AUMJ Journal Alborz University of Medical Sciences
Alborz University of Medical Sciences Journal, Autumn 2025, Vol. 14, No 4: 319- 332

Concentration rate and serum levels of vitamin D in post-menopausal women consuming *Elaeagnus Angustifolia* L.: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study

Farzaneh Emaminia[1]
Maryam Mohammadbeigi[2]
Alireza Mohammadyari[3]
Mostafa Qorbani[4,5]
Mahdi Seiedabadi[6]
Bita Badehnoosh[7]
Mahnoush Jamshidi[8]
Arezou Rezaei[1,9*]

1.School of Biology, Damghan University, Damghan, Iran.
2.Medical Microbiology Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
3.Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Hamedan branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran.
4.Non-communicable Diseases Research Center, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.
5.Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation Research Center, Research Institute for Oncology, Hematology and Cell Therapy, Tehran University of Medical Sciences, Iran
6.Kamkar Arabnia Educational and Medical Center, Qom University of Medical Sciences and Health Services, Qom, Iran.
7.Department of Gynecology and Obstetrics, Dietary Supplements and Probiotic Research Center, Alborz University of Medical Science, Karaj, Iran.
8.Department of Psychiatry, Faculty of medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran.
9.Institute of Biological Sciences, Damghan University, Damghan, Iran.

* Corresponding Author:
arezaei@du.ac.ir

Abstract

Introduction: Menopause, characterized by reduced ovarian-derived hormones, is a natural part of aging. Sex hormones, particularly estradiol, influence brain function, and its decline is associated with depression and dementia. Vitamin D supports brain activity, and postmenopausal women are often advised to supplement it. *Elaeagnus angustifolia* L., rich in phytochemicals, is known for its medicinal properties.

Methods: A double-blind, placebo-controlled clinical trial was conducted on postmenopausal women to assess the effects of *E. angustifolia* (15 g) versus placebo (7.5 g cornstarch + 7.5 g isomalt) on vitamin D levels and cognitive function. Participants (n=60) were evaluated using MMSE and WAIS-R before and after 10 weeks of treatment. The study was approved by the Ethics Committee of Alborz University of Medical Sciences (IRCT20170227032795N4), and informed consent was obtained.

Results: No significant changes in vitamin D levels were observed in either group. However, the placebo group showed significant improvements in MMSE and WAIS-R scores, while the *E. angustifolia* did not.

Conclusion: The placebo group exhibited significant cognitive improvements, whereas the herbal group did not show statistically significant changes, suggesting that the observed effects may be due to placebo rather than the herbal intervention.

Keywords: *Elaeagnus angustifolia* L., Menopause, Vitamin D, Cognitive Function, Placebo Effect

How to cite this article: Emaminia F, Mohammadbeigi M, Mohammadyari A, Qorbani M, Seiedabadi M, Badehnoosh B, et al . Concentration rate and serum levels of vitamin D in post-menopausal women consuming *Elaeagnus angustifolia* L.: a double-blind, randomized, and placebo-controlled study. Alborz University Medical Journal 2025; 14 (4): 319-332

Copyright © 2025 The Authors. Published by Alborz University of Medical Sciences This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Non-commercial uses of the work are permitted, .provided the original work is properly cited

AUMJ Journal
Alborz University of Medical Sciences
نشریه دانشگاه علوم‌پزشکی البرز، پاییز ۱۴۰۴، دوره ۱۴، شماره ۴، صفحه‌های ۳۳۲-۳۱۹

اثر پودر میوه کامل سنجد (*Elaeagnus angustifolia* L.) بر حافظه و سطح سرمی ویتامین D در زنان یائسه: کارآزمایی بالینی دوسوکور، تصادفی و کنترل شده با دارونما

فرزانه امامی‌نیا[۱]
مریم محمدبیگی[۲]
علیرضا محمدیاری[۳]
مصطفی قربانی[۴،۵*]
مهدی سیدآبادی[۶]
بیتا باده‌نوش[۷]
مهنوش جمشیدی[۸]
آرزو رضایی[۹،۱۰]

۱. گروه علوم سلولی و ملکولی، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران
۲. مرکز تحقیقات میکروب‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران
۳. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران
٤. مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۵. مرکز تحقیقات هماتولوژی، انکولوژی و پیوند سلول های بنیادی، پژوهشکده انکولوژی هماتولوژی و سل تراپی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
٦. مرکز آموزشی درمانی کامکار عرب‌نیا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی قم، قم، ایران
۷. گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات مکمل‌های غذایی و پروبیوتیک، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۸. گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران
۹. پژوهشکده علوم زیستی، دانشگاه دامغان، دامغان، ایران

* نویسنده مسئول:
arezaei@du.ac.ir

چکیده

مقدمه: یائسگی که در نتیجه کاهش سطوح هورمون‌های در گردش ترشح شده از تخمدان رخ می‌دهد، بخشی طبیعی از روند پیری در زنان است. هورمون‌های جنسی نقش‌های گوناگونی در بدن دارند که کارکردهای مغزی یکی از آن‌هاست. کاهش سطح استرادیول در دوران یائسگی ممکن است به افسردگی و مشکلات مرتبط با زوال عقل بینجامد. ویتامین D در فعالیت مغز نقش دارد و مصرف مکمل آن در زنان یائسه سفارش شده است. گیاه دارویی سنجد (*Elaeagnus angustifolia* L.) به دلیل داشتن ترکیبات فیتوشیمیایی گوناگون، خواص دارویی چندگانه‌ای دارد.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی دوسوکور با کنترل دارونما بر روی زنان یائسه، اثر پودر میوه کامل سنجد بر حافظه و سطح ویتامین D سرمی بررسی شد. حافظه با استفاده از آزمون‌های MMSE و WAIS-R پیش‌وپس از ده هفته مصرف روزانه ۱۵ گرم پودر کامل میوه (در گروه مداخله) و دارونما (۷/۵ گرم نشاسته ذرت + ۷/۵ گرم ایزومالت) توسط زنان یائسه دارای شرایط که ارزیابی شد.

یافته‌ها: تغییرات سطح ویتامین D در هر دو گروه گیاه دارویی و دارونما از دید آماری معنادار نبود. تغییرات مشاهده شده در نتایج آزمون‌های MMSE و Wechsler در گروه دارونما معنادار بود، اما در گروه گیاه‌دارویی دیده نشد.

نتیجه‌گیری: در این مطالعه، آزمون‌های شناختی در گروه دارونما بهبود معناداری نشان دادند، اما در گروه گیاه دارویی تفاوت معناداری دیده نشد.

واژگان کلیدی: گیاه سنجد، ویتامین D، یائسگی، اثر دارونما

مقدمه

یائسگی بخشی طبیعی از روند پیری در زنان است که بر طیف گسترده‌ای از کارکردهای زیستی تاثیر می‌گذارد. در این دوران، کارکرد تخمدان و تخمک‌گذاری کاهش می‌یابد (۱) و سطح هورمون‌های استروئیدی در گردش که منشا آن‌ها تخمدان است کاهش چشمگیری می‌سابد. هورمون‌های استروئیدی مانند استروژن و پروژسترون علاوه بر تنظیم کارکرد تولیدمثلی، در کارکردهای گوناگون بدن از جمله فعالیت‌های مغزی مانند شناخت (۲)، یادگیری و حافظه (۳) نقش دارند. گیرنده‌های خاصی برای این هورمون‌ها در مغز وجود دارد و حتی امکان ساخت آن‌ها در مغز گزارش شده است (٤).

نوروستروئیدها مستقل از استرادیول در گردش می‌توانند بر تنظیم نوروپلاستیسیته (انعطاف‌پذیری عصبی) تاثیر بگذارند (٤). اختلال در سطح استرادیول در زمان آغاز یائسگی می‌تواند باعث اختلال در انعطاف‌پذیری هیپوکامپ شده و به بروز افسردگی و مشکلات شناختی مرتبط با زوال عقل بیانجامد (۵). این وضعیت یکی از عوامل خطر بروز اختلالات عصبی–شناختی شناخته شده است (٦).

با توجه به گزارش‌های متناقض درباره درمان جایگزینی با استروژن (ERT)[1]، برخی مطالعات این روش را برای درمان ضد پیری سودمند نمی‌دانند (۵)، و برخی دیگر آن را با افزایش خطر سرطان پستان، افسردگی، و اختلالات شناختی مرتبط می‌دانند (۷). با این حال، گزارش‌هایی هستند که نشان می‌دهند ERT کارکرد حافظه را در افراد سالمند دچار یائسگی و زوال عقل بهبود می‌بخشد (۸). عوامل محیطی و استرادیول هر دو در تولید نورون‌های جدید در مغز بالغ نقش دارند (۹)، در حالی که پیری یک عامل بازدارنده انعطاف‌پذیری هیپوکامپ شناخته می‌شود. کاهش تولید استرادیول و کاهش نوزایی عصبی در دوران پیری یکی از عوامل بروز اختلالات شناختی در سنین بالا گزارش شده است (۱۰).

ویتامین D در فعالیت‌های مغزی نقش دارد و به اتصال نورون‌ها در مدارهای عصبی مربوط به حرکت، هیجان، و رفتارهای پاداش‌محور کمک می‌کند. سطوح پایین سرمی ویتامین D در بیماران دچار آلزایمر، پارکینسون، مولتیپل اسکلروزیس و اختلالات خواب دیده شده است (۱۱). ویتامین D از رشد و سلامت سلول‌های مغز و بدن پشتیبانی می‌کند و در تقویت استخوان‌ها، سیستم ایمنی و سلامت روان نقش دارد. در زنان یائسه، سطوح پایین ویتامین D با افزایش ترشح هورمون پاراتیروئید (PTH) همراه است؛ مکمل‌یاری با ویتامین D سطح سرمی PTH[2] را کاهش و سطح ۲۵(OH)D را افزایش می‌دهد (۱۲). رژیم غذایی سرشار از ویتامین D می‌تواند به پیشگیری یا کاهش خطر سندرم متابولیک کمک کند (۱۳).

صدها گیاه دارویی و ترکیبات طبیعی فعال که به‌طور سنتی برای بهبود حافظه و تمرکز استفاده می‌شوند، به‌ندرت در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌شده بررسی شده‌اند. نتایج بیش‌تر بررسی‌های آزمایشگاهی از باورهای سنتی درباره اثر این گیاهان بر کارکرد مغز چندان پشتیبانی نمی‌کنند (١٤). گیاه سنجد (*Elaeagnus angustifolia* L.) هم کاربرد غذایی دارد و هم یک گیاه دارویی است که در درمان برخی بیماری‌ها کاربرد دارد ((۱۵)،(بررسی‌شده در (۱۹–١٦)). این گیاه ترکیبات متنوعی مانند آمینواسیدها، کربوهیدرات‌ها، اسیدهای چرب (مانند اسید لینولئیک)، فلاونوئیدها (مانند ایزورامنتین، کائمفرول، کوئرستین، روتین)، اسیدهای فنولیک، فیتواسترول‌ها و ویتامین‌ها (A, C, E, K) و بنابراین فعالیت‌های زیستی و دارویی گوناگونی دارد (۲۰). کارآزمایی‌های بالینی، آزمایشگاهی in vitro و in vivo اثرات گوناگونی مانند فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضد درد، ضد التهاب، محافظت‌کننده گوارشی، شل‌کننده عضلات، ترمیم زخم، درمان آرتروز، غضروف‌ساز، استخوان‌ساز، کاهش چربی خون و فعالیت سیتوتوکسیک برای گیاه دارویی سنجد گزارش کرده‌اند (۲۲, ۲۱).

در مطالعات پیشین، اثر گیاه دارویی سنجد بر پروفایل لیپیدی و قندی (۲۳) و پروفایل برخی هورمون‌ها بررسی شده است (۱۷, ١٦). شعبانی و همکارانش نشان دادند که ۱۰ هفته پس از خوردن پودر میوه کامل سنجد، ضربان قلب و سطح سرمی LDL–C کاهش معناداری یافت (۲۳). امامی‌نیا و همکارانش در مقایسه‌های بین‌گروهی نشان دادند پس از ۱۰ هفته خوردن پودر میوه کامل سنجد درد مفاصل بهبود معناداری یافت، و سطح FSH[3] و نسبت FSH به تستوسترون افزایش معناداری یافت. در حالی که در مقایسه‌های درون‌گروهی سطح پروژسترون کاهش معناداری یافت (١٦). جلالوند و همکارانش نشان دادند که در مقایسه‌های درون‌گروهی، سطوح TSH[4] و کورتیزول و نسبت کورتیزول به دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون سولفات (DHEA–S) افزایش یافت، اما سطوح پرولاکتین و DHEA–S[5]

1 Estrogen replacement therapy

2. Parathyroid hormone
3. Follicle-stimulating hormone
4. Thyroid-stimulating hormone
5. Dehydroepiandrosterone sulfate

و نسبت‌های پرولاکتین به TSH، پرولاکتین به کورتیزول، و DHEA–S به TSH پس از ۱۰ هفته خوردن پودر میوه کامل سنجد کاهش یافت (۱۷). آنالیز ادرار و کشت میکروبی واژینال نیز نشان داد که مصرف خوراکی پودر میوه کامل سنجد تاثیر معناداری بر پارامترهای میکروبیوتای ادرار یا واژن نداشت (۱۹). هدف اصلی این مطالعه، ارزیابی اثر پودر میوه کامل سنجد بر سطوح ویتامین D و هدف دوم آن، ارزیابی وضعیت حافظه در زنان یائسه بود.

روش کار

طراحی کارآزمایی بالینی

این کارآزمایی بالینی دوسوکور (هم پزشک و هم زنان یائسه نسبت به نوع درمان دریافتی بی‌اطلاع بودند)، کنترل‌شده با دارونما و تصادفی‌شده بر پایه چک‌لیست CONSORT ۲۰۱۰ برای کارآزمایی‌های بالینی انجام شد (۲٤) و در سامانه کارآزمایی‌های بالینی (IRCT۲۰۱۷۰۲۲۷۰۳۲۷۹۵N٤) با تایید مراجع ذی‌صلاح و کد اخلاقی Abzums.Rec.۱۳۹٦,۱٦۲ ثبت گردید. شرکت‌کنندگان یائسه (n = ٦۰) از میان زنان مراجعه‌کننده به کلینیک زنان بیمارستان کمالی (واقع در کرج، استان البرز، ایران) که یک مرکز آموزشی و مرکز ارجاع بیماران زنان و زایمان است، پس از تایید متخصص زنان به مطالعه دعوت و پس از دریافت اطلاعات لازم درباره طرح و پر نمودن رضایتنامه (پیوست ۱) وارد کارآزمایی شدند.

معیارهای ورود به مطالعه

معیارهای ورود به مطالعه شامل زنان با سطح سرمی کلسترول تام (TC) بین ۲۰۰ تا ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بوده و زنانی که ریسک فاکتوری برای استفاده از داروهای کاهنده سطح کلسترول نداشتند، در پژوهش شرکت کردند. در ارزیابی اولیه، فشار خون، ضربان قلب، TC، شاخص توده بدنی (BMI)۷ و سطح FSH (برای تایید یائسگی) اندازه‌گیری شدند (۱٦, ۱۷, ۲۳).

معیارهای خروج از مطالعه

بانوانی که از بیماری‌های قلبی عروقی، کلیوی و متابولیسمی (مانند دیابت) رنج می‌بردند، یا داروهای هورمونی، اعصاب و روان و یا سیگار، قلیان، نوشیدنی‌های الکلی و مخدر استفاده می‌کردند، سابقه مصرف روزانه یا آلرژی به سنجد داشتند یا در شش ماه گذشته هورمونی تزریق کرده بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

تصادفی‌سازی و اندازه نمونه

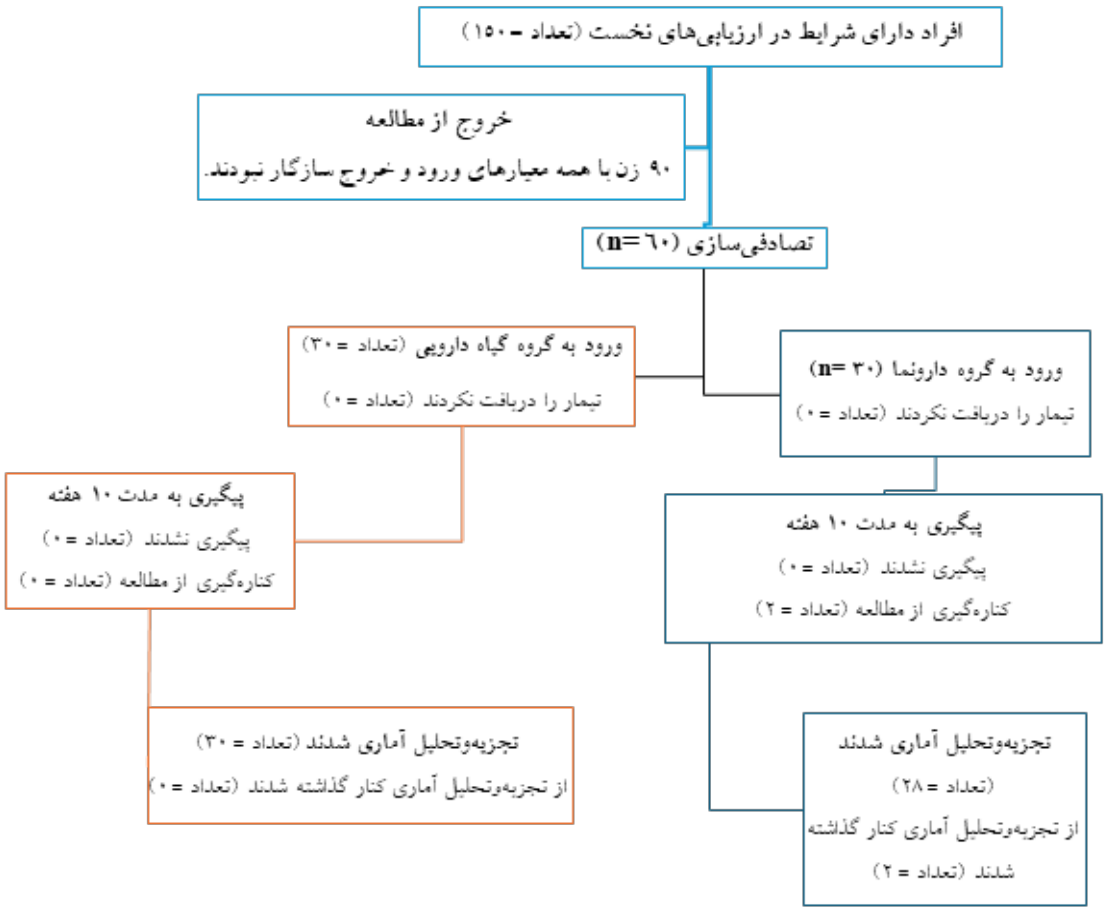
شرکت کنندگان با روش تصادفی‌سازی ساده در دو گروه آزمایشی گیاه دارویی (پودر میوه کامل سنجد) و دارونما (ترکیب پودر ایزومالت و نشاسته ذرت به نسبت ۱:۱) گذاشته شدند. در مجموع، واجد شرایط بودن ۱۵۰ زن ارزیابی شد، اما تنها ٦۰ نفر شرایط ورود را به مطالعه داشتند و وارد مطالعه شدند. اندازه نمونه با تکیه بر قضیه حد مرکزی (حدود ۳۰ نفر) برای نزدیک شدن به توزیع نرمال احتمالات انتخاب شد (۲۵). همچنین، توان آزمون ۸۰٪ (خطای نوع دوم ۲۰٪) و خطای نوع اول ۵٪ برای تشخیص تفاوتی به اندازه ۲ واحد در تغییراتی که در مطالعات پیشین دیده شده بود، در نظر گرفته شد (۱٦–۱۹, ۲۳). بنابراین در هر گروه آزمایشی گیاه دارویی و دارونما ۳۰ زن یائسه بودند. فردی که در مطالعه نقشی نداشت، تصادفی کاغذهایی را با رنگ و شکل یکسان انتخاب می‌کرد، ۳۰ شماره نخست را به گروه آبی (دارونما) و ۳۰ شماره باقی‌مانده را به گروه قرمز (گیاه دارویی) داد. در شکل ۱ روند ورود، تصادفی‌سازی و ماندن شرکت‌کنندگان در کارآزمایی نشان داده شده است.

تیمارها

گروه گیاه دارویی روزانه ۱۵ گرم پودر میوه کامل رسیده سنجد و گروه دارونما ترکیبی از ۵/۷ گرم نشاسته ذرت و ۵/۷ گرم ایزومالت را به‌صورت همزمان به مدت ۱۰ هفته خوردند. میوه‌های سنجد از باغ‌های دامغان تهیه شده بودند که از فروشگاه خشکبار رضایی (میدان فرهنگ، دامغان) خریداری شدند. پس از شناسایی و تایید سلامت و کیفیت، میوه‌ها در شرایطی بهداشتی و مناسب کامل خشک و پس از آن در سه مرحله آسیاب شدند تا پودری نرم به‌دست آمد. نمونه‌ای از *E. angustifolia* در هرباریوم دانشگاه دامغان نگهداری شد (شماره نمونه: (DU۰۰۰۵۸٤) ۱۸٤۲). نشاسته ذرت و ایزومالت از شرکت تولیدی و بازرگانی پویا کابک (شماره ۱٦۰٤۱۱۲، تهران، ایران) با کیفیت خوراکی تهیه و با نسبت ۱:۱ ترکیب شدند. گیاه دارویی سنجد و دارونما در دو بسته‌بندی با رنگ‌بندی متفاوت (به‌ترتیب قرمز و آبی)، توسط فردی که در این پروژه نقشی نداشت، آماده شدند. هویت بسته‌ها تا پایان مطالعه و تحلیل داده‌ها محرمانه باقی ماند (۱٦, ۲۳). به هر شرکت‌کننده راهنمای مصرف بسته‌ها داده شد (پیوست ۲) و از آنان خواسته شد که بسته‌های خود را در یخچال نگهداری کرده

و محتویات آن را پس از صبحانه، ترجیحا همراه با شیر، بخورند (۱۵, ۱۸, ۲۱). گروه گیاه دارویی روزانه ۱۵ گرم پودر میوه کامل رسیده سنجد دریافت کردند، در حالی‌که گروه دارونما ترکیبی از ۷/۵ گرم نشاسته ذرت و ۷/۵ گرم ایزومالت را به مدت ۱۰ هفته به‌صورت موازی دریافت کردند.

Wechsler (WAIS–R)[2] (پیوست ۳) در دو مرحله انجام شد: پیش از تیمار (در آغاز مطالعه و پیش از آغاز مصرف گیاه دارویی/دارونما) و پس از تیمار (۱۰ هفته پس از مصرف روزانه گیاه دارویی/دارونما). بیشینه امتیاز هریک از آزمون‌های MMSE و ۳۰ WAIS–R امتیاز است که زمینه‌های گوناگون کارکرد شناختی را می‌سنجند. ۱۱ MMSE پرسش با امتیازدهی گام‌به‌گام



شکل ۱. روند ورود شرکت‌کنندگان، تصادفی‌سازی و ماندن در کارآزمایی: دو زن از گروه دارونما پس از تصادفی‌سازی به دلیل عدم تمایل شخصی از مطالعه خارج شدند و ۵۸ زن کارآزمایی را با موفقیت به پایان رساندند.

گردآوری داده‌ها

نمونه‌گیری خون ناشتا، اندازه‌گیری سطح ویتامین D سرم، آزمون‌های بررسی وضعیت ذهنی کوتاه MMSE[1] و مقیاس هوش بزرگسالان

دارد و WAIS–R حافظه کاری را از راه تکرار اعداد شفاهی با طول متغیر بررسی می‌کند. نمرات هر آزمون پس از جمع‌بندی، شاخص کمی وضعیت شناختی فرد گزارش می‌شوند. سطح ویتامین D در سرمی که از نمونه‌های

1 . Mini Mental State Examination

2 . Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

خون ۳ میلی‌لیتری آماده شده بود با روش کمی‌لومینسانس[1]، با دستگاه تمام خودکار Immulite ۲۰۰۰ (ساخت شرکت Siemens، آمریکا) و بنابر دستورکار کیت ویژه آن استفاده شد. آزمون‌های MMSE و WAIS–R (ویراست چهارم) برای ارزیابی حافظه شرکت‌کنندگان گرفته شدند. آزمون MMSE یک پرسش‌نامه ۳۰ امتیازی است که برای اندازه‌گیری اختلالات شناختی و غربال‌گری زوال عقل استفاده می‌شود (۲۶). آزمون WAIS–R نیز حافظه شنیداری و حافظه کاری کوتاه‌مدت را می‌سنجد (۲۶).

تجزیه‌وتحلیل آماری

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار IBM SPSS Statistics نسخه ۲۵ تحلیل شدند. توزیع داده‌ها با آزمون کولموگروف–اسمیرنوف بررسی شد و نتایج نشان داد که متغیرها از توزیع نرمال پیروی می‌کنند؛ بنابراین، از آزمون‌های آماری پارامتریک شامل آزمون t مستقل برای مقایسه بین‌گروهی و آزمون t زوجی برای مقایسه درون‌گروهی استفاده گردید. برای مقایسه داده‌های با توزیع غیرنرمال از آزمون‌های ناپارامتریک من–ویتنی (بین‌گروهی) و ویلکاکسون (درون‌گروهی) استفاده شد. سطح معناداری کمتر از ۰۵/۰ در نظر گرفته شد.تحلیل‌های درون‌گروهی و بین‌گروهی انجام شد. P–value بین‌گروهی تفاوت در پارامترهای بررسی‌شده بین گروه گیاه دارویی و گروه دارونما را پیش و پس از مطالعه نشان می‌دهند، در حالی‌که P–value درون‌گروهی تفاوت در پارامترهای بررسی‌شده در هر گروه را، جدا از گروه دیگر، پیش و پس از مطالعه نشان می‌دهند. برای داده‌های اسمی از آزمون کای‌دو[2] استفاده شد. برای مقایسه شواهد تغییر بین گروه گیاه دارویی و گروه دارونما از تحلیل نمره تغییر[3] استفاده شد. P–value مربوط به نمره تغییر، تفاوت بین P–value را برای هر پارامتر بررسی‌شده نشان می‌دهند. سطح معناداری آماری در P–value <۰/۰۵ تعریف شد (۱۹,–۱۶ ۲۳).

یافته‌ها

شرکت‌کنندگان زنان یائسه‌ای با میانگین سنی ۵/۴۳±۵۶/۶۳ (۳۰نفر در گروه گیاه دارویی) و ۶/۹۰±۵۴/۰۷ (۲۸ نفر در گروه دارونما) سال بودند که برای بررسی‌های دوره‌ای وضعیت سلامت به مرکز درمانی مراجعه کرده بودند. افراد پس از غربالگری از نظر سلامت عمومی و بدون ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای یا اختلالات مؤثر بر عملکرد شناختی انتخاب شدند. تفاوت میانگین سنی بین دو گروه آزمایشی از نظر آماری معنادار نبود.

نتایج اثر درمان‌های گیاه دارویی و دارونما بر سطوح ویتامین D و نتایج آزمون‌های MMSE و WAIS–R در جدول ۱ آمده است.

تغییرات سطح ویتامین D، نمرات MMSE و WAIS–R درون‌گروهی و بین‌گروهی در هر دو گروه بررسی شد. تنها تغییر معنادار در نمرات MMSE و WAIS–R در گروه دارونما بود. جزئیات نتایج در جدول ۱ آمده است.

1 . Chemiluminescence assay
2. Chi-square
3. Change Score

جدول ۱. پروفایل ویتامین D و آزمون‌های حافظه در گروه‌های آزمایشی پیش‌وپس از ۱۰ هفته تیمار با گیاه دارویی (۱۵ گرم پودر میوه کامل سنجد) و دارونما (۷/۵ گرم نشاسته ذرت + ۷/۵ گرم ایزومالت)

متغیر (واحد)	زمان	گروه گیاه دارویی		گروه دارونما		بازه اطمینان ۹۵٪ برای تفاوت		تفاوت میانگین‌ها (برآورد نقطه‌ای)	P-value بین‌گروهی
		میانگین ±انحراف‌معیار	میانه (IQR)	میانگین± انحراف‌معیار	میانه (IQR)	کم‌ترین	بیش‌ترین		
ویتامین D (IU)nn	پیش از تیمار	۲۳/۶۲ ± ۱۴/۸۴	۲۲/۴۵۰۰ (۱۷/۴۵۰۰)	۲۹/۲۹ ± ۲۰/۸۷	۲۳/۷۵۰۰ (۲۰/۰۵۰۰)	−۱۵/۱۵۱	۳/۸۰۶	−۵/۶۷۲۵	۰/۳۲۳tt
	پس از تیمار	۲۹/۹۸ ± ۲۳/۸۷	۲۳/۲۴۵۰ (۳۴/۲۳۸۷)	۲۴/۵۹ ± ۱۴/۰۲	۲۳/۹۵۰۰ (۵۰۳۷/۲۲)	−۴/۹۹۸	۱۵/۷۹۴	۵/۳۹۸	۰/۷۹۱tt
	نمره تغییر	۲۸/۶۶ ± ۶/۳۶	−۰/۷۵۵۰ (۲۹/۰۷۸۸)	−۴/۷۰ ± ۶/۸۵	−۴/۲۱۷۵ (۳۳/۲۳۸۸)	−۲/۰۷۶	۲۴/۲۱۷	۱۱/۰۷۰۵	۰/۱۴۸tt
	P-value درون‌گروهی	۰/۳۲۹W		۰/۲۷۴W					
آزمون MMSEnn	پیش از تیمار	۲۶/۰ ± ۹/۷۷	۳۰/۰۰۰۰ (۸/۰۰۰۰)	۲۶/۴۶ ± ۴/۸۱	۲۸/۰۰۰۰ (۵/۰۰۰۰)	۵۶۵/۴−	۳/۶۳۶	−۰/۴۶۴۵	۰/۴۸۳tt
	پس از تیمار	۲۵/۳۶ ± ۸/۳۵	۳۰/۰۰۰۰ (۹/۰۰۰۰)	۲۶/۸۲ ± ۴/۴۲	۲۸/۰۰۰۰ (۵/۰۰۰۰)	−۵/۰۰۷	۲/۰۹۸	−۱/۴۵۴۵	۰/۵۱۴tt
	نمره تغییر	۰/۶۳ ± −۴/۲۳	۰/۰۰۰۰ (۰/۰۰۰۰)	۰/۳۵ ± ۰/۸۲	۰/۰۰۰۰ (۰/۰۰۰۰)	−۲/۶۲۴	۰/۶۴۳	−۰/۹۹۰۵	۰/۲۶۴tt
	P-value درون‌گروهی	۰/۴۸۰W		۰/۰۲۳W					
آزمون WAIS-R nn	پیش از تیمار	۲۱/۴۰ ± ۹/۷۴	۲۶/۰۰۰۰ (۱۵/۲۵۰۰)	۸۳/۷ ± ۶۷/۲۲	۲۵/۰۰۰۰ (۱۲/۰۰۰۰)	−۵/۹۴۹	۳/۳۹۲	−۱/۲۷۸۵	۰/۸۳۶tt
	پس از تیمار	۲۱/۷۶ ± ۹/۸۷	۲۷/۰۰۰۰ (۱۵/۷۵۰۰)	۰۷/۷ ± ۳۵/۲۳	۲۵/۰۰۰۰ (۱۱/۰۰۰۰)	−۶/۱۳۷	۲/۹۵۶	−۱/۵۹۰۵	۰/۸۲۹tt
	نمره تغییر	۰/۳۶ ± ۱/۶۹	۰/۰۰۰۰ (۱/۰۰۰۰)	۳۸/۱ ± ۶۷/۰	۰/۰۰۰۰ (۱/۰۰۰۰)	−۱/۱۲۹	۰/۵۰۵	−۰/۳۱۲	۰/۴۸۳tt
	P-value درون‌گروهی	۰/۱۵۰W		۰/۰۰۵W					

tt آزمون من-ویتنی (Mann-Whitney، w) آزمون ویلکاکسون (Wilcoxon). اعداد بولد نشان می‌دهند که تفاوت دیده شده معنادار هستند (P-value <۰۵/۰).

بحث

شیوع اختلال شناختی در سالمندان یکی از نگرانی‌های اصلی بهداشت عمومی است و درمان‌های پیشگیرانه محدودی برای آن وجود دارد (۲۷). این کارآزمایی، نخستین پژوهشی است که در آن اثرات پودر میوه کامل سنجد بر سطح سرمی ویتامین D، وضعیت حافظه و کارکرد مغز در زنان پس از یائسگی بررسی شده است. میانگین سنی شرکت کنندگان در دو گروه گیاه دارویی و دارونما از دید آماری مشابه بود. در مطالعات پیشین بر روی اثر پودر میوه کامل سنجد بر زنان یائسه، بین دو گروه گیاه دارویی و دارونما تفاوت معناداری بین علائم وازوموتور، خلق‌وخو، زمان و روش مصرف تیمارها دیده نشد (۱۶). بنابر مطالعه جلالوند و همکارانش، ۶/۷ ٪ افراد گروه گیاه دارویی تحصیلات عالی و شغل داشتند، در حالی که در گروه دارونما این مقدار ۱۴/۳ ٪ بود (۱۷). در این مطالعه تغییرات

سطح ویتامین D پس از ده هفته در هیچ یک از گروه‌ها معنادار نبود و مقایسه بین‌گروهی نیز تفاوت معناداری نشان نداد. نمرات MMSE در گروه گیاه‌دارویی تغییر معناداری نداشت، در حالی که در گروه دارونما تغییر درون‌گروهی مشاهده شد؛ با این حال تفاوت بین‌گروهی معنی‌دار نبود. در آزمون WAIS–R نیز تنها گروه دارونما تغییر درون‌گروهی نشان داد، اما مقایسه بین‌گروهی معنادار نبود. به‌طور کلی، مقایسه‌های بین‌گروهی شواهدی برای اثر درمانی ارائه نکردند.

تا آنجا که می‌دانیم، مطالعات اندکی اثر گیاهان دارویی را بر حافظه در زنان یائسه بررسی کرده‌اند. Elsabagh و همکارانش اثرات محدودی بر کارکرد شناختی زنان پس از یائسگی پس از شش هفته درمان با Ginkgo biloba گزارش کردند(۲۸). Maki و همکارانش، اثر درمان ترکیبی هورمونی و استفاده از شبدر قرمز و کوهش سیاه را بر شناخت در زنان یائسه با علائم وازوموتور متوسط تا شدید مقایسه کردند. هیچ‌کدام از درمان‌های گیاهی تاثیر معناداری بر کارکرد شناختی در ماه دوازدهم درمان نداشتند (۲۹).

دوره گذار یائسگی با افزایش آسیب‌پذیری به اختلالات شناختی همراه است (۲۷). چند مطالعه مشاهده‌ای (observational studies) نشان می‌دهند که ERT (۳۰) و نور خورشید و/یا سطح کافی ویتامین D (بررسی شده در (۳۱)) ممکن است زنان یائسه را در برابر آلزایمر، پارکینسون، زوال عقل به هر علتی و زوال شناختی مرتبط با سن محافظت کنند و بر حافظه و شناخت اثر مثبتی داشته باشند. اما نتایج مطالعه حافظه ابتکاری سلامت زنان (WHI, Women's Health Initiative)، تاثیر ERT را بر کاهش خطر آلزایمر در زنان یائسه بالای ٦٥ سال تایید نمی‌کند (۳۲). خطر آلزایمر در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی در زنان جوان‌تر تنها با ERT طولانی‌مدت کاهش یافت، نه کوتاه‌مدت، که نشان می‌دهد شروع زودهنگام‌تر ERT، نزدیک به شروع یائسگی، ممکن است اثرات سودمندی بر کارکرد شناختی داشته باشد. دلیل این تفاوت زمانی را شاید این‌گونه بتوان بیان کرد که در دوران گذار به یائسگی، حساسیت عصبی به هورمون‌های جنسی ممکن است کاهش بیابد، که «دوره بحرانی» در حوالی زمان یائسگی است (بررسی شده در (۳۳)). یادآوری می‌گردد که هورمون درمانی در زنان یائسه همراه با افزایش خطر سرطان پستان (۳٤) و تخمدان (۳۵) است.

استروژن بر انعطاف‌پذیری عصبی در سطوح سلولی، مورفولوژیکی و سیناپسی اثرات سودمندی دارد و به حفظ کارکرد شناختی سالم و محافظت در برابر زوال شناختی در زنان در دوران پیری کمک می‌کند. استروژن انتقال گلوکز، گلیکولیز هوازی و کارکرد میتوکندری را افزایش می‌دهد تا ATP لازم را برای پاسخ به افزایش نیاز به انرژی فراهم کند. استرادیول یک میانجی پر توان و مؤثر بر انتقال سیناپسی در سیستم هیپوکامپ است و می‌تواند نورون‌زایی را در مناطق گوناگون مغز مانند شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ (dentate gyrus of hippocampus) افزایش دهد که این نورون‌های نوساخته در هیپوکامپ به یادگیری و حافظه هیپوکامپی کمک می‌کنند. استروژن گویا بیش‌تر بر آن گروه از کارهای شناختی اثر می‌گذارد که پیچیده‌تر هستند، به‌سرعت پردازش بالاتری نیاز دارند و چالش ارتباطی بیشتری بین اطلاعات دارند (۳٦). بنابراین، انتظار می‌رود که محرومیت از استروژن با کاهش کارآمدی در این کارکردها همراه باشد.

برپایه شواهد، استروژن‌ها بر روی برخی کارکردهای مغز مستقم تاثیر می‌گذارند و نقش مهمی در تنظیم مهارت‌های حرکتی ظریف، کارکرد شناختی و محافظت عصبی در سیستم عصبی مرکزی دارند (بررسی شده در (۳۷)). مغز نسبت به استروژن حساس است و سطح گردش آن بر وظایف شناختی به‌ویژه یادگیری و حافظه تاثیر می‌گذارد (۳۸). کاهش سطح استرادیول منجر به تغییرات فیزیولوژیکی، از بین رفتن خارهای سیناپسی (synaptic spines) و تخریب عصبی در مغز می‌شود، هموستاز انرژی مغز را به حالت فعالیت متابولیکی و اکسیداتیو پایین تغییر می‌دهد و احتمال دچار شدن به زوال عقل و بیماری‌هایی مانند آلزایمر را افزایش می‌دهد (بررسی شده در (۳۷)).

P–value ،۲۵(OH)و۱ را با افزایش PTH و کاهش فاکتور رشد فیبروبلاستی۲۳(Fibroblast growth factor۲۳) سرم افزایش دهد (بررسی شده در (۳۹)). ویتامین D در کارکرد شناختی و کارکرد طبیعی دستگاه عصبی مرکزی نقش دارد (٤۰). شکل فعال ویتامین D، که کلسیتریول یا ۱،۲۵–دی هیدروکسی‌کولکلسیفرول نیز شناخته می‌شود، از راه گیرنده‌های ویژه ویتامین D در هسته (VDR, vitamin D–specific nuclear receptors) بر سیستم عصبی مرکزی (CNS) اثر می‌گذارد. این گیرنده‌ها را هم در نورون‌ها و هم در سلول‌های گلیال، به ویژه در نواحی مغزی مرتبط با حافظه و کارکرد شناختی، می‌توان یافت (بررسی شده در (۳۷)).

دیس‌لیپیدمی (اختلال در چربی خون) در دوران یائسگی و اختلالات عصبی–شناختی مرتبط با زوال عقل گزارش شده است (٤۱،٤۲). کلسترول، پیش‌ساز اصلی تولید استروئیدها (٤۳) و ویتامین D است (۳۳). سطوح

بالای کلسترول تام می‌تواند افراد سالمند را در معرض خطر زوال عقل قرار دهد (٤٤). کاهش سطوح استرادیول و افزایش سطح LH و FSH می‌تواند متابولیسم غیرطبیعی کلسترول را در اختلالات عصبی–شناختی و دوران یائسگی به دنبال داشته باشند (۷).

در مطالعات پیشین این طرح، امامی‌نیا و همکارانش نشان دادند که پودر میوه کامل سنجد سطح استرادیول را ۲۸ ٪ افزایش داد که معنادار نبود، FSH را معنادار افزایش داد و کاهش ۱۳ درصدی سطح LH نیز معنادار نبود (١٦). شعبانی و همکارانش گزارش کردند که پودر میوه کامل سنجد سطح LDL–C را ۹/۱۸ ٪ و معنادار کاهش داد ولی سطح کلسترول تام بدون تغییر معنادار در مرز بالا باقی ماند (۲۳). مطالعه Hua و همکارانش نشان داد که سطوح پایین LDL–C با کاهش کندتر کارکرد شناختی در مطالعات جمعیت‌محور همراه است (٤٥).

در این مطالعه که ادامه مطالعه امامی‌نیا و همکارانش (١٦) و شعبانی و همکارانش (۲۳) است، نمره تغییر متوسط سطح ویتامین D در گروه گیاه دارویی افزایش یافت، اما در گروه دارونما این مقدار کاهش داشت که هر دو تغییر از نظر آماری معنادار نبودند (جدول ۱). در این کارآزمایی، تغییرات امتیاز آزمون‌های شناختی MMSE و WAIS–R در گروه گیاه دارویی و دارونما تفاوت معناداری بین گروه‌ها نداشت. تنها در گروه دارونما افزایش معناداری در هر دو آزمون دیده شد که نشان می‌دهد برای درک بهتر اثر نشاسته ذرت و ایزومالت بر زنان یائسه به پژوهش‌های بیشتری نیاز است. همچنین، می‌توان گفت کاهش معنادار LDL–C(۲۳)، کاهش غیرمعنادار LH و افزایش غیرمعنادار سطح استرادیول (١٦) پس از ده هفته مصرف پودر میوه کامل سنجد اثر مثبت خود را بر روی کارکرد شناختی زنان یائسه نشان نداد.

پس از قطع ترشح استروژن از تخمدان‌ها در دوران یائسگی، هورمون‌های جنسی همچنان مورد نیازند و تنها از راه تولید درون‌بافتی فراهم می‌شوند (٤٦). جلالوند و همکارانش نشان دادند که سطح DHEA–S در هر دو گروه گیاه دارویی و دارونما پس از ده هفته تیمار با پودر میوه کامل سنجد کاهش معناداری یافت. اگرچه، تغییرات این هورمون در مقایسه بین‌گروهی معنادار نبود (۱۷). کارکرد اصلی DHEA–S در مغز شامل محافظت عصبی، رشد نوریت، نورون‌زایی و بقای نورون‌ها است.

درد مزمن کمر با کمبود ویتامین D و استئومالاسی همراه است (٤٧). در مطالعه Perez–Lopez و همکارانش، زنان یائسه (میانگین سنی ۱۰/۱ ±۵٦/٦ سال) با سطح بسیار پایین ۲۵(OH)D سرمی (۱۰< ng/mL) نمرات درد بالاتری داشتند (۱۳). علیرغم ۲۷ ٪ افزایش غیرمعنادار در سطح ویتامین D در کارآزمایی حاضر، امامی‌نیا و همکارانش گزارش کردند که سنجد درد زنان یائسه را معنادار کاهش می‌دهد (١٦).

داده‌های متناقضی درباره اثرات مثبت (٤٨) و منفی (٤٩) ویتامین D و کمبود یا زیادبود آن بر حافظه دیداری و کاری، یادگیری و کارکرد شناختی وجود دارد (۵۰). برخی مطالعات ارتباط سطح پایین ۲۵(OH)D را با کاهش کارکرد شناختی از جمله حافظه و کارکرد اجرایی نشان داده‌اند (۵۱–۵۳). Balion و همکارانش گزارش داده‌اند که کمبود ویتامین D خطر زوال عقل و کاهش شناختی را افزایش می‌دهد (٥٤). سطوح پایین ویتامین D همچنین با افزایش شیوع اختلالات عصبی–تحلیل‌برنده مرتبط بوده‌اند (۵۵). در یک کارآزمایی تصادفی کنترل‌شده که اثر مکمل‌یاری ویتامین D و کلسیم را بر پیامدهای شناختی در زنان سالمند بررسی کرده بود، آشکار شد که این مداخلات از افت شناختی یا آغاز اختلال خفیف شناختی و زوال عقل در طول پیگیری ۷/۸ ساله جلوگیری نکردند (٥٦). در مطالعه‌ای دیگر با دوزهای متفاوت ویتامین D ا((٤۰۰ یا ٤۰۰۰IU در روز به مدت ۱۸ هفته)، دوز بالاتر حافظه را بهبود داد، اما بر دیگر حوزه‌های شناختی تاثیری نداشت (۵۷).

نتایج مطالعه Lebrun و همکارانش در زنان سالم ۸ تا ۳۰ سال پس از یائسگی نشان می‌دهد که سطوح بالاتر استروژن درون‌زاد (بیشتر استرادیول) با کاهش خطر زوال شناختی همراه است و مستقل از سن یائسگی، زمان سپری‌شده از آن، یا شاخص توده بدنی است و پس از تنظیم فشار خون این اثر قوی‌تر نیز می‌شود (۵۸). بنابر مطالعه امامی‌نیا و همکارانش، درمان ۱۰ هفته‌ای با پودر میوه کامل سنجد سطح استروژن را افزایش داد، هرچند این افزایش معنادار نبود (١٦).

فشار خون نیز با شناخت در ارتباط است؛ به‌طوری‌که در زنان جوان‌تر، فشار خون سیستولیک بالاتر با کارکرد شناختی بهتر مرتبط است، اما در سنین بالاتر همین فشار خون بالا با شناخت ضعیف‌تر ارتباط دارد (۵۹). در تحلیل کارکرد قلبی–عروقی، هیچ تغییر معناداری در فشار خون زنان یائسه پس از درمان ۱۰ هفته‌ای با پودر میوه کامل سنجد دیده نشد (۲۳).

باتوجه‌به اثرات گزارش‌شده مصرف ۱۰ هفته‌ای پودر میوه کامل سنجد بر بهبود درد و سطح استروژن، LDL–C و ویتامین D در زنان یائسه، می‌توان پیشنهاد داد که برای دیدن اثرات مفید آن بر کارکرد مغز، مدت‌زمان مصرف

سنجد باید طولانی‌تر باشد و از دوران پیش از یائسگی آغاز شود، گرچه این موضوع نیازمند مطالعات بیش‌تر در گروه‌های سنی متفاوت زنان است.

اگرچه جامعه آماری این مطالعه کوچک است، اما، کوچک‌تر بودن انحراف معیار نسبت به میانگین پراکندگی کم داده‌ها و همگنی نسبی پاسخ‌ها را در هر گروه نشان می‌دهد. این موضوع می‌تواند ناشی از شباهت ویژگی‌های جمعیت مطالعه یا تاثیر یکنواخت مداخله باشد که به افزایش دقت تحلیل آماری کمک می‌کند (۶۰). همچنین شایان گفتن است که دارونما (۷/۵ گرم نشاسته ذرت + ۷/۵ گرم ایزومالت) در کارآزمایی حاضر اثر معناداری بر نتیجه آزمون WAIS-R گذاشت و چنانکه گفته شد، در برخی مطالعات پیشین نیز بر پارامترهایی مانند FSH، نسبت استروژن به تستوسترون (۱۶)، تری‌گلیسیرید، نسبت کلسترول تام به تری‌گلیسیرید(۲۳) ، DHEA-S و نسبت پرولاکتین به TSH(۱۷) در زنان یائسه تاثیر داشته است.

محدودیت‌ها و پیشنهادها

به دلیل محدودیت بودجه، جامعه آماری کوچک و مدت‌زمان مطالعه کوتاه بود. در مطالعه حاضر، باوجود برخی اثرات مفید محدود، توان آماری این مطالعه به دلیل حجم کم نمونه و مدت‌زمان اندک مصرف سنجد پایین بود. نمونه‌ها از کلینیک سرپایی یائسگی انتخاب شدند، بنابراین احتمال دارد که این زنان آگاهی بیشتری از عموم مردم درباره بهداشت و تندرستی داشته باشند. در این کارآزمایی، سطوح کلسیم سرم، ویتامین D ادراری و پارامترهای مرتبط دیگر به دلایل بودجه پژوهشی بررسی نشدند. برای اعتبارسنجی یافته‌ها، کارآزمایی‌های بالینی بیشتر در جامعه آماری بزرگ‌تر نیاز است. پیشنهاد می‌گردد مطالعه مشابهی در زنانی جوان‌تر و پیش از یائسگی در مدت زمانی طولانی‌تر انجام شود. همچنین، باتوجه‌به برخی تغییرات معنادار دیده شده، سازوکار تأثیر نشاسته ذرت و ایزومالت و نیز مناسب‌بودن آن‌ها برای کاربردهای دارونمایی در زنان یائسه نیازمند پژوهش بیشتر است.

نتیجه‌گیری

در این کارآزمایی که برای نخستین‌بار اثرات پودر میوه کامل سنجد بر سطح سرمی ویتامین D، وضعیت حافظه و کارکرد مغز در زنان پس از یائسگی بررسی شد، تغییرات سطح ویتامین D پس از ده هفته در هیچ یک از گروه‌ها معنادار نبود. نمرات MMSE و WAIS-R تنها در مقایسه درون‌گروهی در گروه دارونما بهبود معنادار نشان دادند و تغییرات درون‌گروهی این دو آزمون در گروه گیاه‌دارویی معنادار نبود. بر پایه مقایسه‌های بین‌گروهی نیز شاهدی برای اثر درمانی تیمارها دیده نشد.

اعلان‌ها

تشکر و قدردانی: از آزمایشگاه ایران‌زمین (کرج، ایران) و مرکز توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان کمالی دانشگاه علوم پزشکی البرز برای پشتیبانی‌های ارزشمندشان سپاسگزاری می‌کنیم. نویسندگان سپاس‌گزار تمام زنان یائسه‌ای هستند که با میل و رغبت در این کارآزمایی شرکت کردند. همچنین از همدلی دوستان، سرکار خانم مهزاد شعبانی و سرکار خانم فاطمه جلالوند، صمیمانه قدردانی می‌کنیم. از خانواده‌هایمان، به‌ویژه دل‌آرا فرزند فرزانه امامی‌نیا که با مهربانی به ما اجازه دادند تا وقتی را که باید کنار آنان می‌گذراندیم برای کار بر روی این پژوهش بگذرانیم نیز صمیمانه‌سپاسگزاریم.

حمایت مالی: دانشگاه دامغان، دامغان، ایران، ۲- دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، البرز، ایران.

تعارض منافع: نویسندگان گواهی می‌دهند که در این مطالعه تعارض منافعی نداشتند.

ملاحظات اخلاقی: در این کارآزمایی، رضایت آگاهانه و داوطلبانه از شرکت‌کنندگان گرفته شد؛ ایمنی گیاه دارویی با تأیید متخصصین اثبات گردید. اطلاعات شرکت‌کنندگان محرمانه باقی ماند؛ شرکت‌کنندگان آزاد بودند در هر زمان مطالعه را ترک نمایند و در صورت بروز عوارض جانبی نیز امکان توقف مصرف یا پیگیری پزشکی وجود داشت. وضعیت جسمی و رضایت شخصی شرکت‌کنندگان به‌صورت مرتب حضوری و تلفنی پیگیری می‌شد. مطالعه در سامانه (IRCT۲۰۱۷۰۲۲۷۰۳۲۷۹۵N٤) ثبت شد و مستندات کامل (پروپوزال، فرم رضایت، مشخصات دارو و روش اجرا) مطابق کد اخلاق به شماره Abzums.Rec.1396.162. به کمیته اخلاق دانشگاه ارائه گردید.

استفاده از هوش مصنوعی: نویسندگان اعلام می‌دارند که در فرآیند نگارش این مقاله از هیچ گونه فناوری های هوش مصنوعی برای تولید محتوا، ایده، تجزیه و تحلیل و سایر موارد استفاده نشده است.

مشارکت نویسندگان: مصطفی قربانی، طراحی و نظارت آماری طرح، مهدی سیدآبادی و مهنوش جمشیدی، تنظیم و تحلیل پرسش‌نامه‌ها و آزمون‌های شناختی؛ مریم محمدبیگی و علیرضا محمدیاری، مسئولان

نمونه‌گیری و سنجش‌های آزمایشگاهی؛ فرزانه امامی‌نیا، نویسنده پیش‌نویس مقاله، سنجش‌های آزمایشگاهی، مقایسه‌های آماری؛ بیتا بادەنوش طراح و مجری دوم طرح؛ آرزو رضایی، نویسنده مسئول مقاله، طراح و مجری اول طرح. همه نویسندگان در بازخوانی و ویرایش نسخه نهایی پیش‌نویس پیش از فرستادن برای مجله و پاسخ به داوران همکاری داشتند.

References

1. North American Menopause S. The North American Menopause Society Statement on Continuing Use of Systemic Hormone Therapy After Age 65. Menopause. 2015;22(7):693.
2. Koebele SV, Bimonte-Nelson HA. The endocrine-brain-aging triad where many paths meet: female reproductive hormone changes at midlife and their influence on circuits important for learning and memory. Exp Gerontol. 2017;94:14-23.
3. Prakapenka AV, Bimonte-Nelson HA. Memory and menopause: an unsolved puzzle. Aging (Albany NY). 2018;10(10):2541-3.
4. Schlinger BA, Remage-Healey L, Rensel M. Establishing regional specificity of neuroestrogen action. Gen Comp Endocrinol. 2014;205:235-41.
5. Maki PM, Henderson VW. Hormone therapy, dementia, and cognition: the Women's Health Initiative 10 years on. Climacteric. 2012;15(3):256-62.
6. Rettberg JR, Dang H, Hodis HN, Henderson VW, St John JA, Mack WJ, et al. Identifying postmenopausal women at risk for cognitive decline within a healthy cohort using a panel of clinical metabolic indicators: potential for detecting an at-Alzheimer's risk metabolic phenotype. Neurobiol Aging. 2016;40:155-63.
7. Kandasamy M, Radhakrishnan RK, Poornimai Abirami GP, Roshan SA, Yesudhas A, Balamuthu K, et al. Possible Existence of the Hypothalamic-Pituitary-Hippocampal (HPH) Axis: A Reciprocal Relationship Between Hippocampal Specific Neuroestradiol Synthesis and Neuroblastosis in Ageing Brains with Special Reference to Menopause and Neurocognitive Disorders. Neurochem Res. 2019;44(8):1781-95.
8. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. Obstet Gynecol Clin North Am. 2011;38(3):519-35.
9. Kandasamy M, Aigner L. Neuroplasticity, limbic neuroblastosis and neuro-regenerative disorders. Neural Regen Res. 2018;13(8):1322-6.
10. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. Mol Cell Endocrinol. 2014;389(1-2):7-12.
11. Gutierrez P, & Beer, C., inventor; Braingear Enterprises Inc, assignee, assignee. Dietary supplement for improving brain health. United States2019
12. Perez-Lopez FR, Chedraui P, Fernandez-Alonso AM. Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism. Maturitas. 2011;69(1):27-36.
13. Perez-Lopez FR, Chedraui P, Pilz S. Vitamin D supplementation after the menopause. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020;11:2042018820931291.
14. Kumar H, More SV, Han SD, Choi JY, Choi DK. Promising therapeutics with natural bioactive compounds for improving learning and memory--a review of randomized trials. Molecules. 2012;17(9):10503-39.
15. Ghasemi Pirbalouti A, Momeni M, Bahmani M. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Kurd tribe in Dehloran and Abdanan Districts, Ilam Province, Iran. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2013;10(2):368-85.
16. Emaminia F, Rezaei A, Badehnoosh B, Ramezani R, Shabani M. The effects of *Elaeagnus angustifolia* L. whole fruit on the sex hormone profile in menopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. J Ethnopharmacol. 2020;246:112229.
17. Jalalvand F, Rezaei A, Badehnoosh B, Yaseri M, Qorbani M, Emaminia F, et al. The Effects of

Elaeagnus angustifolia L. on the Thyroid-Stimulating Hormone,Dehydroepiandrosterone-Sulfate, Prolactin and Cortisol Levels in Post-Menopausal Women: A Double-Blind, Randomized, and Placebo-Controlled Study. Frontiers in pharmacology. 2021;12:654459.

18. Ebrahimi AA, Nikniaz, Z., Ostadrahimi, A., Mahdavi, R., & Nikniaz, L. The effect of *Elaeagnus angustifolia* L. whole fruit and medulla powder on women with osteoarthritis of the knee: a randomised controlled clinical trial. European Journal of Integrative Medicine. 2014;6(6):672-9.
19. Rezaei A, Badehnoosh, B., Mohammadbeigi, M., Qorbani, M., Emaminia, F., Mohammadyari, A., & Jalalvand, F. Effects of Oral Use of *Elaeagnus angustifolia* L. on the Genitourinary Laboratory Findings in Postmenopausal Women: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. . Women's Health Bulletin. 2023;10(1):1-12.
20. Farzaei MH, Bahramsoltani R, Abbasabadi Z, Rahimi R. A comprehensive review on phytochemical and pharmacological aspects of *Elaeagnus angustifolia* L. J Pharm Pharmacol. 2015;67(11):1467-80.
21. Nikniaz Z, Ostadrahimi A, Mahdavi R, Ebrahimi AA, Nikniaz L. Effects of *Elaeagnus angustifolia* L. supplementation on serum levels of inflammatory cytokines and matrix metalloproteinases in females with knee osteoarthritis. Complement Ther Med. 2014;22(5):864-9.
22. Nikniaz Z, Mahdavi R, Nikniaz L, Ebrahimi A, Ostadrahimi A. Effects of *Elaeagnus angustifolia* L. on Lipid Profile and Atherogenic Indices in Obese Females: A Randomized Controlled Clinical Trial. J Diet Suppl. 2016;13(6):595-606.
23. Shabani M, Rezaei A, Badehnoosh B, Qorbani M, Yaseri M, Ramezani R, et al. The effects of *Elaeagnus angustifolia* L. on lipid and glycaemic profiles and cardiovascular function in menopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. Int J Clin Pract. 2021;75(4):e13812.
24. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. J Pharmacol Pharmacother. 2010;1(2):100-7.
25. Kwak SG, Kim JH. Central limit theorem: the cornerstone of modern statistics. Korean J Anesthesiol. 2017;70(2):144-56.
26. Drozdick LW, Raiford SE, Wahlstrom D, Weiss LG. The Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition and the Wechsler Memory Scale—Fourth Edition. 2018.
27. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:90-8.
28. Elsabagh S, Hartley DE, File SE. Limited cognitive benefits in Stage+ 2 postmenopausal women after 6 weeks of treatment with Ginkgo biloba. Journal of Psychopharmacology. 2005;19(2):173-81.
29. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, Drogos L, Banuvar S, Shulman LP, et al. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. Menopause. 2009;16(6):1167-77.
30. Wu M, Li M, Yuan J, Liang S, Chen Z, Ye M, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: a systematic review and time-response meta-analysis. Pharmacological Research. 2020;155:104693.
31. Lerchbaum E. Vitamin D and menopause—A narrative review. Maturitas. 2014;79(1):3-7.
32. Resnick SM, Cokerb LH, Makia PM, Rapp SR, Espeland MA, Shumakerb SA. The Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA): a randomized clinical trial of the effects of hormone therapy on age-associated cognitive decline. Clinical Trials. 2004;1(5):440-50.
33. Cui J, Shen Y, Li R. Estrogen synthesis and signaling pathways during aging: from periphery to brain. Trends in molecular medicine. 2013;19(3):197-209.
34. Siitonen H, Joensuu J, Savolainen-Peltonen H, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola TS. Update of the impact of menopausal hormone therapy on breast cancer

risk. European Journal of Cancer. 2025;220:115340.

35. NICE Evidence Reviews Collection. Ovarian cancer: Menopause: identification and management: Evidence review F. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)Copyright © NICE 2024.; 2024.
36. Brinton RD. Estrogen-induced plasticity from cells to circuits: predictions for cognitive function. Trends in pharmacological sciences. 2009;30(4):212-22.
37. Vieira ADC, Medeiros EB, Zabot GC, de Souza Pereira N, do Nascimento NB, Lidio AV, et al. Neuroprotective effects of combined therapy with memantine, donepezil, and vitamin D in ovariectomized female mice subjected to dementia model. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2023;122:110653.
38. Luine V, Serrano P, Frankfurt M. Rapid effects on memory consolidation and spine morphology by estradiol in female and male rodents. Hormones and behavior. 2018;104:111-8.
39. Wu W, Qiao A, Du T. Tissue-specific mechanism of estrogen in osteoporosis and vascular calcification. European Journal of Pharmacology. 2025:177783.
40. Goodwill AM, Campbell S, Simpson S, Jr., Bisignano M, Chiang C, Dennerstein L, et al. Vitamin D status is associated with executive function a decade later: Data from the Women's Healthy Ageing Project. Maturitas. 2018;107:56-62.
41. Palmisano BT, Zhu L, Stafford JM. Role of Estrogens in the Regulation of Liver Lipid Metabolism. Adv Exp Med Biol. 2017;1043:227-56.
42. Phan BAP, Toth PP. Dyslipidemia in women: etiology and management. International journal of women's health. 2014:185-94.
43. Miller WL, Bose HS. Early steps in steroidogenesis: intracellular cholesterol trafficking: thematic review series: genetics of human lipid diseases. Journal of lipid research. 2011;52(12):2111-35.
44. Moroney JT, Tang M-X, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. Jama. 1999;282(3):254-60.
45. Hua R, Ma Y, Li C, Zhong B, Xie W. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and cognitive decline. Science Bulletin. 2021;66(16):1684-90.
46. Labrie F. All sex steroids are made intracellularly in peripheral tissues by the mechanisms of intracrinology after menopause. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2015;145:133-8.
47. Ku Y-C, Liu M-E, Ku C-S, Liu T-Y, Lin S-L. Relationship between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. World journal of cardiology. 2013;5(9):337.
48. Kuźma E, Soni M, Littlejohns TJ, Ranson JM, Van Schoor NM, Deeg DJ, et al. Vitamin D and memory decline: two population-based prospective studies. Journal of Alzheimer's Disease. 2016;50(4):1099-108.
49. e YP, Foster JK, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D is associated with reduced verbal episodic memory in healthy, middle-aged and older adults. European journal of nutrition. 2016;55:1503-13.
50. Castle M, Fiedler N, Pop LC, Schneider SJ, Schlussel Y, Sukumar D, et al. Three doses of vitamin D and cognitive outcomes in older women: a double-blind randomized controlled trial. The Journals of Gerontology: Series A. 2020;75(5):835-42.
51. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, et al. Vitamin D status and rates of cognitive decline in a multiethnic cohort of older adults. JAMA neurology. 2015;72(11):1295-303.
52. Buell JS, Scott TM, Dawson-Hughes B, Dallal GE, Rosenberg IH, Folstein MF, et al. Vitamin D is associated with cognitive function in elders receiving home health services. Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences. 2009;64(8):888-95.
53. 53. Lee DM, Tajar A, Ulubaev A, Pendleton N, O'neill TW, O'connor DB, et al. Association between 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive

performance in middle-aged and older European men. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 2009;80(7):722-9.

54. Balion C, Griffith LE, Strifler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. Neurology. 2012;79(13):1397-405.
55. Buell J, Dawson-Hughes B, Scott T, Weiner D, Dallal G, Qui W, et al. 25-Hydroxyvitamin D, dementia, and cerebrovascular pathology in elders receiving home services. Neurology. 2010;74(1):18-26.
56. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, Dysken MW, Johnson KC, Lane DS, et al. Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the women's health initiative. Journal of the American Geriatrics Society. 2012;60(12):2197-205.
57. Pettersen JA. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition?: A randomized trial in healthy adults. Experimental gerontology. 2017;90:90-7.
58. Lebrun CE, Van Der Schouw YT, De Jong FH, Pols HA, Grobbee DE, Lamberts SW. Endogenous oestrogens are related to cognition in healthy elderly women. Clinical Endocrinology. 2005;63(1):50-5.
59. Hestad K, Engedal K, Schirmer H, Strand BH. The effect of blood pressure on cognitive performance. An 8-year follow-up of the Tromsø Study, comprising people aged 45–74 Years. Frontiers in Psychology. 2020;11:607.
60. Suresh K, Chandrashekara S. Sample size estimation and power analysis for clinical research studies. Journal of human reproductive sciences. 2012;5(1):7-13.