این زمینه انجام شده است.

ما معتقدیم که عدم ارزیابی AQP4-Ab در بین بیماران یکی از محدودیت‌های ما در این مطالعه بود. با این حال، بررسی و مقایسه‌ی سطح ویتامین B12 در بین بیماران NMO و گروه کنترل پیش از این در مقالات انگلیسی انجام نشده است. ما پیشنهاد می‌کنیم که مطالعات بیشتری، به ویژه در قالب کارآزمایی‌های بالینی، با توجه به جنبه‌ی خودایمنی احتمالی کمبود ویتامین B12 انجام شود. درمان تکمیلی با ویتامین B12 نیز باید به عنوان گزینه‌ای برای متخصصان مغز و اعصاب، به ویژه در موارد NMO با ARR بالاتر، در نظر گرفته شود.

## نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج ما، کمبود ویتامین B12 ممکن است در سیر بیماری NMO و فراوانی حملات نقش داشته باشد، اما هیچ تفاوت معنی‌داری بین سطح ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO و گروه کنترل سالم مشاهده نشد. با این حال، رابطه‌ی معکوس معنی‌داری بین تعداد ARR و سطح سرمی ویتامین B12 در بیماران مبتلا به NMO مشاهده شد. مطالعه‌ی بیشتر در این زمینه توصیه می‌شود.

رسیده و با حمایت مالی دانشگاه به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکترا رشته‌ی پزشکی با کد ۳۹۹۲۶۹ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب

### References

- Patterson SL, Goglin SE. Neuromyelitis optica. *Rheum Dis Clin North Am* 2017; 43(4): 579-91.
- Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)* 2019; 19(2): 169-76.
- Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T, Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neuroimaging Clin N Am* 2017; 27(2): 251-65.
- Marignier R, Calvo AC, Vukusic S. Neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Curr Opin Neurol* 2017; 30(3): 208-15.
- Eshaghi A, Wottschel V, Cortese R, Calabrese M, Sahraian MA, Thompson AJ, et al. Gray matter MRI differentiates neuromyelitis optica from multiple sclerosis using random forest. *Neurology* 2016; 87(23): 2463-70.
- Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(2): 137-45.
- Metz I, Beißbarth T, Ellenberger D, Pache F, Stork L, Ringelstein M, et al. Serum peptide reactivities may distinguish neuromyelitis optica subgroups and multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016; 3(2): e204.
- Ciotti JR, Eby NS, Wu GF, Naismith RT, Chahin S, Cross AH. Clinical and laboratory features distinguishing MOG antibody disease from multiple sclerosis and AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 45: 102399.
- Flanagan EP, Cabre P, Weinshenker BG, Sauver JS, Jacobson DJ, Majed M, et al. Epidemiology of aquaporin-4 autoimmunity and neuromyelitis optica spectrum. *Ann Neurol* 2016; 79(5): 775-83.
- Bruscolini A, Sacchetti M, La Cava M, Gharbiya M, Ralli M, Lambiase A, et al. Diagnosis and management of neuromyelitis optica spectrum disorders-An update. *Autoimmun Rev* 2018; 17(3): 195-200.
- Jarius S, Paul F, Ruprecht K, Wildemann B. Low vitamin B12 levels and gastric parietal cell antibodies in patients with aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol* 2012; 259(12): 2743-5.
- Serin HM, Arslan EA. Neurological symptoms of vitamin B12 deficiency: analysis of pediatric patients. *Acta Clin Croat* 2019; 58(2): 295-301.
- Hauser J, Sultan S, Rytz A, Steiner P, Schneider N. A blend containing docosahexaenoic acid, arachidonic acid, vitamin B12, vitamin B9, iron and sphingomyelin promotes myelination in an in vitro model. *Nutr Neurosci* 2020; 23(12): 931-45.
- Arora K, Sequeira JM, Alarcon JM, Wasek B, Arning E, Bottiglieri T, et al. Neuropathology of vitamin B12 deficiency in the Cd320<sup>-/-</sup> mouse. *FASEB J* 2019; 33(2): 2563-73.
- Miller A, Korem M, Almog R, Galboiz Y. Vitamin B12, demyelination, remyelination and repair in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2005; 233(1-2): 93-7.
- Li X, Yuan J, Han J, Hu W. Serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folate in patients with multiple sclerosis: An updated meta-analysis. *Int J Med Sci* 2020; 17(6): 751-61.
- Dardiotis E, Arseniou S, Sokratous M, Tsouris Z, Siokas V, Mentis A-FA, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine levels and multiple sclerosis: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 17: 190-7.
- Nemazannikova N, Mikkelsen K, Stojanovska L, Blatch GL, Apostolopoulos V. Is there a link between vitamin B and multiple sclerosis? *Med Chem* 2018; 14(2): 170-80.
- Trebst C, Raab P, Voss EV, Rommer P, Abu-Mugheisib M, Zettl UK, et al. Longitudinal extensive transverse myelitis—it's not all neuromyelitis optica. *Nat Rev Neurol* 2011; 7(12): 688-98.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015; 85(2): 177-89.
- Bovis F, Signori A, Carmisciano L, Maietta I, Steinerman JR, Li T, et al. Expanded disability status scale progression assessment heterogeneity in multiple sclerosis according to geographical areas. *Ann Neurol* 2018; 84(4): 621-5.
- Simon K, Schmidt H, Loud S, Ascherio A. Risk factors for multiple sclerosis, neuromyelitis optica and transverse myelitis. *Mult Scler* 2015; 21(6): 703-9.
- Rannelli L, Watterson R, Pandya R, Leung AA. Vitamin B 12 deficiency with combined hematological and neuropsychiatric derangements: a case report. *J Med Case Rep* 2014; 8: 277.
- Pandit L. Neuromyelitis optica spectrum disorders: An update. *Ann Indian Acad Neurol* 2015; 18(Suppl 1): S11-5.
- Tornes L, Ortega MR, Delgado S, Rammohan KW. Vitamin B12 deficiency mimicking NMO spectrum disorder. *Mult Scler* 2012; 18(11): 1659-60.
- Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr* 2016; 166(13-14): 424-30.
- Dickey W. Low serum vitamin B12 is common in coeliac disease and is not due to autoimmune gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(4): 425-7.
- Ness-Abramof R, Nabriski DA, Shapiro MS, Shenkman L, Shilo L, Weiss E, et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci* 2006; 332(3): 119-22.
- Pennypacker LC, Allen RH, Kelly JP, Matthews LM, Grigsby J, Kaye K, et al. High prevalence of cobalamin deficiency in elderly outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(12): 1197-204.

30. Eskandarieh S, Nedjat S, Abdollahpour I, Azimi AR, Moghadasi AN, Asgari N, et al. Environmental risk factors in neuromyelitis optica spectrum disorder: a case-control study. *Acta Neurol Belg* 2018; 118(2): 277-87.
31. Shi Z, Qiu Y, Wang J, Fang Y, Zhang Y, Chen H, et al. Dysbiosis of gut microbiota in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders: A cross sectional study. *J Neuroimmunol* 2020; 339: 577126.
32. Zhang J, Li Y, Zhou Y, Zhao Y, Xie H, Duan R, et al. Serum Homocysteine Level Is a Predictor of Relapse and Prognosis in Patients With First-Attack Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Front Neurol* 2021; 12: 667651.
33. Bagur MJ, Murcia MA, Jiménez-Monreal AM, Tur JA, Bibiloni MM, Alonso GL, et al. Influence of diet in multiple sclerosis: a systematic review. *Adv Nutr* 2017; 8(3): 463-72.
34. Pan L, Yin Y, Chen J, Ma Z, Chen Y, Deng X, et al. Homocysteine, vitamin B12, and folate levels in patients with multiple sclerosis in Chinese population: A case-control study and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* 2019; 36: 101395.
35. Salemi G, Gueli MC, Vitale F, Battaglieri F, Guglielmini E, Ragonese P, et al. Blood lipids, homocysteine, stress factors, and vitamins in clinically stable multiple sclerosis patients. *Lipids Health Dis* 2010; 9: 19.

## Correlations between Serum Vitamin B12 Levels and Neuromyelitis Optica (NMO Spectro Disorder) (NMOSD)

Azar Baradaran<sup>1</sup>, Azar Naimi<sup>2</sup>, Vahid Shayegannejad<sup>3</sup>, Asal Abdullahi<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Considering the potential effects of vitamin B12 on the disease course of neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD), we aimed to investigate and compare the serum levels of vitamin B12 in patients with NMO and the normal population.

**Methods:** This cross-sectional study, conducted in Iran in 2020, included 35 seronegative NMOSD patients who were referred to a neurology clinic and 53 healthy controls. Demographic data of all patients, including age and gender, were collected. The serum levels of vitamin B12 were then assessed in all participants. The previous history of NMO annualized relapse rate (ARR) in patients with NMO was also asked, and disability was assessed using the Expanded Disability Status Scale (EDSS).

**Findings:** The mean serum vitamin B12 levels were  $55.4 \pm 29.7$  in the patient group and  $59.3 \pm 37.2$  in the control group, but no significant differences were observed between the two groups ( $P = 0.99$ ). A significant inverse correlation was found between the ARR and serum vitamin B12 levels in NMOSD patients ( $P = 0.04$ ). Pearson correlation analysis showed no significant relationships between disease duration and EDSS with serum levels of vitamin B12 ( $P = 0.12$  and  $P = 0.08$ , respectively).

**Conclusion:** Vitamin B12 deficiency might contribute to the NMO disease course and frequency of attacks but no significant differences were observed between levels of vitamin B12 in patients with NMO and healthy controls. However a significant reverse relationship was found between number of ARR and serum levels of vitamin B12 in patients with NMO.

**Keywords:** Neuromyelitis Optica; Vitamin B12; Recurrence

**Citation:** Baradaran A, Naimi A, Shayegannejad V, Abdullahi A. **Correlations between Serum Vitamin B12 Levels and Neuromyelitis Optica (NMO Spectro Disorder) (NMOSD)**. J Isfahan Med Sch 2025; 43(832): 1206-12.

1- Department of Pathology, School of Medicine, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Department of Pathology, School of Medicine, Reproductive Sciences and Sexual Health Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Azar Baradaran, Department of Pathology, School of Medicine, Infectious Diseases and Tropical Medicine Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: azarbaradaran@med.mui.ac.ir