



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Марија Ж. Лазаревић

**ПОВЕЗАНОСТ УПОТРЕБЕ ЛЕКОВА КОЈИ РЕТЕТЕ
МЕТАБОЛИЗАМ ВИТАМИНА В12 И БЛАГИХ
КОГНИТИВНИХ ПОРЕМЕЋАЈА КОД БОЛЕСНИКА У
ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2023.



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Marija Ž. Lazarević

**POVEZANOST UPOTREBE LEKOVA KOJI REMETE
METABOLIZAM VITAMINA B12 I BLAGIH KOGNITIVNIH
POREMEĆAJA KOD BOLESNIKA U PRIMARNOJ
ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2023



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Marija Ž. Lazarević

**THE RELATIONSHIP OF THE USE OF DRUGS THAT
DISTURB THE METABOLISM OF VITAMIN B12 AND
MILD COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS IN
PRIMARY HEALTH CARE**

Doctoral dissertation

Kragujevac, 2023.

Аутор
Име и презиме: Марија Лазаревић
Датум и место рођења: 18. 08. 1975. године у Лозници
Садашње запослење: примаријус лекар специјалиста опште медицине Шеф здравствене станице Лешница, Дом здравља „Др Миленко Марин“ Лозница
Докторска дисертација
Наслов: Повезаност употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 и благих когнитивних поремећаја код бесника у примарној здравственој заштити
Број страница: 106
Број слика: 0 графикана: 38 табела: 29
Број библиографских података: 204
Установа и место где је рад израђен: Дом здравља „Др Миленко Марин“ Лозница (Здравствена станица Лешница)
Научна област (УДК): Медицина
Ментор: доц. др Дејана Ружић Зечевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 18.11.2020.
Број одлуке и датум прихватања теме докторске дисертације: број одлуке: IV-03-830/17 датум прихватања: 25.12.2020.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:
1. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. Проф. др Елка Стефанова, редовни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Неурологија, члан
3. доц. др Олгица Михаљевић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:
Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. Проф. др Владимир Јањић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан
3. Проф. др Владимир Ђорђевић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Психијатрија са медицинском психологијом, члан
Датум одбране дисертације:

Autor
Ime i prezime: Marija Lazarević
Datum i mesto rođenja: 18. avgust 1975. u Loznici
Sadašnje zaposlenje: primarijus specijalista opšte medicine Šef Zdravstvene stanice Lešnica, Dom zdravlja "Dr Milenko Marin" u Loznici
Doktorska disertacija
Naslov: Povezanost upotrebe lekova koji remete metabolizam vitamina B12 i blagih kognitivnih poremećaja kod bolesnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti
Broj stranica: 106
Broj slika: 0 grafikona: 38 tabela: 29
Broj bibliografski podataka: 204
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Dom zdravlja "Dr Milenko Marin" Loznica (Zdravstvena stanica Lešnica)
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: doc. dr Dejana Ružić Zečević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija
Ocena i odbrana
Datum prijave teme: 18.11.2020.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: broj odluke: IV-03-830/17 datum prihvatanja: 25.12.2020.
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: 1. Prof. dr Dragan Milovanović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija, predsednik 2. Prof. dr Elka Stefanova, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Neurologija, član 3. asist. dr Olgica Mihaljević, docent Fakulteta medicinskih nauka Univerzitet u Kragujevcu za užu naučnu oblast Patološka fiziologija, član.
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacija: Prof. dr Dragan Milovanović, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Farmakologija i toksikologija, predsjednik 2. Prof. dr Vladimir Janjić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Psihijatrija, član 3. Prof. dr Vladimir Đorđević, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu za užu naučnu oblast Psihijatrija sa medicinskom psihologijom, član
Datum odbrane disertacije

Author
Name and surname: Marija Lazarević
Date and place of birth: august 18, 1975 in Loznica
Current employment: Primarius specialist of General medicine Head of Health Station Lešnica in Health Center "Dr Milenko Marin" Loznica
Doctoral Dissertation
Title: The relationship of the use of drugs that disturb the metabolism of vitamin B12 and mild cognitive disorders in patients in primary health care
No. of pages: 106
No. of images: 0 graphs: 38 tables: 29
No. of bibliographic data: 204
Institution and place of work: Health Station Lešnica in Health Center "Dr Milenko Marin" Loznica
Scientific area (UDK): medicine
Mentor: PhD Dejana Ružić Zečević, Assistant Professor at Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for narrow scientific field Pharmacology and Toxicology
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: 18.11.2020.
Decision number and date of acceptance of the doctoral: Decision number IV-03-830/17 date of acceptance: 25.12.2020.
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Prof. dr Dragan Milovanović, Full Professor at Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for narrow scientific field Pharmacology and Toxicology, president 2. Prof. dr Elka Stefanova, Full Professor at Medical Faculty University of Belgrade, for narrow scientific field Neurology, member 3. PhD Olgica Mihaljević, Assistant Professor at Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for narrow scientific field Pathopsychology, member
Commission for evaluation and defense of doctoral: 1. Prof. dr Dragan Milovanović, Full Professor at Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for narrow scientific field Pharmacology and Toxicology, president 2. Prof. dr Vladimir Janjić, Full Professor at Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac for narrow scientific field Psychiatry 3. Prof. dr Vladimir Djordjević, Associate Professor at Medical Faculty University of Niš, for narrow scientific field Psychiatry and Psychology, member
Date of Dissertation Defense:

ЗАХВАЛНИЦА

Неизмерну захвалност упућујем својој менторки доц. др Дејани Ружић Зечевић на помоћи око реализације овог рада и несебичној људској подршци.

Искрено се захваљујем проф. др Драгану Миловановићу који је давао смернице и помагао током целе израде и без чије помоћи овај рад не би био реализован.

Посебну захвалност дугујем дивним и племенитим људима, мојим учитељима: проф. др Драгани Игњатовић Ристић, доц. др Звездани Стојановић, проф. др Елки Стефановој, проф. др Слободану Јанковићу, проф. др Олгици Михаљевић, проф. др Маријани Станојевић Пирковић, проф. др Горану Михајловићу и проф. др Ивану Чекеревцу.

Хвала свим драгим људима који су ми били подршка када ми је било најтеже.

Хвала мојим родитељима, Милици и Живадину што су цео свој живот подредили својој деци, који су ме мотивисали и подржали да истрајем у својим животним циљевима.

Захваљујем се својим синовима Стефану и Игору што постоје и што се угледају на мене, као и супругу Милану који ми је био подршка током целокупног процеса израде ове докторске дисертације.

САЖЕТАК:

Увод

Досадашња истраживања јесу утврдила постојање повезаности између примене појединих лекова и дефицита витамина В12, али многе чињенице као што су потенцијални синергистички утицаји лекова, прилагођена асполутна магнитуда фармаколошког дејства као и тачна патогенетска веза релевантних молекуларних путева дејстава лекова, метаболизма витамина В12 и когнитивних оштећења још увек нису довољно познате.

Метод

Истраживање је спроведено из два дела при чему је први део дизајниран као студија секуларног тренда прописивања лекова и оболевања на националном нивоу који тестира хипотезу о повезаности прописивања лекова који ремете метаболизам витамина и других нутрицијенаса који последично утичу на појаву когнитивних поремећаја, примарно витамина В12, док је други део дизајниран као студија случај-контрола где су случајеви болесници у примарној здравственој заштити код којих је скрининг тестом детектован когнитивни поремећај.

Резултати

Добијени резултати анализе секуларног тренда указују да постоји значајна корелација оболевања од когнитивних поремећаја на територији Републике Србије и употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12.

Резултати студије случај контрола потврђују почетну хипотезу, прво да постоји веза између когнитивног поремећаја и дефицита витамина В12 код пацијената у општој популацији на нивоу примарне здравствене заштите и друго, да је истовремено присутна и повезаност са употребом лекова за које се зна или претпоставља да утичу на метаболизам нутрицијенаса важних за морфолошко-функционални интегритет нервног ткива: витамина В12, В1 и фолне киселине.

Закључак

Резултати наше студије би могли да буду допринос планирању и спровођењу даљих истраживања, циљаног дизајна, у области клиничке и експерименталне медицине и јавног здравља.

Кључне речи

Деменција, витамин В12, цијанкобаламин, когнитивни поремећај

SUMMARY:

Introduction

Previous research has found an association between the use of certain medications and vitamin B12 deficiency, but many facts such as potential synergistic effects of drugs, adjusted absolute magnitude of pharmacological action as well as the exact pathogenetic link of relevant drug molecular pathways, vitamin B12 metabolism and cognitive impairment they are not known enough.

Method

The research was conducted in two parts, the first part being designed as a study of the secular trend of prescribing drugs and diseases at the national level, which tests the hypothesis of the connection between prescribing drugs that disrupt the metabolism of vitamins and other nutrients that affect cognitive disorders, primarily vitamin B12 the second part is designed as a case-control study where the cases are patients in primary health care in whom a cognitive impairment was detected by a screening test.

Results

The obtained results of the analysis of the secular trend indicate that there is a significant correlation between cognitive disorders in the territory of the Republic of Serbia and the use of drugs that disrupt the metabolism of vitamin B12.

The results of the case-control study confirm the initial hypothesis, first, that there is a link between cognitive impairment and vitamin B12 deficiency in patients in the general population at the primary health care level, and second, that there is an association with the use of drugs known or suspected to affect metabolism of nutrients important for the morphological and functional integrity of nervous tissue: vitamins B12, B1 and folic acid.

Conclusion

The results of our study could be a contribution to the planning and implementation of further research, targeted design, in the field of clinical and experimental medicine and public health.

Key words

Dementia, vitamin B12, cobalamin, cognitive impairment.

Садржај

1. Увод.....	1
1.1. Деменција	1
Дефинисање деменције	1
Учесталост различитих типова деменције.....	1
Клиничка слика и дијагноза деменције	2
Класификација деменција према етиологији	2
Неуродегенеративне деменције.....	3
Алцхајмерова болест (АБ).....	4
Синдроми „ деменција плус“	5
Васкуларно когнитивно оштећење.....	5
Инфективне деменције	6
Фронтотемпоралне деменције	7
Патогенеза деменција	8
Фармакотерапија деменција.....	8
Лекови који погоршавају деменцију.....	10
1.2. Благи когнитивни поремећај	10
Дефинисање благог когнитивног поремећаја	10
Историјат благог когнитивног поремећаја	11
Преваленција благог когнитивног поремећаја.....	11
Клиничка евалуација благог когнитивног поремећаја	11
Етиологија благог когнитивног поремећаја	12
Предиктори прогресије за благи когнитивни поремећај.....	12
Клинички критеријуми за благи когнитивни поремећај у склопу спектра Алзхеимерове деменције	12
1.3. Витамин В12 (цијанкобаламин)	13
Значај и улога витамина В12 у људском организму	13
Апсорпција витамина В12.....	14
Етиологија мањка витамина В12.....	14

Промене у хематопезном и гастринтестиналном тракту код недостатка витамина В12	14
Промене у неуролошком систему услед дефицита витамина В12.....	15
2. Циљеви и хипотезе студије	17
2.1. Циљеви	17
2.2. Хипотезе	17
3. Материјал и методе	19
3.1. Студија анализе секуларног тренда: Материјал и методе	19
Врста студије	19
Популација која се истражује	19
Узорковање	19
Варијабле које се мере у студији	20
Снага студије и величина узорка.....	20
3.2. Студија случај-контрола: Материјал и методе	20
Врста студије	21
Популација која се истражује	21
Узорковање	21
Варијабле које се мере у студији	22
Снага студије и величина узорка.....	22
4. Резултати	24
4.1. Студија секуларног тренда	24
Резултати и значај студије секуларног тренда	30
4.2. Студија случај-контрола	30
Дескриптивна статистика за студију случај-контрола	31
Анализа у односу на благо когнитивно оштећење	37
Анализа у односу на вредности витамина В12 (само за оштећене).....	42
Стандардна вишеструка регресија за ниво витамина В12	46
Бинарна логистичка регресија за МЦИ	47
Одређивање преломне вредности витамина В12.....	50
Утврђивање највећег утицаја лекова и болести на појаву Благог когнитивног оштећења	55

Одговори на хипотезе	57
Примарна хипотеза студије.....	57
Анализа вредности витамина В12 у односу на благо когнитивно оштећење	57
Предвиђањем вредности витамина В12.....	58
Предвиђање благог когнитивног оштећења	58
Одређивањем преломне вредности витамина В12 за откривање благог когнитивног оштећења.....	59
Секундарна хипотеза 1	60
Секундарна хипотеза 2	62
Секундарна хипотеза 3	62
Секундарна хипотеза 4	62
Секундарна хипотеза 5	63
5. Дискусија.....	65
5.1. Повезаност прописивања лекова који ремете метаболизам витамина В12 и појаве благог когнитивног поремећаја.....	65
5.2. Клиничке и демографске карактеристике испитиваних пацијената	69
6. Закључци	82
6.1. Препоруке.....	83
7. Литература	84

1. Увод

1.1. Деменција

Дефинисање деменције

Деменција је стечени и перзистентни поремећај, односно синдром комплексне етиологије који обухвата различите врсте интелектуалног и когнитивног оштећења. Иако су се критеријуми за укључивање ових поремећаја током времена мењали, па самим тим и дефиниција деменције, стеченост и перзистенција поремећаја који ремете функционалност особе је егзистирала током еволуције у свим концептима ове дефиниције.

Непрекидна истраживања у области неуронаука перманентно унапређују наше разумевање границе између нормалног старења и деменције и у овом континууму са изузетном варијабилношћу изналазе адекватне формуле које дефинишу границе оптималног функционисања и могућности неуронског регрутовања и регенеративног потенцијала можданих ћелија у области неурогенезе.

Епидемију деменције предвиђају и утврђују многа истраживања која процењују да ће број оболелих од деменције у свету 2050. године износити 115 милиона с обзиром да деменција након кардио-цереброваскуларних и малигних обољења има највећу преваленцију и захвата више од 5% особа старијих од 60 година. (1, 2)

Терапија деменције захтева претходну темељну дијагностику и утврђивање критеријума за дијагнозу, који се како болест повећава своју учесталост унапређују и прате њену инкрементацију.

Према ДСМ-4 (енгл. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) класификацији критеријуми за дијагнозу деменције обавезно укључују и поремећај меморије поред најмање једног од следећих поремећаја: афазија, апраксија, агнозија, поремећај егзекутивних функција. За разлику од ДСМ-4, ДСМ-5 критеријуми за велики неурокогнитивни поремећај подразумевају значајан когнитивни пад са претходних нивоа у једном или више когнитивних домена: учење и меморија, језик, егзекутивна функција, комплексна пажња, перцептуално-моторна способност. (3,4,5)

Учесталост различитих типова деменције

Најчешћи облици деменције данас су: Алзхеимерова болест (АБ), деменција са Левијевим телима (ДЛТ), фронтотемпорална деменција (ФТД), васкуларна деменција и деменција услед хидроцефалуса које чине готово 99% свих деменцијских синдрома са неуролошком етиологијом. Церебралне атрофије чине 50% деменција и то углавном АБ, ФТД, ДЛТ, а 10% свих деменција је мултиинфарктна деменција. Остале деменције се

јављају у мање од 10% случајева и то су оне узроковане хроничним конзумирањем алкохола, интракранијалним туморима, нормотензивним хидроцефалусом, хроничном интоксикацијом лековима, церебралном траумом, АИДС (енгл. Acquired immune deficiency syndrome) деменција, Хунтингтонова хореа, псеудодеменија итд. (6)

Клиничка слика и дијагноза деменције

У плејади дефиниција когнитивног оштећења различите етиолошке основе 10-15% деменција је потенцијално реверзибилна. Због тога је неопходно искључити код пацијената са деменцијом присуство: болести тироидеје, недостатка витамина В12, интракранијалне туморе, интоксикацију лековима или токсичним супстанцама, хроничне инфекције мозга. (7,8,9,10)

Дијагностички поступак код сумње на стечено когнитивно оштећење, подразумева најпре анамнестички утврдити: стопу развоја деменције, редослед појављивања уочених когнитивних дефицита и поремећаја у понашању, оштећење социјалних функција, опште здравствено стање, присуство релевантних болести, нутритивни статус и употребу неких лекова, породичну историју. Потребно је пацијенту и члановима породице поставити питања о: брзини развоја деменције, редоследу појаве уочених когнитивних дефицита и поремећаја у понашању, оштећењу социјалних функција, општем здрављу, релевантним болестима (нпр. мождани удар, повреде главе), нутритивном статусу и употреби неких лекова, породичној историји. (11,12,13,)

У свакодневној пракси користе се психолошки тестови за процену когнитивног оштећења (ММСЕ тест (енгл. Mini-Mental State Examination) и тест цртања сата). Резултати на ММСЕ тесту нижи од 24 указују на пад когнитивних способности. (13) Детаљно неуропсихолошко испитивање врши се само у случајевима када треба поставити дијагнозу деменције: у врло раној фази болести, код пацијената млађих од 65 година, у атипичним случајевима, када је депресија веома изражена, када треба пратити ефекат терапије. (14)

Компјутеризована томографија (КТ) ендокранијума је дијагностички минимум код постављања дијагнозе деменције. КТ и нуклеарна магнетна резонанца (НМР) ендокранијума нису ни специфични ни осетљиви за дијагнозу деменције, али помажу нам да искључимо примарне или секундарне неоплазме централног нервног система (ЦНС), мултиинфарктна стања, дифузну болест беле масе, васкуларне малформације, нормотензивне и друге облике хидроцефалуса. (15)

При неуролошком прегледу потребно је усредсредити се на: фокалне неуролошке испаде, невољне покрете, псеудобулбарне знаке и дезинхибиторне знаке.

Класификација деменција према етиологији

Према етиологији постоји неколико типова деменција (16, 17, 18, 19, 20):

- Неуродегенеративне деменције
-Примарне „чисте“ дегенеративне деменције (АД, ФТД, ДЛТ, итд.)
-Синдроми „деменција плус“ (деменција у оквиру других дегенеративних болести: Паркинсонова болест (ПБ), посттравматски стресни поремећај (ПТСП), кортикобазална дегенерација, Хунтингтонова болест итд.)
- Васкуларна деменција (Мултиинфарктна деменција, деменција са субкортикалном исхемијском васкуларном болешћу)
- Инфективне деменције (неуролуес, АИДС деменцијски комплекс, спорадичне и нова варијанта Кројцфелд-Јакобове болести (КЈБ), прогресивне мултифокалне леукоенцефалопатије)
- Метаболичке и ендокрине деменције (Недостатак витамина (В1, В12, фолна киселина), болести штитне жлезде, поремећај метаболизма калцијума, болести јетре и бубрега)
- Нормотензивни хидроцефалус
- Тумори на мозгу.

Неуродегенеративне деменције

Деменција и неуродегенеративне болести не би се требале аутоматски изједначавати, јер није свака деменција дегенеративне етиологије, а није ни у свакој неуродегенеративној болести присутно оштећење интелектуалних способности.

Мц Хугх, који је увео концепт субкортикалне деменције, истакао је да се когнитивни пад код неких претежно обољења базалних ганглија, као што су ПСП (енгл. Progressive supranuclear palsy), Хунтингтонова хореа, ПБ, у неколико аспеката разликује од кортикалне деменције код АБ. Код овог типа деменције, поред очигледних поремећаја покрета и невољних покрета, постоји и одређени степен благе заборавности, успореног мисаоног процеса, губитка иницијативе и депресивног расположења, док су речник, именовање, праксија релативно поштеђени. Са друге стране, кортикалне деменције (нарочито АБ) имају теже поремећаје памћења, језика, рачунања, истакнуте знаке апраксије и агнозије и оштећену способност апстрактног мишљења. Патолошке промене у субкортикалним деменцијама првенствено су у базалним ганглијама, таламусу, ростралном делу можданог стабла и у дефинисаним пројекцијама беле масе од ових региона ка кортексу, нарочито ка фронталним регионима. Међутим, деменција се не може симплификовати и приписати само поремећајима у овим регионима. Анатомијски, ниједна неуродегенеративна деменција није строго кортикална или субкортикална. (21, 22)

Дегенеративне деменције повезане су са очигледним структурним поремећајима церебралног кортекса, али овде су укључени и диенцефалон и базалне ганглије. Ретко изоловане лезије таламуса могу бити узрок деменције (због повезаности таламуса са кортексом, нарочито када је у питању меморија). Чак и када одређена болест непропорционално захвати одређени део мозга, обично и још неке, додатне арее дају свој допринос у оштећењу. Пример за ово је АБ, где је главно место оштећења хипокампус, али је дегенерација присутна и у холинергичним једрима базалног фронталног дела мозга, који се пројектује ка хипокампусу и значајно појачава детериорацију памћења. (23, 24)

Алцхајмерова болест (АБ)

Алоис Алцхеимер је 1906. године болест описао као примарну неуродегенеративну деменцију, која обично има амнестичну почетну презентацију и праћена је развојем прогресивне деменције у наредних неколико година (могућа је и неамнестична почетна презентација). АБ је најчешћа неуродегенеративна деменција. Преваленција пацијената је мања од 1% пре 65. године, приближно 5% око 65. године, док се после 60. године учесталост удвостручује сваких 5 година и приближно 40% код особа старијих од 85 година. Фактори ризика за појаву АБ су старост (главни фактор ризика), женски пол - овде играју улогу генетски, хормонски и социјални фактори, раса, преваленција је већа код старијих Латиноамериканаца и Афроамериканаца у поређењу са старијим белцима (социјални фактори), генетски утицаји су значајни. Позитивна породична историја добијена је код 10-20% пацијената са АБ. Мање од 5% случајева АБ наслеђује се по типу аутозомно-доминантно (АД; хр, 21, 14 и 1). Недостатак образовања, траума главе, васкуларни фактори ризика (хиперхолестеролемија, хипертензија, коронарна болест срца, Дијабетес мелитус тип 2 (Т2ДМ), инсулинска резистенција) такође су значајни фактори ризика. (25, 26)

Према ДСМ-5 постоје два когнитивна синдрома: благи неурокогнитивни поремећај, главни (значајни) неурокогнитивни поремећај. Други сет дијагностичких критеријума развили су Национални институт за старење (НИА; енгл. National Institute on Aging) и Алцхејмерово удружење (АА; енгл. Alzheimer's Association). Према НИА и АА, присуство оштећења меморије више није изричито потребно за постављање дијагнозе деменције, али оштећење у два когнитивна домена или једном когнитивном и једном бихевиоралном домену са значајним падом свакодневног функционисања је дијагностички неопходно. Према НИА и АА постоји претклиничка фаза када су промене у мозгу већ присутне и могу да напредују, благи когнитивни поремећај и стадијум у којем је очигледна деменција, односно стадијум АБ. Постоји објективни когнитивни поремећај или поремећај понашања у најмање 2 од следећег: памћење, расуђивање и извршавање сложених задатака, визуелно-просторне способности, личност, понашање, пад са претходног нивоа функционисања, функционални поремећај. (27)

Позитивни биомаркери (Цереброспинални флуид (ЦСФ) амилоид-бета / тау, амилоид ПЕТ (енгл. Positron Emission Tomography), хипокампадна атрофија на МР) повећавају дијагностичку сигурност. Према НИА и АА, по први пут је корист биомаркера болести препозната као подтип деменције за могућу АБ деменцију: неуродегенеративни биомаркери (мезијална атрофија слепоочног режња на функционалном неуроимагингу) и претежно постериорни хипометаболизам који укључује задњи цингулат ПЕТ маркера. заснован на бета амилоиду (ниски нивои бета-амилоида у ликвору и позитивни амилоид ПЕТ). Показало се да ови биомаркери имају високу осетљивост и специфичност у откривању амилоидне патологије мозга.

Патолошка депозиција бета протеина у мозгу започиње рано у току болести и повезано је са падом нивоа цереброспиналног амилоидног бета протеина. У цереброспиналној течности ниво укупног и фосфорилисаног тау протеина се секундарно

повећава, услед дегенерације неурона који садрже тау. Промене у нивоу тау протеина у ликвору јављају се касније током болести и повезане су са когнитивним падом. (28)

Синдроми „деменција плус“

Дифузни губитак кортикалних неурона такође могу да узрокују прионске болести. На том месту се јављају глиоза и спонгиоформне промене, па се јавља посебан образац когнитивне дисфункције.

Хунтингтонову болест (Хунтингтонова хореа) чини тријада: доминантно наслеђивање, хореоатетоза, деменција. Описао га је Георге Хунтингтон, 1872. године, на основу опсервације пацијената његовог оца и деде који су такође били лекари. 1932. године показано је да практично сви пацијенти на истоку Сједињених Држава потичу од 6 особа које су емигрирале 1630. године из малог села у источној Енглеској. Четврта и пета деценија су уобичајено време када болест започиње, али код 3-5% случајева почиње пре 15. године, а код неких и у детињству када има специфичну форму. (29)

Код око 30% почиње након 50. године. Прогресија је спорија код старијих пацијената, али када болест започне, неизбежно прогредира. Наслеђује се аутосомно доминантно. Постоје неки радови који показују да је ранији почетак повезан са наслеђивањем од оца, а каснији са наслеђивањем од мајке. Ген је на кратком краку хромозома 4 – Хунтингтон ген. Код особа са 35-39 триплета, болест се на крају може евентуално манифестовати, али има тенденцију касног почетка и благог степена, а може бити и "сенилна хореа". Људи са више од 42 поновка практично увек, ако живе довољно дуго, добију болест. Ретка алтернативна ХДЛ2 (енгл. high density lipoprotein 2) мутације везана је за ЦАТЦГ поновке. Постоји генетско тестирање (на основу мерење дужине поновака) које потврђује дијагнозу код људи који имају симптоме. Међутим, пошто не постоји лек, поставља се етичко питање широке употребе и тестирања асимптоматских појединаца. Деменција је генерално тежег облика у случајевима ранијег почетка који имају већи број поновака (15-40 година) него код каснијег почетка (55-60 година). (30, 31)

Васкуларно когнитивно оштећење

Васкуларно когнитивно оштећење је други најчешћи узрок деменције и може бити највише превениран и најлечивији узрок. Обично се манифестује у два облика васкуларни когнитивни поремећај након можданог удара (који се јавља директно и као директна последица симптоматског можданог удара), васкуларни когнитивни поремећај без можданог удара - когнитивно оштећење је последица клинички тешког откривања цереброваскуларних болести које се могу забележити само на неуроснимању (ЦТ или НМР). Поред тога, васкуларна когнитивна оштећења су честа компонента мешовите деменције, повезана са другим неуропатолошким стањима као што је АБ. Постоји неколико класификација васкуларних когнитивних поремећаја, односно за васкуларни когнитивни поремећај публиковали су класификације: Међународна класификација болести десета

ревизија (ИЦД-10), НИНДС-АИРЕН (енгл. Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences), АДДТЦ (енгл. Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers), АХА / АСА (енгл. American Society of Anesthesiologists, American Heart Association), Вас-Цог (енгл. Vascular and Cognitive Disorders), ДСМ-5. Све ове класификације подразумевају да одређени степен когнитивног оштећења мора бити присутан заједно са евидентним васкуларним доприносом. (32, 33)

Осетљивост за откривање васкуларних когнитивних оштећења повећава се коришћењем скрининг тестова МоЦА (енгл. Montreal Cognitive Assessment) и ММСЕ (МоЦА је осетљивији од ММСЕ). (133)

Неуроимагинг је користан не само за идентификовање присуства цереброваскуларне болести, већ и за локацију и тежину цереброваскуларне лезије, што помаже у одређивању клиничког значаја лезије и да ли је лезија довољна да изазове когнитивно оштећење. НМР је супериорнији од ЦТ-а за откривање малих инфаркта и крварења и може боље манифестовати Болест малих крвних судова мозга (БМКС).

Идентификоване су појединачне стратешке локације које су повезане са когнитивним оштећењем након можданог удара – регион: око Силвијеве фисуре доминантне хемисфере, таламуса, средњег мозга, медијалног дела темпоралног режња, медијалног дела фронталног режња. Појединачни мождани удари у овим регионима могу изазвати когнитивна оштећења захватајући неуронске мреже које су важне за одржавање језика, пажње, памћења. Когнитивно оштећење се такође може јавити услед комбинованог ефекта или вишеструких удараца који укључују мождане регије попут префронталног режња укљученог у когнитивни процес. Овај термин се назива мултиинфарктна деменција. (34, 35)

Иако неуроимагинг остаје најкориснији дијагностички алат за повезивање присуства и тежине цереброваскуларних болести и когнитивних оштећења, клиничар мора имати на уму да неуроимагинг нема савршену осетљивост за све клинички релевантне цереброваскуларне лезије. Неуроимагинг не може да открије микроинфаркте (пречник мањи од 0,2 мм, примећен на обдукцији, у приближно ¼ старих и (дементних). Не постоји јединствени образац неуропсихолошког оштећења у ВЦИ (енгл. Vascular cognitive Impairment), па се дијагноза ВЦИ не може заснивати само на неуропсихолошком тестирању, али може бити од велике помоћи. Најчешће је ВЦИ повезан са релативно већим оштећењем извршних функција и брзином обраде података, и мањим степеном (иако постоји и често постоји) епизодног оштећења меморије. Постоје и некогнитивне манифестације цереброваскуларних болести: поремећај фронталног хода, паркинсонизам доњег дела тела, апатија, депресија, уринарна инконтиненција, спастичност, хиперрефлексија и знаци фронталне дезинхибиције, емоционална нестабилност. (36)

Инфективне деменције

Инфективну деменцију узрокују: Неуролуес, АИДС деменцијски комплекс, спорадична и нова варијанта ЈЦБ, ПМЛ (енгл. progressive multifocal leukoencephalopathy). Сифилис је хронична заразна болест коју узрокује Трепонема палидум. Неуросифилис, чија учесталост поново расте у ХИВ (енгл. human immunodeficiency virus) ери, укључује

неколико различитих синдрома који су последица инфекције можданог ткива, кичмене мождине и малог мозга и јавља се код око 10% нелечених људи са раним сифилисом. Симптоматски неуросифилис може се јавити у различитим облицима у зависности од погођених структура Централног нервног система (ЦНС), па се дели на менингеални, менинговаскуларни и паренхимски. Паренхимски неуросифилис се манифестује као прогресивна парализа и табес дорсалис. Прогресивна парализа се јавља у просеку око 20 година након примарне инфекције и карактеришу је знаци дифузног, масивног оштећења можданог паренхима промене личности, афекта, поремећаји памћења, деменција, тешкоће у оријентацији, говору, илузије, халуцинације итд. Најчешће је присутна Аргилл-Робертсонова зеница. У завршним стадијумима болести развија се тешка деменција и квадрипареза, а сама болест се смртно завршава након 3-5 година. (37)

У трећем стадијуму неуроборелиозе (касној перзистентној инфекцији) која се јавља месецима након почетне инфекције, углавном су присутне енцефалопатија (поремећај памћења и других когнитивних функција), енцефаломијелопатија, полинеуропатија.

Когнитивни поремећаји су добро препозната компликација хроничне ХИВ инфекције и крећу се од благих поремећаја који не ометају функционисање пацијената до тешке деменције. Комплекс АИДС-деменције се јавља код 15-30% ХИВ-инфицираних пацијената, обично у поодмаклој фази болести, када је присутан тешки степен имунодефицијенције.

Преглед цереброспиналне течности је неопходан за диференцијалну дијагнозу према другим болестима које се јављају код пацијената са ХИВ инфекцијом (токсоплазмоза, прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија, примарни лимфом ЦНС, итд.). ЦТ и НМР показују кортикалну и субкортикалну атрофију (проширени систем комора) и разне промене у белој маси. (38)

Фронтотемпоралне деменције

ФТД су група неуродегенеративних поремећаја у којима се у први план истиче прогресивна детериорација понашања или језика и сродне патологије у фронталним или темпоралним лобусима. Постоји 6 подтипова: бихејвиорална варијанта (бвФТД), Примарна прогресивна афазиа (ППА)-семантичка варијанта, ППА - нефлуентна аграматична варијанта, кортикобазални синдром, прогресивна супрануклеарна парализа (ПСП), Бекерова мускуларна дистрофија (БМД) повезана са ФТД. Ако имамо пацијенте са ФТД и идентификацијом ФТД узрокујуће мутације или хистопатолошки доказ ФТД (биопсија или аутопсија), тада користимо термин фронтотемпорална лобарна дегенерација (ФТЛД). Варијације у клиничкој презентацији између подтипова ФТД-а приписују се разликама у регионима мозга који су захваћени патологијом ФТД-а. Обично се јављају у 50-им или 60-им годинама, али такође постоје извештаји о ФТД-у који се јављају у 30-им годинама и у доби старијој од 90 година. Друга је по учесталости међу деменцијама раног почетка (пре 65. године), одмах после АБ. Процењена преваленција ФТД је највећа у групи између 45 и 64 године и износи 15-22 на 100000, 10% ФТД се дешава пре 45. године. Око 30% ФТД-а јавља се након 65. године. Сматра се да је преваленција вероватно потцењена због

непризнавања и не-дијагнозе ФТД-а од стране не-неуролога. ФТД подједнако погађа оба пола. (39)

Иако се сматра да је приближно 50-60% ФТД спорадично у погледу етиологије, мутације гена одговорне су за већину фактора ризика идентификованих за развој ФТД. Приближно 40% ФТД-а повезано је са АД обрасцем наслеђивања, док су остали случајеви спорадични.

У већини патолошки потврђених случајева ФТД нађене су патолошке акумулације тау или ТДБ-43(енгл. 43 kDa TAR DNA binding protein), а у преосталих 10%, већином су ФУС инклузије. Абнормална акумулација тау - у спорадичном бвФТД, кортикобазалном синдрому (ЦБС), аграматској примарној прогресивној афазии (ППА), прогресивној супрануклеарној парализи (ПСП) и у породичној ФТД, ретко у семантичкој варијанти ППА. Абнормална акумулација ТДП-43 инклузија се налази код већине осталих тау негативних пацијената. (40,41)

Маркери цереброспиналне течности могу помоћи у разликовању ФТД и АБ. Сnižени ниво бета и повишени ниво тау присутни су у АБ, док су нормални или нижи тау присутни у ФТД и нивои бета су виши него у АБ (осетљивост и специфичност ~ 80%). (42)

Патогенеза деменција

У изучавању патофизиолошких механизма настанка деменције постојали су покушаји повезивања опште интелектуалне дисфункције са лезијама одређених делова мозга или одређеним патолошким променама који нису били успешни. Поремећај памћења, који је централна карактеристика неких деменција, може се јавити код болести која је захватила неколико различитих делова мозга, али интегритет одређених делова мозга, односно делова диенцефалона и инферомедијалних делова слепоочних режњева, од пресудног је значаја за памћење. (43, 44, 45) Слично томе, поремећај језика је специфично повезан са болестима доминантне хемисфере, посебно делова фронталног, паријеталног и слепоочног режња који окружују Силвијеву фисуру. Поремећај читања и рачунања повезан је са лезијама задњег дела доминантне хемисфере, а апраксија (губитак способности употребе алата и имитација гестова) са лезијом доминантне паријеталне регије. Поремећај цртања и конструкције једноставних или сложених фигура повезан је са лезијом паријеталног режња, чешће недоминантне хемисфере, док су проблеми модулације понашања и проблеми стабилности личности углавном су повезани са дегенерацијом фронталног режња. (46, 47, 48, 49, 50)

Фармакотерапија деменција

Могућност лечења болесника са когнитивним оштећењима и/или органским бихевиоралним проблемима захтева темељну дијагностику ради најпре искључења нежељених дејстава лекова, недостатка витамина В12, хипотиреозе, депресије,

нормотензивног хидросефалуса. Уколико се искључе ови ефекти проузроковани штетним утицајем одређених фактора оптимизација терапије зависи од тога да ли се деменција јавља у склопу инфективних, токсичних или дегенеративних обољења. (51, 52, 53, 54)

АБ се лечи инхибиторима ацетилхолинестеразе (донепезил, ривастигмин, галантамин), модулаторима рецептора глутамата (мемантин - антагонист НМДА рецептора) и лечењем симптома понашања.

Инхибитори ацетилхолинестеразе се користе за благу до умерену АБ. Ефекти су скромни и чисто симптоматични, са одређеном користи на когнитивна мерења. Нежељени ефекти: гастроинтестинални (током фазе повећања дозе лека), брадикардија, блокада срца (нарочито код пацијената са поремећајима срчане проводљивости или код оних који узимају лекове који изазивају продужење ПКУ интервала као што су бета-блокатори). Ако постоји нетолеранција или нежељени ефекти на један лек, треба испробати други инхибитор ацетилхолинестеразе. (55, 56, 57, 58)

Модулатори рецептора глутамата користе се као помоћна терапија већ коришћеним инхибиторима ацетилхолинестеразе.

Прва линија су нефармаколошке мере у лечењу симптома понашања. Депресија се лечи селективним инхибиторима поновног преузимања серотонина (ССРИ) због мале тенденције да изазове антихолинергички ефекат. Циталопрам може бити користан у агитацији. Узнемиреност или поремећено понашање могу захтевати употребу неуролептика. Нови „атипични“ неуролептици кветиапин, рисперидон и оланзапин често се користе, у малим дозама, уз пажљиву титрацију. Међутим, типични и атипични антипсихотици носе повећан ризик од кардиоваскуларног морбидитета и морталитета (већи код типичних у поређењу са атипичним) и штетних цереброваскуларних ефеката у старости. Ови лекови имају додатно штетно дејство - антихолинергично штетно дејство и ортостатске и метаболичке поремећаје. Традиционални неуролептици имају већу вероватноћу да изазову екстрапирамидалне симптоме који могу оштетити когнитивно функционисање. Сви неуролептици (и типични и атипични) када се користе код страних особа повезани су са ризиком од смрти. (59, 60, 61, 62)

Лечење васкуларних деменција се састоји од подршке пацијенту и неговатељу, когнитивне рехабилитације за пацијенте са ВЦИ након можданог удара, узимања лекова који побољшавају когницију - Инхибитори ацетилхолинестеразе имају умерен ефекат код пацијената са васкуларном деменцијом (укључујући мешовиту). Према канадском удружењу, инхибитори ацетилхолинестеразе се препоручују за мешовиту АБ, а не за обичну васкуларну деменцију. Можда најважнији део лечења ВЦИ је идентификација узрочног цереброваскуларног процеса и увођење секундарне превенције. Уз адекватну контролу васкуларних фактора ризика, могуће је смањити степен прогресије ВЦИ или чак зауставити напредовање док не буде присутна коморбидна неуродегенеративна патологија. За пацијенте након можданог удара, поновљени мождани удар снажан је фактор ризика за погоршање когниције или почетак деменције. Постоје смернице за исхемијски и хеморагични мождани удар, али ХТА је најјачи фактор ризика за мождани удар. Најчешћи узрок је атеросклероза услед старења, артеријска хипертензија (ХТА), ДМ. У малом броју случајева, али један од могућих узрока је церебрална амилоидна ангиопатија. Овим пацијентима треба контролисати артеријску тензију, ниво липида у серуму, гликолизирани

хемглобин А1Ц (ХбА1ц), тражећи порекло емболуса ако се сумња на емболијски мождани удар. Сигурна превенција треба да се усредреди на пронађене факторе ризика. Разумно је користити аспирин код пацијената који имају тихи срчани удар и опсежне лезије беле масе. Употреба статина мора се разматрати појединачно. Напредак хиперинтензитета беле масе вероватно ће бити успорен ако се артеријска тензија добро контролише, али не интензивном контролом гликемије. Превенција ВЦИ састоји се у доброј контроли васкуларних фактора ризика. (63, 64, 65, 66)

Пацијенти са АИДС-деменцијским комплексом лече се зидовудином, а употреба овог лека има значајан профилактички ефекат.

Лекови који погоршавају деменцију

Највећи ризик од когнитивног пада међу лековима постоји уз употребу антихолинергика и лекова са антихолинергичким дејством које снижава ионако низак ниво ацетилхолина у већина деменција, али и у благом когнитивном дефициту и код здраве особе. Ови лекови се често дају некритички, а нежељени ефекти се ретко примећују или тумаче са годинама. Обично су нежељени антихолинергички ефекти регистровани код употребе тиоридазина, хлорпромазина и атропина. Такође, оксипутинин се често даје код поремећаја мокрења. Трициклични антидепресиви, али и новији, попут пароксетина, имају антихолинергичка својства. Списак антихолинергичних лекова је много већи и нежељене ефекте увек треба проверавати приликом давања новог лека пацијентима са когнитивним падом. (67, 68).

1.2. Благи когнитивни поремећај

Дефинисање благог когнитивног поремећаја

Благи когнитивни поремећај се односи на граничну зону између когнитивних промена у старењу и веома ране деменције. Благи когнитивни поремећај је поремећај који претходи деменцији, а код многих особа изазива сметње са меморијом које су благе и не онемогућавају свакодневно самостално функционисање, али су ипак неодговарајуће пацијентовим годинама и образовању. Дефинисање граница оваквог стања је комплексно као и процена ризика од његове прогресије у деменцију. У већини студија код 10-20% пацијената са благим когнитивним поремећајем годишње ће се касније развити Алзхеимерова болест. Фактори ризика за настанак благог когнитивног поремећаја су: артеријска хипертензија, промене у белој маси мозга, абнормалност хода и биомаркери за АБ. (69, 70, 71)

Историјат благог когнитивног поремећаја

У литератури благи когнитивни поремећај (МЦИ; енгл. Mild cognitive impairment) се помиње већ око четири деценије. Критеријуми публиковани 2004. године су остварили два циља: проширена је класификација и на оштећења ван меморије и препознато је да благи когнитивни поремећај може бити и других етиологија не само везаних за АБ. Направљени су Кључни критеријуми Симпозијума (енгл. Key Symposium criteria), односно подела на амнестичке и неамнестичке когнитивне поремећаје, а сваки од њих је подељен у зависности од тога да ли је захваћен само један или више домена.

Америчка неуролошка асоцијација (НИА) и удружење за Алзхеимерову болест (АА) 2011. године су покренули развој критеријума за цео спектар АБ тако да је након неколико година дошло до појаве термина продромална АБ. 2013. године ДСМ-5 критеријуми су проширени и као општа категорија неурокогнитивних поремећаја издваја се благи когнитивни поремећај. (72, 73, 74)

Преваленција благог когнитивног поремећаја

Током протекле деценије било је много епидемиолошких студија које су разматрале преваленцију МЦИ когнитивног поремећаја и инциденцију когнитивно нормалних особа које развијају МЦИ. Велика је варијабилност у студијама које одређују преваленцију, али се процењује глобална преваленција МЦИ на 12-18% код особа старијих од 60 година.

На клиници Меио праћене су особе старије од 70 година, са медијаном од 5 година, а утврђено је да стопа прогресије когнитивно очуваних особа у МЦИ износи 5-6% годишње. (75, 76)

Клиничка евалуација благог когнитивног поремећаја

Клиничка евалуација при дијагностиковању МЦИ састоји се у узимању анамнезе и хетероанамнезе од особе која добро познаје пацијента, фокусирање на когнитивна оштећења која је пацијент приметио, односно промене у меморији или другим когнитивним функцијама, истраживање ширине когнитивног оштећења (психолошким тестовима и експлорација различитих когнитивних домена), процене функционалности која је значајно очувана код пацијената са МЦИ. Пацијент може бити неефикасан током обављања одређеног задатка и можда ће му требати више времена, али на крају то може учинити без туђе помоћи. Особа наставља да функционише у свакодневном животу, вози се, плаћа рачуне и обичном посматрачу изгледа нормално. Когнитивно оштећење особе није довољно да угрози свакодневно функционисање, тако да та особа не испуњава главне критеријуме за дијагнозу деменције. (77, 78, 79)

Етиологија благог когнитивног поремећаја

Када утврдимо да постоји МЦИ, морамо утврдити етиологију тог синдрома. Уколико је почетак спор и постепен, потребно је размотрити дегенеративну етиологију. Ако пацијент у анамнези има васкуларне факторе ризика и церебралне исхемијске догађаје, мора се размотрити васкуларни допринос. У неким психијатријским поремећајима, као што су депресија (мајор) или генерализовани анксиозни поремећај, такође могу имати когнитивну компоненту која у раним стадијумима ових болести може бити оштећена. Клиничар мора увек узети у обзир и друга стања као што су декомпензована функција срца, лоше контролисан дијабетес мелитус, хронична опструктивна плућна болест као стања која доприносе когнитивном оштећењу. Нека од ових стања могу се излечити, а с друге стране, лекови који се користе за лечење ових стања такође могу играти улогу у развоју МЦИ. (80, 81, 82)

На основу анамнезе и прегледа, клиничар може да претпостави какво је стање и у овој фази се могу размотрити даљи тестови као што су МРИ (енгл. Magnetic Resonance Imaging), позитрон емисиона тографија флуоридеоксиглукозом (ФДГ-ПЕТ; енгл. fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET)) или амилоидни ПЕТ у смислу процене етиологије клиничких синдрома.

Предиктори прогресије за благи когнитивни поремећај

Предиктори прогресије за МЦИ углавном су анализирани у спектру АБ. Озбиљност когнитивног оштећења, медијална темпорална атрофија праћена на магнетној резонанци ендокранијума, као и хипометаболизам на ФДГ-ПЕТ су важни предиктори прогресије МЦИ. Неколико студија је показало да ће пацијенти који имају позитиван амилоидни ПЕТ вероватно прогредирати у АБ. Познато је да ће генотип АПОЕ4 брже напредовати, али у клиничкој пракси се није показало као сигнификантно за дијагностичку евалуацију. Показано је да тау-ПЕТ, који показује ширење тау-а изван медијалног слепоочног режња у латералне темпоралне структуре, указује на лошију прогнозу и бржу прогресију благог когнитивног поремећаја у АБ. Што се тиче налаза церебралне течности, студија (2006) показала је да особе са амнестичним благим когнитивним поремећајем које имају ниже нивое бета и повишене нивое тоталног и фосфорилираног тау имају већи ризик за бржу прогресију од оних са истим клиничким фенотипом које имају нормалне вредности ових биомаркера. (83, 84, 85, 86, 87, 88)

Клинички критеријуми за благи когнитивни поремећај у склопу спектра Алзхеимерове деменције

НИА и АА ревидирањем критеријума поделили су спектар АБ на три групе:

- Преклиничка АБ: клинички нормалне особе, али поседују биомаркере за АБ.

- МЦИ услед АБ: особе испуњавају критеријуме за МЦИ и имају различите нивое биомаркера специфичних за АБ.
- АБ: особе испуњавају критеријуме за деменцију и имају различит степен биомаркера карактеристичних за АБ. (89, 90)

Према ДЦМ-5 критеријумима користимо термин неурокогнитивни поремећај за синдроме когнитивног оштећења, без обзира на то која је етиологију у питању. Спектар неурокогнитивних поремећаја подељен је на два дела: благи неурокогнитивни поремећај који је врло сличан МЦИ и велики неурокогнитивни поремећај који је веома сличан деменцији. (91)

Критеријуми за МЦИ инкорпорирани су у Кључне критеријуме Симпозијума за МЦИ и претпостављају да ће се, сакупљањем података, утврдити специфична етиологија. При утврђивању да ли се ради о благом или великом неурокогнитивном поремећају, ДСМ-5 даје препоруке о томе како одредити етиологију синдрома. (92)

Истраживачи су 2007. (ажурирање 2010. и 2013.) препоручили термин продромална АБ као алтернативу за поједине особе из спектра АБ. Последња ревизија ових критеријума укључује појам амнестичног МЦИ и додаје му присуство амилоидних наслага на ПЕТ или бета и тау у цереброспиналној течности. Ови истраживачи тврде да комбинација амнестичног МЦИ са одређеним биомаркерима је високо сугестивна за АБ. (93)

1.3. Витамин В12 (цијанкобаламин)

Значај и улога витамина В12 у људском организму

Витамин В12 је једињење које садржи кобалт и које се у телу претвара у два важна коензима: метилкобаламин и деоксиаденозилкобаламин. Метилкобаламин учествује у конверзији хомоцистеина у метионин а деоксиаденозилкобаламин у конверзији метилмалонске киселине у јантарну киселину. (94)

Недостатак витамина В12 поред хематолошких и гастроинтестиналних може да доведе до неуропсихијатријских поремећаја и симптома као што су: неуропатија, церебеларна атаксија, деменција и поремећаји расположења, а настаје као резултат недовољног уноса, неадекватне апсорпције или смањене искоритљивости. Цијанкобаламин учествује у метаболизму аминокиселина, обнови мијелина и стварању хелија коштане сржи. Услед његовог недостатка настаје дегенерација латералних и дорзалних колумни кичмене мождине са последичном неуропатијом. Когнитивну дисфункцију ових пацијената често прати и раздражљивост, депресивност, а у неким случајевима и њихова психотичност. (95)

Апсорпција витамина В12

Витамин В12 (цијанкобаламин) производе микроорганизми (енгл. *Propionibacterium freudenreichii* i *Pseudomonas denitrificans*). Главни извор су намирнице животињског порекла. У телу се чува 2000 до 5000 мцг. витамина В12. Од хране коју садржи витамин В12 апсорбује се 0,5 до 1 мцг. Дејством хлороводоничне киселине и пепсина у желуцу, витамин В12 се одваја од носача протеина након чега се везује за кобалофилин који луче пљувачне жлезде. Након доласка у дуоденум, дејством ензима панкреаса, комплекс кобалофилин-витамина В12 се разграђује. Ослобођени витамин В12 се затим везује за унутрашњи или интрузички фактор који ослобађају паријеталне ћелије слузнице желуца. Комплекс витамина В12-интрузички фактор долази до дисталног дела илеума где се везује за специфичне рецепторе на површини ентероцита. (96, 97)

Ентероцити апсорбују овај комплекс, одвајајући витамин В12 од унутрашњег фактора и витамин В12 улази у венску крв. Портални крвоток садржи транспортне протеине транскобаламин 1 и 2 за који се веже витамин В12 и у том облику одлази у јетру и друге органе. С обзиром да јетра складишти велике количине витамина В12, оне могу да задовоље физиолошке потребе током дужег низа година. (98)

Етиологија мањка витамина В12

Узроци недостатка витамина В12 и сходно томе клиничке манифестације, налазе се у широком спектру патолошких стања: од смањеног уноса витамина В12 због патологије желуца која укључује пернициозну анемију, атрофични гастритис изазван хроничном упалом са ХБП (енгл. *Helicobacter pylori*), гастректомијом, Золлингер-Еллисоновим синдромом, болести црева где можемо споменути Кронову болест, целијакију, тропски спруе, цревне ресекције, урођена селективна малапсорпција витамина В12 са протеинуријом или Имерслунд Грасбецк синдромом (аутосомно рецесивна болест која се манифестује у детињству са симптомима анемије, успореним растом и развојем, повећаном осетљивошћу на инфекције, неуролошким симптомима и благом протеинуријом без других знакова бубрежне инсуфицијенције, патологија која укључује хронични панкреатитис до малапсорпције узроковане лековима (нпр. инхибитори протонске пумпе, блокатори Х2 рецептора, метформин). Недостатак витамина В12 се такође може јавити због повећане потребе тела, а примери таквог стања су трудноћа, хипертиреоза и тумори. (99, 100)

Поремећаји искоришћавања витамина В12 имају подједнако важну улогу у недостатку витамина В12 попут смањене апсорпције, мада су то ретки узроци. Ови поремећаји укључују урођени недостатак транскобаламина, са хомоцистинуријом и урођеним недостатком унутрашњег фактора. (101, 102, 103)

Промене у хематопезном и гастринтестиналном тракту код недостатка витамина В12

Недостатак витамина В12 манифестује се променама у хематопоезском, дигестивном и нервном систему. Недостатак витамина В12 је чешћи због поремећене апсорпције на

нивоу дигестивног система, а не због недовољног уноса витамина кроз храну. Код поремећаја ресорпције витамина В12 долази до пернициозне анемије, врсте мегалобластичне анемије, која настаје услед недостатка унутрашњег фактора услед постојања аутоантитела против паријеталних ћелија желуца или унутрашњег фактора. Ахлорхидрија и недостатак секреције пепсина, које видимо након гастректомије су примери када се мегалобластична анемија може развити због немогућности ослобађања витамина В12 од протеина до којих витамин долази из хране. Неке врсте бактерија и паразита могу да се конкурирају за витамин В12, па када је у танком мноштву бактерија или паразита црева, развија се мегалобластична анемија. Исто се дешава ако се уклони дистални део илеума или постоје поремећаји у процесу апсорпције услед упале, тумора итд. (104, 105, 106)

Витамин В12 одговоран је за раст ћелија и у његовом одсуству, брзопролиферирајуће ћелије, попут оних у дигестивном систему, губе своју функцију. Пацијенти се жале да им гори језик, немају апетита, губите тежину и могу имати дијареју. Оралне манифестације се крећу од глоситиса, ангуларног хеилитиса до чира на усној дупљи. (107, 108)

Постоје случајеви када пацијент показује неуролошке симптоме и развија се мегалобластична анемија, а вредности витамина В12 су изнад доње границе нормале (обично 200–300 пг / мл). Ово указује на то да и када су нивои кобаламина у серуму у границама референтних вредности, не значи да се мегалобластична анемија и оштећење нервног система неће развити. Да би се доказала мегалобластична анемија, утврђују се вредности хомоцистеина и метилмалонске киселине у серуму који су повишени у недостатку витамина В12. Хомоцистеину, као једном од производа метаболизма који је због недостатка витамина В12 повишен, данас се придаје велики значај јер је откривено да је токсичан за васкуларни ендотел. Повишене концентрације хомоцистеина у плазми корелирају са повишеном инциденцом коронарне болести срца, инфаркта миокарда и цереброваскуларног инzulта. (109, 110, 111, 112, 113)

Промене у неуролошком систему услед дефицита витамина В12

Неуролошки симптоми и поремећаји узроковани недостатком витамина В12 су различити. У нервном систему витамин В12 делује као коензим за Л-метилмалонил КоА мутазу која је неопходна за синтезу мијелина те недостатак витамина В12 доводи до поремећаја синтезе мијелина. Недостатак витамина В12 узрокује комбиновану неуропатију и мијелопатију. (114)

Најчешћа неуролошка манифестација недостатка витамина В12 је субакутна комбинована дегенерација узрокована дегенерацијом/демијелинизацијом латералних и дорзалних колумни кичмене мождине и неуропатијом. Промене се најчешће виде у пределу цервикалног и торакалног дела, али могу захватити било који део централног нервног система осим можданог стабла. Симптоми неуропатије и медулопатије могу се појавити самостално или одмах у комбинацији, а често претходе симптомима анемије и когнитивне дисфункције. Когнитивна дисфункција се манифестује као МЦИ или деменција. Витамин

V12 је потребан у синтези С-аденозилметионина, важног донора метила у многим реакције на нивоу ЦНС. Недовољна синтеза С-аденозилметионина може смањити синтезу моноаминских неуротрансмитера, а С-аденозилметионин има антидепресивну функцију. Недостатак витамина В12 може се манифестовати сликом психозе. Описани су случајеви који говоре у прилог да се таква слика најчешће види код старијих и особа средњих година, али су психотична стања описана и код адолесцената. (115)

Клиничка слика може варирати од поремећаја у понашању, емоционалне дистанце, психомоторног немира, визуелне и слушне халуцинације, несанице, неповерења и прекомерне сумње у друге људе, веровање у нешто што нема основа у стварности, депресије и анксиозности, све до самоубилачких мисли. (116,117)

Прве абнормалности недостатка витамина В12 најчешће су на нивоу сензације и представљене су у облику дисталних и симетричних парестезија у доњим екстремитетима често повезаних са атаксијом. Горњи екстремитети су ређе погођени. Скоро сви пацијенти имају проприоцептивно оштећење сензације (осећај вибрације и положаја) услед погоршања сензорних путева задњих стубова кичмене мождине (оштећење аксона је често повезано са кожним сензацијама и позитивним Ромберговим знаком). Лхермитеов знак, као један од показатеља захваћености кичмене мождине неком патологијом, а дефинише се као осећај електричног удара који се брзо шири телом након флексије главе, такође је позитиван. Оштећења кортикоспиналног пута латералних колумни кичмене мождине су уобичајена у узнапредовалим случајевима, што резултује моторним испадом, а испод нивоа оштећења налази се слика спастичне парепарезе. Због оштећења кортикоспиналног и проприоцептивних путева, може доћи до комбиноване спастичке парепарезе и сензорне атаксија. Ход у таквим случајевима се карактерише спастичним повећањем тонууса најчешће доњих удова, нарочито у екстензорним мишићима, и са њим присутним заносењем при ходу или атаксијом. Знак Бабинског је поуздан знак оштећења кортикоспиналног тракта. Миотатски рефлекси могу бити оштећени због истовремене неуропатије. Периферна неуропатија може се наћи код око 25% пацијената са недостатком витамина В12. (118,119,120)

Налаз електромиографије (ЕМНГ) показује знаке оштећења мишићне инервације симетричне дистрибуције и симптоме оштећења доњих моторних неурона. Налаз ЕМНГ мора укључивати анализу брзине проводљивости, која је смањена код демиелинизирајућих неуропатија, а код аксонских уредна или гранична. Оптичка неуропатија се понекад може јавити код одраслих пацијената са недостатком витамина В12. Захваћеност оптичког нерва резултира симетричним, безболним и прогресивним губитком вида. Централни и центроцекални скотоми су водећи офталмолошки налази. Након терапије витамином В12, очни симптоми се повлаче. Могу се јавити поремећаји сфинктера (констипација и ретенција урина). Међу врло ретким манифестацијама недостатка витамина В12 је реверзибилни екстрапирамидални синдром, који се презентује сликом паркинсонизма са брадикинезијом, дрхтањем у мировању, хипофонијом и ригидношћу током извођења пасивних покрета. Поред тога, постоји општа слабост, малаксалост, главобоља, зујање у ушима, поспаност током дана, несаница, губитак апетита, нервоза, трњење и пецање језика, горак укус и сува уста. (121, 122)

2. Циљеви и хипотезе студије

2.1. Циљеви

Примарни циљ студије је да утврди да ли постоји повезаност МЦИ, ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремете метаболизам овог витамина код пацијената у примарној здравственој заштити.

Секундарних циљеви студије су да се испита следеће:

- да ли постоји позитиван секуларни тренд употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 као и витамина В1 и фолне киселине и учесталости појаве МЦИ у Србији;
- да ли постоји позитиван секуларни тренд МЦИ, мегалобластних и сидеропенијских анемија у Србији;
- који лекови су удружени са појавом МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити;
- која обољења и стања су значајно удружена са МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити;
- какав је тип и степен прилагођеног апсолутног и релативног ризика изложености чиниоцима који су удружени са МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити.

2.2. Хипотезе

Примарна хипотеза студије је да постоји повезаност МЦИ, ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремете метаболизам овог витамина код пацијената у примарној здравственој заштити.

Секундарне хипотезе студије су следеће:

- постоји позитиван секуларни тренд употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 као и витамина В1 и фолне киселине и учесталости појаве МЦИ у Србији;
- постоји позитиван секуларни тренд учесталости појаве МЦИ и мегалобластних али не и сидеропенијских анемија у Србији;
- најчешћи лекови су удружени са појавом МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити су они за које се зна да могу да ремете метаболизам витамина В12;
- обољења и стања која значајно ремете метаболизам нитрутива потребних за одржавање нормалне хомеостазе нервног ткива значајно су удружена са МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити;

- апсолутни и релативни ризик изложености лековима је мањи од ризика придружених болести и стања за истовремено присуство МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити.

3. Материјал и методе

3.1. Студија анализе секуларног тренда: Материјал и методе

Врста студије

Истраживање је спроведено из два дела при чему је први део истраживања дизајниран као студија секуларног тренда прописивања лекова и оболевања на националном нивоу док је други део дизајниран као студија случај-контрола. Први део истраживања тестира хипотезу о повезаности прописивања лекова који ремете метаболизам витамина и других нутрицијенаса који утичу на интегритет нервног ткива и последично појаву МЦИ, примарно витамина В12, а додатно витамина В1, В6, фолне киселине те лекова за лечење сидеропенијске анемије, ретроспективним прикупљањем података из доступних публикованих извора на националном нивоу.

Студија секуларног тренда представља анализу ретроспективно прикуљених података добијених из Здравствено статистичког годишњака Републике Србије Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут“, као и Података о промету и потрошњи лекова Агенције за лекове и медицинска средства Србије – АЛИМС за територију Републике Србије, а за период од 2006. године до 2018. године. (123, 124)

Популација која се истражује

У студији је посматрана стопа оболевања од деменције код пацијената у служби опште медицине као и стопа употребе лекова који утичу на метаболизам витамина В12 на основу Дефинисане Дневне Дозе за 1000 становника на дан са територије Републике Србије у периоду од 2006. године до 2018. године.

Узорковање

Посматрани су сви пацијенти са когнитивним оштећењем као и они који употребљавају лекове који ремете метаболизам витамина В12 на територији Републике Србије у периоду од 2006. године до 2018. Подаци су добијени из Здравствено статистичког годишњака Републике Србије Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут“, као и Подаци о промету и потрошњи лекова Агенције за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС) за територију Републике Србије, а за период од 2006. године до 2018. године.

Варијабле које се мере у студији

Независну варијаблу представља стопа употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12, витамина В1 и фолне киселине односно Дефинисане Дневне Дозе за 1000 становника на дан за ове лекове. Зависна варијабла је стопа пацијента са когнитивним поремећајем на 1000 становника у служби опште медицине за територију Републике Србије. Збуњујућа варијабла су друга обољења и терапија коју пацијенти могу да користе паралелно са овом терапијом.

Из извештаја института прикупљени су подаци о обољевању са дијагнозама F00-03, D50, D51-64 према Међународној класификацији болести Светске здравствене организације (МКБ10 СЗО), изражено као број оболелих на 10,000 особа опште популације. Из извештаја о употреби лекова, преузети су подаци о обиму прописивања, у ДДД на 1000 становника на дан, следећих лекова: блокатори хистаминских Х2 рецептора, инхибитори протонске пумпе (ИПП), месалазин (5-АСА; 5-аминосалицилна киселина), метформин, орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, ертиромицин, фенобарбитон, метотрексат, диуретици хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витамин В12, фолна киселина и лекови за лечење деменције. Одабир поменутих лекова је заснован на подацима литературе о повезаности употребе медикамената и поремећаја поменутих нутритива. (125, 126, 127,128)

Збуњујуће варијабле су следеће: пол, животна доб, социодемографске карактеристике, породична анамнеза, коморбидитети од значаја (Чарлсон индекс коморбидитета), орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, ертиромицин, фенобарбитон, метотрексат, диуретици хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витамин В12, фолна киселина и лекови за лечење когнитивних оштећења, други лекови, анемије уз дијагнозе D50 и D51-64 према МКБ10 СЗО и друга обољења и стања која су удружена с праћеним исходима. (129, 130, 131)

Снага студије и величина узорка

Величина узорка укључује целокупне податке на националном нивоу, односно све пацијенте оболеле од деменције на територији Републике Србије добијене из Здравствено статистичког годишњака Републике Србије Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут“, као и податке о целокупном промету и потрошњи испитиваних лекова АЛИМС, а за период од 2006. године до 2018. године.

3.2. Студија случај-контрола: Материјал и методе

Врста студије

Други део истраживања је спроведен проспективним прикупљањем података у дизајну случај контрола, при чему су случајеви били болесници у примарној здравственој заштити код којих је скрининг тестом детектован МЦИ, који је потврђен неуролошким прегледом, док су контрола били упарени болесници без тог дефицита. Студија је спроведена уз одобрење надлежног Етичког одбора.

Популација која се истражује

Испитаници су изабрани из популације одраслих пацијената Дома здравља „Др Миленко Марин“ Лозница, који су задовољили укључујуће и нису имали искључујуће критеријуме. Укључујући критеријуми су били: мушки или женски пол, животна доб 18 година и старији, који су дали сагласност за учешће у студији уз претходну пуну обавештеност. Искључујући критеријуми су били следећи: особе млађе од 18 година, дијагноза болести из групе МЦИ, присуство друге неуропсихијатријске болести код које постоји дијагностикован МЦИ, испитаници који нису дали сагласност за учешће или који већ учествују у другој студији и присуство било код обољења или стања које омета учешће у студији. Сви испитаници који задовољавају учешће у студији попуњавали су скрининг тест, дат од стране едукованих лекара, на присуство когнитивног дефицита, MMSE (132), MoCA (133) и Лавтон тест (енгл. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale. (134). Испитаници који су имали вредности ниже од 26 бода за MoCA, 20 до 24 бода за MMSE које указују на благи когнитивни поремећај и за IADL вредности веће од 8 бода за жене и 5 бода за мушкарце, што означава да су пацијенти функционални у обављању свакодневних активности, али ипак са присутним когнитивним отежењем, су упућени неурологу ради потврде дијагнозе. Испитаници којима је потврђена дијагноза МЦИ посматрани су у групи „случај“ док су остали испитаници без присутног когнитивног оштећења били распоређени у групу „контрола“, у односу 1:3. Приликом распоређивања у студијске групе вршило се упаривање испитаника према полу и добној групи.

Узорковање

Доступну популацију испитаника чинили су сви одрасли пацијенти Дома здравља Лозница, чији су изабрани лекари запослени те здравствене установе. Од те укупне популације у студију су укључени они који су задовољавали укључујуће, а нису имали искључујуће критеријуме. Током периода скрининга, укључивања и спровођења студије евидентирао се број испитаника за сваку фазу као и разлози за евентуално неукључивање или одустајање од студије.

Варијабле које се мере у студији

Примарна зависна варијабла (исход) је била присуство благог конгивног поремећаја, који је исказан као бинарна варијабла (има/нема). Примарна независна варијабла је присуство дефицита витамина В12 исказано као његова концентрација у серуму испитаника испод задате граничне вредности. Свим испитаницима је одређена концентрација овог витамина у серуму, коришћењем рутинске методе клиничке биохемије, у надлежној лабораторији Дома здравља. Граничне вредности и јединице концентрације витамина В12 су одређене према стандардима локалне лабораторије. Одређују се узрковањем крви и анализом серума електрохеми-луминисценца методом (ЦМИА) користећи апарат Abot Alinity и њихове референтне вредности се крећу од 138,00 до 652,00 пмол/л.

Секундарна зависна варијабла је била концентрација витамина В12 у серуму, која је исказана као нумеричка континуирана вредности. Секундарне независне варијабле су прописивање било ког од лекова који су повезани са поремећајем метаболизма витамина В12 и то: блокатор Х2 рецептора, ИПП, месалазин (5-АСА) и бигванидин (метформин). Примарна независна варијабла је била такође исказана као бинарна варијабла (има/нема).

Збуњујуће варијабле су следеће: пол, животна доб, социодемографске карактеристике, породична анамнеза, коморбидитети од значаја (Чарлсон индекс коморбидитета) (135, 136), орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, ертиромицин, фенобарбитон, метотрексат, диуретици хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витамин В12, фолна киселина и лекови за лечење когнитивних оштећења, други лекови, анемије уз дијагнозе D50 и D51-64 према МКБД10 СЗО и друга обољења и стања која су удружена с праћеним исходима .

Снага студије и величина узорка

Прорачун узорка је заснован на подацима базе података лабораторије Клиничког центра „ Крагујевац“ у Крагујевцу о концентрацијама витамина В12 одређених код особа опште популације, а која се односила на узорке крви укупно 6.281 пацијената (један пацијент, један узорак). Средња вредност концентрације витамина В12 је била 481.2 ng/L, а стандардна девијација 438.6 ng/L. Укупно 30 пацијената је имало вредности недектабилног ранга (вредност 0 ng/) док је 735 имало вредности 1.500 ng/ или више, а ниједна од осталих појединачних вредности витамина В12 се није јављала код више од 100 пацијената. Укупно 1.195 пацијената (19%) је имало вредности мање од 180 ng/ L (132,8 pmol/L) за које се сматра да представљају стање дефицита витамина В12. Дистрибуција вредности витамина В12 у том узорку, према перцентилима 5, 25, 50, 75 и 95 је била 105 ng/L, 202 ng/L, 299 ng/L, 539.5 ng/L и 1500 ng/L. Разлика од најмање 20% сматрана је клинички значајном. Коришћењем одговарајућег рачунарског програма, за хи-квадрат тест, уз алфа грешку од 5%, снагу студије 0.8% и однос броја болесника 1:3, израчунат је укупни студијски узорак од 200 испитаника од чега 50 особа у групи „случај“, а 150 особа у групи „контрола“.

Статистичка обрада података

Статистичка обрада података урађена је у програму IBM SPSS Statistics.

Подаци су прво приказани дескриптивно. Непрекидне променљиве, као што су старост и вредност витамина В12, представљени су коришћењем најмање и највеће вредност, средње вредности и стандардног одступања, док су графички приказани помоћу хистограма. Категоријске променљиве, као што су МЦИ, примене одређених лекова и присуство одређених придружених болести, представљени су коришћењем апсолутне и релативне учесталости.

Аналізу података у односу на то да ли испитаници имају МЦИ урадили смо применом т теста за независне узорке уколико смо анализирали непрекидне променљиве и применом хи-квадрат теста уколико смо анализирали категоријске применљиве.

Аналізу података у односу на вредности витамина В12 код пацијената урадили смо применом метода линеарне корелације и регресије уколико смо анализирали непрекидне променљиве и применом т теста за независне узорке уколико смо анализирали категоријске применљиве.

За оцену могућности да се предвиде вредност витамина В12 код пацијанта примењена је стандардна вишеструка регресија.

Како би се оценио утицај више фактора на вероватноћу да ће испитаници имати Благо когнитивно оштећење спроведена је директна логистичка регресија.

За одређивање преломне вредности витамина В12 за одређивање МЦИ користили смо РОК криву и пресек вредности на основу максималног производа сензитивности и специфичности.

Такође, за одређивање величине утицаја примењених лекова и придружених болести на појаву благог когнитивног оштећења, користили смо РОК криву.

Резултати су сматрани статистички значајним уколико је р вредност била мања или једнака 0,05.

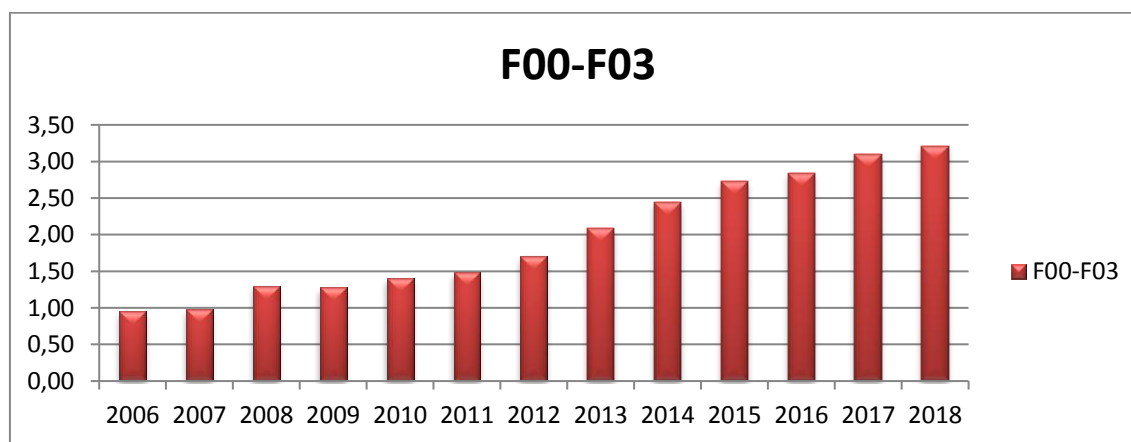
4. Резултати

4.1. Студија секуларног тренда

Подаци прикупљени за студију секуларног тренда анализирани су методом корелације. Установљена је значајност повезаности оболевања и обима прописивања лекова на нивоу граничне вероватноће 5% или мање.

Из извештаја института прикупљени су подаци о оболевању са дијагнозама F00-03, D50, D51-64 према МКБД-10 СЗО, изражено као број оболелих на 10,000 особа опште популације. Из извештаја о употреби лекова, преузети су подаци о обиму прописивања, у ДДД на 1000 становника на дан, следећих лекова: блокатори Х2 рецептора, ИПП, месалазин (5-АСА), метформин, орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, ертиромицин, фенобарбитон, метотрексат, диуретици хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витамин В12, фолна киселина и лекови за лечење деменције. Одабир поменутих лекова је заснован на подацима литературе о повезаности употребе медикамената и поремећаја поменутих нутритива.

Анализом секуларних трендова утрђено је да укупна средња вредност стопе оболевања на 1000 становника на територији Републике Србије од деменције континуирано расте од 0,95 у 2006.години до 3,21 у 2018.години. (графикон 1.)



Графикон 1. Средња вредност стопе оболевања од деменције на 1000 становника на дан у периоду 2006. до 2018. године.

*F00-F03 (F00-Деменција код Алцхајмерове болести; F01-Васкуларна деменција; F02-Деменција код других болести; F03-Неспецифичне деменције)

Анализом података стопе оболевања од сидеропенијске анемије (D50) и несидеропенијских врста које укључују анемије услед недостатка витанмина В12 (D51-D64) (Табела 1), утврђена је значајна корелација између стопе оболевања од несидеропенијских

анемија (D51-D64) и стопе оболевања од деменције. Корелација између сидеропенијске анемије и деменције указује на ниво средње значајности и износи 0,425, док за остале анемије укључујући и оне узроковане недостатком витамина B12 Пирсонов коефицијент корелације износи 0,886 што указује на велику значајност ове повезаности.

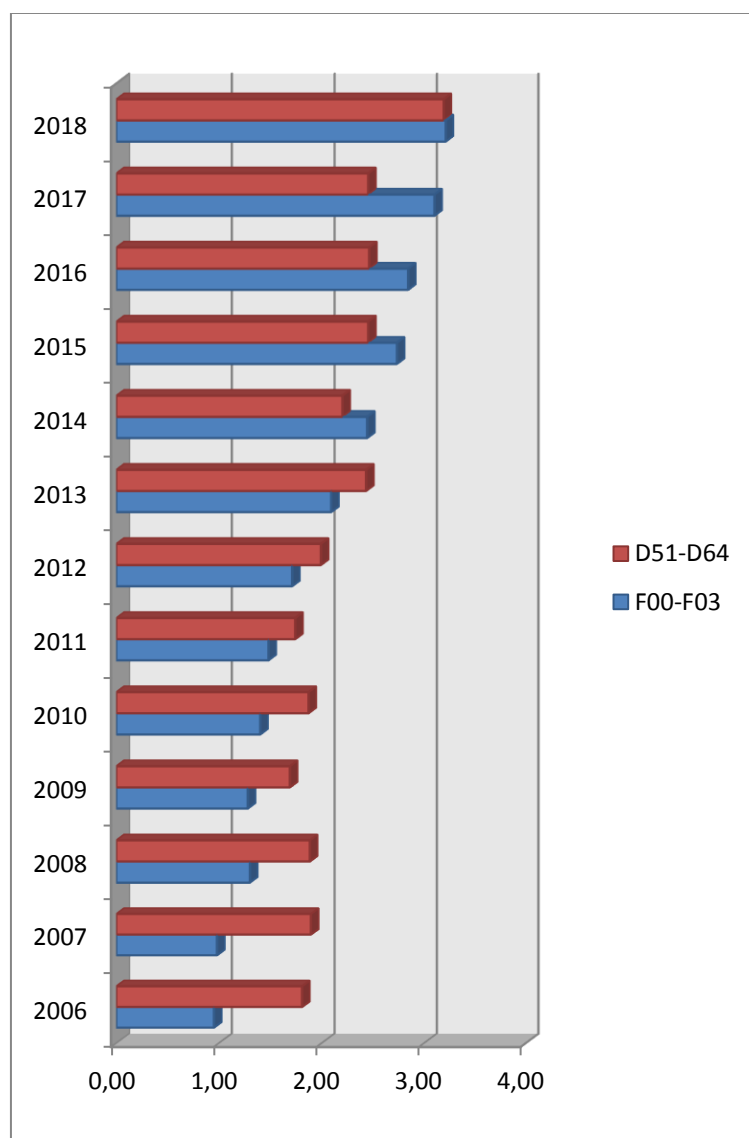
Табела 1. Стопе оболевања од деменције и сидеропенијске и несидеропенијских анемија на 1000 становника на дан на територији Републике Србије.

Година	Шифра болести	Служба опште медицине	Стопа оболевања на 1000 становника	Шифра болести	Служба опште медицине	Стопа оболевања на 1000 становника	Шифра болести	Служба опште медицине	Стопа оболевања на 1000 становника
2006	F00-F03	5506	0.9	D50	75615	13.0	D51-D64	10477	1.8
2007	F00-F03	5673	1.0	D50	79943	13.8	D51-D64	10963	1.9
2008	F00-F03	7517	1.3	D50	84964	14.7	D51-D64	10895	1.9
2009	F00-F03	7388	1.3	D50	87022	15.1	D51-D64	9755	1.7
2010	F00-F03	8053	1.4	D50	96538	16.7	D51-D64	10806	1.87
2011	F00-F03	8538	1.5	D50	99279	17.3	D51-D64	9984	1.74
2012	F00-F03	9856	1.7	D50	91450	15.9	D51-D64	11501	1.99
2013	F00-F03	12016	2.1	D50	95647	16.6	D51-D64	13948	2.43
2014	F00-F03	13997	2.4	D50	101424	17.7	D51-D64	12585	2.20
2015	F00-F03	15573	2.7	D50	94388	16.5	D51-D64	13975	2.45
2016	F00-F03	16163	2.8	D50	91229	16.0	D51-D64	14000	2.46
2017	F00-F03	17531	3.1	D50	84161	14.9	D51-D64	13866	2.45
2018	F00-F03	18093	3.2	D50	86663	15.4	D51-D64	17985	3.19

*D50-сидеропенијске анемије, D51-D64-несидеропенијске анемије

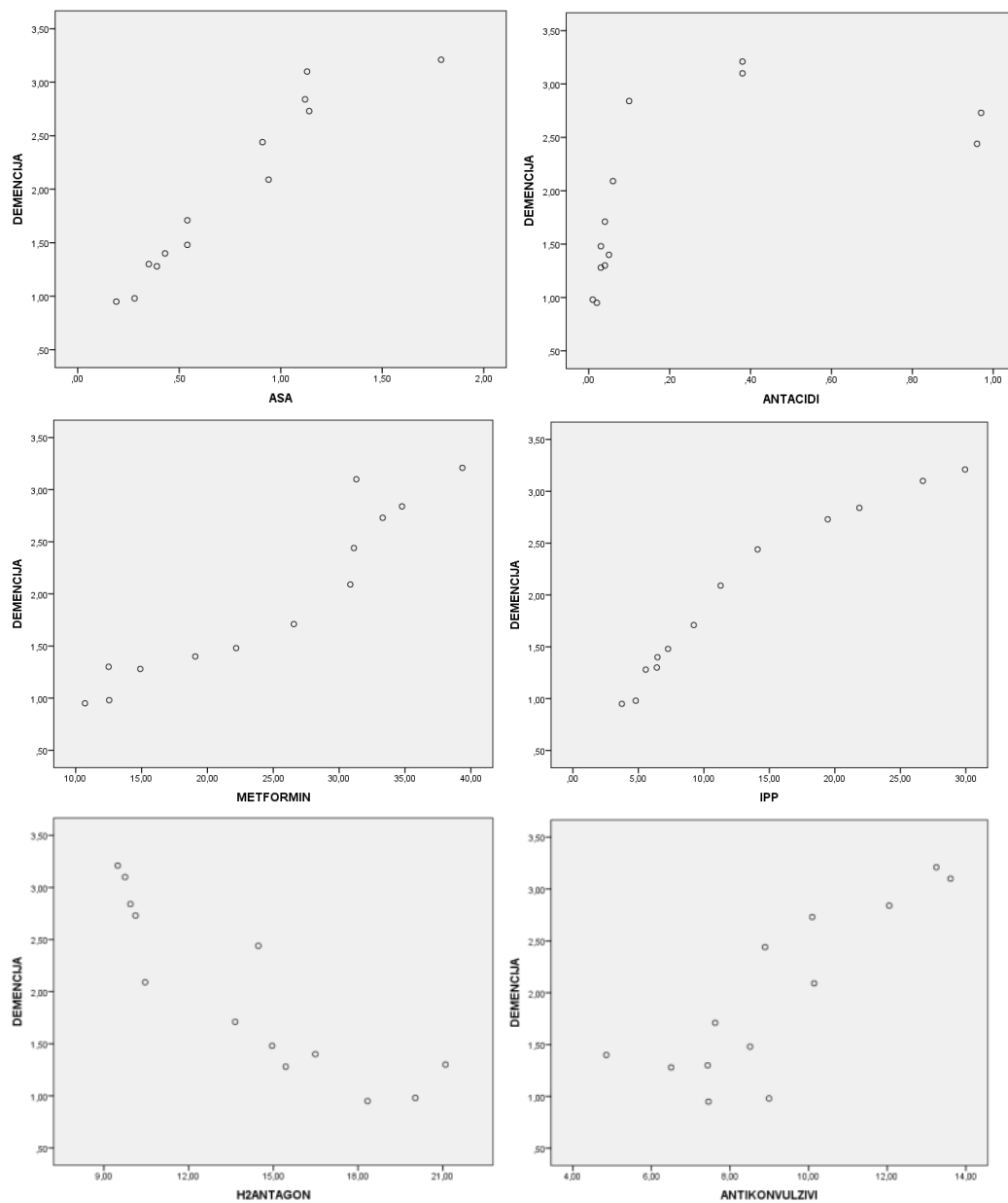
Пораст оболевања од деменција прати убрзанији пораст оболевања од анемије узроковане недостатком витамина B12 и осталих анемија. Ова разлика у стопи оболевања континуирано се временом смањује за ове две болести од вредности 0.95 за деменције и 1,81

за несидеропенијске анемије у 2006. години, до практично изједначавања ових учесталости у 2018. години када она износи 3,21 за деменције и 3,19 за несидеропенијске анемије. (Графикон 2)



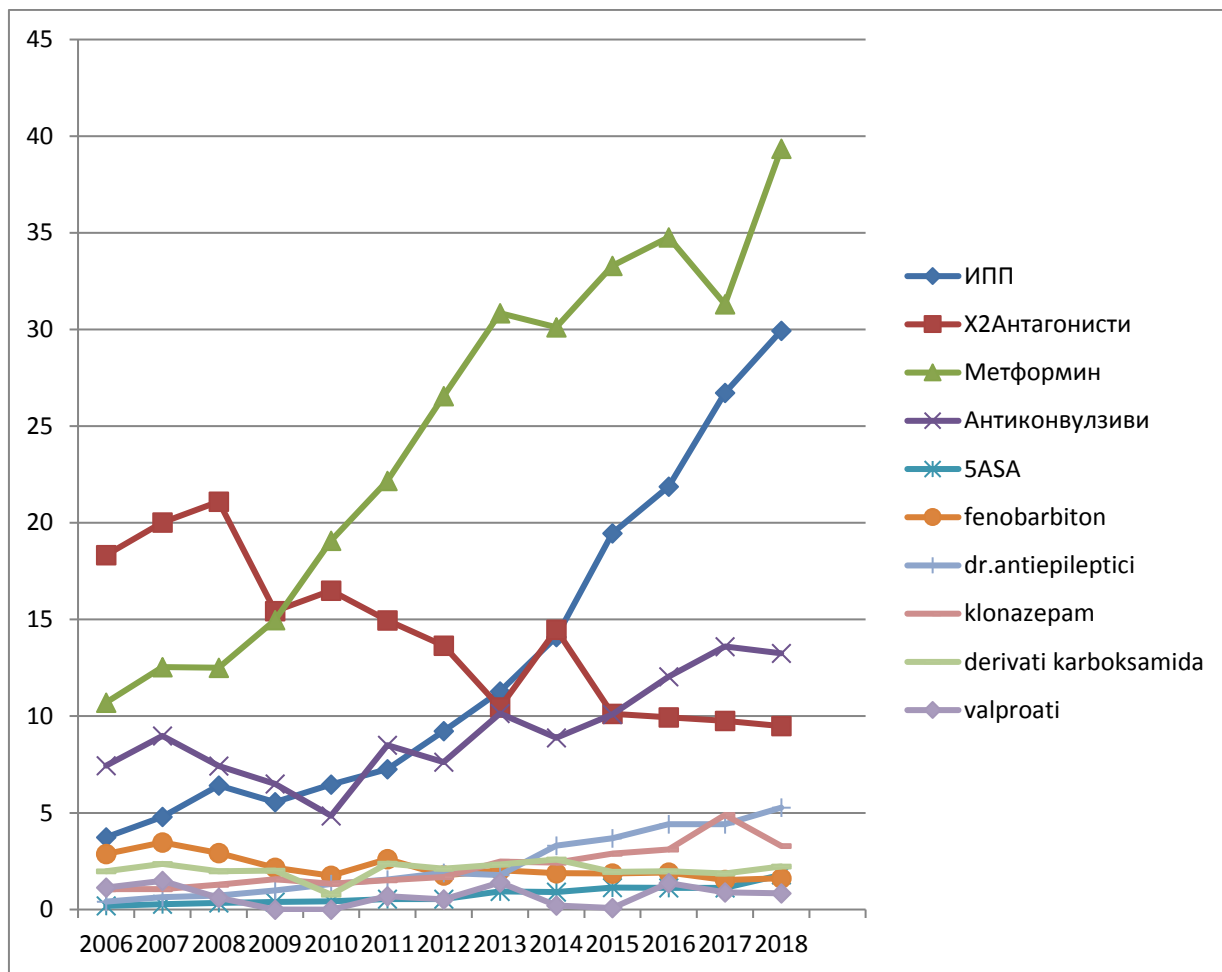
Графикон 2. Пораст стопе оболевања за деменције и анемије услед недостатка витамина В12 и друге несидеропенијске анемија

Повезаност употребе лекова који утичу на поремећај метаболизма витамина В12 и учесталости деменције за територију Републике Србије приказана је на дијаграму расејања за појединачне лекове где је на х оси приказана вредност ДДД/1000 становника/дан за лекове на основу добијених података из АЛИМС-а, а на у оси стопа оболевања од деменције у периоду од 2006. До 2018. године. (Графикон 3- 8)



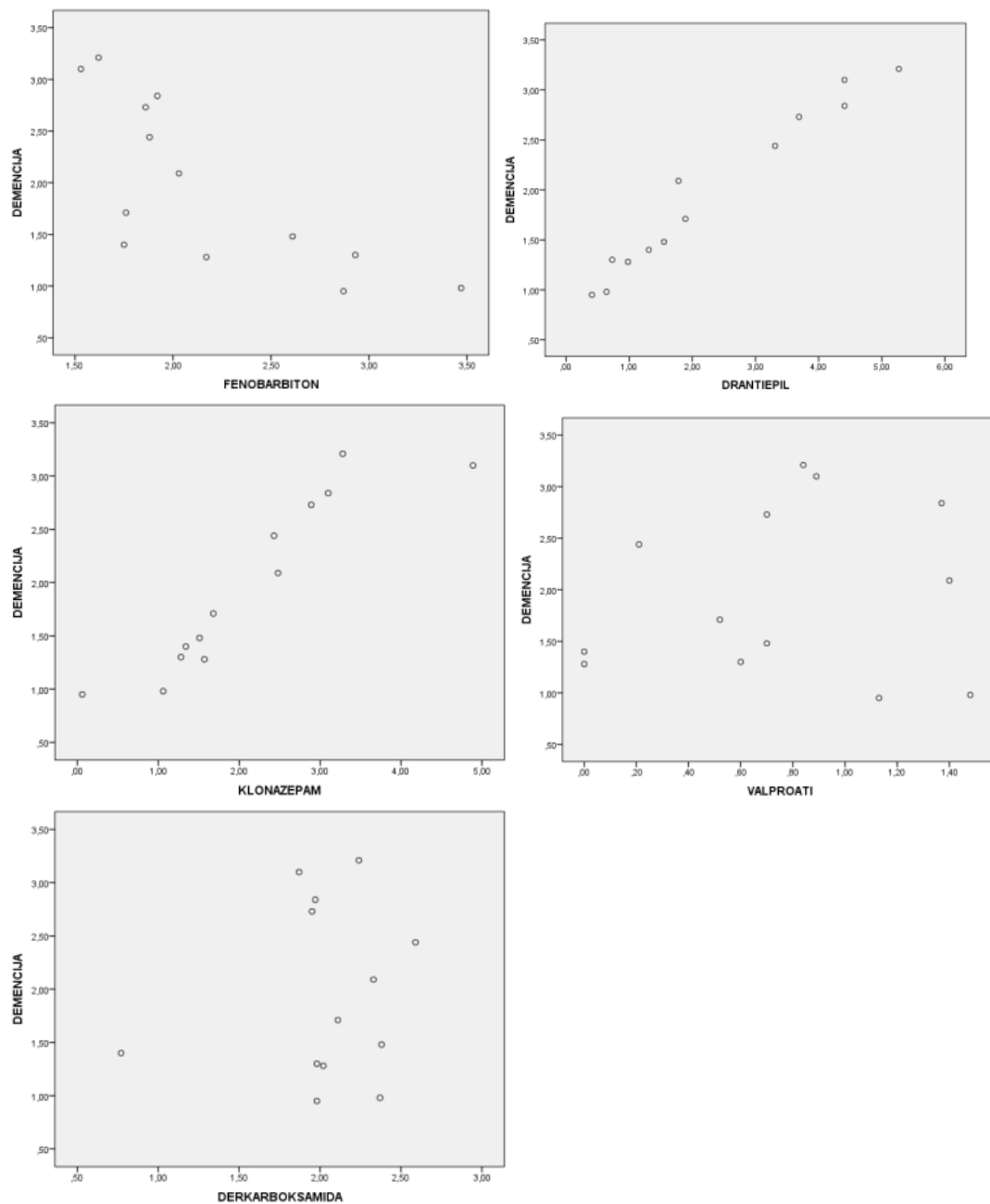
Графикони 3-8. Дијаграм расејања стопе употребе лекова и стопе деменције у периоду од 2006. до 2018. године

На Графикону 9. приказане су средње вредности стопе употребе лекова за које у доступној литератури постоје подаци о њиховом утицају на метаболизам витамина В12. Ови подаци доступни су у бази података АЛИМС-а за територију Републике Србије.



Графикон 9. Стопа употребе лекова за територију Републике Србије у периоду од 2006. до 2018. године

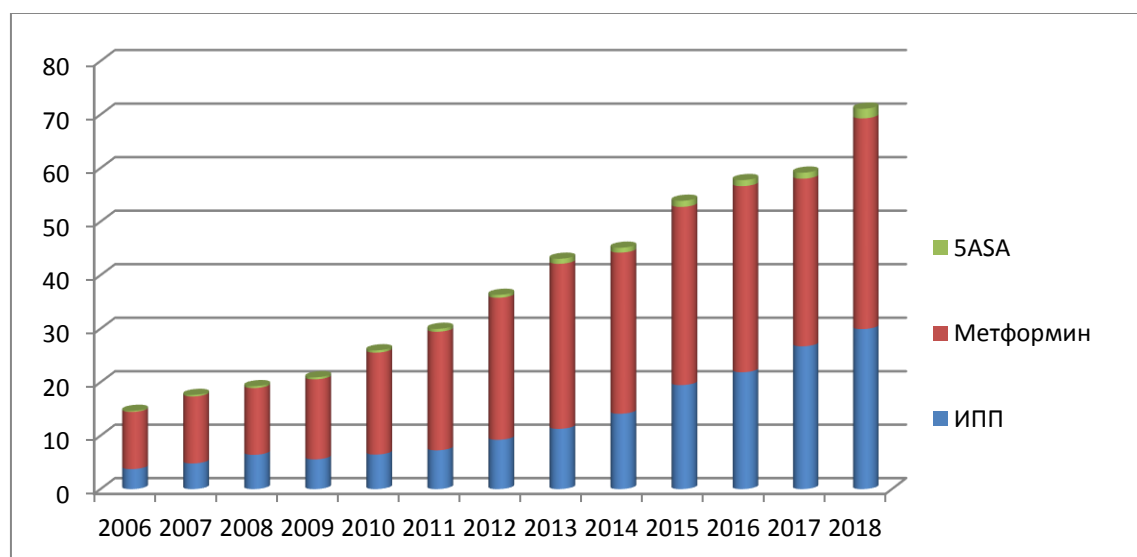
На основу корелационе анализе података добијени резултати указују на високу позитивну повезаност оболевања од деменције и употребе метформина, ИПП и 5АСА (месалазин). Јака негативна корелација је добијена у случају деменције и коришћења Х2 антагониста где вредност Пирсоновог коефицијента износи $-0,883$. Најјача корелација добијена је за инхибиторе протонске пумпе где је пирсонов коефицијент корелације $0,971$, затим за 5 АСА (месалазин) $0,953$ и метформин $0,942$ што указује на значајну повезаност ова два фактора. Нешто нижи Пирсонов коефицијент корелације који ипак указује на јаку повезаност са антиконвулзивима износи $0,842$. Док је њена вредност негативна за фенобарбитон и износи $-0,753$, за остале антиконвулзиве је Пирсонов коефицијент корелације позитиван и износи $0,981$, а за клоназепам $0,922$. За валпроате и деривате карбоксамина не постоји статистички значајан утицај. (Графикон 10-14)



Графикон 10-14. Дијаграм расејања стопе употребе антиконвулзива и стопе деменције у периоду од 2006. до 2018. године

На графикону 15 су приказане средња вредност за метформин 2006. године када је она износила 10,71, а 2018. године 39,35 ДДД /1000пацијената/дан. За антиконвулзиве средња вредност расте од 7,45 до 13,25 ДДД /1000пацијената/дан. Коришћење Х2 антагониста се значајно смањује са 18,34 на 9,49, за разлику од инхибитора протонске пумпе

где се јавља пораст употребе од 3,74 до 29,94 у наведеном периоду. Употреба месалазина односно 5 аminosалицилне киселине од 2006. Године са 0,19 достиже вредност од 1,79 ДДД/1000 пацијената/дан.



Графикон 15. Пораст стопе употребе лекова који утичу на метаболизам витамина В12 на територији Републике Србије

Резултати и значај студије секуларног тренда

Резултати анализе секуларног тренда, за период од 2006. до 2018. године указују да постоји значајна корелација оболевања од когнитивних поремећаја на територији Републике Србије и употребе медикамената који ремете метаболизам витамина В12. Такви резултати потврђују почетну хипотезу и представљају додатни доказ о сагледавању патофизиолошких механизма ових поремећаја.

4.2. Студија случај-контрола

Подаци проспективно прикупљени за студију случај-контрола анализирали су се методама дескриптивне статистике, тестирања хипотезе и логистичке регресије. Дескриптивна статистика је укључивала одређивања мера централне тенденције (средња вредност, медијана и друго) и варијабилитета (стандардна девијација, границе поверења и друго). Тестирање хипотезе између обележја две групе се вршило за нумеричке (т-тест или Вилкоксон Ман Винти тест) и категоријалне варијабле (хи-квадрат тест). Униваријабилном логистичком регресијом се тестирала значајност повезаности бинарног исхода (присуство или одсуство когнитивног поремећаја) и независних и збуњујућих студијских варијабли.

Одабране, клинички значајне независне и збуњујуће варијабле са значајном удруженошћу са исходом тестиране су у моделу мултиваријабилне бинарне логистичке регресије, ради одређивања прилагођених количника шансе (оддс ратио) са 95% границама поверења. Граничне вредности вероватноће установљених разлика између група су одређене на 5% или мање, за све статистичке тестове.

Дескриптивна статистика за студију случај-контрола

Испитивану популацију чинили су пунолетне одрасле особе. Главне карактеристике испитиваних пацијената приказане су у табели 2.

У студији је укупно анализирано 200 пацијената који се лече у Дому здравља „Др Миленко Марин у Лозници“ од којих је код 50 пацијената утврђено присуство благог когнитивног поремећаја (МЦИ +), а код 150 није утврђено присуство овог поремећаја (МЦИ-). Старост пацијената је била од 35 до 65 година са средњом вредности $54,18 \pm 5,90$ и то у МЦИ + 45 до 60 година $55,34 \pm 3,85$, а у МЦИ- 35 до 60 година $53,79 \pm 6,41$.

Вредност нивоа витамина В12 се кретала од 73,8-1476,0 пмол/л код укупног броја испитаника, 173,8-326,6 у циљаној, а 198,0-1476,0 у контролној групи пацијената. Средња вредност и стандардно одступање износили су $372,2 \pm 153,1$ код свих испитаника, $229,9 \pm 55,5$ код пацијената МЦИ+, а $419,6 \pm 145,8$ код испитаника МЦИ-. Средња вредност и стандардно одступање за Charlson Comorbidity Index (ЦЦИ) била је $2,03 \pm 1,26$ у обе групе, за испитанике код којих је дијагностикован МЦИ $2,66 \pm 1,27$, а за контролну групу $1,82 \pm 1,18$, док је за проценат 10-годишњег преживљавања за све испитанике била $83,95 \pm 17,19$, у групи са МЦИ $75,24 \pm 23,65$, а без МЦИ $86,85 \pm 13,30$.

Табела 2. Непрекидне променљиве

	Сви испитаници		Испитаници који имају благо когнитивно оштећење		Испитаници који немају благо когнитивно оштећење	
	Најмања вредност и највећа вредност	Средња вредност и стандардно одступање	Најмања вредност и највећа вредност	Средња вредност и стандардно одступање	Најмања вредност и највећа вредност	Средња вредност и стандардно одступање
Старост	35-65	$54,18 \pm 5,90$	45-60	$55,34 \pm 3,85$	35-65	$53,79 \pm 6,41$
Витамин В12	73,8-1476,0	$372,2 \pm 153,1$	73,8-326,6	$229,9 \pm 55,5$	198,0-1476,0	$419,6 \pm 145,8$
Charlson Comorbidity Index	0-5	$2,03 \pm 1,26$	0-5	$2,66 \pm 1,27$	0-5	$1,82 \pm 1,18$
Процент 10-годишњег преживљавања	21-98	$83,95 \pm 17,19$	21-98	$75,24 \pm 23,65$	21-98	$86,85 \pm 13,30$

У табели 3. дати су подаци за дескриптивне карактеристике популације пол, витамин В12, брачни статус, степен образовања, месечни приходи, насеље, занимање, конзумирање дувана и алкохола као и имунизацију и евиденцију о прележаном вирусу COVID 19.

Табела 3. Категоријске променљиве

		Сви испитаници		Испитаници који имају благо когнитивно оштећење		Испитаници који немају благо когнитивно оштећење	
		Број	Процент	Број	Процент	Број	Процент
Пол	Мушки	98	49,0	24	48,0	74	49,3
	Женски	102	51,0	26	52,0	76	50,7
Витамин В12	Ниске	6	3,0	3	6,0	0	0,0
	Нормалне	194	97,0	47	94,0	150	100,0
Брачни статус	Слободни	19	9,5	3	6	16	10,7
	У браку	147	73,5	39	78	108	72
	Удовци	34	17	8	16	26	17,3
Степен образовања	Основна	20	10	4	8	16	10,7
	Средња	129	64,5	35	70	94	62,7
	Виша	38	19	8	16	30	20
	Факултет	13	6,5	3	6	10	6,7
Месечни приходи	Минимални	31	15,5	5	10	26	17,3
	Средњи	96	48	31	62	65	43,3
	Високи	73	36,5	14	28	59	39,3
Насеље	Град	96	48	21	42	75	50
	Село	104	52	29	58	75	50
Занимање	Запослен	140	70	33	66	107	71,3
	Незапослен	35	17,5	10	20	25	16,7
	Пензионер	25	12,5	7	14	18	12
Дуван	Не	99	49,5	24	48	75	50

	Да	101	50,5	26	52	75	50
Алкохол	Не	119	59,5	29	58	90	60
	Да	81	40,5	21	42	60	40
Имунизован	Не	68	34	17	34	51	34
	Да	132	66	33	66	99	66
КОВИД позитиван	Не	140	70	35	70	105	70
	Да	60	30	15	30	45	30

У табели 4. приказани су подаци о употреби лекова, а у табели 5. о присуству придружених болести код обе групе испитаника.

Табела 4. Лекови

		Сви испитаници		Испитаници који имају благо когнитивно оштећење		Испитаници који немају благо когнитивно оштећење	
		Број	Процент	Број	Процент	Број	Процент
ИПП	Не	147	73,5	24	48	123	82
	Да	53	26,5	26	52	27	18
Месалазин	Не	197	98,5	50	100	147	98
	Да	3	1,5	0	0	3	2
Метформин	Не	158	79	28	56	130	86,7
	Да	42	21	22	44	20	13,3
Гастрогени и естрогени	Не	194	97	48	96	146	97,3
	Да	6	3	2	4	14	2,7
Естрогени	Не	186	93	46	92	140	93,3
	Да	14	7	4	8	10	6,7
Тетрациклини	Не	187	93,5	47	94	140	93,3
	Да	13	6,5	3	6	10	6,7
Пеницилини	Не	160	80	39	78	121	80,7

	Де	40	20	11	22	29	19,3
Еритромицин	Не	194	97	48	96	146	97,3
	Да	6	3	2	4	4	2,7
Фенобарбитал	Не	199	99,5	49	98	150	100
	Да	1	0,5	1	2	0	0
Метотрексат	Не	196	98	49	98	147	98
	Да	4	2	1	2	3	2
Диуретици	Не	121	60,5	30	60	91	60,7
	Да	79	39,5	20	40	59	39,3
Гвожђе	Не	187	93,5	46	92	141	94
	Да	13	6,5	4	8	9	6
Витамин В1	Не	185	92,5	46	92	139	92,7
	Да	15	7,5	4	8	11	7,3
Витамин В12	Не	185	92,5	46	92	139	92,7
	Де	15	7,5	4	8	11	7,3
Фолна киселина	Не	192	96	48	96	144	96
	Да	8	4	2	4	6	4
Левотироксин натријум	Не	192	96	46	92	146	97,3
	Да	8	4	4	8	4	2,7
Бронхо-дилататори	Не	196	98	49	98	147	98
	Да	4	2	1	2	3	2
Инхибитори АЦЕ	Не	105	52,5	25	50	80	53,3
	Да	95	47,5	25	50	70	46,7
Антиаритмици	Не	185	92,5	46	92	139	92,7
	Да	15	7,5	4	8	11	7,3
Блокатори БЕТА	Не	127	63,5	31	62	96	64
	Да	73	36,5	19	38	54	36
Триметазидин	Не	186	93	48	96	138	92
	Да	14	7	2	4	12	8
Анти-холинестеразе	Не	199	99,5	50	100	149	99,3
	Да	1	0,5	0	0	1	0,7
Тамсулосин	Не	169	84,5	42	84	127	84,7

	Де	31	15,5	8	16	23	15,3
Блокатори калцијумових канала	Не	136	68	34	68	102	68
	Да	64	32	16	32	48	32
Изосорбид мононитрат	Не	181	90,5	45	90	136	90,7
	Да	19	9,5	5	10	14	9,3
Алопуринол	Не	187	93,5	47	94	140	93,3
	Да	13	6,5	3	6	10	6,7
Ацетилсалицилна киселина	Не	114	57	29	58	85	56,7
	Да	86	43	21	42	65	43,3
Клопидогрел	Не	191	95,5	48	96	143	95,3
	Да	9	4,5	2	4	7	4,7
Статини	Не	111	55,5	27	54	84	56
	Да	89	44,5	23	46	66	44
Глицерилтринитрат	Не	193	96,5	48	96	145	96,7
	Да	7	3,5	2	4	5	3,3

Табела 5. Придружене болести

		Сви испитаници		Испитаници који имају благо когнитивно оштећење		Испитаници који немају благо когнитивно оштећење	
		Број	Процент	Број	Процент	Број	Процент
D50	Не	188	94	47	94	141	94
	Да	12	6	3	6	9	6
D51-64	Не	197	98,5	48	96	149	99,3
	Да	3	1,5	2	4	1	0,7
I10	Не	72	36	16	32	56	37,3
	Да	128	64	34	68	94	62,7
N18	Не	195	97,5	47	94	148	98,7
	Да	5	2,5	3	6	2	1,3

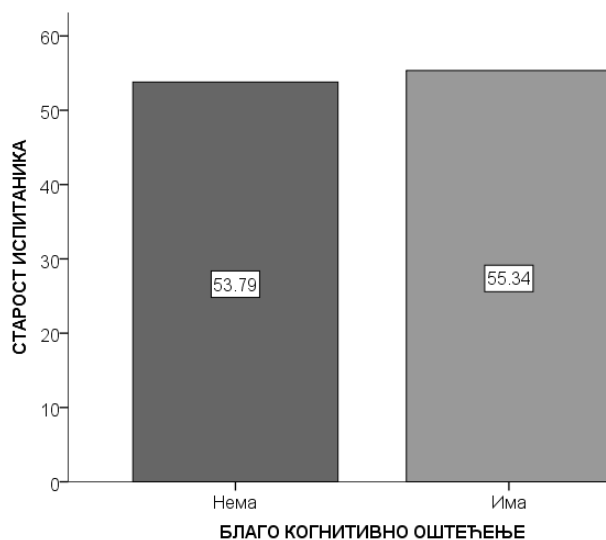
I20	He	170	85	43	86	127	84,7
	Да	30	15	7	14	23	15,3
J45	He	196	98	49	98	147	98
	Де	4	2	1	2	3	2
E00-07	He	191	95,5	46	92	145	96,7
	Да	9	4,5	4	8	5	3,3
N40	He	178	89	44	88	134	89,3
	Да	22	11	6	12	16	10,7
I21	He	189	94,5	48	96	141	94
	Да	11	5,5	2	4	9	6
I50	He	192	96	47	94	145	98,7
	Да	8	4	3	6	5	1,3
I70-89	He	114	57	25	50	89	59,3
	Да	86	43	25	50	61	40,7
I60-69	He	199	99,5	49	98	150	100
	Да	1	0,5	1	2	0	0
F00-03	He	200	100	50	100	150	100
	Де	0	0	0	0	0	0
J44	He	196	98	49	98	147	98
	Да	4	2	1	2	3	2
M00-99	He	197	98,5	49	98	148	98,7
	Да	3	1,5	1	2	2	1,3
K27	He	160	80	28	56	132	88
	Да	40	20	22	44	18	12
K70-77	He	199	99,5	49	98	150	100
	Да	1	0,5	1	2	0	0
E10-14	He	158	79	28	56	130	86,7
	Да	42	21	22	44	20	13,3
G81	He	200	100	50	100	150	100
	Да	0	0	0	0	0	0
C00-97	He	200	100	50	100	150	100
	He	0	0	0	0	0	0

*D50- сидеропенијска анемија; D51-64- несидеропенијске анемије; I10- артеријска хипертензија; N18- бубрежна инсуфицијенција; I20-ангина пекторис; J45-астма; E00-07- болести штитасте жлезде; N40- бенигно увећање простате; I21- акутни инфаркт миокарда; I50- срчана инсуфицијенција; I70-89- болести артерија, артериола и капилара; I60-69- цереброваскуларне болести; F00-03- деменције; J44- хронична опструктивна болест плућа; M00-99-болести мишично-коштаног састава и везивног ткива; K27-пептички улкус; K70-77- болести јетре; E10-14-дијабетес мелитус; G81-хемиплегија; C00-97-злоћудни тумори)

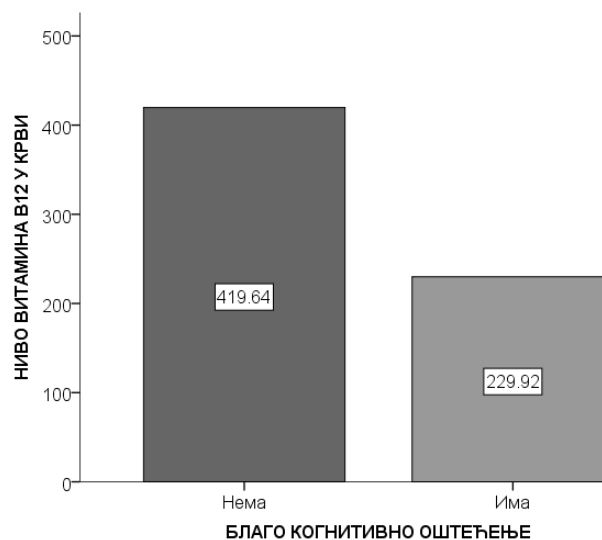
Анализа у односу на благо когнитивно оштећење

Табела 6. Непрекидне променљиве

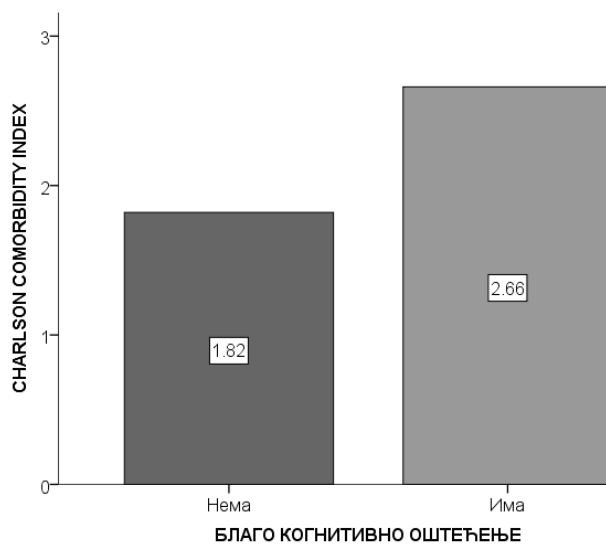
Нумеричке променљиве	Т тест	Број степени слободе	Значајност
Старост	2,049	198	0,042
Витамн В12	13,311	198	0,000
Charlson Comorbidity Index	4,270	198	0,000
Процент 10-годишњег преживљавања	3,301	198	0,002



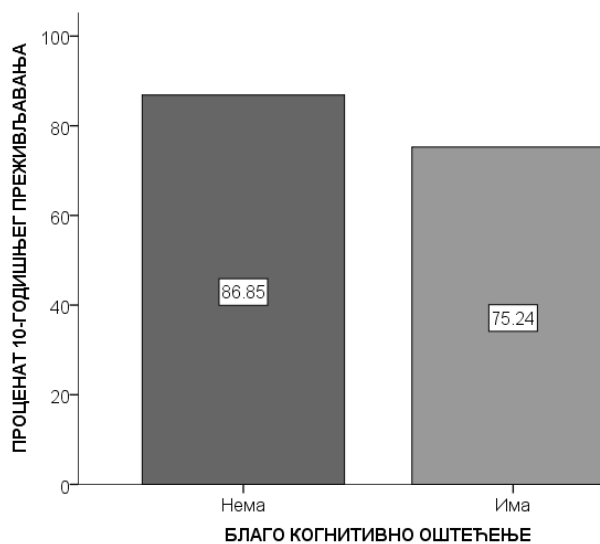
Графикони 16. Утицај старости пацијената на појаву благог когнитивног оштећења



Графикони 17. Утицај нивоа битамина В12 на појаву благог когнитивног оштећења



Графикон 18. Утицај Charlson Comorbidity Index на појаву благог когнитивног оштећења



Графикон 19. Утицај процента десетогодишњег преживљавања на појаву благог когнитивног оштећења

Применом т теста за независност утврдили смо да МЦИ имају старији испитаници ($M_{\text{НЕМА}}=53,79$; $M_{\text{ИМА}}=55,34$), са већом вредношћу ССИ ($M_{\text{НЕМА}}=1,82$; $M_{\text{ИМА}}=2,66$), са мање витамина В12 у крви ($M_{\text{НЕМА}}=419,64$; $M_{\text{ИМА}}=229,92$) и са мањим процентом 10-годишњег преживљавања ($M_{\text{НЕМА}}=86,85$; $M_{\text{ИМА}}=75,24$). (Табела 6.).

Повезаност МЦИ и ССИ и процентом 10-годишњег преживљавања приказана је на графиконима 18. и 19.

У табели 7. дати су подаци Хи-квадрат статистике за дескриптивне карактеристике популације где је вредност $p > 0.005$ за све категоријске променљиве, па се ове варијабле нису показале значајним за наше истраживање.

Табела 7. Категоријске променљиве

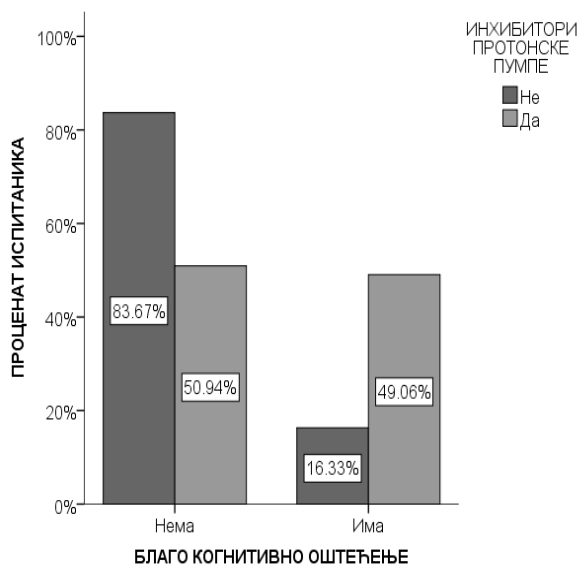
Категоријске променљиве	Хи-квадрат тест	Број степени слободе	Значајност
Пол	0,027	1	0,870
Брачни статус	1,083	2	0,582
Степен образовања	0,921	3	0,820
Месечни приходи	5,343	2	0,069
Насеље	0,962	1	0,327

Занимање	0,510	2	0,775
Дуван	0,060	1	0,806
Алкохол	0,062	1	0,803
Имунизован	0,000	1	1,000
КОВИД позитиван	0,000	1	1,000

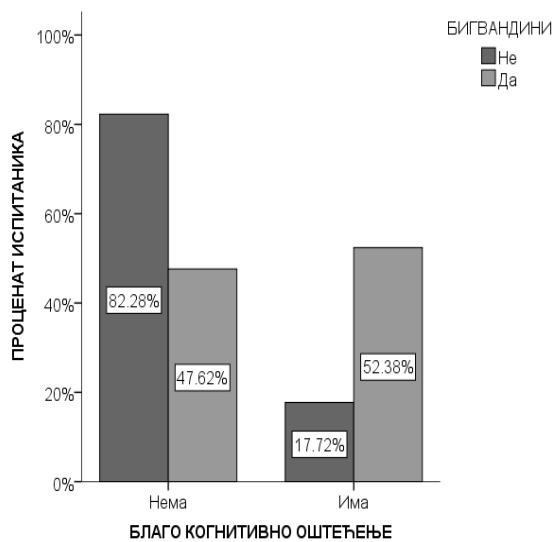
Табела 8. Лекови

Медикаменти	Хи-квадрат тест	Број степени слободе	Значајност
ИПП	22.256	1	0.000
Месалазин	1.015	1	0.314
Метформин	21.258	1	0.000
Гастрогени и естрогени	0.229	1	0.632
Естрогени	0.102	1	0.749
Тетрациклини	0.027	1	0.868
Пеницилини	0.167	1	0.683
Еритромицин	0.229	1	0.632
Фенобарбитал	3.015	1	0.082
Метотрексат	0.000	1	1.000
Диуретици	0.007	1	0.933
Гвожђе	0.247	1	0.619
Витамин В1	0.024	1	0.877
Витамин В12	0.024	1	0.877
Фолна киселина	0.000	1	1.000
Левотироксин натријум	2.778	1	0.096
Бронхо-дилататори	0.000	1	1.000
Инхибитори АЦЕ	0.167	1	0.683
Антиаритмици	0.024	1	0.877
Блокатори БЕТА	0.065	1	0.799
Триметазидин	0.922	1	0.337
Анти-холинестеразе	0.335	1	0.563

Тамсулосин	0.013	1	0.910
Блокатори калцијумових канала	0.000	1	1.000
Изосорбид мононитрат	0.019	1	0.889
Алопуринол	0.027	1	0.868
Ацетилсалицилна киселина	0.027	1	0.869
Клопидогрел	0.039	1	0.844
Статини	0.061	1	0.805
Глицерилтринитрат	0.049	1	0.824



Графикон 20. Повезаност употребе ИПП и Благог когнитивног оштећења

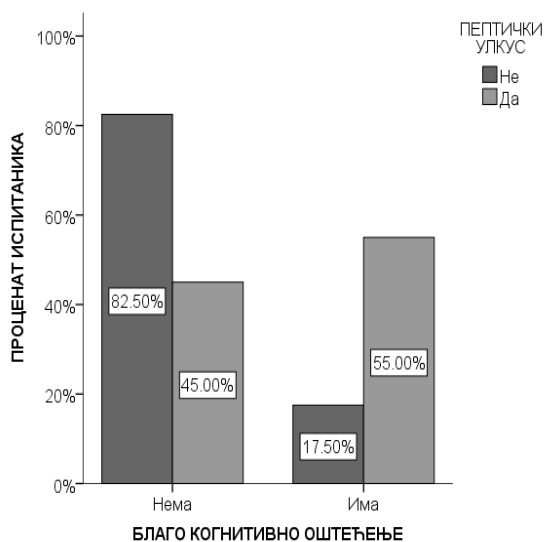


Графикон 21. Повезаност употребе Бигванидина и Благог когнитивног оштећења

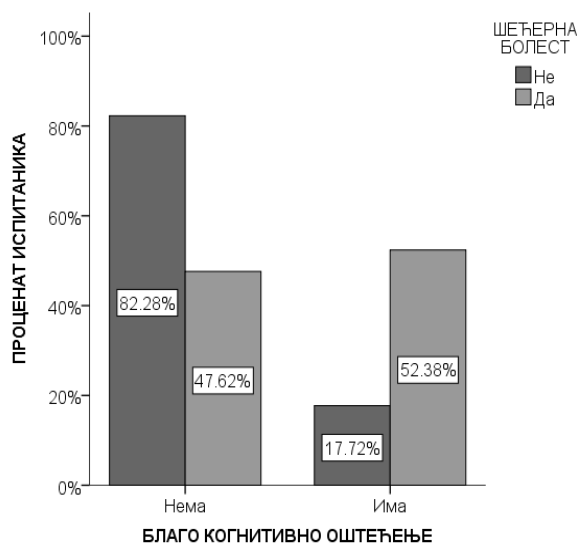
Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да значајно већи проценат испитаника који има МЦИ користи ИПП и Метформин (Табела 8. Графикони 20. и 21.)

Табела 9. Придружене болести

Болест	Хи-квадрат тест	Број степени слободе	Значајност
D50	0,000	1	1.000
D51-64	2,820	1	0.093
I10	0,463	1	0.496
N18	3,350	1	0.067
I20	0,052	1	0.819
J45	0,000	1	1.000
E00-07	1,900	1	0.168
N40	0,068	1	0.794
I21	0,289	1	0.591
I50	0,694	1	0.405
I70-89	1,333	1	0.248
I60-69	3,015	1	0.082
F00-03	-	-	-
J44	0,000	1	1.000
M00-99	0,113	1	0.737
K27	24,000	1	0.000
K70-77	3,015	1	0.082
E10-14	21,258	1	0.000
G81	-	-	-
C00-97	-	-	-



Графикон 22. Повезаност учесталости Пептичког улкуса и Благог когнитивног оштећења



Графикон 23. Повезаност учесталости Шећерне болести и Благог когнитивног оштећења

Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да значајно већи проценат испитаника који има благо когнитивно оштећење имају пептички улкус и шећерну болест. (Табела 9. графикани 22. и 23.).

Анализа у односу на вредности витамина В12 (само за оштећене)

Табела 10. Непрекидне променљиве

Нумеричке променљиве	Коефицијент корелације	Број случајева	Значајност
Старост	-0,006	50	0,969
Charlson Comorbidity Index	0,010	50	0,947
Процент 10-годишњег преживљавања	-0,073	50	0,615

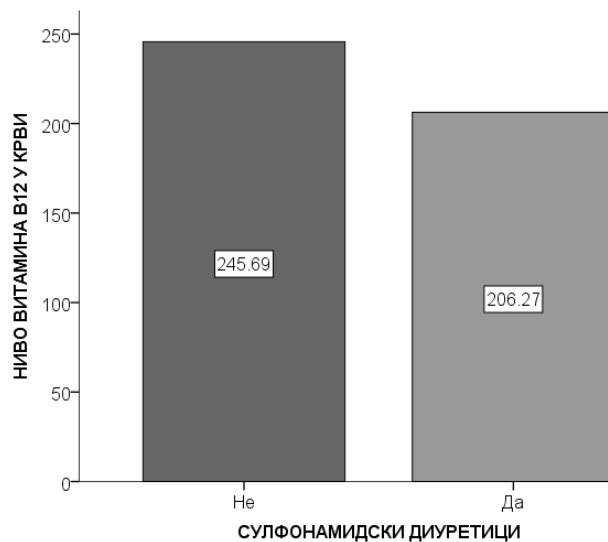
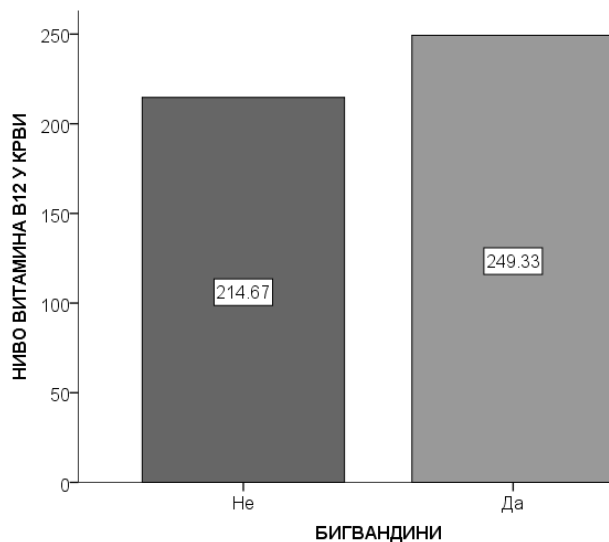
Табела 11. Категоријске променљиве

Категоријске променљиве	Т тест	Број степени слободe	Значајност
Пол	0,887	48	0,379
Брачни статус	0,575	49	0,567
Степен образовања	0,103	49	0,958
Месечни приходи	2,054	49	0,140
Насеље	0,026	48	0,979
Занимање	1,728	49	0,189
Дуван	1,128	48	0,265
Алкохол	1,455	48	0,152
Имунизован	0,284	48	0,778
КОВИД позитиван	0,989	48	0,328

Табела 12. Лекови

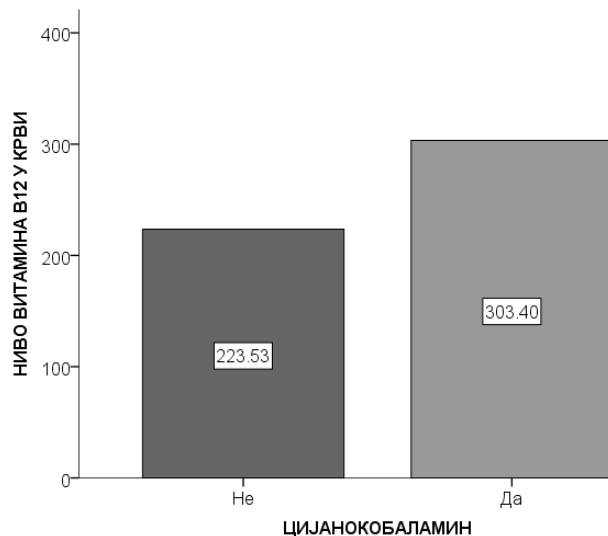
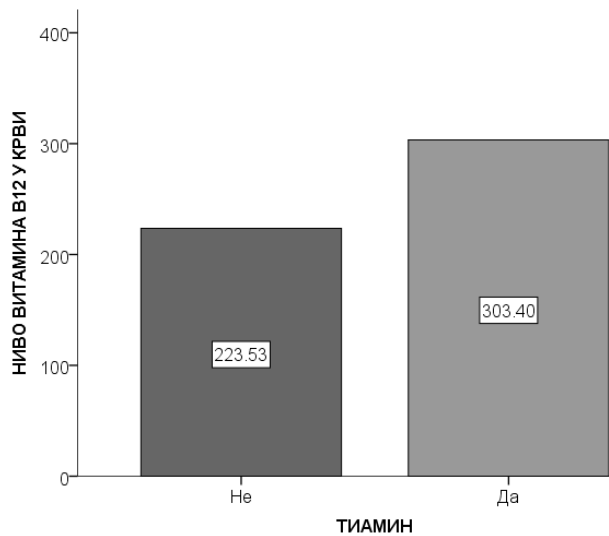
Медикаменти	Т статистика	Број степени слободe	Значајност
ИПП	0,320	48	0,750
Месалазин	-	-	-

Метформин	2,285	48	0,027
Гастрогени и естрогени	1,218	48	0,229
Естрогени	0,897	48	0,374
Тетрациклини	0,263	48	0,793
Пеницилини	0,420	48	0,676
Еритромицин	1,381	48	0,174
Фенобарбитал	0,200	48	0,842
Метотрексат	0,635	48	0,528
Диуретици	2,602	48	0,012
Гвожђе	0,529	48	0,599
Витамин В1	2,975	48	0,005
Витамин В12	2,975	48	0,005
Фолна киселина	1,349	48	0,184
Левотироксин натријум	0,316	48	0,754
Бронхо-дилататори	0,635	48	0,528
Инхибитори АЦЕ	0,426	48	0,672
Антиаритмици	1,724	48	0,091
Блокатори БЕТА	0,862	48	0,393
Триметазидин	0,359	48	0,721
Анти-холинестеразе	-	-	-
Тамсулосин	0,382	48	0,704
Блокатори калцијумових канала	1,683	48	0,099
Изосорбид мононитрат	0,371	48	0,713
Алопуринол	0,306	48	0,761
Ацетилсалицилна киселина	1,399	48	0,168
Клопидогрел	0,359	48	0,721
Статини	2,483	48	0,017
Глицерилтринитрат	0,359	48	0,721



Графикон 24. Повезаност употребе Бигванидина (Метформина) и нивоа витамина В12

Графикон 25. Повезаност употребе Сулфонамидских диуретика и нивоа витамина В12



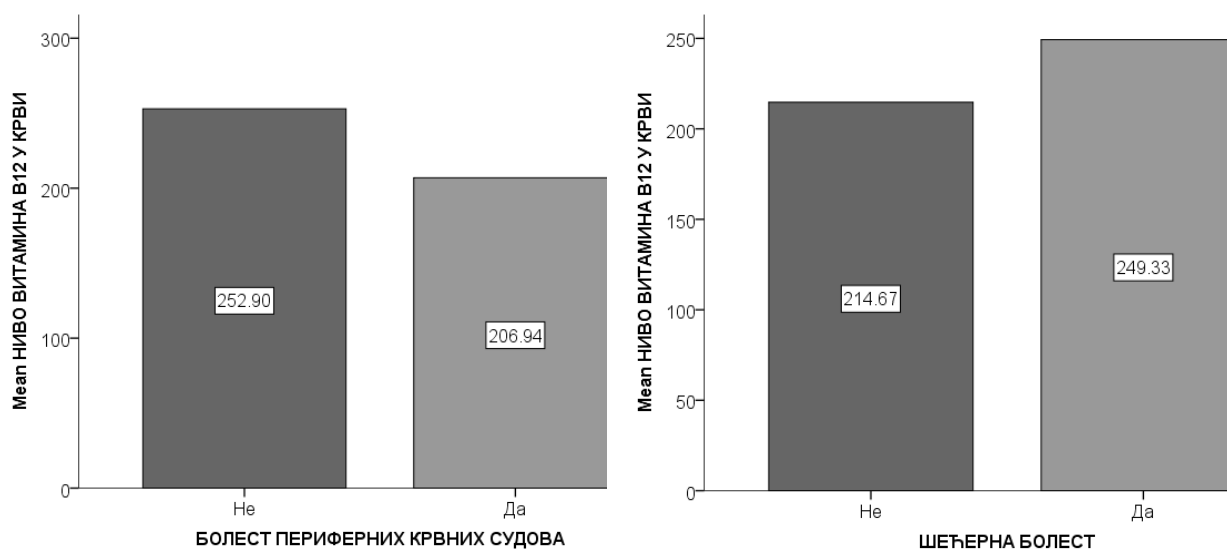
Графикон 26. Повезаност употребе Тиамина и нивоа витамина В12

Графикон 27. Повезаност употребе Цијанкобаламина и нивоа витамина В12

Применом т теста за независне узорке утврдили смо да код МЦИ+ постоји статистички значајна разлика, односно значајно ниже вредности витамина В12 код испитаника који користе диуретике ($M_{\text{НЕ}}=245,69$; $M_{\text{ДА}}=206,27$), односно значајно више вредности код испитаника који користе бигванидин ($M_{\text{НЕ}}=214,67$; $M_{\text{ДА}}=249,33$), В1 ($M_{\text{НЕ}}=223,53$; $M_{\text{ДА}}=303,40$) и В12 ($M_{\text{НЕ}}=223,53$; $M_{\text{ДА}}=303,40$). (Табеле 10, 11 и 12; Графикони 24, 25, 26, 27)

Табела 13. Придружене болести

Болест	T статистика	Број степени слободе	Значајност
D50	1,062	48	0,294
D51-64	1,349	48	0,184
I10	0,395	48	0,695
N18	1,469	48	0,148
I20	0,314	48	0,755
J45	0,635	48	0,528
E00-07	0,316	48	0,754
N40	0,105	48	0,917
I21	0,359	48	0,721
I50	0,087	48	0,931
I70-89	3,193	48	0,003
I60-69	0,128	48	0,899
F00-03	-	-	-
J44	0,635	48	0,528
M00-99	0,635	48	0,528
K27	0,569	48	0,572
K70-77	1,247	48	0,219
E10-14	2,285	48	0,027
G81	-	-	-
C00-97	-	-	-



Графикон 28. Повезаност учесталости Болести периферних крвних судова и нивоа витамина В12

Графикон 29. Повезаност учесталости Шећерне болести и нивоа витамина В12

Применом т теста за независне узорке утврдили смо да код МЦИ+ постоји статистички значајна разлика, односно значајно ниже вредности витамина В12 код испитаника који имају болест периферних крвних судова ($M_{HE}=252,90$; $M_{DA}=206,94$), односно немају шећерну болест ($M_{HE}=214,67$; $M_{DA}=249,33$). (Табела 13; Графикони 28. и 29.)

Стандардна вишеструка регресија за ниво витамина В12

За креирање модела предикторских променљивих применили смо метод линеарне корелације. Услов да би нека променљива ушла у модел за предвиђање вредности нивоа В12 јесте да има бар слабу корелацију са зависном променљивом. (137) С обзиром на то да смо већ дошли до закључка да због 200 испитаника модел може имати највише 18 предикторских променљивих, поред означених променљивих са статистички значајном корелацијом, додате су и остале променљиве чији је коефицијент корелације изнад 0,1.

Модел предикторских променљивих су чиниле:

- зависна променљива: Ниво В12
- независне променљиве: МЦИ, Пептички улкус, Шећерна болест, ЦЦИ, ИПП, метформин

Табела 14. Стандардна вишеструка регресија за ниво витамина В12

Model Summary^b

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate
1	.586 ^a	.344	.323	125.9446

Табела 15. Стандардна вишеструка регресија за ниво витамина В12

ANOVA^a

Model		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
1	Regression	1604468.854	6	267411.476	16.859	.000 ^b
	Residual	3061373.125	193	15862.037		
	Total	4665841.979	199			

На основу вредности коефицијента детерминације закључујемо да овај модел објашњава 34,4% варијансе зависне променљиве нивоа В12. На основу вредности за значајност ($p < 0,0005$) закључујемо да овај показатељ достиже статистичку значајност. Табела 14 и 15).

Табела 16. Стандардна вишеструка регресија за ниво витамина В12

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95.0% Confidence Interval for B		Collinearity Statistics	
	B	Std. Error	Beta			Lower Bound	Upper Bound	Tolerance	VIF
1 (Constant)	429.829	18.134		23.702	.000	394.062	465.596		
МЦИ	-166.604	23.150	-.472	-7.197	.000	-212.263	-120.945	.789	1.267
Пептички улкус	13.563	42.268	.036	.321	.749	-69.803	96.928	.277	3.604
ЦЦИ	-4.641	9.070	-.038	-.512	.609	-22.531	13.249	.614	1.628
ИПП	-36.511	36.962	-.105	-.988	.324	-109.412	36.389	.298	3.355
метформин	-33.833	27.014	-.090	-1.252	.212	-87.114	19.448	.655	1.527

На предвиђање нивоа В12, статистици значајан утицај има променљива:

-Благо когнитивно оштећење ($p=0,000$; $\beta=-0,472$)

Од ових променљивих тражимо ону са највећом вредношћу стандардизваног коефицијента бета, и то је Благо когнитивно оштећење. Ово је предикторска променљива која има највећи јединствени и статистички значајан утицај на предикцију вредности нивоа В12. (Табела 16).

Бинарна логистичка регресија за МЦИ

Критеријуми за одабир променљивих које улазе у модел је идентичан као у претходном случају. У модел улазе само оне променљиве које имају макар и слабу корелацију са зависном променљивом.

Модел предикторских променљивих су чиниле:

- Зависна променљива: МЦИ

- Независне променљиве: ниво витамина В12 у крви, пептички улкус, шећерна болест, ЦЦИ, ИПП и метформин.

Табела 17. Бинарна логистичка регресија за МЦИ

Omnibus Tests of Model Coefficients

		Chi-square	df	Sig.
Step 1	Step	149.915	5	.000
	Block	149.915	5	.000
	Model	149.915	5	.000

Табела 18. Бинарна логистичка регресија за МЦИ

Model Summary

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	75.019 ^a	.527	.781

Табела 19. Бинарна логистичка регресија за МЦИ

Hosmer and Lemeshow Test

Step	Chi-square	df	Sig.
1	12.352	8	.136

Овај модел објашњава између 52,7% и 78,1% варијансе зависне променљиве МЦИ, што је и више него задовољавајући резултат. Овај резултат достиже статистичку значајност. (Табела 17, 18 и 19)

Табела 20. Бинарна логистичка регресија за МЦИ

Classification Table^a

	Observed	Predicted		
		Благо когнитивно оштећење		Percentage Correct
		Нема	Има	
Step 1	Благо когнитивно оштећење	Нема	Има	95.3
		Има		84.0
Overall Percentage				92.5

Ако погледамо табелу 20 видимо да наш модел у великом проценту тачно класификује исходе.

Табела 21. Бинарна логистичка регресија за МЦИ

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a								
B12	-.048	.009	26.565	1	.000	.953	.936	.971
K27(1)	.950	1.096	.751	1	.386	2.585	.302	22.130
E10_E14(1)	1.899	.833	5.197	1	.023	6.681	1.305	34.198
ЦЦИ	-.147	.314	.218	1	.640	.863	.466	1.599
ИПП(1)	-.072	.987	.005	1	.942	.930	.134	6.438
Constant	12.592	2.684	22.003	1	.000	294278.263		

На предикцију исхода МЦИ, статистички значајан утицај имају променљиве:

- Ниво витамина B12 (p=0,000; Wald=26,565) i
- Шећерна болест (p=0,023; Wald=5,197)

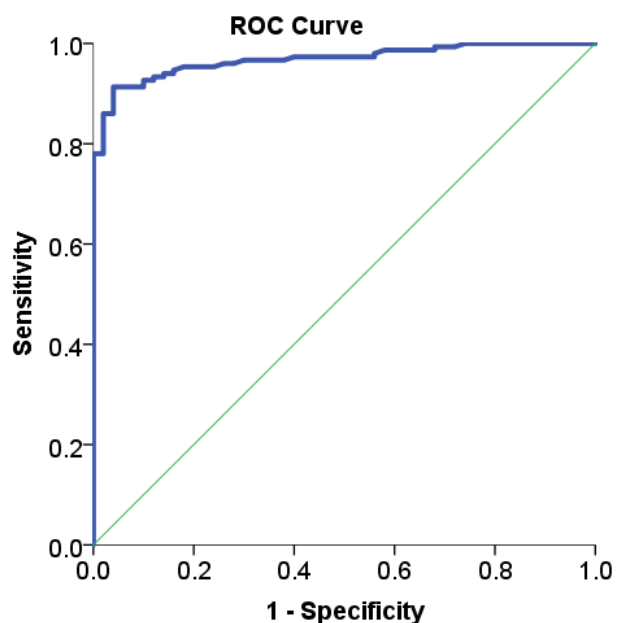
С обзиром на то да највећу вредност Wald коефицијента има Ниво витамина B12, закључили смо да је ова променљива која има највећи јединствени и статистички значајан утицај на предвиђање исхода МЦИ. (Табела 21).

Ово је био очекиван резултат и на основу досадашњег искуства, као и претходне анализе, тако да је овде иновативнији закључак да значајан утицај на предикцију исхода благог когнитивног оштећења има шећерна болест.

Одређивање преломне вредности витамина В12

Сада ћемо утврдити преломну вредност витамина В12 за одређивање МЦИ.

Приказ ROC криве



Графикон 30. Одређивање преломне вредности витамина В12

Табела 22. Одређивање преломне вредности витамина В12

Area Under the Curve

Test Result Variable(s): Ниво витамина В12 у крви

Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound
.968	.011	.000	.947	.989

Површина испод криве је знатно изнад 0,5 и износи 0,968 и овај резултат је статистички значајан ($p < 0,0005$) (Графикон 30).

Преломну вредност одређујемо као максимални производ између сензитивности и специфичности. (Табела 22)

Табела 23. Одређивање преломне вредности витамина В12

Positive if Greater Than or Equal To ^a	Sensitivity	1 - Specificity	Specificity	Sensitivity x Specificity
72.800	1.000	1.000	0.000	0
82.900	1.000	.980	0.020	0.02
110.000	1.000	.960	0.040	0.04
136.500	1.000	.940	0.060	0.06
147.000	1.000	.920	0.080	0.08
152.000	1.000	.900	0.100	0.1
157.000	1.000	.880	0.120	0.12
170.000	1.000	.860	0.140	0.14
182.000	1.000	.840	0.160	0.16
187.000	1.000	.820	0.180	0.18
192.500	1.000	.800	0.200	0.2
194.300	1.000	.780	0.220	0.22
195.800	1.000	.760	0.240	0.24
197.500	1.000	.740	0.260	0.26
200.000	.993	.720	0.280	0.278133
205.000	.993	.700	0.300	0.298
208.500	.993	.680	0.320	0.317867
210.000	.987	.680	0.320	0.315733
212.000	.987	.660	0.340	0.335467
215.000	.987	.640	0.360	0.3552
220.500	.987	.620	0.380	0.374933
225.500	.987	.580	0.420	0.4144
228.500	.980	.560	0.440	0.4312
231.000	.973	.560	0.440	0.428267
232.500	.973	.540	0.460	0.447733
235.000	.973	.520	0.480	0.4672
238.000	.973	.500	0.500	0.486667

240.000	.973	.480	0.520	0.506133
243.500	.973	.440	0.560	0.545067
247.000	.973	.420	0.580	0.564533
249.000	.973	.400	0.600	0.584
252.500	.967	.380	0.620	0.599333
257.500	.967	.360	0.640	0.618667
262.500	.967	.340	0.660	0.638
266.000	.967	.300	0.700	0.676667
267.500	.960	.280	0.720	0.6912
268.500	.960	.260	0.740	0.7104
269.500	.953	.240	0.760	0.724533
274.500	.953	.220	0.780	0.7436
280.500	.953	.200	0.800	0.762667
283.000	.953	.180	0.820	0.781733
284.500	.947	.160	0.840	0.7952
286.000	.940	.160	0.840	0.7896
287.500	.940	.140	0.860	0.8084
288.500	.933	.140	0.860	0.802667
289.200	.933	.120	0.880	0.821333
290.200	.927	.120	0.880	0.815467
291.500	.927	.100	0.900	0.834
292.150	.920	.100	0.900	0.828
294.150	.913	.100	0.900	0.822
297.000	.913	.080	0.920	0.840267
299.000	.913	.060	0.940	0.858533
300.500	.913	.040	0.960	0.8768
301.400	.900	.040	0.960	0.864
301.900	.893	.040	0.960	0.8576
302.500	.887	.040	0.960	0.8512
303.500	.880	.040	0.960	0.8448
305.500	.873	.040	0.960	0.8384
308.000	.867	.040	0.960	0.832
310.000	.860	.040	0.960	0.8256
311.500	.860	.020	0.980	0.8428
312.500	.853	.020	0.980	0.836267
313.500	.840	.020	0.980	0.8232
314.500	.827	.020	0.980	0.810133
317.000	.813	.020	0.980	0.797067
320.000	.800	.020	0.980	0.784

321.500	.793	.020	0.980	0.777467
324.000	.787	.020	0.980	0.770933
326.300	.780	.020	0.980	0.7644
328.250	.780	0.000	1.000	0.78
330.500	.773	0.000	1.000	0.773333
331.550	.767	0.000	1.000	0.766667
332.500	.740	0.000	1.000	0.74
334.000	.727	0.000	1.000	0.726667
338.000	.720	0.000	1.000	0.72
342.000	.713	0.000	1.000	0.713333
344.000	.707	0.000	1.000	0.706667
346.400	.687	0.000	1.000	0.686667
347.900	.680	0.000	1.000	0.68
348.500	.667	0.000	1.000	0.666667
352.000	.660	0.000	1.000	0.66
356.000	.647	0.000	1.000	0.646667
357.500	.640	0.000	1.000	0.64
358.500	.633	0.000	1.000	0.633333
360.000	.627	0.000	1.000	0.626667
363.000	.613	0.000	1.000	0.613333
365.500	.600	0.000	1.000	0.6
366.400	.593	0.000	1.000	0.593333
366.900	.587	0.000	1.000	0.586667
367.500	.580	0.000	1.000	0.58
369.000	.573	0.000	1.000	0.573333
372.000	.560	0.000	1.000	0.56
376.000	.553	0.000	1.000	0.553333
381.000	.547	0.000	1.000	0.546667
384.500	.540	0.000	1.000	0.54
386.500	.527	0.000	1.000	0.526667
388.950	.520	0.000	1.000	0.52
389.950	.513	0.000	1.000	0.513333
391.000	.507	0.000	1.000	0.506667
393.000	.500	0.000	1.000	0.5
396.000	.493	0.000	1.000	0.493333
400.000	.487	0.000	1.000	0.486667
402.300	.480	0.000	1.000	0.48
403.300	.473	0.000	1.000	0.473333
404.500	.467	0.000	1.000	0.466667

405.500	.460	0.000	1.000	0.46
406.500	.453	0.000	1.000	0.453333
407.500	.447	0.000	1.000	0.446667
408.500	.440	0.000	1.000	0.44
410.000	.433	0.000	1.000	0.433333
413.000	.427	0.000	1.000	0.426667
416.000	.420	0.000	1.000	0.42
417.500	.413	0.000	1.000	0.413333
418.500	.407	0.000	1.000	0.406667
419.500	.400	0.000	1.000	0.4
420.600	.393	0.000	1.000	0.393333
421.600	.387	0.000	1.000	0.386667
426.500	.380	0.000	1.000	0.38
431.500	.373	0.000	1.000	0.373333
433.000	.367	0.000	1.000	0.366667
435.000	.353	0.000	1.000	0.353333
437.000	.347	0.000	1.000	0.346667
441.500	.340	0.000	1.000	0.34
445.500	.327	0.000	1.000	0.326667
448.000	.320	0.000	1.000	0.32
451.500	.307	0.000	1.000	0.306667
453.500	.300	0.000	1.000	0.3
454.700	.287	0.000	1.000	0.286667
458.700	.280	0.000	1.000	0.28
462.500	.273	0.000	1.000	0.273333
463.500	.267	0.000	1.000	0.266667
464.500	.253	0.000	1.000	0.253333
468.000	.247	0.000	1.000	0.246667
471.500	.240	0.000	1.000	0.24
473.400	.233	0.000	1.000	0.233333
475.400	.227	0.000	1.000	0.226667
477.000	.220	0.000	1.000	0.22
480.500	.213	0.000	1.000	0.213333
484.500	.200	0.000	1.000	0.2
489.500	.187	0.000	1.000	0.186667
494.000	.180	0.000	1.000	0.18
497.000	.173	0.000	1.000	0.173333
502.500	.167	0.000	1.000	0.166667
509.000	.160	0.000	1.000	0.16

513.000	.153	0.000	1.000	0.153333
515.500	.147	0.000	1.000	0.146667
519.500	.140	0.000	1.000	0.14
522.500	.133	0.000	1.000	0.133333
523.500	.127	0.000	1.000	0.126667
530.000	.120	0.000	1.000	0.12
540.000	.113	0.000	1.000	0.113333
554.000	.107	0.000	1.000	0.106667
564.250	.100	0.000	1.000	0.1
568.250	.093	0.000	1.000	0.093333
574.000	.087	0.000	1.000	0.086667
580.000	.080	0.000	1.000	0.08
594.000	.073	0.000	1.000	0.073333
621.500	.067	0.000	1.000	0.066667
642.500	.060	0.000	1.000	0.06
654.500	.053	0.000	1.000	0.053333
664.000	.047	0.000	1.000	0.046667
684.000	.040	0.000	1.000	0.04
705.000	.033	0.000	1.000	0.033333
708.500	.027	0.000	1.000	0.026667
728.000	.020	0.000	1.000	0.02
900.000	.013	0.000	1.000	0.013333
1265.000	.007	0.000	1.000	0.006667
1477.000	0.000	0.000	1.000	0

Преломна вредност витамина В12 како би се одредило благо когнитивно оштећење испитаника је 300,5, или уколико би узели приближан цео број је 300. (табела 23).

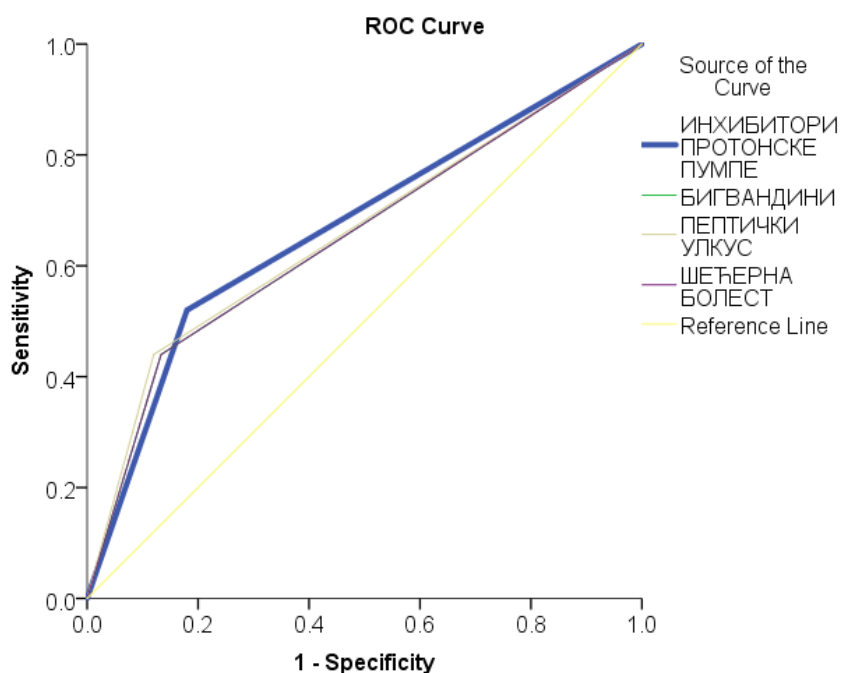
Утврђивање највећег утицаја лекова и болести на појаву Благог когнитивног оштећења

С обзиром на то да смо у претходној анализи видели да на МЦИ утицај имају две придружене болести и примена два лека, сада ћемо разматрати који од ова четири фактора има већи утицај на присуство МЦИ.

Табела 24. Утицаја лекова и болести на појаву Благог когнитивног оштећења

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ИПП	.670	.047	.000	.578	.762
Метформин	.653	.048	.001	.559	.748
Пептички улкус	.660	.048	.001	.566	.754
Шећерна болест	.653	.048	.001	.559	.748



Графикон 31. Утицаја лекова и болести на појаву Благог когнитивног оштећења

С обзиром на то да највећу површину испод криве заузима ИПП закључујемо да највећи утицај на присуство МЦИ има ИПП, али треба приметити да све површине имају приближно сличне вредности. (Графикон 31).

Одговори на хипотезе

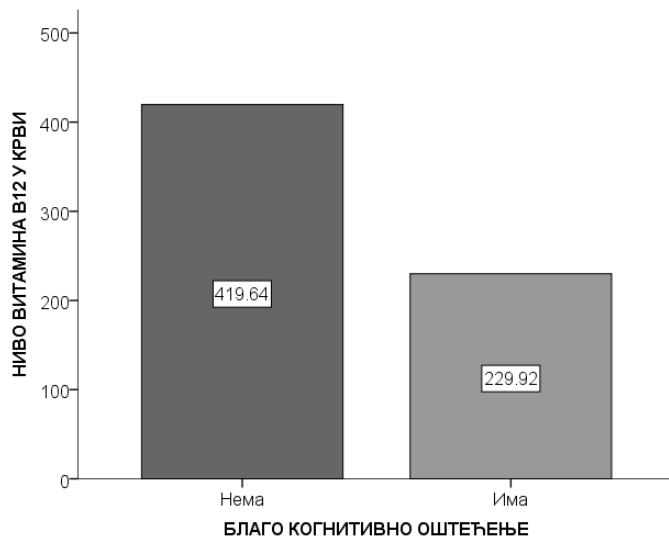
Примарна хипотеза студије

Примарна хипотеза студије је да постоји повезаност МЦИ, ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремеће метаболизам овог витамина код пацијената у примарној здравственој заштити.

Анализа вредности витамина В12 у односу на благо когнитивно оштећење

Анализом вредности витамина В12 у односу на МЦИ, дошли смо до следећег закључка:

Применом т теста за независне узорке утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у вредностима витамина В12 у односу на то да ли испитаници имају или не МЦИ ($t=13,311$, $df=198$; $p<0,0005$), односно да испитаници који имају МЦИ ($M=229,92$) имају значајно ниже вредности витамина В12 од оних који немају ($M=419,64$). (графикон 32.)



Графикон 32. Ниво витамина В12 у групама са и без Благог когнитивног оштећења

Предвиђањем вредности витамина В12

Предвиђањем вредности витамина В12, дошли смо до следећег закључка:

За оцену могућности да изабраних четири променљиве (МЦИ, Пептички улкус, Шећерна болест, ЦЦИ, ИПП и метформин) предвиде вредност витамина В12 код пацијанта примењена је стандардна вишеструка регресија.

Прелиминарним анализама је доказано да претпоставке нормалности, линеарности, мултиколинеарности и хомогености варијанси нису биле нарушене.

Овај модел објашњава 34,4% варијансе вредности витамина В12 и овај показатељ је статистички значајан ($p < 0,0005$).

Статистички значајан утицај на предвиђање вредности витамина В12 имала је само једна променљива (МЦИ), за коју се показало да има **највећи јединствен утицај на предвиђање вредности витамина В12** ($\beta = 0,472$).

Предвиђање благог когнитивног оштећења

Предвиђањем МЦИ, дошли смо до следећег закључка:

Директна логистичка регресија била је спроведена како би се оценио утицај више фактора на вероватноћу да ће испитаници имати МЦИ. Модел садржи шест независних променљивих (Вредност витамина В12, Пептички улкус, Шећерна болест, ЦЦИ, ИПП и метформин). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, $c^2(8, N=200) = 12,352$, $p < 0,0005$, што показује да модел разликује испитанике који имају и немају МЦИ. Модел у целини објашњава између 52,7% (p на квадрат Кокса и Снела) и 78,1% (p на квадрат Нагелкеркеа) варијансе МЦИ. Како је приказано у Табели, две променљиве су дале статистички значајан допринос моделу, и то Вредност витамина В12 и Шећерна болест.

Вредност витамина В12 је најјачи предиктор у предвиђању МЦИ чији је количник вероватноће 0,953. То показује да испитаници који имају за једну јединицу већу вредност витамина В12 0,953 пута чешће имају МЦИ у односу на оне за јединицу мањом вредношћу витамина В12, уз све остале непромењене факторе у моделу.

Табела 25. Предвиђање благог когнитивног оштећења

	В	Станд. грешка	Wald	Степени слободe	р	Количник вероватноће	Интервал 95% поверења за количник вероватноће	
							Доња граница	Горња граница
Витамин В12	-0,048	0,009	26,565	1	0,000	0,953	0,936	0,971
Пептички улкус	0,950	1,096	0,751	1	0,386	2,585	0,302	22,130
Шећерна болест	1,899	0,833	5,197	1	0,023	6,681	1,305	34,198
МЦИ	-0,147	0,314	0,218	1	0,640	0,863	0,466	1,599
ИПП	-0,072	0,987	0,005	1	0,942	0,930	0,134	6,438
Константа	12,592	2,684	22,003	1	0,000	294278,263		

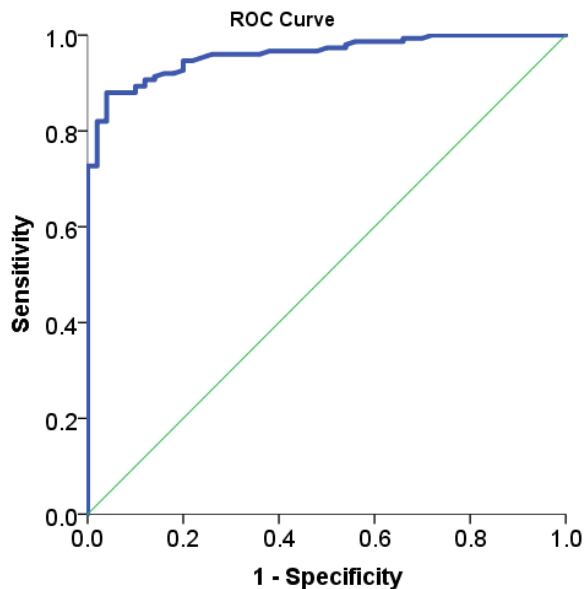
Одређивањем преломне вредности витамина В12 за откривање благог когнитивног оштећења

Одређивање преломне вредности витамина В12 за откривање МЦИ, дошли смо до следећег закључка:

Површина испод криве је знатно изнад 0,5 и износи 0,96 и овај резултат је статистички значајан ($p < 0,0005$). (Графикон 33.)

Преломна вредност витамина В12 како би се одредило благо когнитивно оштећење испитаника је 300,5. (или уколико би узели приближан цео број, први мањи цео број, то је 300).

Приказ ROC криве



Графикон 33. Одређивање преломне вредности витамина В12 за откривање благог когнитивног оштећења

Примарна хипотеза је потврђена.

Секундарна хипотеза 1

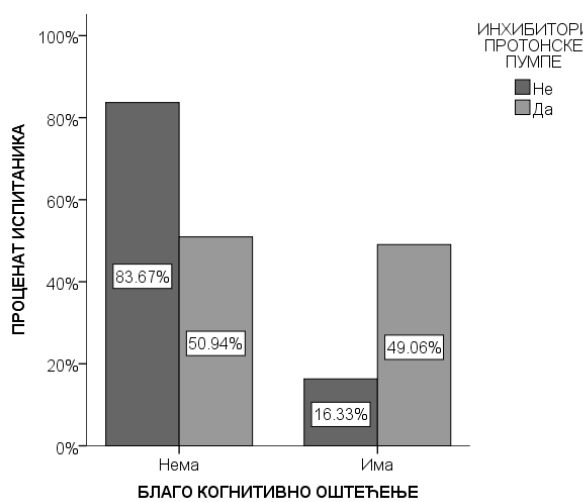
Постоји позитиван секуларни тренд употребе лекова који ремете метаболизам витамина В12 као и витамина В1 и фолне киселине и учесталости појаве МЦИ у Србији.

За анализу утицаја лекова који ремете метаболизам витамина В12 као и витамина В1 и фолне киселине на учесталост појаве МЦИ коришћен је хи-квадрат тест за независност. Резултати анализе су приказани у Табели 26.

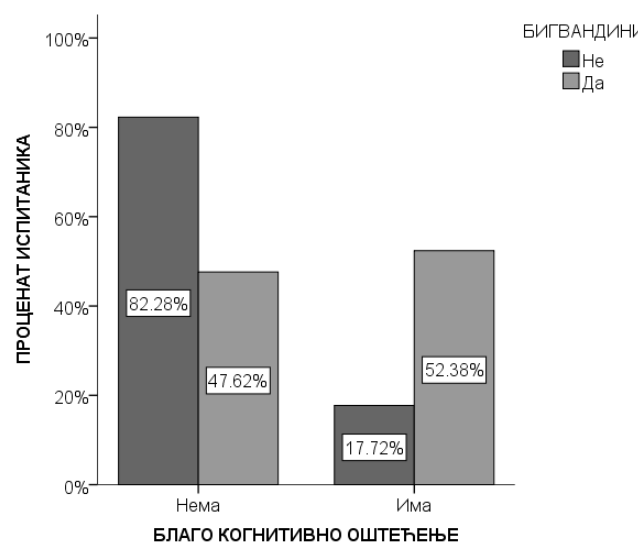
Табела 26. Утицај лекова који ремете метаболизам витамина В12 као и витамина В1 и фолне киселине на учесталост појаве благог когнитивног поремећаја.

Медикаменти	Хи-квадрат статистика	Број степени слободe	Значајност
ИПП	22.256	1	0.000
Метформин	21.258	1	0.000

Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да променљиве МЦИ и примена ИПП ($p < 0,0005$) као и примена бигванидина (метформина) ($p < 0,0005$) јесу зависна обележја. Проценти испитаника приказани су на Графиконима 34. и 35.



Графикон 34. Утицај ИПП на појаву благог когнитивног оштећења



Графикон 35. Утицај бигванидина на појаву благог когнитивног оштећења

Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да значајно већи проценат испитаника који има МЦИ користи ИПП и метформин.

Секундарна хипотеза 1 је потврђена.

Секундарна хипотеза 2

Постоји позитиван секуларни тренд учесталости појаве МЦИ и мегалобластних, али не и сидеропенијских анемија у Србији.

За анализу утицаја мегалобластних и сидеропенијских анемија на учесталост појаве МЦИ коришћен је хи-квадрат тест за независност. Резултати анализе су приказани у Табели 27.

Табела 27. Утицај мегалобластних и сидеропенијских анемија на учесталост појаве благог когнитивног поремећаја

Болест	Хи-квадрат	Број степени слободе	Значајност
Д50	0,000	1	1.000
Д51-64	2,820	1	0.093

Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да променљиве МЦИ и анемија Д50 као и Д51-64 нису зависна обележја.

Секундарна хипотеза 3

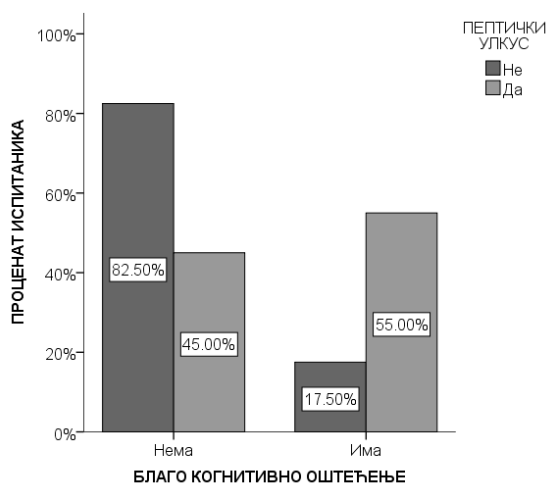
Најчешћи лекови су удружени са појавом МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити су они за које се зна да могу да ремете метаболизам витамина В12; У односу на податке које имамо, ово је веома слично хипотези 1.

Секундарна хипотеза 4

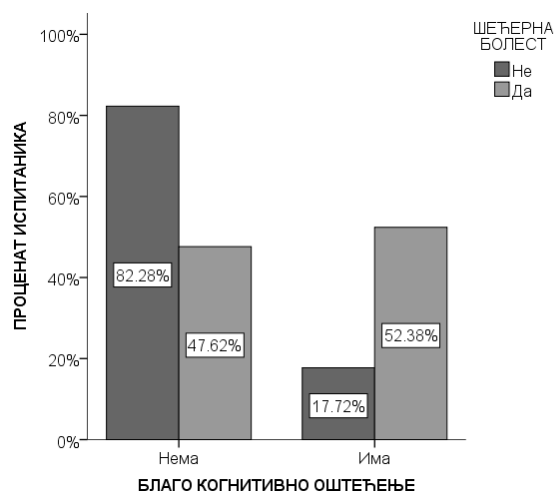
Обољења и стања која значајно ремете метаболизам нутритива потребних за одржавање нормалне хомеостазе нервног ткива значајно су удружена са МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити.

Табела 28. Утицај придружених болести на појаву благог когнитивног оштећења

Болест	Хи-квадрат	Број степени слободе	Значајност
К27	24,000	1	0.000
Е10-14	21,258	1	0.000



Графикон 36. Утицај пептичког улкуса на појаву благог когнитивног оштећења



Графикон 37. Утицај Шећерне болести на појаву благог когнитивног оштећења

Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да значајно већи проценат испитаника који има МЦИ имају пептички улкус и шећерну болест. (графикон 36. и 37.)

Секундарна хипотеза 5

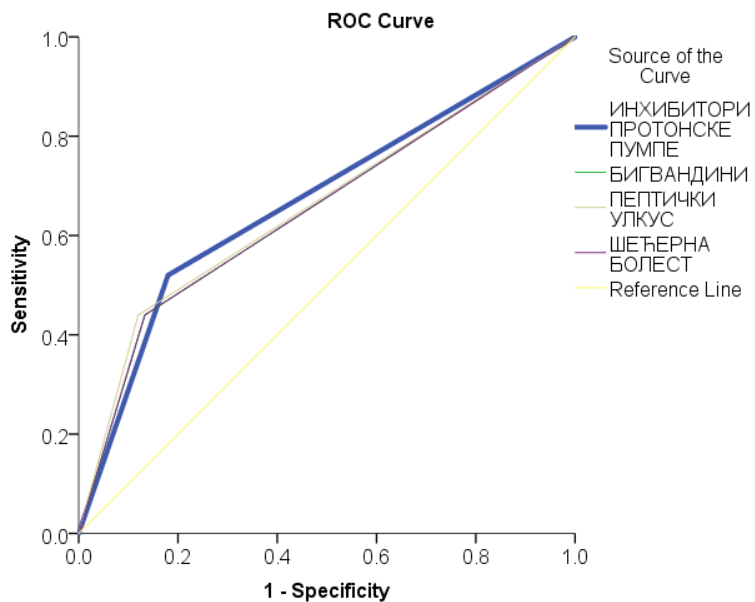
Апсолутни и релативни ризик изложености лековима је мањи од ризика придружених болести и стања за истовремено присуство МЦИ код пацијената у примарној здравственој заштити.

Представићемо утицаје свих ових фактора коришћењем ROC криве и тако утврдити који од фактора имају већи утицај на МЦИ. (Графикон 38)

Табела 29. Утицај употребе лекова и придружених болести на појаву благог когнитивног поремећаја

Area Under the Curve

Test Result Variable(s)	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
ИПП	.670	.047	.000	.578	.762
Бигванидин	.653	.048	.001	.559	.748
Пептички улкус	.660	.048	.001	.566	.754
Шећерна болест	.653	.048	.001	.559	.748



Графикон 38. Утицај употребе лекова и придружених болести на појаву благог когнитивног поремећаја

С обзиром на то да највећу површину испод криве заузима ИПП закључујемо да највећи утицај на присуство благог когнитивног оштећења има ИПП али треба приметити да све површине имају приближно сличне вредности.

Закључујемо да лекови имају већи утицај на благо когнитивно оштећење од придружених болести.

Хипотеза 5 је потврђена.

5. Дискусија

МЦИ је веома распрострањен и значајан проблем код пацијената у савременом друштву. Удружен је са недостатком витамина В12 у организму и повећаним морбидитетом од пептичког улкуса и шећерне болести. Такође, повезан је са употребом лекова који ремете метаболизам витамина В12 односно метформином и ИПП. МЦИ може да прогредира у тежа интелектуална и когнитивна оштећења. Тако настаје већа дисфункционалност пацијента у свакодневним активностима и социјалној интеракцији, али и већа одговорност породице, као и финансијско оптерећења за оболеле и заједницу.

Когниција је ментални процес који означава сазнање, препознавање, просуђивање и закључивање. Когнитивне способности зависе од општег стања организма, а старењем мозак губи на виталности због чега се многе његове функције успоравају и ремете. Поред старења, начин живота, исхрана, употреба лекова и суплемената, као и присуство придружених болести у многоне могу утицати на когнитивне и интелектуалне потенцијале сваке особе. Когнитивни дефицит може бити урођен и стечен током живота, када је узрокован физичким траумама, неуролошким поремећајима, душевним болестима, али и неадекватном исхраном и већим дејством штетних фактора ризика. Један од могућих узрока појаве МЦИ представља и недостатак витамина В12 који је веома значајан за побољшање функције мозга и нервног система. Уколико постоји дефицит овог витамина у организму који може настати услед недовољног уноса, апсорпције, или поремећаја искористљивости, потребно га је надокнадити суплементима. Употреба неких медикамената, као и присуство појединих болести може утицати на метаболизам витамина В12, па је потребно обратити пажњу на све наведене факторе ризика. Синергистички утицај ових штетних чинилаца делује на когнитивне способности пацијената и његову функционалност. Значајан коморбидитет са болестима желуца и Т2ДМ показан је у многобројним истраживањима. Лоше контролисан Т2ДМ носи последице како на крвне судове, тако и на периферни и ЦНС и когницију. Присуство ХБП као и болести гастроинтесталног тракта могу значајно спречити апсорпцију витамина В12 што оставља последице на многе функције организма.(138)

Цијанкобаламин учествује у метаболизму аминокиселина, обнови мијелина и стварању хелија коштане сржи. Услед његовог недостатка настаје дегенерација латералних и дорзалних колумни кичмене мождине са последичном неуропатијом. Когнитивну дисфункцију ових пацијената често прати и раздражљивост, депресивност, а у неким случајевима и њихова психотичност. (139)

Ово истраживање повезаности когнитивног оштећења и дефицита витамина В12 у организму спроведено је у два дела где је први део дизајниран као студија секуларног тренда прописивања лекова и оболевања на националном нивоу, а други део као студија случај-контрола.

5.1. Повезаност прописивања лекова који ремете метаболизам витамина В12 и појаве благог когнитивног поремећаја

У првом делу истраживања тестирана је хипотеза о повезаности прописивања лекова који ремете метаболизам витамина и других нутрицијенаса који утичу на интегритет нервног ткива и последично појаву МЦИ, примарно витамина В12, а додатно витамина В1, В6, фолне киселине као и лекова за лечење сидеропенијске анемије. Подаци су прикупљени ретроспективно из доступних публикованих извора на националном нивоу Здравствено статистичког годишњака Републике Србије Института за јавно здравље Србије “Др Милан Јовановић Батут” (пацијенти са дијагнозама F00-03, D50, D51-64 према МКБД-10 Светске здравствене организације, изражено као број оболелих на 10,000 особа опште популације), као и података АЛИМС-а за територију Републике Србије, а за период од 2006. године до 2018. године. Посматрана је стопа оболевања од деменције код пацијената у служби опште медицине као и стопа употребе лекова који утичу на метаболизам витамина В12 на основу Дефинисане Дневне Дозе за 1000 становника на дан са територије Републике Србије у периоду од 2006. године до 2018. године (обим прописивања, у ДДД на 1000 становника на дан, следећих лекова: блокатори Х2 рецептора, ИПП, месалазин (5-АСА), метформин, орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, ертиромицин, фенотропидон, метотрексат, диуретици хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витамин В12, фолна киселина и лекови за лечење деменције). Одабир поменутих лекова је заснован на подацима литературе о повезаности употребе медикамената и поремећаја поменутих нутритива. (125, 126, 127, 128)

Збуњујуће варијабле представљале су: пол, животна доб, социодемографске карактеристике, породична анамнеза, коморбидитети од значаја (ЦЦИ), орални контрацептиви, естрогени, тетрациклини, пеницилини, ертиромицин, фенотропидон, метотрексат, диуретици хенлеове петље, препарати гвожђа, витамин В1, витамин В12, фолна киселина и лекови за лечење когнитивних оштећења, други лекови, анемије уз дијагнозе D50 и D51-64 према МКБД10 СЗО и друга обољења и стања која су удружена са праћеним исходима. (129, 130, 131). Из анализе података методом корелације установљена је значајност повезаности оболевања и обима прописивања лекова на нивоу граничне вероватноће 5% или мање.

Анализом секуларних трендова утврђено је да укупна средња вредност стопе оболевања на 1000 становника на територији Републике Србије од деменције континуирано расте од 0,95 у 2006. години до 3,21 у 2018. години. (графикон 1)

Анализом података стопе оболевања од сидеропенијске анемије (D50) и осталих врста које укључују анемије услед недостатка витамина В12 (D51-D64), утврђена је значајна корелација између стопе оболевања од несидеропенијских анемија (D51-D64) и стопе оболевања од деменције, што је приказано на Табели 1. Корелација између сидеропенијске анемије и деменције указује на ниво средње значајности и износи 0,425, док за несидеропенијске анемије укључујући и оне узроковане недостатком витамина В12 Пирсонов коефицијент корелације износи 0,886 што указује на велику значајност ове повезаности.

На дијаграму расејања приказана је повезаност употребе лекова који утичу на поремећај метаболизма витамина В12 и учесталости деменције за територију Републике Србије за појединачне лекове где је на х оси приказана вредност ДДД/1000 становника/дан за лекове на основу добијених података из АЛИМС-а, а на у оси стопа оболевања од деменције у периоду од 2006. до 2018. године. (Графикон 3-8), а на Графикону 9 приказане

су средње вредности стопе употребе лекова за које у доступној литератури постоје подаци о њиховом утицају на метаболизам витамина В12.

Добијени резултати корелационе статистичке анализе указали су на високу позитивну повезаност оболевања од деменције и употребе метформина, ИПП и 5АСА (месалазин). У случају деменције и коришћења Х2 антагониста где вредност Пирсоновог коефицијента износи -0,883, показала се јака негативна корелација. Најјача корелација добијена је за ИПП где је пирсонов коефицијент корелације 0,971, затим за 5 АСА (месалазин) 0,953 и метформин 0,942 што указује на значајну повезаност ова два фактора. Нешто нижи Пирсонов коефицијент корелације који ипак указује на јаку повезаност са антиконвулзивима износи 0,842. Док је њена вредност негативна за фенобарбитон и износи -0,753, за остале антиконвулзиве је Пирсонов коефицијент корелације позитиван и износи 0,981, а за клоназепам 0,922. За валпроате и деривате карбоксамина не постоји статистички значајан утицај. (Графикон 10-14)

На графикону 15 су приказане средња вредност за метформин 2006. године када је она износила 10,71, а 2018. године 39,35 ДДД /1000пацијената/дан. За антиконвулзиве средња вредност расте од 7,45 до 13,25 ДДД /1000пацијената/дан. Коришћење Х2 антагониста се значајно смањује са 18,34 на 9,49, за разлику од ИПП где се јавља пораст употребе од 3,74 до 29,94 у наведеном периоду. Употреба месалазина односно 5-АСА од 2006. године са 0,19 достиже вредност од 1,79 ДДД/1000 пацијената/дан.

Резултати првог дела рада добијени анализом секуларног тренда указују да постоји значајна корелација оболевања од когнитивних поремећаја на територији Републике Србије и употребе медикамената који ремете метаболизам витамина В12. Тиме је потврђена почетна хипотеза и дат додатни доказ сагледавању патофизиолошких механизма ових поремећаја.

Епидемиолошке студије преваленције деменције код особа старијих од 65 година крећу се од 2,2% у Африци, 4% у Европи, 5,5% у Азији, 6,4% у Северној Америци до 7,1% у Јужној Америци. Преваленција забележена у Холандији износи 6,5%, Данској 7,1%, Белгији 9%, Шпанији 5,5%. Варирање у стопи преваленције настаје услед различитих културних и етничких карактеристика народа као и услед различитих дијагностичких критеријума при прикупљању података. Преваленција деменције расте са старошћу од 1,1% у старосној групи од 65 до 69 година до 45,1% код особа старијих од 85 година. (140,141, 142)

Три главна резултата ове студије су да у периоду од 2006. до 2018.године тренд оболевања од когнитивне дефицијенције на територији Републике Србије расте; да је употреба медикамената који ремете метаболизам витамина В12 такође у порасту; да постоји јака позитивна корелација између пораста оболевања од деменције и употребе ових лекова.

Најзначајнији пораст употребе медикамената забележен је у случају ИПП, 5-АСА и метформина. Повезаност пораста оболевања са употребом метформина може се објаснити порастом оболевања од дијабетеса услед повећаних фактора ризика за његову појаву као што су стес који је све већи део свакодневице савременог живота, неправилне исхране са значајном количином угљених хидрата што прати ажурност лекара у примарној здравственој заштити који раније препознају и адекватно уводе терапију и медицински третирају пацијенте при појави првих симптома болести.(143, 144)

Већа доступност лекарима микробиолошког дијагностиковања ХБП отвара могућност ка њеном правовременом лечењу и чешћем увођењу лекова за ерадикацију ове бактерије, те је забележен значајан пораст употребе ових лекова у периоду од 2006. до 2018. године, што се нарочито односи на терапију ИПП који се користе и као продужетак лечења код регистровања ове бактерије. Слобода одлуке пацијената који приликом јављања различитих симптома од стране гастроинтестиналног тракта самовољно употребљавају лекове довела је до значајнијег додатног пораста у њиховом коришћењу.

Свест пацијената и увид у своје здравствено стање доводи до чешћих посета лекарима и значајније употребе лекова који им помажу да се опораве и излече своје нарушено здравље.

Дефицит витамина В12 може претходити хематозским манифестацијама више месеци па и година. Група симптома и знакова хематолошких и неуропсихијатријских промена са лабораторијским индикаторима може утврдити присуство мегалобластичне, пернициозне анемије поред симптома реверзибилне деменције и неуролошких манифестација као што су потешкоће у ходању, смањен површински и дубоки сензибилитет у првом реду. Синдром деменције може бити једна од првих манифестација недостатка витамина В12. Главне манифестације повезане са недостатком витамина В12 су хематолошке, гастроинтестиналне и неуролошке промене, док се психијатријске манифестације јављају углавном последично. (145)

Тиамин (витамин В1) функционише као катализатор у стварању енергије декарбоксилацијом аминокиселина и алфа-кетокиселина и делује као коензим за реакције транскетолазе у облику тиамин пирофосфата. Тиамин такође игра неидентификовану улогу у ширењу нервних импулса и учествује у одржавању мијелинског омотача. Недостатак тиамин може утицати на кардиоваскуларни, нервни и имунолошки систем. Вернице-Корсакоф синдром (енгл. Wernicke-Korsakoff syndrome) узрокован недостатком тиамин може се манифестовати симптомима ЦНС-а као што су поремећаји хода, промењен ментални статус и очне абнормалности. Диференцијална дијагноза недостатка тиамин је широка с обзиром на број неспецифичних симптома који се могу јавити током почетних фаза овог стања и широк спектар срчаних и нервних дисфункција повезаних са недостатком тиамин. (146)

У ранијим истраживањима утврђено је да су пацијенти са Паркинсоном болешћу који нису развили деменцију имали више нивое витамина В12 на почетку дијагнозе од оних који су развили деменцију. Ризик од деменције био је значајно нижи. Пацијенти са Паркинсоном болешћу са нивоом витамина В12 <587 нг / л имали су 5,4 пута већу вероватноћу да развију деменцију, при чему је 50% имало деменцију у року од 5 година од постављене дијагнозе, у поређењу са 11% код оних са нивоом витамина В12 ≥ 587 нг / л (п <0,05). Утврђено је да виши нивои серумског витамина В12 код дијагнозе Паркинсонове болести корелирају са мањим ризиком од будуће деменције. (147)

Когнитивни поремећаји су међу главним узроцима инвалидности и нефункционалности старијих одраслих особа широм света. Висок ниво хомоцистеина у крви (хиперхомоцистеинемија) фактор је ризика за болести чији метаболизам укључује различите витамине В групе. Витамини као антиоксиданти пружају заштитни ефекат ублажавањем оксидативног стреса генерисаног овим болестима. Употреба витамина В12 може да смањи

ризик од деменције. Недостатак витамина В12 постаје релевантан када кобаламин учествује у фомирању пурина и пиримидина, утичући на дупликацију ћелија, тако да ови процеси могу да изазову неуролошке и психијатријске болести укључујући когнитивна оштећења и деменцију. Ово може да доведе до погоршања субкортикалних оштећења која су некада реверзибилна и уколико се препознају у раним фазама може да се реституише његов недостатак. Повољна евалуација након примене цијанкобаламина показала се као могућ исход у различитим клиничким и епидемиолошким студијама. (148, 149, 150)

5.2. Клиничке и демографске карактеристике испитиваних пацијената

У другом делу рада рађена је студија случај-контрола где су испитивану популацију чиниле пунолетне одрасле особе (N=200) који се лече у Дому здравља „Др Миленко Марин у Лозници“, а чије су главне карактеристике приказане у табели 2.

Од 200 пацијената код 50 пацијената утврђено је присуство благог когнитивних поремећаја (МЦИ +), а код 150 није утврђено присуство овог поремећаја (МЦИ-). Старост пацијената је била од 35 до 65 година са средњом вредности $54,18 \pm 5,90$ и то у МЦИ + 45 до 60 година $55,34 \pm 3,85$, а у МЦИ- 35 до 60 година $53,79 \pm 6,41$.

Вредност нивоа витамина В12 се кретала од 73,8-1476,0 пмол/л код укупног броја испитаника, $173,8-326,6$ у циљаној, а $198,0-1476,0$ у контролној групи пацијената. Средња вредност и стандардно одступање износили су $372,2 \pm 153,1$ код свих испитаника, $229,9 \pm 55,5$ код пацијената са дијагностикованим МЦИ, а $419,6 \pm 145,8$ код испитаника са очуваном когницијом. Средња вредност и стандардно одступање за ЦЦИ била је $2,03 \pm 1,26$ у обе групе, за испитанике код којих је дијагностикован МЦИ $2,66 \pm 1,27$, а за контролну групу $1,82 \pm 1,18$, док је за проценат 10-годишњег преживљавања за све испитанике била $83,95 \pm 17,19$, у групи са МЦИ $75,24 \pm 23,65$, а без МЦИ $86,85 \pm 13,30$.

У табели 3 дати су подаци за дескриптивне карактеристике популације пол, витамин В12, брачни статус, степен образовања, месечни приходи, насеље, занимање, конзумирање дувана и алкохола као и имунизацију и евиденцију о прележаном вирусу COVID 19, док су у табели 4 приказани подаци о употреби лекова, а у табели 5 о присуству придружених болести код обе групе испитаника.

Применом т теста за независност утврдили смо да МЦИ имају старији испитаници (МНЕМА=53,79; МИМА=55,34), са већом вредношћу ЦЦИ (МНЕМА=1,82; МИМА=2,66), са мање витамина В12 у крви (МНЕМА=419,64; МИМА=229,92) и са мањим процентом 10-годишњег преживљавања (МНЕМА=86,85; МИМА=75,24). (Табела 6)

Повезаност МЦИ и ЦЦИ и процентом 10-годишњег преживљавања приказана је на графиконима 13 и 14.

У табели 7 дати су подаци Хи-квадрат статистике за дескриптивне карактеристике популације где је вредност $p > 0.005$ за све категоријске променљиве, па се ове варијабле нису показале значајним за ово истраживање. Применом хи-квадрат теста за независност утврђено је да значајно већи проценат испитаника који има МЦИ користи ИПП и метформин

(табела 8, графикони 20 и 21), а такође да значајно већи проценат испитаника који има МЦИ имају пептички улкус и шећерну болест. (табела 9, графикони 22 и 23).

Применом т теста за независне узорке показано је да постоји статистички значајна разлика, односно значајно ниже вредности витамина В12 код испитаника који користе диуретике (МНЕ=245,69; МДА=206,27), односно значајно више вредности код испитаника који користе метформин (МНЕ=214,67; МДА=249,33), В1 (МНЕ=223,53; МДА=303,40) и В12 (МНЕ=223,53; МДА=303,40). (табеле 10, 11 и 12; графикони 24, 25, 26,27), а такође да постоји статистички значајна разлика, односно значајно ниже вредности витамина В12 код испитаника који имају болест периферних крвних судова (МНЕ=252,90; МДА=206,94), односно немају шећерну болест (МНЕ=214,67; МДА=249,33). (табела 13, графикони 28 и 29.)

За предвиђање МЦИ, у раду је спроведена директна логистичка регресија како би се оценио утицај више фактора на вероватноћу да ће испитаници имати МЦИ. Модел је садржао шест независних променљивих (Вредност витамина В12, Пептички улкус, Шећерна болест, ЦЦИ, ИПП и метформин). Цео модел (са свим предикторима) био је статистички значајан, $\chi^2(8, N=200) = 12,352, p < 0,0005$, што показује да модел разликује испитанике који имају и немају МЦИ. Модел у целини објашњава између 52,7% (р на квадрат Кокса и Снела) и 78,1% (р на квадрат Нагелкеркеа) варијансе МЦИ. Две променљиве су дале статистички значајан допринос моделу, и то Вредност витамина В12 и Шећерна болест. Вредност витамина В12 се показала као најјачи предиктор у предвиђању МЦИ чији је количник вероватноће 0,953. То показује да испитаници који имају за једну јединицу већу вредност витамина В12 0,953 пута чешће имају МЦИ у односу на оне за јединицу мањом вредношћу витамина В12, уз све остале непромењене факторе у моделу.

За креирање модела предикторских променљивих применили смо метод линеарне корелације. Услов да би нека променљива ушла у модел за предвиђање вредности нивоа В12 је био да има бар слабу корелацију са зависном променљивом. С обзиром на то да смо већ дошли до закључка да због 200 испитаника модел може имати највише 18 предикторских променљивих поред означених променљивих са статистички значајном корелацијом, додате су и остале променљиве чији је коефицијент корелације изнад 0,1.

На предвиђање нивоа В12, статистици значајан утицај има променљива благо когнитивно оштећење ($p=0,000; \beta=-0,472$)

Од ових променљивих тражимо ону са највећом вредношћу стандардизованог коефицијента бета, и то је МЦИ. Ово је предикторска променљива која има највећи јединствени и статистички значајан утицај на предикцију вредности нивоа В12. (Табела 16). Критеријуми за одабир променљивих које улазе у модел је идентичан као у претходном случају. У модел су ушле само оне променљиве које имају макар и слабу корелацију са зависном променљивом.

Модел Бинарна логистичка регресија за МЦИ објашњава између 52,7% и 78,1% варијансе зависне променљиве МЦИ, што је и више него задовољавајући резултат. Овај резултат достиже статистичку значајност. (табела 17, 18 и 19). Ако погледамо табелу 20 видимо да наш модел у великом проценту тачно класификује исходе. На предикцију исхода

МЦИ, статистички значајан утицај имају променљиве: Ниво витамина В12 ($p=0,000$; Wald=26,565) и Шећерна болест ($p=0,023$; Wald=5,197).

С обзиром на то да највећу вредност коефицијента има Ниво витамина В12, закључујемо да је ова променљива која има највећи јединствени и статистички значајан утицај на предвиђање исхода МЦИ. (табела 21) Ово је био очекиван резултат и на основу досадашњег искуства, као и претходне анализе, тако да је иновативнији закључак да значајан утицај на предикцију исхода МЦИ има Шећерна болест.

Преломна вредност витамина В12 за одређивање МЦИ одређена је као максимални производ између сензитивности и специфичности. (Табела 22). На Графикону 25 површина испод РОС криве је знатно изнад 0,5 и износи 0,968 и овај резултат је статистички значајан ($p<0,0005$).

Преломна вредност витамина В12 која одрђује појаву МЦИ испитаника је 300,5, а уколико би узели приближан цео број је 300). (табела 23).

У претходној анализи утврдили смо да на МЦИ највећи утицај имају две придружене болести и примена два лека, а на графикону 26 највећу површину испод криве заузима ИПП, па закључујемо да највећи утицај на присуство благог когнитивног оштећења има ИПП, иако све површине имају приближно сличне вредности.

Једно од истраживања које се бави повезаношћу ових варијабли спровели су Фери Ф. и сар. Они су утврдили да постоји повезаност између симптома депресије и метаболичког синдрома (МетС) са когнитивном функцијом у популацији средњих година. Процењивали су три когнитивна домена: брзину обраде, краткотрајну меморију и извршне функције. Израчунали су укупни резултат когнитивне функције, стандардизоване за узраст и образовање. Лоша когнитивна функција је дефинисана као доњи квартал укупне дистрибуције когнитивних функција. Спроведене су линеарне и логистичке регресионе анализе. Најслабији когнитивни учинак је примећен у групи са симптомима депресије и метаболичког синдрома, затим у групама са само депресивним симптомима, потом групама са само метаболичким синдромом и референтној групи. Просечни (СД) укупни резултати спознаје за четири групе били су -0,25 (1,13), -0,13 (1,05), 0,11 (0,90) и 0,15 (0,93). Анализе линеарне регресије сугерисале су линеарно повећање когнитивних функција у групама. У анализама логистичке регресије, највећи ризик од слабе когнитивне функције примећен је у коморбидној (депресивни симптоми и МетС) групи. (151)

Истраживањем повезаности метаболичког синдрома, дијабетеса и МЦИ бавили су се и Пал К. И сар. у мета-анализи коју су спровели где су квантификовали релативни ризик прогресије и идентификовали потенцијалне модификаторе ризика од прогресије деменције код људи са и без дијабетеса, преддијабетеса и метаболичког синдрома (МетС). Коморбидитет дијабетеса и преддијабетеса са МЦИ био је повезан са повећаном инциденцом деменције. Дијабетес је идентификован као кључни фактор ризика за деменцију и МЦИ, тако да растућа преваленција гликемијских поремећаја има потенцијал да додатно повећа когнитивно оштећење. (152)

Метаболички поремећаји посредовани измењеном инсулинском сигнализацијом и функцијом митохондрија настају мултифакторским дејством између гојазности, дијабетес мелитуса и неурокогнитивних дефицита. Цардосо С. и сар. су у свом раду приказали на који

начин дијабетес утиче неповољно на функцију мозга. Они су ставили нагласак на поремећаје сигналног пута инсулина и митохондријалне аномалије. Такође су у свом раду разматрали интервенције и стратегије за смањење метаболичких аномалија и последично промена у мозгу које су повезане са дијабетесом. (153)

Макино К. и сар. су спровели истраживање којем је циљ био утврђивање повезаности дијабетеса и предијабетеса са когнитивним оштећењем код 787 пацијената старијих од 65 година. Спроведен је скрининг на почетку на основу неуроконитивних тестова. Мултиваријантном логистичком регресијом је показано да дијабетес смањује вероватноћу реверзије МЦИ. (154)

Апсорпцију витамина В12, који је важан за оптимално когнитивно функционисање, ремети инфекција ХБП. Ово је показано у истраживању (Гокисик МТ, Уиар С. 2020.) код пацијената који користе метформин у дескриптивној студији пресека где је посматран њихов социоекономски статус, употреба лекова и параметри хемограма као што су витамин В12 у серуму, калцијум и хемоглобин. Студија је обухватила 421 пацијента који су користили метформин: 213 (50,6%) мушкараца и 208 (49,4%) жена. Просечно трајање дијабетеса било је $9,88 \pm 7,32$ године, а укупна доза метформина $1925,5 \pm 236,7$ мг/д. Скоро половина учесника ($n = 199$, 47,3%) имала је инфекцију ХБП, а више од половине ($n = 222$, 52,7%) имало је недостатак витамина В12. Стопа недостатка витамина В12 била је значајно виша међу онима са инфекцијом ХБП. У овом истраживању није пронађена значајна веза између дневне дозе метформина и недостатка витамина В12. (155)

Серин Е. и сар. су такође испитивали повезаност нивоа витамина В12 у серуму и присуство ХБП у желуцу, као и хематолошке налазе код пацијената са минималном атрофијом желуца. Они су утврдили да терапија ерадикације ХБП повећава серумски В12. Биопсије слузокоже желуца из популације диспептичних пацијената су оцењиване на основу нивоа хроничне инфламације, активности неутрофила, атрофије и густине ХБП. У студију је укључено укупно 145 пацијената заражених ХБП са минималном атрофијом или без ње. Ниво кобаламина у серуму, ниво хемоглобина и средњи корпускуларни волумен мерени су код 145 пацијената пре ерадикационе терапије и код 65 испитаника након третмана. Није било значајне корелације између нивоа кобаламина у серуму и старости пацијената, али је инфекција ХБП била значајно повезана са нивоом В12. Нивои хемоглобина и кобаламина у серуму су значајно повећани након третмана, без обзира на статус ерадикације ХБП ($p < 0.001$). (156)

У свом раду Рен Нианиан и сар. указују на значај повезаности ХБП и пародонтитиса, каријеса, болести оралне слузокоже и других оралних болести. Постоји одређена веза између оралне инфекције ХБП и појаве и развоја АД. Они показују на који начин орална ХБП може утицати на развој АД. Упала пародонталног ткива и промена субгингивалне микроекологије може погоршати деструкцију пародонталног ткива код пацијената са пародонтопатијом и утицати на појаву и развој АД. Орална ХБП може ући у гастроинтестинални тракт са пљувачком и храном, што доводи до болести желуца и гастричне ХБП. Реинфекција бактеријама утиче на појаву и развој АД кроз осовину црева-мозак. Орална ХБП може колонизовати назалну слузокожу кроз усну дупљу и утицати на појаву и развој АД кроз орално-носно-олфакторни нервни пут. (157)

Неуропротективном дејству витамина В12 као и дејству на когницију даје се сви више на значају у различитим медицинским истраживањима.

У истраживању Кимура АМ. и сар. прегледано је 46 учесника који су подељени у три групе: АД, МЦИ и здраве контроле на основу дијагностичких критеријума Националног института за старење-Алцхајмерову асоцијацију (НИА-АА). Резултати у овој студији сугеришу да витамин В12 утиче на функцију памћења посебно код МЦИ те се сугерише рана терапија увођењем витамина В12 која може бити ефикасна у стратегијама лечења АБ. (158)

Недостатак витамина В12 може се јавити током лечења метформинем. Доста истраживања бави се темом процене ризика при дуготрајној употреби.

За процену ризика од недостатка В12 уз употребу метформина у студији Арода ВР. и сар. учесници су распоређени у плацебо групу (n = 1082) и групу са метформинем (n = 1073) током 3,2 године. Пацијенти у групи са метформинем користили су метформин 9 година. Период употребе метформина био је повезан са повећаним ризиком од недостатка В12 (однос шансе, недостатак В12/годишња употреба метформина, 1,13; 95% интервал поверења, 1,06–1,20). Преваленција анемије била је већа у групи са метформинем, али се није разликовала по статусу В12. Преваленција неуропатије била је такође већа код ове групе. (159)

Алам МС. и сар. спровели су студију пресека у специјализованој ендокриној амбуланти у Бангладешу, током шест месеци од јануара 2020. до јуна 2020. Они су имали за циљ да процене нивое витамина В12 у серуму код пацијената који користе метформин. Код одраслих особа старијих од 18 година, које су користиле метформин најмање шест месеци праћени су ниво витамина В12 и полинеуропатске манифестације. Резултати су показали да нивои В12 у серуму имају јаку негативну корелацију са трајањем употребе метформина. Статус В12 није утицао на присуство и тежину полинеуропатије. (160)

Процена потенцијалне вредности неких мРНА као дијагностичких биомаркера за благо когнитивно оштећење (МЦИ) међу пацијентима са Т2ДМ и идентификација других фактори ризика за МЦИ била је циљ истраживања студије Салама ИИ. и сар. која је укључивала 163 одрасле особе са Т2ДМ користећи анамнестичке податке. Когнитивна функција је процењена коришћењем Аденброкеовог когнитивног испитивања. Процењени су профил липида, ХбА1ц и експресије миР-128, миР-132, миР-874, миР-134, миР-323 и миР-382. МЦИ је откривен код 59/163 (36,2%) пацијената са Т2ДМ. Експресија миР-132 у плазми била је значајно већа код пацијената са Т2ДМ са МЦИ у поређењу са онима без МЦИ и нормалним когнитивним здравим особама. Женски пол, образовање испод постдипломског (средње и универзитетско образовање) били су значајни фактори предвиђања за МЦИ међу пацијентима са Т2ДМ. Користећи РОЦ криву, миР-132 је била једина испитана мРНА која значајно разликује пацијенте са Т2ДМ са МЦИ од оних са нормалном когницијом са 72,3% осетљивости, 56,2% специфичности и 63,8% тачности (P < 0,05). Друге проучаване мРНА су показале нижу осетљивост и специфичност за откривање МЦИ међу испитаним учесницима Т2ДМ. Значајно прекомерна експресија миР-132 је откривена међу Т2ДМ код МЦИ у поређењу са онима са нормалном когницијом. (161)

Истраживање преваленције недостатка витамина В12 користећи осетљивије, комбиноване маркере статуса витамина В12 (4цВ12), и имуно-биохемијске медијаторе недостатка витамина В12 у опсервационој студији коју су радили Сакја СА и сар. пратило је 200 пацијената лечених метформином, старости 35 и више година, који су се лечили на клиници за дијабетичаре. Недостатак витамина В12 је класификован на основу Федосовљевог коефицијента здравља нормализованог по годинама. Периферна неуропатија је процењена коришћењем инструмента за скрининг неуропатије у Мичигену. Коришћењем комбинованог индикатора (4цВ12), преваленција дефицита витамина В12 изазваног метформином била је 40,5%, док је преваленција МНСИ-К и МНСИ-ПЕ дијабетичке неуропатије била 32,5% односно 6,5%. Учесници са недостатком витамина В12 имали су значајно више нивое ИФА, ГПА, ТНФ- α , ТЦ, ЛДЛ и албумина у поређењу са онима са нормалним нивоом витамина В12 ($p < 0,05$). Резултати су показали да су недостатак витамина В12 и дијабетичка неуропатија веома заступљени међу пацијентима са Т2ДМ леченим метформином и повезани су са повећаним антигастричним антителима паријеталних ћелија (ГПА, енгл. anti-gastric parietal cell antibodies), интринзичним фактором због присуства ауто-антитела на паријеталне ћелије (ИФА, енгл. intrinsic factor due to the presence of auto-antibodies to parietal cells), тумор некрозе фактор α (ТНФ- α , енгл. tumor necrosis factor-alpha) и кардиометаболичким факторима ризика (виши липопротеини мале густине и нижи липопротеини велике густине). Након верификације ових налаза у проспективној студији случај-контрола, може се закључити да је корисно укључити периодично мерење витамина В12 коришћењем осетљивијих комбинованих индикатора (4цВ12) у лечење пацијената са Т2ДМ. (162)

Користећи скрининг за недостатак витамина В12 помоћу два маркера: метилмалонске киселине (ММА) и хомоцистеина, у студији коју су радили Урбански Г. и сар. примећено је код 23,3% недостатак витамина В12 од 490 хоспитализованих пацијената. У овом раду утврђивана је повезаност између недостатка витамина В12, метформина и ИПП. У овој проспективној студији, показано је да је продужено лечење више од 1 године метформином и ИПП значајно повезано са недостатком В12, скринингом на хомоцистеин и ММА тестовима, код хоспитализованих пацијената. (163).

Недостатак витамина В12 због недовољног уноса, неадекватне апсорпције и искористљивости значајан је фактор ризика за појаву хематолошких, гастроентеролошких и неуролошких болести. Познато је да дефицит овог витамина доводи и до когнитивног оштећења, али гранична вредност која је предиспонирајућа за когнитивно оштећење још увек није позната. У нашем истраживању је предложена ова вредност која је добијена статистичким израчунавањем података.

Према Европском савету за безбедност хране, препоручени адекватан унос витамина В12 је 4,0 $\mu\text{g}/\text{d}$ за одрасле. Процентом оптималних нивоа витамина В12 у крви, као његових биомаркера бавили су се многи научници у својим истраживањима.

У ревијалном раду у којем је посматран метаболизам и концентрација витамина В12 током његове суплементације (Обеид Р. и сар.) утврђено је да је ефикасност апсорпције витамина В12 из хране је 40%, а дневни губитак је између 2 и 6 $\mu\text{g}/\text{d}$, а дневни унос слободног цијанокобаламина од само 1,5–2,5 μg током приближно 4–6 месеци може повећати витамин В12 у плазми за 50–100 $\mu\text{mol}/\text{L}$. (164)

У студији међу 98 данских жена у постменопаузи, (Бор и сар.) сугерисали су да је унос 6 $\mu\text{г/д}$ витамина В12 довољан за одржавање највиших концентрација витамина В12 и холотранскобаламина (холоТЦ) (152), и најнижих концентрација метилмалонске киселине (ММА) и хомоцистеина (Хци) са медијаном (25-75. перцентила) од 380 (270–480) пмол/Л за витамин В12, (92–162) пмол/Л за холоТЦ, 0,12 (0,14–0,17) $\mu\text{мол/Л}$ за ММА и 9,8 (8,3–11,4) $\mu\text{мол/Л}$ за Хци у поређењу са уносима мањим од 6 $\mu\text{г/д}$. Слична студија на 299 здравих одраслих особа у САД открила је да су средњи нивои витамина В12 и холоТЦ били највиши у распону уноса између 4,2 и 7,0 $\mu\text{г/д}$, док су ММА и Хци у плазми достигли најниже нивое код испитаника који су постигли унос од $\geq 7,0 \mu\text{г/д.д.}$ (165, 166)

У мета-анализи о повезаности између уноса витамина В12 и биомаркера (Дулемеијер Ц. и сар.) процењено је да је удвостручење уноса витамина В12 повезано са вишом концентрацијом витамина В12 у серуму. Разлика у промени витамина В12 у плазми у односу на унос витамина В12 се изједначио када је унос витамина В12 био $>100 \mu\text{г/д}$, што би могло одражавати ограничену пропорционалну апсорпцију витамина В12 из додатих високих доза. (167)

С обзиром на широк опсек референтних вредности нека истраживања су се бавила штетним дејствима његових високих вредности. Није се показало да је висок унос витамина В12 исхраном штетан. Додатни облици витамина В12 се сматрају безбедним и не постоји горњи ниво толерантног уноса витамина В12 заснован на доказима. Међутим, повишене концентрације витамина В12 у плазми особа које не уносе додатни витамин В12 описане су у студијама на пацијентима са различитим врстама рака, болестима јетре, или Т2ДМ који су касније приписани бубрежној дисфункцији. (168, 169, 170). Показало се да је клиренс једне дозе радиоактивно обележеног витамина В12 одложен код пацијената са бубрежном дисфункцијом. (171) Студије спроведене у болничким условима су показале да је повишен ниво витамина В12 у плазми повезан са повишеним нивоима ензима јетре и креатинина или албуминурије и неколико клиничких стања као што су хронична болест бубрега, Т2ДМ, поремећаји јетре (било које етиологије), алкохолизам, или малигнитет. (172, 173)

Узроци недостатка витамина В12 и његове последичне клиничке манифестације, које се одражавају и на когницију, налазе се у широком спектру патолошких стања: од смањеног уноса витамина В12 због патологије желуца, болестима црева, урођеној селективној малапсорпцији витамина В12 са протеинуријом, хроничном панкреатитису, малапсорпцији узрокованој лековима, али и у повећаној потреби тела у трудноћи, код хипертиреозе и тумора. (174, 175, 176, 177)

Поремећаји искоришћавања витамина В12 су подједнак фактор ризика за недостатак витамина В12 попут смањене апсорпције, мада представљају ређе узроке. Ови поремећаји укључују урођени недостатак транскобаламина, са хомоцистинуријом и урођеним недостатком интринзичког фактора.

МЦИ се односи на граничну зону између когнитивних промена у старењу и веома ране деменције. То је поремећај који претходи деменцији и код многих особа изазива сметње са меморијом које су благе и не онемогућавају свакодневно самостално функционисање, али су ипак неодговарајуће пацијентовим годинама и образовању. Доказано је у многим истраживањима да МЦИ може бити узрокован недостатком витамина В12 у организму.

Витамин В12, заједно са витамином В6 и фолном киселином, може смањити високе дозе хомоцистеина у крви. Недостаци витамина В доводе до ниских ензимских активности за реметилацију хомоцистеина у метионин. Резултати неефикасних реакција метилације могу допринети развоју срчаних болести, остеопорозе, Паркинсонове и Алцхајмерове болести. Витамини В су неопходни у синтези С-аденозил-метионина (САМ), који је неопходан за метилацију ДНК. Метилација је кључни механизам помоћу којег се тело носи са токсинима, стресом и инфекцијама.

Између априла и октобра 2016. спроведена је студија случај-контрола у којој је Спелманова корелациона анализа показала да је хомоцистеин у значајној позитивној корелацији са аланин трансaminaзом (АЛТ) и аспартат аминотрансферазом (АСТ), док је негативна корелације утврђена између хомоцистеина, ММСЕ, Вецхслерове скале интелигенције за одрасле ревидиране од стране Кинеског коефицијента интелигенције, фолата и витамина В12. Нижи нивои фолата и виши нивои Хци и АЛТ и АСТ били су повезани са ризиком од МЦИ. Повећани нивои АЛТ, АСТ, Хци и нижи нивои фолата били су независно повезани са ризиком од МЦИ. (178)

Хиперхомоцистеинемиа је независни предиктор ризика од когнитивног пада и може бити резултат ниског нивоа витамина В12, В6 и фолата, док адекватан унос ових витамина може смањити нивое хомоцистеина.

Прегледни рад чији су аутори Оласо ГГ. и сар. је имао за циљ да процени ефекте лечења витаминима В6, В12 и/или фолном киселином на нивое хомоцистеина код пацијената са МЦИ. Овај рад је идентификовао доказе о смањењу нивоа хомоцистеина у плазми код пацијената са МЦИ који су узимали витамине В6, В12 и/или суплементе фолне киселине, са статистички значајним падом који је примећен након 1 месеца суплементације. Резултати потврђују да би суплементација овим витаминима могла бити опција за смањење нивоа хомоцистеина код људи са МЦИ и повишеним хомоцистеином у плазми. (179)

Хци је фактор ризика за атрофију мозга, когнитивна оштећења и деменцију, а витамин В12 и фолат су неопходни за метилацију Хци. Студија коју је спровела Феи Ма и сар. је имала за циљ да процени како су нивои Хци у плазми и његових биолошких детерминанти, фолата и витамина В12, повезани са МЦИ и АБ код старијих Кинеза. Низак ниво фолата и витамина В12 у крви и повишени нивои Хци били су повезани са МЦИ и АБ код старијих одраслих Кинеза, а веза је била јача за АБ. (180)

Употреба витамина В12 може да смањи ризик од деменције. Поставља се питање које су граничне вредности дефицита витамина В12 које организам може да толерише, односно који не доводе до когнитивног оштећења и других клиничких манифестација. (181)

У студији спроведеној са пацијентима пацијената који живе у Вадодари (област у држави Гударат), Индија са МЦИ добијени су социо-демографски, подаци о употреби лекова, антропометријски и физичке активности, као и биохемијски параметари који се састоје од нивоа серумског витамина В12 и профила ХбА1Ц. Подузорок од 60 пацијената са МЦИ који показују озбиљан недостатак витамина В12 је укључен у третман ињекционе дозе витамина В12 у дози од 1.000 μg сваки дан током једне недеље, након чега следи 1.000 μg сваке недеље током 4 недеље и завршавајући са 1.000 μg за преостала 4 месеца. Резултати су показали да је додатак витамина В12 довео до значајног ($p < 0,001$) побољшања

когнитивних резултата од 9,63% у целокупном испитиваном узорку. Подела по полу је такође истакла значајно повећање ($p < 0,001$) у резултатима за 6,79% и 12,46% код укупног броја мушкараца и жена и пораст од 10,20% и 8,24% за младе-старе (60-69 година) и старе-старе (70-85 год.) категорије, респективно. Као резултат тога, 27 пацијената је напредовало ка нормалној категорији МЦИ. Овим истраживањем је утврђено да је суплементација витамином В12 значајно ефикасна, пошто је пораст серумског витамина В12 код пацијената са МЦИ повећало резултате на когнитивним тестовима. (182)

Идентификовање променљивих фактора ризика за когнитивно оштећење у раним стадијумима Паркинсонове болести (ПБ) и процена њиховог утицаја на когнитивни статус може помоћи у превенцији деменције (ПБД) и дизајну когнитивних испитивања. Мартинез-Хорта С. и сар. користећи стандардни приступ за процену глобалне когниције у ПБ и контролишући ефекте старости, образовања и трајања болести, истражили су повезаност између когнитивног статуса, коморбидитета, метаболичких варијабли и варијабли животног стила код 533 учесника ПБ. У укупном узорку, 21% учесника је класификовано као Паркинсонова болест са благим когнитивним поремећајем (ПБ-МЦИ) ($n = 114$) и 4% као ПДД ($n = 26$). Преваленција хипертензије, дијабетеса и дислипидемије била је значајно већа код пацијената са когнитивним оштећењем, док нису нађене разлике између група за пушење, унос алкохола или употребу суплементираних витамина. Бољи когнитивни резултати су значајно повезани са редовним физичким вежбама ($p < 0,05$) и когнитивном стимулацијом ($< 0,01$). Когнитивни учинак је био негативно повезан са нивоима интерлеукина 2 (Ил2) ($p < 0,05$), Ил6 ($p < 0,05$), гвожђа ($p < 0,05$) и хомоцистеина ($p < 0,005$), и позитивно повезан са нивоима витамина В12 ($p < 0,005$). (183)

Подаци о нивоима В12, употреби суплемената В12, лековима и специфичним хематолошким варијаблама добијени су и ретроспективном студијом коју су спровели Хартман Б. и сар. у којој је учествовало 658 одраслих особа у две болнице у југозападном Онтарију између 2010. и 2012. Није било разлика у нивоима серумског В12 између корисника ИПП и оних који нису користили ИПП (404 ± 224 наспрам 369 ± 213 пмол/Л; $P=0,0690$). Овај резултат се вероватно може приписати конзумирању мултивитамина који садрже В12 код 41% корисника ИПП. (184)

Употреба суплемената у циљу побољшања апсорпције витамина В12 био је предмет више истраживања. Циљ студије коју су спровели Пресе Н. и сар. био је да се испита да ли употреба суплемената калцијума може бити модификатор ефекта везе између инхибитора желудачне киселине и недостатка витамина В12. Студија је обухватала 172 пацијента. Употреба инхибитора желудачне киселине и суплемената калцијума утврђена је при пријему. Повезаност између лекова и статуса витамина В12 истраживана је коришћењем модела логистичке регресије. Код седамдесет и једног пацијента (41%) регистрован је недостатак витамина В12. Приликом пријема, 42% је узимало инхибиторе желудачне киселине и 45% суплементе калцијума. Добијени резултати су указали на то да је мањак витамина В12 вероватнији међу корисницима инхибитора желудачне киселине који нису истовремено примали суплементе калцијума [$OR=3,12$; $P=0,01$]. Насупрот томе, није примећена значајна повезаност код пацијената који су користили и инхибиторе желудачне киселине и суплементе калцијума [$OR=1,30$; $P=0,59$]. Ова студија пружила је прве доказе да употреба суплемената калцијума може бити модификатор ефекта повезаности између инхибитора желудачне киселине и недостатка витамина В12. (185)

Лакто-вегетаријанци (ЛВ) имају тенденцију да имају недостатак витамина В12. ЛИ Ј. и сар.су проценила у истраживању чије су резултате објавили 2021. да је 140 женских ЛВ, имало значајно већу учесталост микроцитозе, макроцитозе хемоглобина, еритроцита и витамина В12 у серуму од 140 здравих контролних пацијената (ХЦС). Упоредили су комплетну крвну слику и ниво витамина В12 у серуму код 140 женских ЛВ и 140 женских ХЦС. Ретроспективно су добили резултате у којима је 8,6%, 4,3%, 22,9%, 20,0% и 11,4% од 140 ЛВ имало недостатке микроцитозе, макроцитозе хемоглобина, еритроцита и витамина В12 у серуму. У овој студији, 32 (22,9%) од 140 ЛВ имало је анемију. Од 5 анемичних В12Д/ЛВ, троје је имало нормоцитну анемију, један је имао анемију због недостатка гвожђа (ИДА), а један је имао анемију изазвану таласемијом. (186)

Многи истраживачи бавили су се питањем утицаја дефицита витамина В12 на појаву анемије која може бити и коморбидитет са МЦИ уколико је изазвана овим недостатком.

Истраживање повезаности недостатка витамина В12 и анемије у општини Берген Абрахамсен ЈФ. и сар.обухватало је пацијенте примљене на краткотрајну, пост-акутну негу (n = 765) и штићенике на дуготрајној нези (n = 1665). Присуство анемије је анализирано код пацијената са субнормалним вредностима В12, а повезаност између анемије и клиничких параметара, укључујући В12, анализирано је коришћењем модела логистичке регресије. Употреба суплемената В12 је испитивана код пацијената на дуготрајној нези. Просечна старост 2430 пацијената била је 86 ± 7 година. Анемија коју је дефинисала СЗО примећена је код 1023 (42%), а умерена/тешка анемија код 384 (16%) пацијената. У вишеструким логистичким регресионим анализама, није пронађена статистички значајна повезаност субнормалног В12 са анемијом коју дефинише СЗО или умереном/тешком анемијом. Бубрежна инсуфицијенција, недостатак гвожђа и ЦРП > 10 мг/Л били су значајно повезани са оба типа анемије. Код старијих пацијената у старачким домовима није примећена повезаност између субнормалног В12 и анемије. (187)

Циљ студије коју су спровели Силај К. и сар. је да се процени повезаност између ЦЦИ, полифармације, неодговарајуће употребе лекова и когнитивних оштећења код пацијената у установама за дуготрајну негу. Урађена је студија пресека која је обухватила 105 штићеника установа за дуготрајну негу. Коришћен је ЦЦИ. Униваријантна анализа за идентификацију варијабли повезаних са исходом пацијента у вези са когнитивним оштећењем је испитивана помоћу χ^2 , Пирсонове корелације, Фисхер-овог егзактног и Манн-Вхитнеи У теста где је то било потребно. За мултиваријантну анализу, могући фактори идентификовани униваријатном анализом су даље унети у анализу логистичке регресије. Утврђена је значајна разлика између полова, ЦЦИ и когнитивног оштећења ($p = 0,038$, $p = 0,01$). Док сваки пораст ЦЦИ од једног поена повећава ризик од когнитивног оштећења 3,1 пута (95% ЦИ = 1,8-5,4, $p < 0,001$), хипертензија повећава ризик 12 пута (95% ЦИ = 2,5-67,8, $p = 0,002$). Корелација између скорa ММСЕ и полифармације се показала као значајна ($p = 0,015$). (188)

У студији која је проценила везу између хроничних дегенеративних болести и функционалног опадања, когниције и предвиђања морталитета након униваријабилне анализе, закључено је да је већа учесталост цереброваскуларних догађаја, уринарне инконтиненције, затвора и поремећаја сна у групи са деменцијом, док је у мултиваријабилној анализи већи утицај фактора средине и поремећаја сна. Што се тиче ММСЕ, пацијенти са хроничном опструктивном болешћу плућа, можданим ударом и

срчаном инсуфицијенцијом имали су ниже резултате. Што се тиче ЦЦИ, био је већи скор у групи са деменцијом. Студија попречног пресека спроведена је у геријатријској служби у Бело Хоризонтеу, Бразил укључивала је 424 пацијента подељена у две групе: контролна и група са деменцијом. Студија је анализирала социодемографске и еколошке податке, хроничне дегенеративне болести, ЦЦИ и податке о функционалној и когнитивној деменцији. Испитивани коморбидитети су били повезани са функционалним падом код старијих особа са деменцијом. (189)

Превенција АБ и терапијских метода у њеном лечењу добија све више на значају. Утврђено је да витамин В12 може смањити β -амилоидну токсичност и може бити користан за одржавање памћења код МЦИ.

Циљ систематског прегледа и мета-анализе рандомизованих контролираних студија (РКС) (Маркун С. и сар.) био је да процени ефекте самог витамина В12, витамина В12 и фолне киселине са или без витамина В6 на когнитивне функције, симптоме депресије и идиопатског умора код пацијената без узрапредовалих неуролошких поремећаја или очигледног недостатка витамина В12. Укупно су укључили 16 РКС са 6276 учесника. Што се тиче исхода когнитивних функција, нису пронашли доказе за ефекат само В12 или суплементата В комплекса на било који поддомен исхода когнитивних функција. Даље, мета-регресија није показала значајну повезаност ефеката лечења са било којим од потенцијалних предиктора. Такође нису нашли никакав општи ефекат суплементације витаминима на мере депресије. Само једна студија је пријавила ефекте на идиопатски умор, па га стога није било могуће анализирати. Ови истраживачи донели су закључак да је додатак витамина В12 вероватно неефикасан за побољшање когнитивних функција и симптома депресије код пацијената без узрапредовалих неуролошких поремећаја. (190)

Сон СЈ. и сар. су испитивали повезаност између анемије, хиперинтензитета беле масе (енгл. white matter hyperintensities, ВМХ) и когнитивних функција код пацијената са амнестичким МЦИ. У испитивању је учествовало 278 испитаника са амнестичним МЦИ из Клиничког истраживачког центра за деменцију Јужне Кореје. За све пацијенте коришћено је стандардизовано неуропсихолошко испитивање које садржи тестове језика, визуелно-просторне функције, вербалне меморије и извршне функције. Анемија је дефинисана као концентрација хемоглобина испод 12 г/дл за жене и испод 13 г/дл за мушкарце. Озбиљност ВМХ је такође испитана помоћу МРИ. Након мултиваријабилних прилагођавања, анемија и ВМХ су били повезани са лошијим перформансама на тестовима когнитивних функција. Примећена је значајна интеракција између анемије и тежине ВМХ. У пост хоц анализи, анемични пацијенти са тешким ВМХ имали су значајно лошије резултате у мери извршне функције. Анемија и ВМХ су имали интерактивне ефекте на оштећење извршне функције код старијих особа са амнестичким МЦИ. (191)

Неколико студија је показало да је анемија повезана са когнитивним оштећењем. (192). Циљ истраживања Хи В. и сар. био је да се испита повезаност између хемоглобина и когнитивних оштећења код пацијената са акутним исхемијским можданим ударом. Пратили су 326 пацијената са акутним исхемијским можданим ударом током 1 месеца. Главни исход је била инциденција и тежина постможданог когнитивног оштећења ПСЦИ (poststroke cognitive impairment) процењена ММСЕ. Утицај нивоа хемоглобина и анемије на ПСЦИ је процењен помоћу модела вишеструке регресије који контролишу потенцијалне збуњујуће факторе. Током 1-месечног праћења, 193 (59,2%) пацијената развило је ПСЦИ. Анемија је

била независно повезана са ПСЦИ. Низак ниво хемоглобина је показао повезаност са повећаним ризиком од ПСЦИ. Циљане интервенције у овој популацији могу смањити инциденцу ПСЦИ и захтевати даљу евалуацију. (193)

Циљ истраживања Лука У. и сар. био је да се испита повезаност анемије са преовлађујућом и инцидентном деменцијом међу најстаријим пацијентима. Крв је узоркована код 1.115 учесника у проспективној популацијској студији о преваленци и учесталости деменције међу 80-годишњим и старијим становницима у провинцији Варезе, Италија. Анемија је дефинисана према критеријумима СЗО као концентрација хемоглобина <120 г/Л код жена и <130 г/Л код мушкараца. Потенцијални збуњујући фактори укључени у „потпуно“ прилагођене моделе су били: старост, пол, образовање, историја пушења, конзумација алкохола, пријем у болницу током претходне године, историја дијабетеса, хипертензије, инфаркта миокарда, срчане инсуфицијенције, респираторне инсуфицијенције, бубрежне инсуфицијенције, можданог удара, ТИА, паркинсонизма, карцинома. Учесници су у просеку имали 90,3 (5,6) година, 74,5% жена, и просечно (СД) 5,1 (2,5) година образовања. 374 испитаника (33,5%) су била анемични. Средња концентрација хемоглобина се смањила, а преваленција анемије се повећала са годинама. Најстарији анемични пацијенти су имали нижи средњи ММСЕ скор од неанемичних. У униваријантној анализи, статус анемије је био значајно повезан са повећаним изгледима за деменцију. Током 15-годишњег периода праћења, 318 испитаника је дијагностиковано са деменцијом од 614 испитаника код којих није регистрована на почетку праћења. У овој проспективној популацијској студији код најстаријих и старијих пацијената, анемија није била значајно повезана са повећаним ризиком од развоја деменције. (194)

Примарна хипотеза о повезаности између ниских вредности витамина В12 и МЦИ као и секундарне хипотезе о продуженој употреби неких лекова и присуству одређених обољења код пацијената са недостатком витамина В12 су документована у многобројним студијама које смо овде навели.

Осим наведених најновије студије такође указују на повезаност употребе метформина и ИПП са дефицитом витамина В12 (195, 196, 197, 198, 199), али и коморбидитета Т2ДМ и пептичког улкуса што индиректно може утицати на пад когнитивних функција код пацијената који се лече од ових болести. (200, 201, 202, 203)

Поред утврђивања повезаности између наведених варијабли у раду су креирани и модели предикторских променљивих за предвиђање нивоа витамина В12 методом линеарне корелације, док је модел бинарне логистичке регресија коришћен за предвиђање МЦИ. (204)

У овом раду потврђена је значајна повезаност недостатка витамина В12 и МЦИ, као и употребе лекова и обољења, који ремете метаболизам витамина В12 (метформин, ИПП, пептички улкус, шећерна болест и недостатак витамина В12.) Утврђена је преломна вредност витамина В12 која доводи до МЦИ и дефинисана је нумеричком вредношћу која износи 300,5 пмол/л.

Знатан број пацијената оболелих од дијабетеса или пептичког укуса који је на дуготрајној терапији метформином и ИПП има субнормалан ниво витамина В12. Периодични скрининг нивоа витамина В12 у серуму на нивоу примарне здравствене заштите може бити значајно користан код таквих пацијената. Ризик од недостатка витамина

V12 расте са годинама, као и употреба ИПП и метформна. Тренутно не постоје препоруке за скрининг V12 код пацијената који узимају ове лекове. Суплементи калцијума могу бити модификатор ефекта овог односа због своје улоге у процесу апсорпције витамина V12.

У даљим истраживањима потребно је детаљније на већим узорцима испитаника утврдити механизам деловања и утицај Т2ДМ на појаву МЦИ и његово синергистичко дејство са лековима и другим болестима на когницију пацијената.

6. Закључци

На основу резултата учињених испитивања у нашој студији, можемо изнети следеће закључке:

- Постоји повезаност благог когнитивног поремећаја, ниских концентрација витамина В12 у крви и употребе лекова који ремете метаболизам овог витамина код пацијената у примарној здравственој заштити.
- Применом т теста за независне узорке утврдили смо да постоји статистички значајна разлика у вредностима витамина В12 у односу на то да ли испитаници имају или не благо когнитивно оштећење, односно да испитаници који имају благо когнитивно оштећење имају значајно ниже вредности витамина В12 од оних који немају.
- Статистички значајан утицај на предвиђање вредности витамина В12 имала је само једна променљива (Благо когнитивно оштећење), за коју се показало се да има највећи јединствен утицај на предвиђање вредности витамина В12.
- Вредност витамина В12 је најјачи предиктор у предвиђању благог когнитивног оштећења.
- Преломна вредност витамина В12 како би се одредило благо когнитивно оштећење испитаника је 300,5. (или уколико би узели приближан цео број, први мањи цео број, то је 300).
- Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да значајно већи проценат испитаника који има благо когнитивно оштећење користи ИПП и метформин.
- Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да променљиве благо когнитивно оштећење и анемија Д50 као и Д51-64 нису зависна обележја.
- Најчешћи лекови удружени са појавом благих когнитивних поремећаја код пацијената у примарној здравственој заштити су они за које се зна да могу да ремете метаболизам витамина В12.
- Обољења и стања која значајно ремете метаболизам нутритива потребних за одржавање нормалне хомеостазе нервног ткива значајно су удружена са благим когнитивним поремећајима код пацијената у примарној здравственој заштити.
- Применом хи-квадрат теста за независност утврдили смо да значајно већи проценат испитаника који има благо когнитивно оштећење имају пептички улкус и шећерну болест.
- Највећи утицај на присуство благог когнитивног оштећења има ИПП.
- Лекови имају већи утицај на Благо когнитивно оштећење од придружених болести.

6.1. Препоруке

На основу резултата наше студије износимо следеће препоруке за дијагностику и профилаксу МЦИ:

- Потребно је спроводити редовне годишње скрининге пацијената старије животне доби на примарном нивоу здравствене заштите
- Потребно је спроводити редовне годишње скрининге на МЦИ пацијената на примарном нивоу здравствене заштите
- Суплементација витамином В12 код пацијената на терапији метформином
- Суплементација витамином В12 код пацијената на терапији ППИ
- Суплементација витамином В12 код пацијената оболелих од Т2ДМ
- Суплементација витамином В12 код пацијената оболелих од пептичког улкуса
- Суплементација витамином В12 у случају инфекције *Helicobacter pylori*
- Суплементација витамином В12 код пацијената који су на посебним режимима исхране који не укључују животињске намирнице

7. Литература

1. Vujanić-Stankov T. Neuropsihloški korelati mikrostrukturnih promena mozga utvrđenih metodom magnetne rezonance kod obolelih od blagog kognitivnog poremećaja i Alchajmerove bolesti. (2019). Универзитет у Новом Саду.
2. Dukić, L. Značajnost koncentracije neurozina i klasterina u diferencijalnoj dijagnostici demencija. Doctoral dissertation, University of Zagreb. Faculty of Pharmacy and Biochemistry 2016.
3. Julian Hughes, Stephen Louw, & Steven R Sabat. (2006). *Dementia : Mind, Meaning, and the Person*. OUP Oxford.
4. Widiger TA, Frances AJ, Pincus HAE, Ross RE. *DSM-IV sourcebook*, Vol. 3. American Psychiatric Publishing, Inc. 1997.
5. Pujol DJ, Azpiazu APD. Dementia DSM-IV/ICD-10 or neurocognitive disorder DSM-5?. *The European Journal of Psychiatry*.2015;29(1): 45-50.
6. Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni, L Ganguli, M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–7.
7. Albert M, DeKosky S, Dickson D, DuboisB, Feldman H, Fox N,et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3):270-279.
8. Emery, V. O. B., & Oxman, T. E. (2003). *Dementia : Presentations, Differential Diagnosis, and Nosology: Vol. 2nd ed*. Johns Hopkins University Press.
9. Wilson RS, Barnes LL, Aggarwal NT, Boyle PA, Hebert LE, Mendes de Leon CF, et al. Cognitive activity and the cognitive morbidity of Alzheimer disease. *Neurology* 2010; 75(11):990–6.
10. Liss JL., Seleri AS, Cummings J, Atri A, Geldmacher DS, Candela SF, et al. Practical recommendations for timely, accurate diagnosis of symptomatic Alzheimer’s disease (MCI and dementia) in primary care: a review and synthesis. *J Intern Med*. 2021; 290(2):310-334.
11. Provias J, Jeynes B. Brain pathology brain pathology. *Brain Pathology*. 2014; 24(1): 39-103.
12. Wallukat G, Prüss H, Müller J, Schimke I. Functional autoantibodies in patients with different forms of dementia. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0192778.
13. Matej R, Tesar A, Rusina R. Alzheimer's disease and other neurodegenerative dementias in comorbidity: a clinical and neuropathological overview. *Clinical biochemistry*. 2019; 73: 26-31.
14. DM. *Dementias. Neurological and psychological guide*. 2nd ed. Belgrade: Kaligraf; 2009. (Serbian).
15. Nestor PJ, Altomare D, Festari C, Drzezga A, Rivolta J, Walker Z et al. Clinical utility of FDG-PET for the differential diagnosis among the main forms of dementia. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2018; 45(9): 1509-1525.

16. Svenaeus, F. (2014). Diagnosing mental disorders and saving the normal: American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, American Psychiatric Publishing: Washington, 2013. ISBN: 978-0890425558
17. Ueda K., Kawano H, Hasuo Y, Fujishima M. Prevalence and etiology of dementia in a Japanese community. *Stroke*, 1992; 23(6), 798-803.
18. Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM., Manubens JM, Rubio FR. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*, 2007; 28(4), 224-234.
19. Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F, et al: Prevalence of Alzheimer's Disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology* 1995;14:155–164.
20. Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Llinás-Reglá J: Prevalencia de demencias en una zona rural. Estudio de Girona. *Rev Neurol* 2000;30:1026–1032.
21. Desmarais P, Lanctôt KL, Masellis M, Black SE, Herrmann N. Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. *International psychogeriatrics*, 2018. 30(2); 197-207.
22. Sancesario GM, Bernardini S. Diagnosis of neurodegenerative dementia: where do we stand, now?. *Annals of translational medicine*. 2018; 6(17).
23. Cations M, Draper B, Low LF, Radford K, Trollor J, Brodaty H, et al. Non-genetic risk factors for degenerative and vascular young onset dementia: results from the INSPIRED and KGOW studies. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018; 62(4): 1747-1758.
24. Wang CSM, Wu JY, Hsu WT, Chien PF, Chen PL, Huang YC, et al. Using Self-Administered Game-Based Cognitive Assessment to Screen for Degenerative Dementia: A Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint). 2022; 1-14.
25. Koychev I, Hofer M, Friedman N. Correlation of Alzheimer disease neuropathologic staging with amyloid and tau scintigraphic imaging biomarkers. *Journal of Nuclear Medicine*. 2020; 61(10): 1413-1418.
26. Hippus H, Neundörfer G. The discovery of Alzheimer's disease. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2022.
27. Zvěřová M. Clinical aspects of Alzheimer's disease. *Clinical biochemistry*. 2019; 72: 3-6.
28. Salloway S, Correia S. Alzheimer disease: time to improve its diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76(1): 49–58.
29. Tabrizi SJ, Ghosh R, Leavitt BR. Huntingtin lowering strategies for disease modification in Huntington's disease. *Neuron*. 2019; 101(5): 801-819.
30. Hong EP, MacDonald ME, Wheeler VC, Jones L, Holmans P, Orth M, et al. Huntington's disease pathogenesis: Two sequential components. *Journal of Huntington's Disease*. 2021; 10(1): 35-51.
31. Barnat M, Capizzi M, Aparicio E, Boluda S, Wennagel D, Kacher R, et al. Huntington's disease alters human neurodevelopment. *Science*. 2020; 369(6505): 787-793.
32. Vinciguerra L, Lanza G, Puglisi V, Fiscaro F, Pennisi M, Bella R, et al. Update on the neurobiology of vascular cognitive impairment: from lab to clinic. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(8): 2977.
33. Parfenov, V.A.; Ostroumova, O.D.; Ostroumova, T.M.; Kochetkov, A.I.; Fateeva, V.V.; Khacheva, K.K.; Khakimova, G.R.; Epstein, O.I. Vascular cognitive impairment: Pathophysiological mechanisms, insights into structural basis, and perspectives in specific treatments. *Neuropsychiatr. Dis. Treat*. 2019, 15, 1381–1402.

34. Sinclair, L.I.; Tayler, H.M.; Love, S. Synaptic protein levels altered in vascular dementia: Synaptic proteins in vascular dementia. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2015, 41, 533–543.
35. Jellinger, K.A. Pathology and pathogenesis of vascular cognitive impairment-a critical update. *Front. Aging Neurosci.* 2013, 5, 17.
36. Skrobot, O.A.; Black, S.E.; Chen, C.; DeCarli, C.; Erkinjuntti, T.; Ford, G.A.; Kalaria, R.N.; O'Brien, J.; Pantoni, L.; Pasquier, F.; et al. Progress toward standardized diagnosis of vascular cognitive impairment: Guidelines from the Vascular Impairment of Cognition Classification Consensus Study. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 2018; 14:280–292.
37. Sipilä PN, Heikkilä N, Lindbohm JV, Hakulinen C, Vahtera J, Elovainio M, et al. Hospital-treated infectious diseases and the risk of dementia: a large, multicohort, observational study with a replication cohort. *The Lancet Infectious Diseases.* 2021; 21(11): 1557-1567.
38. Lam JO, Hou CE, Hojilla JC, Anderson AN, Gilsanz P, Alexeeff SE, et al. Comparison of dementia risk after age 50 between individuals with and without HIV infection. *AIDS.* 2021; 35(5): 821-828.
39. Finger EC. Frontotemporal Dementias. *Continuum: Lifelong Learning in Neurology.* 2016; 22(2): 464-489.
40. Mandić-Stojmenović G, Kostić V, Stefanova E. The clinical spectrum of frontotemporal dementia. *Medicinski podmladak.* 2018; 69(2): 9-15.
41. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurologic Clinics.* 2017; 35(2): 339-374.
42. Borges MK, Canevelli M, Cesari M, Aprahamian I. Frailty as a predictor of cognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine.* 2019; 6:26.
43. Moretti R, Caruso P, Dal Ben M, Conti C, Gazzin S, Tiribelli C. Vitamin D, Homocysteine, and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. *Front. Aging Neurosci.* 2017; 9:169.
44. Spies PE, Slats D, Sjögren JMC, Kremer BPH, Verhey FRJ. The Cerebrospinal Fluid Amyloid 42/40 Ratio in the Differentiation of Alzheimer's Disease from Non-Alzheimer's Dementia. *Curr. Alzheimer Res.* 2010; 7:470–476.
45. Öhrfelt A, Andreasson U, Simon A, Zetterberg H, Edman Å, Potter W, Holder D, Devanarayan V, Seeburger J, Smith AD et al. Screening for New Biomarkers for Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra* 2011; 1:31–42.
46. Pavlovic DM, Pavlovic AM, Žugić S. Patogenesis of Alzheimer disease. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(11): 765–72.
47. Rosenberg GA, Prestopnik J, Adair JC, Huisa BN, Knoefel J, Caprihan A, Gasparovic C, Thompson J, Erhardt EB, Schrader R. Validation of biomarkers in subcortical ischaemic vascular disease of the Binswanger type: Approach to targeted treatment trials. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2015; 86: 1324–1330.
48. Pascual B, Prieto E, Arbizu J, Marti-Climent J, Olier J, Masdeu JC. Brain Glucose Metabolism in Vascular White Matter Disease With Dementia: Differentiation From Alzheimer Disease. *Stroke.* 2010; 41: 2889–2893.
49. Ihara M, Polvikoski TM, Hall R, Slade JY, Perry RH, Oakley AE, Englund E, O'Brien JT, Ince PG, Kalaria RN. Quantification of myelin loss in frontal lobe white matter in

- vascular dementia, Alzheimer's disease, and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol.* 2010.
50. Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: Statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol* 2013;168(2): 934-945.
 51. Epperly T, Dunay MA, Boice JL. Alzheimers disease: pharmacologic and nonpharmacologic therapies for cognitive and functional symptoms. *Am Fam Physicia* 2017; 95(12):771-778
 52. Chauhan K, Agarwal A. Vitamin B12 supplementation and cognitive scores in geriatric patients with Mild Cognitive Impairment. *J Func Foods Health Dis.* 2016; 6(9): 578-586
 53. Canevelli M, Remoli G, Toccaceli B, Tariciotti L, Sarli G, Valletta M, D et al. Ongoing Research Protocols for the Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia. *J Frailty Aging.* 2021;10(1):22-30.
 54. Salloway S, Correia S. Alzheimer disease: time to improve its diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2009; 76(1): 49–58.
 55. Giacobini E. Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2000; 14: 3–10.
 56. Teigen LM, Twernbold DD, Miller WL. Prevalence of thiamine deficiency in a stable heart failure outpatient cohort on standard loop diuretic therapy. *Clin Nutr.* 2016;35(6):1323-1327
 57. Pavlović, D. M., Pavlović, A. M., & Totić, S. (2010). Farmakoterapija demencija. *Vojnosanitetski Pregled: Military Medical & Pharmaceutical Journal of Serbia*, 67(5), 419–426.
 58. Han Jee-young M, Besser Lilah M, Xiong C, Kukull WA, Morris JC. Cholinesterase Inhibitors May Not Benefit Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer Disease Dementia. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2019; 33(2):p 87-94. | DOI: 10.1097/WAD.0000000000000291
 59. Gandhi P, Klatt B, Agrawal Y. Physical and Vestibular Physical Therapy Referrals in People With Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2021; 35(2):p 169-171. | DOI: 10.1097/WAD.0000000000000390
 60. Giacobini Ezio. Cholinesterase Inhibitor Therapy Stabilizes Symptoms of Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2000;14(1):p S3-S10
 61. Vezmar-Kovačević S. Farmaceutska zdravstvena zaštita u terapiji Alchajmerove demencije. *Arhiv za farmaciju* 2020;70(2), 69-80.
 62. Taylor D. Dementia. In *Clinical Pharmacy and Therapeutics*, eds. Whittlesea C, Hodon K. 6th ed, Elsevier 2019; pp 557-579.
 63. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Technology appraisal guidance [TA217] 2016. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta217>.
 64. Hermann N, Li A, Lanctôt K. Memantine in dementia: a review of the current evidence. *Expert Opin. Pharmacother* 2011;12(5):787–800.
 65. Landmark K, Reikvam A. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia--are they useful in clinical practice?. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke* 2008; 128(3):294-297.

66. Pfister B, Jonsson J, Gustafsson M. Drug-related problems and medication reviews among old people with dementia. *BMC Pharmacol Toxicol* 2017;18: 52.
67. Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease?. *The Lancet Neurology* 2004;3(4):246-248.
68. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, Cahn-Weiner D, DeCarli C. MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer disease and associated disorders* 2006;20(4):217.
69. Anderson ND. State of the science on mild cognitive impairment (MCI). *CNS spectrums* 2019; 24(1):78-87.
70. Sabbagh MN, Boada M, Borson S, Chilukuri M, Dubois B, Ingram J, Hampel H. Early detection of mild cognitive impairment (MCI) in primary care. *The Journal of prevention of Alzheimer's disease* 2020;7:165-170.
71. Petersen RC. Early diagnosis of Alzheimer's disease: is MCI too late?. *Current Alzheimer Research* 2009; 6(4):324-330.
72. Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med* 2014;275:214–228
73. Olazaran J, Torrero P, Cruz I, et al. Mild cognitive impairment and dementia in primary care: the value of medical history. *Fam Pract* 2011;28:385–392
74. Reisberg B, Ferris SH, Kluger A, Franssen E, Wegiel J, De Leon, MJ. Mild cognitive impairment (MCI): a historical perspective. *International Psychogeriatrics* 2008; 20(1):18-31.
75. Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI. *Clinics in geriatric medicine* 2013; 29(4):753-772.
76. Deng Y, Zhao S, Cheng G, Yang J, Li B, Xu K, et al. The prevalence of mild cognitive impairment among Chinese people: a meta-analysis. *Neuroepidemiology* 2021; 5(2):79-91.
77. Duara R, Loewenstein DA, Potter E, Barker W, Raj A, Schoenberg M, Borenstein A. Pre-MCI and MCI: neuropsychological, clinical, and imaging features and progression rates. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2011;19(11):951-960.
78. Reisberg B, Gauthier S. Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International psychogeriatrics* 2008; 20(1):1-16.
79. Farias ST, Mungas D, Reed BR, Harvey D, Cahn-Weiner D, DeCarli C. MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer disease and associated disorders* 2006; 20(4):217.
80. Rasquin SMC, Lodder J, Visser PJ, Lousberg R, Verhey FRJ. Predictive accuracy of MCI subtypes for Alzheimer's disease and vascular dementia in subjects with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2005;19(2-3), 113-119.
81. Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, D'introno A, Capurso C, Torres F, Capurso A. Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology* 2004; 63(10):1882-1891.
82. Saykin AJ, Wishart HA, Rabin LA, Santulli RB, Flashman LA, West JD, Mamourian A. Older adults with cognitive complaints show brain atrophy similar to that of amnestic MCI. *Neurology* 2006;67(5), 834-842.
83. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, Kurz A. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of

- genetic assessment and 18F-FDG PET. *Journal of Nuclear Medicine* 2005;46(10):1625-1632.
84. Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, Davatzikos C, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. *Neuroimage* 2008;39(4), 1731-1743.
 85. Davatzikos C, Bhatt P, Shaw LM, Batmanghelich KN, Trojanowski JQ. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiology of aging* 2011; 32(12):2322-e19.
 86. Douaud G, Jbabdi S, Behrens TE, Menke RA, Gass A, Monsch AU, Smith S. DTI measures in crossing-fibre areas: increased diffusion anisotropy reveals early white matter alteration in MCI and mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2011;55(3), 880-890.
 87. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Någren KU, Brooks DJ. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 2009; 73(10):754-760.
 88. Misra C, Fan Y, Davatzikos C. Baseline and longitudinal patterns of brain atrophy in MCI patients, and their use in prediction of short-term conversion to AD: results from ADNI. *Neuroimage* 2009;44(4):1415-1422.
 89. Newell KL, Hyman BT, Growdon JH, Hedley-Whyte ET. Application of the National Institute on Aging (NIA)-Reagan Institute criteria for the neuropathological diagnosis of Alzheimer disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 1999;58(11):1147-1155.
 90. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Silverberg N. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2018;14(4):535-562.
 91. Portet F, Ousset PJ, Visser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease (EADC). Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2006; 77(6):714-718.
 92. Sandalic D, Tran Y, Craig A, Arora M, Pozzato I, Simpson G, Middleton JW. The need for a specialized neurocognitive screen and consistent cognitive impairment criteria in spinal cord injury: analysis of the suitability of the neuropsychiatry unit cognitive assessment tool. *Journal of Clinical Medicine* 2022;11(12):3344.
 93. Palmer, K., Berger, A. K., Monastero, R., Winblad, B., Bäckman, L., & Fratiglioni, L. (2007). Predictors of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 68(19), 1596-1602.
 94. Smith AD, Warren MJ, Refsum H. Vitamin B12. *Advances in food and nutrition research* 2018; 83, 215-279.
 95. Stabler, S. P. (2013). Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine*, 368(2), 149-160.
 96. Pratt JM. *Inorganic chemistry of vitamin B12*. London, UK, Academic Press Inc.(London) Ltd. 1972.
 97. Bonnett R. The Chemistry of the Vitamin B12 Group. *Chemical Reviews* 1963; 63(6):573-605.

98. Green R, Miller JW, Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW. Vitamin B12 2007; 413-457.
99. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *New England Journal of Medicine* 2013;368(2): 149-160.
100. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *American family physician* 2003; 67(5), 979-986.
101. Stabler SP, Allen RH. Vitamin B12 deficiency as a worldwide problem. *Annu. Rev. Nutr.*, 2004;24:299-326.
102. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients* 2010; 2(3):299-316.
103. Langan, R. C., & Zawistoski, K. J. (2011). Update on vitamin B12 deficiency. *American family physician*, 83(12), 1425-1430.
104. Guetterman HM, Huey SL, Knight R, Fox AM, Mehta S, Finkelstein JL. Vitamin B-12 and the gastrointestinal microbiome: a systematic review. *Advances in Nutrition* 2022;13(2):530-558.
105. Lemale J, Mas E, Jung C, Bellaiche M, Tounian P, Hepatology FSP. Vegan diet in children and adolescents. Recommendations from the French-speaking Pediatric Hepatology, Gastroenterology and Nutrition Group (GFHGNP). *Archives de Pédiatrie* 2019;26(7):442-450.
106. Pawlak R, Lester SE, Babatunde T. The prevalence of cobalamin deficiency among vegetarians assessed by serum vitamin B12: a review of literature. *Eur J Clin Nutr.* 2014;68(5):541-548.
107. Rhode BM, Arseneau P, Cooper BA, Katz M, Gilfix BM, MacLean LD. Vitamin B-12 deficiency after gastric surgery for obesity. *The American journal of clinical nutrition* 1996;63(1):103-109.
108. Akay S, Binicier OB, Cakir E, Akar H. Serum iron and vitamin B 12 deficiency could indicate celiac disease by flexible spectral imaging color enhancement. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2020; 66:818-823.
109. Green R. Vitamin B12 deficiency from the perspective of a practicing hematologist. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2017;129(19):2603-2611.
110. Green R, Miller JW. Vitamin B12. In: Zempleni J, Suttie JW, Gregory JF, Stover PJ, eds. *Handbook of Vitamins*. 5th ed. ed. Boca Raton, FL: Taylor & Francis; 2014:447-490.
111. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318(26):1720-1728.
112. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):193-200.
113. Mills JL, Von Kohorn I, Conley MR, et al. Low vitamin B-12 concentrations in patients without anemia: the effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(6):1474-1477.
114. Brito AVR, Hertrampf E, Miller JW, et al. Vitamin B-12 treatment of asymptomatic deficient elderly Chileans improves conductivity in myelinated peripheral nerves, but high serum folate impairs B-12 status response assessed by the combined indicator of vitamin B-12 status. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(1):250-257.

115. Nawaz A, Khattak NN, Khan MS, Nangyal H, Sabri S, Shakir M. Deficiency of vitamin B12 and its relation with neurological disorders: a critical review. *The Journal of Basic and Applied Zoology* 2020;81(1):10.
116. Malouf R, Areosa A, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1996; 2010 (1).
117. Moore E, Mander A, Ames D, Carne R, Sanders K, Watters D. Cognitive impairment and vitamin B12: a review. *International psychogeriatrics* 2012; 24(4):541-556.
118. Van den Hoven C, Lambrechts S, Reynders T. Neuro-image: nitrous oxide-induced myelopathy due to vitamin B 12 deficiency. *Acta Neurologica Belgica* 2021;1-3.
119. Ata, F., Bilal, A. B. I., Javed, S., Chaudhry, H. S., Sharma, R., Malik, R. F., ... & Kartha, A. B. (2020). Optic neuropathy as a presenting feature of vitamin B-12 deficiency: A systematic review of literature and a case report. *Annals of Medicine and Surgery*, 60, 316-322.
120. Seed, A., & Jogia, M. (2020). Lessons of the month: Nitrous oxide-induced functional vitamin B12 deficiency causing subacute combined degeneration of the spinal cord. *Clinical Medicine*, 20(3), e7.
121. Sonu, S., Lalmalani, Y., Kumar, S., & Verma, K. (2020). Acute acro-paresthesia and bilateral clumsy hand syndrome rare presenting manifestation of vitamin B 12 deficiency: a case report highlighting clinico-radiological findings at diagnosis and follow-up. *Neurology Asia*, 25(4).
122. Dubaj, C., Czyż, K., & Furmaga-Jabłońska, W. (2020). Vitamin B12 deficiency as a cause of severe neurological symptoms in breast fed infant—a case report. *Italian journal of pediatrics*, 46(1), 1-6.
123. Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Dostupno na <http://www.batut.org.rs/index.php>
124. Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije Promet i potrošnja lekova. Dostupno na: <http://www.alims.gov.rs/ciril/o-agenciji/publikacije>
125. Lúquez MA, Marulanda FH, Rodríguez AD, Otero Regino W. Déficit de vitamina B12 asociado con el consumo de inhibidores de la bomba de protones. *Rev Colomb Gastr.* 2017; 32(3):197–201.
126. Sakyi SA, Laing EF, Mantey R, Kwarteng A, Owiredu EW, Dadzie RE, et al. Profiling immuno-metabolic mediators of vitamin B12 deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in Ghana. *PLoS ONE*. 2021; 16(3):1–15. doi:<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249325>
127. Alam MS, Kamrul-Hasan ABM, Kalam ST. Serum vitamin B12 status of patients with type 2 diabetes mellitus on metformin: A single-center cross-sectional study from Bangladesh. *J Family Med Prim Care*. 2021; 10(6): 2225–2229. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2388_20
128. Srinivasan Damodharan, Raj GM, Sakthibalan M, Karthikeyan Dakshinamoorthy, Muraliswaran P. Effect of long-term acid suppression therapy with proton pump inhibitors or H2 receptor blockers on serum vitamin B12 levels in elderly population. *Irish Journal of Medical Science*. 2020; 190(3):1213-1217. doi: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02399-w>

129. Rezaei S, Shab-Bidar S, Abdulahi Abdurahman A, Djafarian K. Oxcarbazepine administration and the serum levels of homocysteine, vitamin B12 and folate in epileptic patients: A systematic review and meta-analysis. *Seizure: European Journal of Epilepsy*. 2017; 45:87-94. doi: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.11.016>
130. Safahani M, Aligholi H, Asadi-Pooya A A. Management of antiepileptic drug-induced nutrition-related adverse effects. *Neurol Sci*. 2020; 41(12):3491-3502. doi: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04573-5>
131. Kathiravan M, Kavitha S, Shanthi R. To determine the effect of long-term antiepileptic drug on the serum folate and vitamin B12 among epileptic patients. *Scientific Reports*. 2021;11(2). doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83312-y>
132. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189–98.
133. Chertkow H, Massoud F, Nasreddine Z, Belleville S, Joannette Y, Bocti C, et al. Diagnosis and treatment of dementia: Mild cognitive impairment and cognitive impairment without dementia. *CMAJ* 2008; 178(10):1273–1285.
134. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9(3):179-186.
135. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373–83.
136. Brusselaers N, Lagergren J. The Charlson comorbidity index in registry-based research. *Methods Inf Med*. 2017; 56(05):401-406.
137. Tabachnick, B. G., & Fidell, L. S. (2007). *Experimental designs using ANOVA* (Vol. 724). Belmont, CA: Thomson/Brooks/Cole.
138. Canevelli, M., Remoli, G., Toccaceli Blasi, M., Tariciotti, L., Sarli, G., Valletta, M., D'Antonio, F., Vanacore, N., Cesari, M., & Bruno, G. (2021). Ongoing Research Protocols for the Pharmacological Treatment of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia. *The Journal of Frailty & Aging*, 10(1), 22–30. <https://doi.org/10.14283/jfa.2020.36>
139. Kirin, S. Neurološke smetnje usled manjka vitamina B12. PhD Thesis. University of Rijeka. Faculty of Medicine. Department of Neurology. 2016
140. Miller JW. Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency. Clinical Implications. *Adv Nutr*. 2018; 9(4):511S-518S. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy023>
141. Almatrafi SB, Bakr ESH, Almatrafi AA, Altayeb MM. Prevalence of vitamin B12 deficiency and its association with metformin-treated type 2 diabetic patients: a cross sectional study. *J Hum Nutr Metab*. 2022; 27.
142. Garre-Olmo J. Epidemiología de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Rev Neurol*. 2018; 66(11):377-86.
143. Khan TU, Arshad R, Adhami SUZ. Prevalence of Vitamin B12 deficiency in Type II diabetic patients using metformin. *J Prof Med* . 2021; 28(9):1322-1325. doi:<https://doi.org/10.29309/TPMJ/2021.28.09.3926>
144. Owen MD, Baker BC, Scott EM, Forbes K. Interaction between metformin, folate and vitamin B12 and the potential impact on fetal growth and long-term metabolic health in diabetic pregnancies. *J Molec Sci*. 2021; 22(11). doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22115759>

145. Carrillo ÑL, Carrillo GP, Varas ÁM., Aliaga CF, Chian GC. Demencia reversible por déficit de vitamina B12 en un adulto mayor. *Horiz Méd.* 2017; 17(2):77-81. Doi: <http://dx.doi.org/https://doi.org/10.24265/horizmed.2017.v17n2.11>
146. Ayako M, Ryuta K, Hirotaka O, et al. Sex Differences in the Relationship of Serum Vitamin B1 and B12 to Dementia Among Memory Clinic Outpatients in Japan. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.667215>
147. McCarter SJ, Stang C, Turcano P, Mielke MM., Ali F, Bower JH, Savica R. Higher vitamin B12 level at Parkinson's disease diagnosis is associated with lower risk of future dementia. *Parkin Rel Dis.* 2020; 73:19-22. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.667215>
148. Nalder L, Zheng B, Chiandret G, Middleton LT, de Jager CA. Vitamin B12 and Folate Status in Cognitively Healthy Older Adults and Associations with Cognitive Performance. *J Nutr Heal Aging.* 2021; 25(3):287-294. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1489-y>
149. Perła-Kaján J, Włoczkowska O, Ziola-Frankowska A, et al. Paraoxonase 1, B Vitamins Supplementation, and Mild Cognitive Impairment. *J Alzheimer's Dis.* 2021;81(3):1211-1229. Doi: 10.3233/JAD-210137
150. Olaso-Gonzalez G, Inzitari M, Bellelli G, Morandi A, Barcons N, Viña J. Impact of supplementation with vitamins B 6 , B 12 , and/or folic acid on the reduction of homocysteine levels in patients with mild cognitive impairment: A systematic review. *IUBMB life.* 2022;74(1):74-84. doi: <https://doi.org/10.1002/iub.2507>
151. Ferri F, Deschênes SS, Power N, Schmitz N. Association between depressive symptoms, metabolic risk factors, and cognitive function: cross-sectional results from a community study in Quebec, Canada. *Aging Ment Health.* 2021; 25(11):2003-2010.
152. Pal K, Mukadam N, Petersen I, Cooper C. Mild cognitive impairment and progression to dementia in people with diabetes, prediabetes and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2018;53(11):1149-1160.
153. Cardos S, Moreira PI. Diabetes and brain disturbances: a metabolic perspective. *Mol Aspects Med.* 2019; 66:71-79.
154. Makino, K., Lee, S., Bae, S., Chiba, I., Harada, K., Katayama, O., Shinkai, Y., Makizako, H., & Shimada, H. (2021). Diabetes and Prediabetes Inhibit Reversion from Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition. *Journal of the American Medical Directors Association*, 22(9), 1912–1918. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2021.02.03322>.
155. Gökışık, M. T., & Uyar, S. (2020). The role of Helicobacter pylori in vitamin-B12 deficiency due to metformin use. *Helicobacter*, 25(5), 1–7. <https://doi.org/10.1111/hel.12718>
156. Serin, E., Gümürdülü, Y., Özer, B., Kayaselçuk, F., Yılmaz, U., & Koçak, R. (2002). Impact of Helicobacter pylori on the Development of Vitamin B12 Deficiency in the Absence of Gastric Atrophy. *Helicobacter*, 7(6), 337–341. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2002.00106.x>
157. Ren Niannian, Feng Yuan, Wang Liuyang, & Ge Song. (2021). Research progress on the pathway of oral Helicobacter pylori infection affecting the occurrence and development of Alzheimer's disease. (Chinese). *Shandong Medical Journal*, 61(9),
158. Kimura AM, Kinnno R, Tsuji M, Ono K. Effects of vitamin B12 on cognitive function in elderly patients. *J Alzheimer Assoc.* 2021; 17:e055458.

159. Aroda VR., Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Crandall, JP. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(4):1754-1761.3. Miller, J. W. (2018). Proton Pump Inhibitors, H2-Receptor Antagonists, Metformin, and Vitamin B-12 Deficiency: Clinical Implications. *Advances in Nutrition*, 9(4), 511S-518S.
160. Alam, M. S., Kamrul-Hasan, A. B. M., & Kalam, S. T. (2021). Serum vitamin B12 status of patients with type 2 diabetes mellitus on metformin: A single-center cross-sectional study from Bangladesh. *Journal of Family Medicine & Primary Care*, 10(6), 2225–2229.
161. Salama, I. I., Sami, S. M., Abdellatif, G. A., Mohsen, A., Rasmy, H., Kamel, S. A., Ibrahim, M. H., Mostafa, M., Fouad, W. A., & Raslan, H. M. (2020). Plasma microRNAs biomarkers in mild cognitive impairment among patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 15(7), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236453>
162. Sakyi, S. A., Laing, E. F., Mantey, R., Kwarteng, A., Owiredu, E.-W., Dadzie, R. E., Amoani, B., Opoku, S., Afranie, B. O., & Boakye, D. (2021). Profiling immunometabolic mediators of vitamin B12 deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in Ghana. *PLoS ONE*, 16(3), 1–15. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249325>
163. Urbanski G, Villoteau A, Lozac'h P, N'guyen M, Schlumberger E, Beucher AB, Lavigne C. Carence en vitamine B12, metformine et inhibiteurs de pompe à protons. *La Rev Méd Int.* 2017; 38: 54-55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.10.328>
164. Obeid R, Heil SG, Verhoeven M, Van den Heuvel EG, De Groot LC, Eussen SJ. Vitamin B12 intake from animal foods, biomarkers, and health aspects. *Front Nutr.* 2019; 6:93.
165. Bor MV, Lydeking-Olsen E, Moller J, Nexo E. A daily intake of approximately 6 microg vitamin B-12 appears to saturate all the vitamin B-12-related variables in Danish postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* (2006); 83:52–8.
166. Bor MV, von Castel-Roberts KM, Kauwell GP, Stabler SP, Allen RH, Maneval DR, et al. Daily intake of 4 to 7 microg dietary vitamin B-12 is associated with steady concentrations of vitamin B-12-related biomarkers in a healthy young population. *Am J Clin Nutr.* 2010;91:571–7.
167. Dullemeijer C, Souverein OW, Doets EL, van der Voet H, van Wijngaarden JP, de Boer WJ, et al. Systematic review with dose-response meta-analyses between vitamin B-12 intake and European Micronutrient Recommendations Aligned's prioritized biomarkers of vitamin B-12 including randomized controlled trials and observational studies in adults and elderly persons. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97:390–402.
168. Chow BF, Rosen DA, Lang CA. Vitamin B12 serum levels and diabetic retinopathy. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1954; 87:38–9.
169. Halsted JA, Carroll J, Rubert S. Serum and tissue concentration of vitamin B12 in certain pathologic states. *N Engl J Med.* 1959; 260:575–80.
170. Beckett AG, Matthews DM. Vitamin B12 in diabetes mellitus. *Clin Sci.* 1962;23:361–70.
171. McMahan GM, Hwang SJ, Tanner RM, Jacques PF, Selhub J, Muntner P, et al. The association between vitamin B12, albuminuria and reduced kidney function: an observational cohort study. *BMC Nephrol.* 2015;16:7.

172. Brah S, Chiche L, Mancini J, Meunier B, Arlet JB. Characteristics of patients admitted to internal medicine departments with high serum cobalamin levels: results from a prospective cohort study. *Eur J Intern Med.* 2014; 25:57–58.
173. Carmel R, Vasireddy H, Aurangzeb I, George K. High serum cobalamin levels in the clinical setting—clinical associations and holo-transcobalamin changes. *Clin Lab Haematol.* 2001; 23:365–71.
174. Arendt JF, Sorensen HT, Horsfall LJ, Petersen I. Elevated vitamin B12 levels and cancer risk in UK primary care: a THIN database cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28:1136.
175. Willett W, Rockstrom J, Loken B, Springmann M, Lang T, Vermeulen S, et al. Food in the Anthropocene: the EAT-Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet.* 2019; 393:447–92.
176. Schupbach R, Wegmuller R, Berguerand C, Bui M, Herter-Aeberli I. Micronutrient status and intake in omnivores, vegetarians and vegans in Switzerland. *Eur J Nutr.* 2017; 56:283–93.
177. Alles B, Baudry J, Mejean C, Touvier M, Peneau S, Hercberg S, et al. Comparison of sociodemographic and nutritional characteristics between self-reported vegetarians, vegans, and meat-eaters from the nutrinet-sante study. *Nutrients.* 2017; 9:1023.
178. Zhou X, Wang Q, An P, Du Y, Zhao J, Song A, Huang G. Relationship between folate, vitamin B12, homocysteine, transaminase and mild cognitive impairment in China: a case-control study. *J Food Sci Nutr.* 2020; 71(3):315–324.
179. Olaso-Gonzalez G, Inzitari M, Bellelli G, Morandi A, Barcons N, Viña J. Impact of supplementation with vitamins B6, B12, and/or folic acid on the reduction of homocysteine levels in patients with mild cognitive impairment: A systematic review. *IUBMB Life.* 2022; 74(1):74–84.
180. Ma F, Wu T, Zhao J, Ji L, Song A, Zhang M, Huang G. Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Nutrients.* 2017; 9(7):725.
181. Zhou X, Wang Q, An P, Du Y, Zhao J, Song A, Huang G. Relationship between folate, vitamin B12, homocysteine, transaminase and mild cognitive impairment in China: a case-control study. *J FoodSciNutr.* 2020; 71(3):315–324
182. Chauhan K, Agarwal A. Vitamin B12 supplementation and cognitive scores in geriatric patients with Mild Cognitive Impairment. *Functional Foods in Health & Disease*, [s. l.], v. 6, n. 9, p. 578–586, 2016. Disponível em: <https://ezproxy.nb.rs:2076/login.aspx?direct=true&db=fsr&AN=119123978&site=eds-live>. Acesso em: 11 fev. 2022.
183. Martínez-Horta S, Bejr-Kasem H, Horta-Barba A, Pascual-Sedano B, Santos-García D, Jesús S, et al. Identifying comorbidities and lifestyle factors contributing to the cognitive profile of early Parkinson's disease. *BMC Neurology* 2021; 21(1):1–10.
184. Hartman, B., Donnelly-VanderLoo, M., Watson, T., O'Connor, C., & Madill, J. (2016). Proton-pump inhibitor therapy and vitamin B12 status in an inpatient hospital setting. *Applied Physiology, Nutrition & Metabolism*, 41(10), 1071–1076. <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0020>
185. Presse, N., Perreault, S., & Kergoat, M.-J. (2016). Vitamin B12 deficiency induced by the use of gastric acid inhibitors: Calcium supplements as a potential effect modifier. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 20(5), 569–573. <https://doi.org/10.1007/s12603-015-0605-x>

186. Lee Y, Loh C, Hwang M, Lin, C. Vitamin B12 deficiency and anemia in 140 Taiwanese female lacto-vegetarians. *J Formosan med assoc* 2021;120(11): 2003–2009. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2021.04.007>
187. Abrahamsen, J. F. (1,2), Kruger, K. (1,7), Monsen, A.-L. B. (3), Ranhoff, A. H. (4), Nilsen, R. M. (5), Engtrø, E. (6), & Rekdal, M. (6). (n.d.). No association between subnormal serum vitamin B12 and anemia in older nursing home patients. *European Geriatric Medicine*, 11(2), 247–254. <https://doi.org/10.1007/s41999-019-00269-y>
188. Silay, K., Yalcin, A., Akinci, S., Gursoy, F. G., & Sener Dede, D. (2017). Charlson Comorbidity Index, inappropriate medication use and cognitive impairment : Bermuda Triangle. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 129(21–22), 799–804. <https://doi.org/10.1007/s00508-017-1253-4>
189. Pedrosa Pimenta, F. A., Bicalho, M. A. C., Romano-Silva, M. A., de Moraes, E. N., & de Rezende, N. A. (2013). Doenças crônicas, cognição, declínio funcional e Índice de Charlson em idosos com demência. *Revista Da Associação Médica Brasileira*, 59(4), 326–334. <https://doi.org/10.1016/j.ramb.2013.02.002>
190. Markun, S., Gravestock, I., Jäger, L., Rosemann, T., Pichierri, G., & Burgstaller, J. M. (2021). Effects of vitamin B12 supplementation on cognitive function, depressive symptoms, and fatigue: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrients*, 13(3), 923.
191. Son, S. J., Lee, K. S., Na, D. L., Seo, S. W., Kim, C. H., Kim, J. H., Oh, B. H., & Hong, C. H. (2012). The effect of anemia and white matter hyperintensities (WMH) on cognitive impairment in patients with amnesic mild cognitive impairment (MCI). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 55(2), 251–256. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.10.015>
192. Charles S. Hesdorffer MD, Dan LL, M.D. Drug-Induced Megaloblastic Anemia. *N Engl J Med* 2015;373:1649-58.
193. He, W., Ruan, Y., Yuan, C., Luan, X., & He, J. (2020). Hemoglobin, anemia, and poststroke cognitive impairment: A cohort study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 35(5), 564–571. <https://doi.org/10.1002/gps.5272>
194. Lucca, U., Tettamanti, M., Riva, E., Mandelli, S., Forloni, G., & Galbussera, A. A. (2020). Anemia and the risk of dementia in the oldest-old: The Monzino 80-plus population-based study: Epidemiology / Risk and protective factors in MCI and dementia. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 16(11), 1–2.
195. Bell DSH. Metformin-induced vitamin B12 deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(8):1423-1428.
196. Alhaji JH. Vitamin B12 deficiency in patients with diabetes on metformin: Arab countries. *Nutrients* 2022;14(10), 2046.
197. Swarnakari KM, Bai M, Manoharan MP, Raja R, Jamil A, Csendes D, Khan S. The Effects of Proton Pump Inhibitors in Acid Hypersecretion-Induced Vitamin B12 Deficiency: A Systematic Review. *Cureus* 2022;14(11).
198. Lerman TT, Cohen E, Sochat T, Goldberg E, Goldberg I, Krause I. Proton pump inhibitor use and its effect on vitamin B12 and homocysteine levels among men and women: A large cross-sectional study. *The American Journal of the Medical Sciences* 2022;364(6), 746-751.

199. Dela Cruz MT, Patel S, Ngo L, Sullivan K. Does long-term use of proton pump inhibitors cause vitamin B12 deficiency? *Evid Bas Pract.* 2022; 20(10):8–9. doi: 10.1097/01.EBP.0000541846.13619.9e
200. Raqib TM, Polus RK, Mohammad NS. Prevalence of Vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin. *Diyala Journal of Medicine* 2022;23(1), 22-32.
201. Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B12 supplementation for treating vitamin B12 deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev*, 2022;102634.
202. Li J, Lu N, Lyu H, Lei G, Zeng C, Wei J, Xie D. Peptic ulcer disease and risk of hip fracture: a general population-based cohort study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2022;107(9), e3738-e3746.
203. Aumpan N, Mahachai V, Vilaichone RK. Management of Helicobacter pylori infection. *JGH Open* 2023;7(1), 3-15.
204. Livote, E. E., & Wyka, K. E. (2009). *Introduction to Structural Equation Modeling Using SPSS and AMOS*. Niels J. Blunch. Thousand Oaks, CA: Sage, 2008, 270 pages

Скраћенице

ММСЕ - енгл. Mini-Mental State Examination

МоЦА- енгл. Montreal Cognitive Assessment

IADL- енгл. The Lawton Instrumental Activities of Daily Living (IADL) Scale

ДСМ-4, ДСМ-5- енгл. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV, V

КТ- Компјутеризована томографија

НМР- Нуклеарна магнетна резонанца

ЦНС- Централни нервни систем

АИДС- енгл. Acquired immune deficiency syndrome

АБ- Алзхеимерова болест

ДЛТ- Деменција са Левијевим телима

ФТД- Фронтотемпорална деменција

ПСП- енгл. Progressive supranuclear palsy

ПБ- Паркинсонова болест

ПБД- Паркинсонова болест са демечијом

ПБ-МЦИ- Паркинсонова болест са благим когнитивним поремећајем

ПТСП- посттрауматски стресни поремећај

КЈБ- Кројцфелд-Јакобова болест

НИА- енгл. National Institute on Aging

АА- енгл. Alzheimer`s Association

ПЕТ-енгл. Positron Emission Tomography

АД- Аутозомно - доминантно

ЦСФ- Цереброспинални флуид

Т2ДМ- Дијабетес мелитус тип 2

ИЦД-10- Међународна класификација болести десета ревизија

НИНДС- енгл. Neurological Disorders and Stroke

АИРЕН – енгл. Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences

АДДТЦ- енгл. Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers

АСА- енгл. American Society of Anesthesiologists

АХА- енгл. American Heart Association

Вас-Цог- енгл. Vascular and Cognitive Disorders

ВЦИ- енгл. Vascular cognitive Impairment

ПМЛ- енгл. progressive multifocal leukoencephalopathy

ХИВ- енгл. Human immunodeficiency virus

ЦНС- Централни нервни систем

ППА - Примарна прогресивна афазиа

ПСП- Прогресивна супрануклеарна парализа

БМД- Бекерова мускуларна дистрофија

ФТЛД- Фронтотемпорална лобарна дегенерација

ППА- Примарна прогресивна афазиа

ПСП- Прогресивна супрануклеарна парализа

ССРИ- Селективни инхибитори поновног преузимања серотонина

ХТА- Артеријска хипертензија

ХБА1Ц- гликолизирани хемглобин А1Ц

МРИ- енгл. Magnetic Resonance Imaging

ФДГ-ПЕТ- позитрон емисиона тографија флуоридеоксиглукозом (енгл. fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography (PET))

МЦИ- благи когнитивни поремећај (енгл. Mild cognitive impairment)

ХБП- енгл. Helicobacter pylori

ЕМНГ- Електромиографија

ППИ- инхибитори протонске пумпе

МКБ 10- Међународна класификација болести 10. ревизија

СЗО- Светска здравствена организација

АЛИМС- Агенција за лекове и медицинска средства Србије

5-АСА- 5-аминосалицилна киселина

ЦЦИ- енгл. Charlson Comorbidity Index

МетС- метаболички синдром

НИА-АА-Национални институт за старење-Алцхајмерова асоцијација

ИФА- интринзични фактор због присуства ауто-антитела на паријеталне ћелије (енгл. intrinsic factor due to the presence of auto-antibodies to parietal cells)

ГПА- антигастрична антитела паријеталних ћелија (енгл. anti-gastric parietal cell antibodies)

ТНФ- α -тумор некрозе фактор α (енгл. tumor necrosis factor-alpha)

ММА- метилмалонске киселине

Ил- интерлеукина

Хци-хомоцистеин

ХолоТЦ- холотранскобаламин

САМ-С-аденозил-метионин

АЛТ- аланин трансаминазом

АСТ- аспартат аминотрансфераза

ЛБ- Лакто-вегетаријанци

РКС- рандомизоване контролисане студије

ВМХ- хиперинтензитета беле масе (енгл. white matter hyperintensities)

ПСЦИ- постмождано когнитивно оштећење (енгл. poststroke cognitive impairment)

Биографија

Примаријус др Марија Лазаревић рођена је 18.08.1975. године у Лозници. Медицински факултет и специјализацију из опште медицине завршила је у Београду. Посао начелика опште службе са хитном медицинском помоћи и кућном негом обављала је у Дому здравља у Малом Зворнику, а од 2017. године запослена је на месту шефа Здравствене станице Лешница у Дому здравља у Лозници. Звање примаријуса стекла је 2021. године. Члан је Научног Одбора секције Опште медицине Србије, Научног Одсека Менсе Србије и рецензент научних радова у часопису Опште медицине Србије.

Од 2015. године до 2017. године члан је председништва подружнице Лозница Српског лекарског друштва, а од 2017. године спољашњи оцењивач здравствених установа Србије у оквиру Агенције за акредитацију здравствених установа Србије (АЗУС).

Члан је Менсе Србије од 2012. године и организатор тестирања интелигенције за Менсу у Лозници 2014. и 2015. године. Аутор је два пројекта под покровитељством Менсе Србије „Психосоцијална подршка за талентовану децу“ и „Писање, истраживање и публикавање“ који су реализовани у сарадњи са Регионалним центром за талентовану децу.

Похађала је петогодишње едукацију из психотерапије област трансакционе анализе у Београду.

Сарадник је часописа MozaIQ званичног часописа Менсе Србије, портала АС инфо, портала Показивач и часописа Српске православне цркве Православни Мисионар.

Аутор је многобројних радова објављених у научним часописима и излаганих на медицинским конгресима који су међународно признати. Одржала је више стручних састанака акредитованих од стране Здравственог савета Србије од 2015. године.

Члан је Удружења књижевника Србије од 2023. године. Аутор је 8 књига од којих је једна научна монографија о терапији поремећаја из спектра аутизма.

Библиографија

Публикације у научним часописима:

1. Lazarević M, Milovanović D, Ružić-Zečević D. The factors associated with mild cognitive impairment in outpatient practice. Vojnosanitetski pregled 2022; (00), 99-99. <https://doi.org/10.2298/VSP221107099L>
2. Lazarević M. Connection between alexithimia and chronic diseases of the hearth and lungs, Acta facultatis medicae naissensis 2023. DOI: 10.5937/afmnai40-41356
3. Lazarević M., Milovanović D, Ružić-Zečević D. Defining the breakdown value of vitamin B12 as the important factor in occurrence of Mild Cognitive Impairment. Medicinski pregled 2023. <https://doi.org/10.2298/MPNS2210284L>

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Изјављујем да докторска дисертација под насловом:

“ПОВЕЗАНОСТ УПОТРЕБЕ ЛЕКОВА КОЈИ РЕТЕТЕ МЕТАБОЛИЗАМ ВИТАМИНА В12 И БЛАГИХ КОГНИТИВНИХ ПОРЕМЕЋАЈА КОД БОЛЕСНИКА У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ“

представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,

У Крагујевцу, 01.09.2023. године,

Лазаревић Марија
потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНЕ И ЕЛЕКТРОНСКЕ ВЕРЗИЈЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Изјављујем да су штампана и електронска верзија докторске дисертације под насловом:

„ПОВЕЗАНОСТ УПОТРЕБЕ ЛЕКОВА КОЈИ РЕТЕТЕ МЕТАБОЛИЗАМ ВИТАМИНА
В12 И БЛАГИХ КОГНИТИВНИХ ПОРЕМЕЋАЈА КОД БОЛЕСНИКА У ПРИМАРНОЈ
ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ“

истоветне.

У Крагујевцу, 01.09.2023. године,

Лазаревић Марија
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Марија Лазаревић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

“ПОВЕЗАНОСТ УПОТРЕБЕ ЛЕКОВА КОЈИ РЕМЕТЕ МЕТАБОЛИЗАМ ВИТАМИНА В12 И БЛАГИХ КОГНИТИВНИХ ПОРЕМЕЋАЈА КОД БОЛЕСНИКА У ПРИМАРНОЈ ЗДРАВСТВЕНОЈ ЗАШТИТИ”

и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

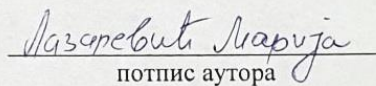
не дозвољавам¹

¹ Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу , 01.09.2023. године,


потпис аутора

² Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org/>