



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Татјана Бошковић Матић

**КОГНИТИВНИ ПОРЕМЕЋАЈИ И МЕТАБОЛИЧКИ
СИНДРОМ КОД БОЛЕСТИ МАЛИХ КРВНИХ СУДОВА
МОЗГА**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: др сци. мед. Гордана Тончев, редовни професор

Крагујевац, 2019

САДРЖАЈ:

1. САЖЕТАК -----	4
2. УВОД -----	6
2.1 Етиологија болести малих крвих судова мозга-----	6
2.2 Епидемиологија болести малих крвих судова мозга-----	9
2.3 Клиничка слика болести малих крвих судова мозга-----	10
2.4 Когнитивни поремећаји код пацијената са болешћу малих крвих судова мозга-----	11
2.5 Депресивност поремећаји код пацијената са болешћу малих крвих судова мозга-----	14
2.6 Метаболички синдром-----	16
2.7 Метаболички синдром и болест малих крвих судова мозга-----	17
2.8 Метаболички синдром и когнитивно слабљење-----	19
2.9 Метаболички синдром и депресија-----	21
2.10 Утицај метаболичког синдрома на расположење и когнитивну способност код пацијената код пацијената са болешћу малих крвих судова мозга-----	23
3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ -----	25
3.1 Основни циљ -----	25
3.2 Хипотезе-----	26
4. МЕТОДОЛОГИЈА -----	27
4.1 Врста студије-----	27
4.2 Популација која је истраживана-----	27
4.3 Поступак са пацијентима-----	28
4.4 Варијабле праћене у студији-----	29
4.5 Снага студије и величина узорка-----	30
4.6 Статистичка обрада података-----	31
5. РЕЗУЛТАТИ -----	33
6. ДИСКУСИЈА -----	56

7. ЗАКЉУЧЦИ -----	61
8. ЛИТЕРАТУРА -----	63
9. ПРИЛОЗИ -----	77
9.1 Бекова скала депресивности-----	77
9.2 Монреалска скала когниције -----	83

1. САЖЕТАК

УВОД : Болест малих крвних судова мозга подразумева неколико клиничких синдрома који проистичу из оштећења зида или зачепљења малих крвних судова унутар можданог ткива. Одговорна је за око 20-30% свих можданих удара. Болест се дијагностикује искључиво неурорадиолошки, односно налазом на магнетној резонанци ендокранијума где се визуелизују лакунарни (поједнични или мултипли) инфаркти у сивој маси или конфлуентне, сливене лезије у белој маси. Клинички се манифестује неурошким симптомима и когнитивним дисфункцијама, али и такозваним неким неуролошким знацима који могу бити и асимптоматски или са оскудним симптомима које пацијенти често занемарују. Није необично ни присуство депресије код ових болесника. Један од потенцијалних фактора за настанак болести малих крвних судова мозга је метаболички синдром, мада су досадашњи резултати оскудни и неусаглашени.

ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ: Основни циљ истраживања је испитивање истовременог дејства болести малих крвних судова мозга и метаболичког синдрома на когнитивно функционисање и расположење.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ: Истраживање је спроведено код пацијената који су хоспитализовани на Клиници за неурологију КЦ Крагујевцу у периоду од 01.02.2017. до 31.12.2017године, код којих је неурорадиолошки потврђена болест малих крвних судова (магнетном резонанцом ендокранијума). Било је укључено 49одраслих болесника са болешћу малих крвних судова мозга (24 са лакунарним инфарктима и 25 са исхемијским, хиперинтензивним лезијама беле масе). Контролну групу чинило је 25 неуролошких пацијената са уредним налазом на магнетној резонанци ендокранијума, сличног пола и старости.

С обзиром на опсервациони карактер студије, са пацијентима је поступано према локалним смерницама и клиничким путевима који нису повезани са овом студијом, већ представљају део рутинске неге неуролошких болесника у Клиничком центру Крагујевац. По пријему пацијената на Клинику за неурологију Клиничког центра Крагујевац обављали су се следећи поступци:

Први дан: физикални преглед, неурошки преглед, мерење виталних параметара (пулс, артеријски крвни притисак, телесна температура, телесна тежина, телесна висина и обим струка), електрокардиограм;

Други до седми дан: магнетна резонанцаендокранијума, узимање узорка крви за биохемијске анализе: ниво липида у серуму, ниво мокраћне киселине, ниво Ц реактивног протеина и орални тест оптерећења глукозом (ОГТТ) са одређивањем гликемије и инсулинемије одмах по уношењу тест оброка, после 30 и 120 минута).

Тридесети дан (+/-5 дана): процена когнитивних функцијаМонтреалском скаломкогниције, као и процена присуства и тежинедепресивних симптома применом Бекове скале за процену депресивности.

За процену когниције коришћена је Монреалска скала (Монреалска процена когниције- српска верзија, енглески назив „MontrealCognitiveAssessment“) коју је конструисао и развио неуролог Dr. ZiadNasreddinea сарадницима (58)(59). Упитник обухвата испитивање пажње, концентрације, меморије, извршних функција, језика, визуелно-конструкционих способности, концептуализацију, рачунање и оријентацију. Једноставан је и брз за извођење, потребно је десетак минута за његову реализацију. Функције које су испитане у студији: пажња, концентрација, оријентација, памћење, апстрактно мишљење, вербална флуентност.

За процену депресивности коришћен је Беков упитник за процену депресивности (енглески назив „BeckDepressionInventory“) коју попуњава пацијент. Време потребно за попуњавање овог упитника је износило пет до десет минута. Беков упитник је најчешће коришћена скала за процену јачине симптома депресије како у свакодневном клиничком раду, тако и у истраживањима.

РЕЗУЛТАТИ И ЗАКЉУЧАК: Ова теза је показала да је болест малих крвних судова мозга праћена слабљењем когнитивне способности и депресивним симптомима, при чему пацијенти са лакунарним инфарктима имају слабију когницију и израженије депресивне симптоме од пацијената са хиперинтензивним лезијама беле мождане масе. Такође, пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга који имају и метаболички синдром су више депресивни и мање когнитивно способни од пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, али без метаболичког синдрома.

КЉУЧНЕ РЕЧИ: болест малих крвних судова, метаболички синдром, когнитивни поремећаји, депресивност

2. УВОД

Болест малих крвних судова мозга се може дефинисати као комплекс знакова, симптома и промена у морфологији мозга видљивих помоћу магнетне резонанце који је узрокован зачепљењем перфорантних можданих артериола, венула или капилара(1). Ова болест има велики клинички значај, јер је одговорна за око 20-30% свих можданих удара, као и за 45% свих случајева деменције у популацији. Болест се дијагностикује неурорадиолошки, односно налазом на магнетној резонанци ендокранијума где се могу видети лакунарни (поједнични или мултипли) инфаркти у сивој маси или конфлуентне, сливене лезије у белој маси. Прецизни називи промена видљивих на магнетној резонанци су утврђени недавним консензусом експерата, и они обухватају: мале субкортикалне инфаркте, лакуне, хиперинтензивне промене у белој маси, изражене периваскуларне просторе, микрокрварења у можданом ткиву и атрофију можданог ткива (2). Клинички се манифестује неурошкимиспадима (пре свега настаје отежани ход) и когнитивним поремећајима, али и такозваним меким неуролошким знацима, тј. оскудним симптомима које пацијенти често занемарују; није ретко да пацијенти могу бити и без симптома (такве лезије онда називамо „тихим“, односно енглески „silent“). Присуство депресије код ових болесника је често, као и метаболичког синдрома (низ удружених метаболичких поремећаја који обухватају: гојазност, повишен ниво шећера у крви, хипертензију, хиперлипидемију и отпорност на инсулин; други назив за овај скуп симптома и знакова је „синдром X“) (3), за кога се сумња да додатно отежава клиничку слику и убрзава развој патолошких промена.

2.1 Етиологија и патолошке промене код болести малих крвних судова мозга

У основи клиничке слике болести малих крвних судова мозга налазе се микротромбозе и микроемболије ситних крвних судова, које изазивају оштећење крвно-мождане баријере и развој инфламације око оштећених крвних судова, доводећи даље до демјелинизације и оштећења неурона. Укупан проток крви кроз захваћене регије можданог ткива опада, па неурони и потпорне ћелије трпе због недовољне оксигенације(4). Микротромбозе и микроемболије настају због дегенеративних промена у зидовима малих крвних судова, које се могу сврстати у три групе: артериосклероза/атеросклероза малих крвних судова, артериолосклероза и липохијалиноза(5). Поред наведених промена услед микротромбоза и микроемболија, оштећења настају и због поремећаја функционисања крвно-мождане баријере(6). Са старашћу и дуготрајним присуством хипертензије крвоток у мозгу губи способност ауторегулације, тј. не може да се прилагођава променама крвног притиска, који због

крутости зидова великих артерија има велику разлику између систолне и дијастолне вредности. Повећани дијастолни притисак, уз повећан пулсни, а тиме и систолни притисак, доводи до убрзања протока крви кроз артериоле мозга. Убрзан проток са под повишеним притиском оштећује ендотел крвно-мождане баријере и повећава њену пропустљивост. Услед повећане пропустљивости крвно-мождане баријере инфламаторне ћелије из крви доспевају у мождано ткиво, развијајући даље процес инфламације и оштећења нервног ткива.

Артериосклероза/атеросклероза малих крвних судова се јавља у интрацеребралним и лептоменингеалним малим артеријама пречника 200–800 μm . Под микроскопом се у зиду ових судова може видети ендотелијална пролиферација, раздрвајање *lamina elastica interna*-е, накупине плазма протеина, лимфоцита и макрофага налик на мале плакове (микроатером). Механизам настанка ових оштећења је веома сличан механизму настанка атеросклерозе у великим крвним судовима, и започиње примарно са продором аполипопротеина Е у зид крвног суда. У још мањим артеријама (пречник 40–300 μm) услед фибриноидне некрозе зида (без инфламације) настају асиметричне области фиброзе/хијалинозе у којима су присутне пенасте ћелије и плазма протеини (аполипопротеин Е, А2М, имуноглобулин G); такве промене се називају *липохијалиноза*. Најзад, *артериолосклероза* настаје када дође до циркуферентног хијалиног задебљања зида артериола (пречник 40–150 μm) које сужава лумен. И овде као код липохијалинозе, у зид артерије продиру исти протеини из плазме. Липохијалиноза и артериолосклероза су највероватније последице високог крвног притиска који ремети функцију ендотела и утискује поменуте протеине из плазме у зид малих артерија и артериола. Запажено је у бројним студијама да је артериолосклероза у односу на липохијалинозу више заступљена у области беле мождане масе(7).

Болест малих крвних судова прво настаје у артеријама базалних ганглија, углавном као атеросклероза и липохијалиноза, а затим у артеријама беле моздане масе, овог пута као липохијалиноза и артериолосклероза. Потом следи захватање артерија које исхрањују моздане овојнице и мали мозак, да би тек у одмаклој фази биле измењене артерије мозданог стабла и коре великог мозга (8).

Око 30% пацијената са болешћу малих крвних судова мозга има генетску основу за развој таквог поремећаја. Најчешћи облик генетских поремећаја су моногенске болести, код којих мутација само једног гена проузрокује низ догађаја који се завршава васкуларним оштећењима у мозгу(9). Једна од најзначајнијих мутација је на гену NOTCH3 са хромозома 19q1, који кодира NOTCH3 трансмембрански рецептор, укључен у диференцијацију артерија и ремоделирање глатких мишићних ћелија из зида артерија. Болест се у овом случају наслеђује аутозомно-доминантно, и њена учесталост је око 2-5 оболелих на 100,000 становника. Особе са овом мутацијом имају рани почетак болести, са субкортикалним мозданим ударима (после којих заостају лакуне), са мигреном са ауром, васкуларном деменцијом и са поремећајима расположења. Други гени код којих су мутације такође повезане са раним и тежим облицима болести малих крвних судова мозга (и ови облици се наслеђују моногенски, неки доминантно, неки рецесивно) су: HTRA1, COL4A1, COL4A2, TREX1, FOXC1, PITX2, CECR1, и CTSA.

2.2 Епидемиологија болести малих крвних судова мозга

Преваленција болести малих крвних судова мозга је висока у општој популацији особа старијих од 65 година, и процењује се на основу анализе налаза магнетне резонанце ендокранијума. Лакунарне промене се срећу код 8-33% старих, хиперинтензитет беле моздане масе код 39-96%, а микрокрварења код 3-34% (10). Као што се да видети, варијације у процени преваленције су веома велике, што је последица релативно малих узорака испитаника у досадашњим студијама и избора испитаника на друге начине осим случајним избором, уз увођење систематске грешке. Преваленција болести малих крвних судова мозга расте са годинама живота, тако да се код млађих од 40 година може срести само у 2.6% испитаника, а код старијих од 70 година у 24.8% случајева.

До сада познати фактори ризика за настанак болести малих крвних судова мозга су хипертензија, више вредности систолног и дијастолног крвног притиска и дијабетес мелитус. Сви наведени фактори повећавају ризик од настанка болести малих крвних судова мозга око 2 пута у односу на општу популацију. Додатни фактор ризика само за церебрална микрокрварења је низак ниво ЛДЛ-холестерола, који ако постоји, повећава ризик за 1,28 пута (10). Хипертензија је фактор ризика за брзу прогресију болести малих крвних судова мозга (ризик је 1,78 пута већи ако постоји хипертензија); с друге стране, примећено је да коришћење лекова који снижавају ниво липида у крви смањује ризик од настанка ове болести (релативно смањење ризика је 85%) (11).

2.3 Клиничка слика болести малих крвних судова мозга

Болест обично почне да се испољава у последњој трећини живота, при чему доминирају слабљење и успоравање когнитивних функција, и дефицит у извршним функцијама, као што су смањена пажња, губитак краткорочне меморије, немогућност да се присети одређене чињенице и „феномен врха језика“ (пацијент не може да се сети одређене речи, затим се обично сети почетка те речи али не може да је доврши, при чему има утисак да ће се већ наредног тренутка сигурно сетити)(12). Поремећена је равнотежа при стајању и ходу, при чему је ход иначе несигуран, праћен честим падовима. Појава несигурног хода је и предзнак скорог развоја васкуларне деменције. Пацијенти са умерено развијеним хиперинтензивним лезијама беле масе имају 22% већу шансу да падну при ходу него они са минималним променама у белој маси; слично важи и за особе са лакунарним променама – постојање макар једне лакуне повећава за 26% ризик од пада. Од других моторних испада код болести малих крвних судова јављају се хемипареза, дизартрија, синдром неспретних шака и псеудобулбарни синдром.

Психијатријски симптоми болести малих церебралних крвних судова су најчешће апатија и депресија, мада је забележена и појава опсесивно-компулзивног синдрома. Морфолошко-функционалне студије централног нервног система су показале да је опсесивно-компулзивни синдром повезан са поремећајем функционисања орбито-фронтостријаталне петље, тако да не изненађује што су хиперинтензивне лезије беле масе у оквиру болести малих крвних судова (које прекидају делове ове петље) праћене појавом опсесивно-компулзивног синдрома. Апатија се дефинише као недостатак мотивације, и увек је присутна код оштећења префронталног кортекса и базалних ганглија.

Веома честе пратеће болести код ових пацијената су хипертензија, хиперхолестеролемија, дијабетес, обољење бубрега, злоупотреба дувана, алкохола и супстанци са вазопресорним дејством (кокаин, амфетамин, метамфетамин и др.).

Хипертензија се може сматрати не само фактором ризика за настанак болести малих крвних судова мозга, већ једним од проузроковача патолошких промена на крвним судовима, који је у директној корелацији са клиничким испољавањима.

2.4 Когнитивни поремећаји код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга

Укупан број и волумен лезија код болести малих крвних судова мозга је у корелацији са тежином когнитивних поремећаја, како гледано укупно, тако и у појединим доменима. Пре свега се смањују брзина обраде информација и извршне функције, да би се касније развила пуна слика васкуларне деменције(13). Болест малих крвних судова мозга такође може допринети убрзању когнитивног пропадања код деменција других етиологија, нпр. код Алзхајмерове болести; ефекат у том случају је адитиван, а не синергистички. Мада генерално постоји поменута корелација тежине васкуларних поремећаја и когнитивног пропадања(14), повремено се срећу изузеци, тј. пацијенти са великим оштећењима малих крвних судова, а релативно малим когнитивним пропадањем. Разлог за ове индивидуалне варијације је разлика у когнитивној резерви између особа, јер се симптоми испољавају тек када се сви компензаторни механизми исцрпе.

Код болести малих крвних судова мозга не страдају све когнитивне функције подједнако, већ клиничка слика код конкретног пацијента зависи од дистрибуције патолошких промена у централном нервном систему. Могући синдроми когнитивних поремећаја се могу класификовати у два основна типа: (1) меморијски тип, који се карактерише ослабљеном меморијом, отежаним обављањем практичних задатака,

проблемима са говором и губитком способности да се сензорни (пре свега визуелни) утисци разумеју и препознају; (2) извршни тип, код кога страдају извршне функције (то су функције које обезбеђују да физичке и менталне активности доведу до остварења задатог циља – планирање, пажња, способност апстрактног мишљења, радна меморија, флексибилност, способност одређивања циља за одређену активност), па су пацијенти ментално успорени и јављају се промене личности(15). Меморијски тип когнитивног синдрома је последица оштећења задњих асоцијативних региона кортекса, и карактеристичан је за Алзхајмерову деменцију, док је извршни тип углавном везан за оштећења у предњим зонама кортекса.

Извршни тип когнитивних поремећаја се јавља релативно рано у току болести малих крвних судова мозга, тако да пацијенти не могу да контролишу своје понашање и емоције, и нису у стању да искористе комплексне информације и поставе стратешке циљеве. Овакве промене су праћене симптомима депресије, више него код других типова когнитивних поремећаја. Губитак извршних функција релативно брзо доводи пацијенте у стање зависности од других особа, па чак и до неопходности институционализације(16). Примећено је и да рани почетак болести малих крвних судова мозга (пре 65. године живота) знатно чешће доводи до извршног типа когнитивног оштећења, са фокусирањем лезија у предњим деловима великог мозга. Код раног почетка болести број и волумен лезија су веома велики, али је одлагање амилоида у можданом ткиву минимално, што је управо обрнуто код касног почетка болести.

Дијагноза когнитивних поремећаја код болести малих крвних судова мозга се поставља најчешће употребом посебних упитника, који су претходно проверени у клиничкој пракси. Монреалска скала процене когнитивног функционисања је један од најпрецизнијих инструмената за ову сврху, који се показао бољим од Мини-ментал скале. Коришћењем Батерије тестова за когнитивну процену могуће је разликовати

когнитивни поремећај код болести малих крвних судова од оног код Алзхајмерове деменције(17): пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга имају више оштећен изговор а мање ослабљено препознавање, док пацијенти са Алзхајмеровом деменцијом имају веће оштећење меморије и слабије баратају са појмовима.

Поједини патолошки супстрати болести малих крвних судова мозга имају специфично дејство на когницију(18). Тако *хиперинтензивне лезије беле масе* више слабе когницију када су лоциране перивентрикуларно, него субкортикално, највероватније зато што тада пресецају важне асоцијативне путеве, док субкортикалне лезије имају превасходно локални ефекат на најближе делове кортекса. Примећено је и да лезије беле масе највише оштећују холинергичке путеве. *Проширени периваскуларни простори* (Virchow–Robin-ови простори) су повезани са когнитивним опадањем само ако се налазе у базалним ганглијама – тада пацијенти имају превасходно смањење у брзини обраде информација(19). *Микрокрварења* су повезана са когнитивним опадањем уколико их пацијентима три или више, при чему посебно трпе меморија и брзина обраде информација(20). Микрокрварења лоцирана у дубоким деловима мозга пре свега доводе до слабљења меморије, док су она смештена у појединим лобусима узрок смањених визуелно-просторних извршних функција и мање брзине обраде информација. Најзад, *лакунарнекортикалне лезије* нису до сада биле повезане са специфичностима когнитивног слабљења, иако је њихов број и волумен у корелацији са степеном когнитивних поремећаја гледано укупно.

2.5 Депресивност код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга

Депресија као обољење и депресивни симптоми као појединачне манифестације су водећи разлози за слабо социјално функционисање индивидуа у целом свету.

Преваленција депресије и депресивних симптома гледано на читав живот особе достиже 20-25% код жена и 7-12% код мушкараца(21). Квалитет живота код депресивних особа је значајно смањен. Око 50% психијатријских пацијената долази на преглед управо због депресивности, а сматра се да чак 12% свих хоспитализација има за основу депресивност. Преваленција депресије и депресивних симптома је још већа међу пацијентима него у општој популацији, што не изненађује с обзиром да свако обољење представља и психички стрес. Депресија је заправо хетероген поремећај, јер сличну симптоматологију дају различити узроци. Етиолошка подела депресије обухвата реактивну депресију, ендегену депресију, меланхолију, атипичну депресију, дистимију депресију у оквиру биполарног поремећаја и сезонски афективни поремећај (22). Депресивни симптоми се могу сврстати у три групе: (1) психолошки (лоше расположење или туга, ниско мишљење о себи, осећај безнадежности и беспомоћности, осећај кривице, осећај да ће сваког момента заплакати, иритабилност, нетолеранција, недостатак мотива и интересовања, тешко доношење одлука, осећај забринутости, немогућност да се ужива у животу, анксиозност, помисли на самоубиство или самоповређивање), (2) физички (успорен говор, успорено кретање, смањен апетит, опстипација, необјашњиви болови, губитак либида, недостатак енергије, отажанозаспивање, рано буђење, код жена поремећаји менструационог циклуса) и (3) социјални (избегавање контакта са пријатељима и познаницима, слаб учинак на послу, занемаривање хобија и разоноде, отежани односи са укућанима) (23).

Пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга обично имају групу психијатријских поремећаја у којој су увек депресивни синдроми, а веома често и губитак мотивације и

интереса (апатија), емоционална тупост, иритабилност и поремећаји сна. Примећено је да се депресивни симптоми чешће јављају код осталих патолошких супстрата болести малих крвних судова, него код хиперинтензивних лезија беле масе, које су праћене пре свега апатијом(24). Ипак, у Ротердамској студији (25) на 3799 учесника је показано да су и хиперинтензивне лезије беле масе и лакунарни инфаркти били повезани како са депресивним симптомима, тако и са већом учесталашћу депресивних обољења. С друге стране, микрокрварења су била повезана само са већом учесталашћу депресивних обољења, и то када су била лоцирана у дубоким и инфратенторијалним регијама мозга.

Систематски преглед опсервационих студија болести малих крвних судова мозга је показао да су сви патолошки супстрати појединачно повезани са појавом депресивних симптома, али да је веза статистички знатно јача ако код пацијента постоје две или више врста патолошких супстрата (нпр. лакунарни инфаркти и проширени периваскуларни простори) (26). Највероватнији механизам којим патолошке промене код болести малих крвних судова доводе до депресивних симптома је пресецање префронталних субкортикалних петљи важних за регулацију расположења.

Недавна студија Лианга и сарадника је испитала специфично појаву депресивних симптома код особа које су недавно прележале мождани удар (пацијенти су праћени до 15 месеци после удара). Показало се на узорку од 563 пацијента да пацијенти који после можданог удара имају развијенију болест малих крвних судова мозга (без обзира на врсту патолошког супстрата) у погледу обима промена имају већу шансу да добију депресивне симптоме (однос шанси, енгл. „Oddsratio“ је био 1.3) (27). Депресивни симптоми код ових пацијената нису последица неспособности коју је проузроковао мождани удар, јер степен неспособности није у корелацији са тежином депресивних симптома, већ директних оштећења можданог ткива због којих се прекидају функционалне петље и путеви важни за остваривање нормалног расположења (28).

2.6 Метаболички синдром

Метаболички синдром (други називи: синдром ИКС, синдром инсулинске резистенције, Reaven – ов синдром и „смртоносни квартет“) је стање које обухвата резистенцију на инсулин (или нетолеранцију глукозе), гојазност абдоминалног типа, хипертензију и дислипидемију са атерогеним потенцијалом. Према консензусу већине међународних и националних ендокринолошких удружења, дијагноза метаболичког синдрома се може поставити ако пацијент испуњава најмање три следећа критеријума: обим струка изнад 102 центиметра код мушкараца и 88 центиметара код жена, триглицериди у плазми ≥ 1.7 mmol/L, HDLхолестерол < 1.0 mmol/L код мушкараца и < 1.3 mmol/L код жена, повишен крвни притисак (≥ 130 систолни, или ≥ 85 дијастолни) и повишен ниво глукозе у гладовању > 5.5 mmol/L (уместо повишених вредности наведених параметара може се узети као испуњен критеријум ако особа узима лекове за одговарајући поремећај, нпр. нормалан крвни притисак уз антихипертензивну терапију)(29). Метаболички синдром повећава ризик од настанка кардиоваскуларних обољења, хроничног обољења бубрега и дијабетеса (30).Процењује се да је преваленција метаболичког синдрома у Европи 41% код мушкараца и 38% код жена. Фактори ризика за настанак метаболичког синдрома су позитивна породична анамнеза, пушење, гојазност, ексцесивно гледање телевизије, слаба физичка активност, старост, постменопауза, конзумација алкохола и заслађених напитака, коришћење антипсихотика друге генерације или антиретровирусних лекова.

У основи метаболичког синдрома налазе се резистенција ткива на инсулин, због чега долази до смањене синтезе гликогена и појачања глуконеогенезе, и поремећај функционисања митохондрија, због чега се у ћелијама накупљају слободне масне киселине, које стимулишу синтезу глукозе и стварање липопротеина врло мале густине са атерогеним дејством(31).

Резистенција ткива на инсулин такође доводи до убрзања липолизе у ћелијама и нагомилавања слободних масних киселина. Експесивна акумулација масног ткива код гојазних особа је праћена релативном хипоксијом масних ћелија (због дискрепанце између броја и величине адипоцита и постојећег крвотока). Хипоксија узрокује некрозу извесног броја масних ћелија, привлачећи макрофаге и стварајући стање инфламације у коме се ослобађају проинфламаторни и протромботички медијатори: интерлеукин 6, тумор некроза фактор алфа и инхибитор активатора плазминогена 1(31). Кроз ове механизме у метаболичком синдрому се развијају процеси атерогенезе, микротромбозе и нарушавања крвно мождане баријере, што уз хипертензију директно доприноси настанку болести малих крвних судова мозга.

2.7 Метаболички синдром и болест малих крвних судова мозга

Метаболички синдром је у више студија повезан са развојем болести малих крвних судова мозга. У кохортној студији на 934 испитаника којима је рађена магнетна резонанца ендокранијума два пута, са размаком од 10 година, Dearborn и сарадници(32) су пронашли везу између метаболичког синдрома и болести малих артерија мозга, при чему таква повезаност није могла да се докаже за параметре метаболичког синдрома појединачно: ниво инсулина у серуму, инсулинска резистенција и индекс телесне масе. Метаболички синдром је у тој студији био повезан са лакунарним променама, али не и са хиперинтензитетним променама беле масе. Иако се могло очекивати да је хипертензија у оквиру метаболичког синдрома узрок лакунарних промена, статистичка анализа је показала супротно, и истакла значај нивоа HDL-а. Насупрот резултатима Dearborn-ове студије, Zhang и сарадници (33) су код 246 пацијената са акутним можданим ударом демонстрирали постојање јаке повезаности метаболичког синдрома и хиперинтензитета беле масе (прилагођени однос шанси 7.6, енгл. „adjustedoddsratio“), при чему поједине компоненте метаболичког синдрома нису

биле независно повезане за променама у белој маси. Јапанска студија (34) на 1151-ом испитанику је показала значајну везу између метаболичког синдрома и свих облика оштећења мозга забележених на магнетној резонанцији: лакунарних лезија, перивентрикуларних хиперинтензитетних лезија и лезија беле масе. Од компоненти метаболичког синдрома, само је хипертензија била повезана са све три врсте лезија мозга, док је дислипидемија била удружена само са субкортикалним оштећењима беле масе, а повишена гликемија само са перивентрикуларним хиперинтензитетним лезијама. Врло слични резултати су добијени када су тражени неурорадиолошки супстрати болести малих крвних судова мозга код млађих пацијената са дијабетесом тип 1 (просечна старост је била 40 година, 191 испитаник) (35). Болест малих крвних судова мозга је била далеко чешћа код особа са дијабетесом тип 1 него код здравих контрола: 35% напрема 10% ($P = 0.005$) без обзира на патолошки тип, 24% напрема 3.3% ($P = 0.008$) је имало микрокрварења, 17% напрема 6.7% ($P = 0.182$) је имало хиперинтензитетне промене беле масе, и 2.1% напрема 0% ($P = 1.000$) је имало лакуне. Систолни крвни притисак је једини независно од осталих карактеристика метаболичког синдрома био удружен болешћу малих крвних судова мозга.

Могући механизам којим метаболички синдром доприноси развоју болести малих крвних судова мозга је акумулација слободних масних киселина у možданом ткиву, посебно у белој маси. Повећана концентрација слободних масних киселина је стимулус за настанак слободних радикала, који затим оштећују ткиво и крвне судове, доводећи до тромбоза и некроза (36).

2.8 Метаболички синдром и когнитивно слабљење

Значајан број студија је показао да кардиоваскуларна и цереброваскуларна обољења имају сличне, ако не и идентичне, факторе ризика (37). Међу поменутиим факторима посебно се истиче метаболички синдром, који преко хијалинозе и артериолосклерозе доводи до оштећења мозданог ткива и слабљења когниције. Недавни систематски преглед 25 опсервационих студија које су се бавиле поремећајем когниције код особа са метаболичким синдромом није могао да донесе дефинитиван закључак због велике хетерогености резултата и недостатака у дизајну прегледаних студија, и препоручио је даља истраживања тог питања (38). Прошле године је објављена студија пресека из Казахстана(39) која је испитала појаву когнитивног опадања код особа са метаболичким синдромом. На узорку од 639 пацијената ослабљена когниција је утврђена код 4.1% помоћу Мини-ментал теста; мултиноминалном логистичком регресијом је потом доказано да су метаболички синдром у целини, и неке његове компоненте појединачно (сistolна хипертензија, дијастолна хипертензија, хипергликемија и хиперхолестеролемија), значајно повезани са слабљењем когниције. Поред тога што су укупни скорови на упитницима за мерење когниције снижени код особа са метаболичким синдромом, то је случај и са скоровима за поједине домене когниције, као што су извршне функције, пажња и брзина реаговања, и визуелно-конструктивна способност (40). Дуготрајна лонгитудинална студија у Сингапуру са 1519 учесника(41), просечне старости 64.9 ± 6.8 , од којих су 64.8% ($n = 984$) биле жене, је такође пронашла значајну везу између метаболичког синдрома и когнитивног слабљења. Особе са метаболичким синдромом су имале за 41% већу шансу да им се смање когнитивне способности, оне са дислипидемијом за 48%, а особе са дијабетесом 184% већу шансу. Метаболички синдром је још много више утицао на прогресију когнитивног слабљења до деменције, јер су особе са тим синдромом и већ ослабљеном

когницијом имале 4.25 пута већу шансу да постану дементне од оних које су имале само проблем са когницијом, а не и метаболички синдром.

Могући механизам којим метаболички синдром доводи до ослабљене когниције започиње појачаним уласком глукозе (због хипергликемије) у ендотелне ћелије, периците и астроците(42). Повећана концентрација глукозе унутар ових ћелија подстиче интензивно ћелијско дисање на митохондријама, настанак слободних кисеоничних радикала и оксидативни стрес. Оксидативни стрес активира NF-κB, активаторски протеин-1 (AP-1), и STAT путеве(43), што доводи до повећане синтезе инфламаторних цитокина(44). Додатно и лептин, који је повишен код гојазности у оквиру метаболичког синдрома, активира инфламаторне ћелије да синтетишу и ослобађају инфламаторне медијаторе. Слободни радикали који настају услед појачаног ћелијског дисања оштећују ендотелне ћелије, а за та оштећења се везују тромбоцити и фибриноген, стварајући микротромбе и последичну исхемију. Услед исхемије страдају неурони, а тиме се ствара морфолошка основа за слабљење когниције. Очигледно је да се развија спирала сукцесивних оштећења централног нервног система услед позитивне повратне спреге инфламације, оксидативног стреса и повећане пропустљивости крвно-моздане баријере.

2.9 Метаболички синдром и депресија

На допринос метаболичког синдрома појави и тежини депресивних симптома указала је студија Франика и сарадника спроведена на 55 пацијенткиња са полицистичним синдромом оваријума, старих између 17 и 30 година(45). Студија је показала да постоји позитивна корелација између нивоа гликемије у оквиру теста оптерећења глукозом (вредности после 2 сата од уношења тест оброка), нивоа триглицерида у крвној плазми и скорa депресивних симптома на Бековој скали, као и негативна корелација између нивоа HDL-а и скорa депресивних симптома на Бековој скали. Сличне резултате је показала и студија Кона и сарадника, на 129 одраслих особа. Гојазне особе и особе са метаболичким синдромом у тој студији су имале више соматских депресивних симптома од оних које нису гојазне, односно које немају метаболички синдром(46). Повезаност метаболичког синдрома и депресивних симптома је уочена и у студији на 157 366 одраслих особа које су испуниле критеријуме да ће вероватно некада у свом животу добити метаболички синдром; испитаници који су већ развили метаболички синдром су знатно чешће имали депресивне симптоме (47). Не само да метаболички синдром ствара склоност за настанак депресије и депресивних симптома, већ утиче и на њен ток. У студији на 965 учесника који су имали депресију, повлачење депресивних симптома је било мање вероватно код пацијената са нижим нивоом HDL-а(48).

Механизам којим метаболички синдром утиче на појаву депресивних симптома још увек није сасвим јасан, али се сматра да се добрим делом одвија преко имуног система. Код оба обољења је имуни систем претерано активиран, па се у крвоток појачано ослобађају инфламаторни медијатори, који даље погоршавају стање оболелог (49) кроз стварање слободних радикала (кисеоничних и азотних) који оштећују панкреасне ћелије, неуроне и ендотелне ћелије. Поред имуног система, у развоју и метаболичког система, и депресије, важне улоге имају поремећаји у функционисању аутономног

нервног система, тромбоцита, ендотела, хормона лептина и грелина, и хипоталамо-хипофизно-надбубрежне осовине (50). Ниједан од поменутих поремећаја није увек присутан у патогенези депресије код метаболичког синдрома (као што је недавно показано да се депресија може развити и ако је хипоталамо-хипофизно-надбубрежна осовина искључена (51)), већ највероватније делују адитивно, појачавајући ефекте један другом.

Да је веза између депресије и метаболичког синдрома комплексна говоре радови неких аутора који указују на узајамну узрочно-последичну везу. Циркадијални симптоми депресије ремете метаболизам тако да се ствара инсулинска резистенција, а касније гојазност. Око 57-68% пацијената са депресијом има прекомерну телесну тежину или је гојазно, док 25-49% пацијената са биполарним поремећајем има метаболички синдром. С друге стране, низак укупни и HDL холестерол повећавају ризик од депресије и суицида, док омега-3-масне киселине показују антидепресивни ефекат(52).

2.10 Утицај метаболичког синдрома на расположење и когнитивну способност код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга

Док је когнитивно слабљење одавно уочено као последица различитих обољења крвних судова мозга, укључујући и болест малих крвних судова, тек спорадично се истиче адитивно (конвергентно) штетно дејство болести крвних судова и метаболичког синдрома на когнитивну способност одраслих особа, посебно старих (53).

Патофизиолошки гледано, метаболички синдром највероватније доводи до додатног нарушавања крвно-мождане баријере услед нагомилавања слободних радикала у ендотелним ћелијама и перицитима, као и до појачања артериосклерозе и артериолосклерозе због хипертензије и хиперлипидемије, што све заједно оштећује неуроне и општу когнитивну способност оболеле особе (54). Ипак, у досадашњој медицинској литератури недостају клинички докази који би потврдили претпостављено адитивно штетно дејство метаболичког синдрома и болести малих крвних судова на когницију.

Недавно је уочено у студијама на глодарима да метаболички синдром подстиче активност NADPHоксидазе и смањује активност синтазе азот монооксида у ендотелним ћелијама, што има за последицу хипертрофију церебралних артериола и губитак њихове способности да се прилагођавају вазодилатацијом када је то потребно. Промене у церебралним артериолама доводе до исхемије можданог ткива, што код човека резултује између осталог и депресивним симптомима (55). Студија еквивалената депресивности код C57 мишева (тест суспензије мишева за реп, тест присилног пливања)(56) је показала да животиње са дијабетесом имају израженију болест малих крвних судова мозга и депресивни еквивалент него оне без дијабетеса, што индиректно указује на адитивно дејство метаболичког синдрома и болести малих крвних судова на депресивност. Међутим, слично као и када је у питању когнитивна способност, још увек

нема публикованих клиничких студија које би потврдиле адитивно дејство метаболничког синдрома и болести малих крвних судова мозга на депресију и депресивне симптоме.

3. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

3.1 **Основни циљ** истраживања је испитивање истовременог дејства болести малих крвних судова мозга и метаболичког синдрома на когнитивно функционисање и расположење. У складу са овим основним циљем дефинисани су конкретни **задачи**:

1. Утврдити присуство и степен когнитивне дисфункције код болести малих крвних судова мозга
2. Утврдити да ли се присуство и степен когнитивне дисфункције разликује код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга
3. Утврдити учесталост присуства метаболичког синдрома код болесника са болешћу малих крвних судова мозга
4. Утврдити да ли се учесталост метаболичког синдрома разликује код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга
5. Утврдити учесталост и тежину депресије код болесника са болешћу малих крвних судова мозга
6. Утврдити да ли се учесталост и тежина депресије разликује код различитих неурорадиолошких облика болести малих крвних судова мозга
7. Утврдити да ли учесталост метаболичког синдрома корелира са депресивношћу код болесника са болешћу малих крвних судова мозга

3.2 Хипотезе

1. Постоји когнитивна дисфункција код болесника са болешћу малих крвних судова мозга
2. Когнитивна оштећења су чешћа код лакунарних инфаркта него код лезија беле масе
3. Метаболички синдром је чешћи код болести малих крвних судова мозга
4. Постоји веза између присуства метаболичког синдрома и депресивности код болести малих крвних судова мозга

4.МЕТОДОЛОГИЈА

4.1 Врста студије

Студија је била дизајнирана као клиничка, неинтервентна, опсервациона студија пресека.

4.2 Популација која је истраживана

Истраживање је спроведено код пацијената који су хоспитализовани на Клиници за неурологију КЦ Крагујевцу у периоду од 01.02.2017. до 31.12.2017године, код којих је неурорадиолошки потврђена болест малих крвних судова (магнетном резонанцом ендокранијума). Било је укључено 49 одраслих болесника са болешћу малих крвних судова мозга (24 са лакунарним инфарктима и 25 са исхемијским, хиперинтензивним лезијама беле масе). Контролну групу чинило је 25 неуролошких пацијената са уредним налазом на магнетној резонанци ендокранијума, сличног пола и старости. Пацијенти и контролна група су пре укључења, а после детаљног информисања о студији и њиховом будућем учешћу у њој, потписивали образац о сагласности за учешће у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (Good Clinical Practice-GSP) и претходним одобрењем надлежног Етичког комитета.

У студију нису били укључени пацијенти који имају дијабетес мелитус, јер је то један од познатих фактора ризика за болест малих крвних судова мозга. Искључујући критеријуми су такође били: употреба терапије која утиче на испитиване функције (лекови са утицајем на когнитивне функције и депресивност), урођене и стечене болести хемостазе, системске болести везивног ткива и повреда протокола студије.

4.3 Поступак са пацијентима

С обзиром на опсервациони карактер студије, са пацијентима је поступано према локалним смерницама и клиничким путевима који нису повезани са овом студијом, већ представљају део рутинске неге неуролошких болесника у Клиничком центру Крагујевац. По пријему пацијената на Клинику за неурологију Клиничког центра Крагујевац обављали су се следећи поступци:

Први дан: физикални преглед, неурошки преглед, мерење виталних параметара (пулс, артеријски крвни притисак, телесна температура, телесна тежина, телесна висина и обим струка), електрокардиограм;

Други до седми дан: магнетна резонанцаендокранијума, узимање узорка крви за биохемијске анализе: ниво липида у серуму, ниво мокраћне киселине, ниво Ц реактивног протеина и орални тест оптерећења глукозом (ОГТТ) са одређивањем гликемије и инсулинемије одмах по уношењу тест оброка, после 30 и 120 минута).

Тридесети дан (+/-5 дана): процена когнитивних функција Монреалском скалом когниције, као и процена присуства и тежине депресивних симптома применом Бекове скале за процену депресивности (57).

За процену когниције коришћена је Монреалска скала (Монреалска процена когниције- српска верзија, енглески назив „Montreal Cognitive Assessment“) коју је конструисао и развио неуролог Dr. Ziad Nasreddine са сарадницима (58)(59). Упитник обухвата испитивање пажње, концентрације, меморије, извршних функција, језика, визуелно-конструкционих способности, концептуализацију, рачунање и оријентацију. Једноставан је и брз за извођење, потребно је десетак минута за његову реализацију (60). Функције које су испитане у студији: пажња, концентрација, оријентација, памћење, апстрактно мишљење, вербална флуентност.

За процену депресивности коришћен је Беков упитник за процену депресивности (енглески назив „BeckDepressionInventory“) коју попуњава пацијент . Време потребно за попуњавање овог упитника је износило пет до десет минута. Беков упитник је најчешће коришћена скала за процену јачине симптома депресије како у свакодневном клиничком раду, тако и у истраживањима(61)(62).

4.4 Варијабле праћене у студији

Претпостављене независне и збуњујуће варијабле праћене у студији су биле: (1) основне демографске карактеристике пацијента - животна доб, пол, највиши завршени степен образовања; (2) витални параметри (пулс, артеријски крвни притисак, телесна температура, телесна маса, телесна висина и обим струка) и параметри из електрокардиограма (уз трансформацију у категоријску варијаблу: патолошки или нормалан); (3) биохемијске анализе: ниво липида у крвној плазми, мокраћна киселина у серуму, Ц - реактивни протеин и орални тест оптерећења глукозом (ОГТТ) са одређивањем гликемије и инсулинемије одмах по уношењу тест оброка, после 30 и 120 минута).

Зависне варијабле праћене у студији су биле: (1) когнитивни статус; (2) присуство метаболичког синдрома; и (2) тежина депресивних симптома мерена Бековим упитником за процену депресивности.

4.5 Снага студије и величина узорка

Величина узорка је била одређена у складу са примарном хипотезом да је когнитивна дисфункција израженија код особа са болешћу малих крвних судова мозга (односно појединих њених патолошких форми) него код особа које ту болест немају. Почетни параметри за одређивање величина група били су: жељена снага студије $1-\beta=0.95$, вероватноћа статистичке грешке првог типа $\alpha=0.05$ и величина ефекта одређена на основу студије Staekenborg-а и сарадника (учесталост више од једне лакуне у базалним ганглијама код постојања другог типа деменције осим Алзхајмерове, постојања когнитивног поремећаја и непостојања когнитивног поремећаја је била 31% напрема 18%, и напрема 11%) (63) за χ^2 квадрат тест. Коришћењем валидираног рачунарског програма (G*Power software 3.2.111)(64)(65) за χ^2 квадрат тест у облику таблица контингенције израчуната је укупна величина узорка од 57 испитаника. Ниже је приказан протокол израчуна величине узорка:

χ^2 tests – Goodness-of-fit tests: Contingency tables

Analysis:	A priori: Computerequiredsamplesize	
Input:	Effectsize w	= 0.4143269
	α errprob	= 0.05
	Power (1- β errprob)	= 0.8
	Df	= 2
Output:	Noncentralityparameter λ	= 9.7850065
	Critical χ^2	= 5.9914645
	Total samplesize	= 57
	Actualpower	= 0.8064705

У студији је укупно учествовало 74 испитаника и то 49 пацијената у испитиваној групи (25 са лакунарним инфарктами и 24 са лезијама беле масе) и 25 испитаника у контролној групи, и уз пронађене разлике у учесталости когнитивног поремећаја по групама (оптимална гранична вредност на Монреалској скали је 25) (66) у овој студији (100% лакунарне лезије, 83% хиперинтензивне лезије беле масе и 38% контролна

група) остварена снага студије је била 0.786. Израчун остварене снаге студије је приказан ниже:

χ^2 tests – Goodness-of-fit tests: Contingency tables

Analysis: Post hoc: Compute achieved power

Input:	Effect size w	=	0.3550811
	α errprob	=	0.05
	Total sample size	=	74
	Df	=	2
Output:	Noncentrality parameter λ	=	9.3301115
	Critical χ^2	=	5.9914645
	Power (1- β errprob)	=	0.7863405

4.6 Статистичка обрада података

Статистичка анализа је рађена у програмском пакету SPSS (верзија 18.0, SPSS Inc. Chicago, IL). Примарно су подаци описани мерама централне тенденције (средњом вредношћу и медијаном) и мерама варијабилности (стандардна девијација и опсег), када су у питању континуалне варијабле, а учесталост и процентима када су у питању категоријске варијабле. За поређење средњих вредности континуираних варијабли коришћени су Студентов т-тест или анализа варијансе (ANOVA), односно алтернативни непараметријски тестови (Ман-Витнијев У тест и Крускал-Волисованепараметарска анализа варијансе, енглески називи „Mann–Whitney U test“ и „Kruskal–Wallis one-way analysis of variance“)(67)(68) уколико резултати не прате нормалну расподелу, што ће бити утврђено помоћу тестова Колмогоров-Смирнов (енгл. „Kolmogorov–Smirnov test“)(69) и Шапиро-Вилк (енгл. „Shapiro–Wilk test“)(70). Разлика између процентуалне заступљености између група је испитивана χ^2 тестом. Утицај студијских варијабли на скорове Монреалске скале и Бековог упитника је испитиван мултиваријантном линеарном регресијом(71). Статистички значајним сматрали су се сви резултати где је

вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ($p < 0.05$). Сви статистички прорачуни су приказани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

У студији су укупно учествовала 74 пацијента, од којих је 25 имало лакунарне инфаркте, 24 хиперинтезитетна оштећења беле мождане масе и 25 је било без исхемијских оштећења мозга. Оштећења можданог ткива, односно њихово одсуство, су дијагностикована Нуклеарном магнетном резонанцом мозга, спроведеном у периоду од другог до седмог дана боравка у Неуролошкој јединици интензивне неге Клиничког центра Крагујевац. Пацијенти из контролне групе су били хоспитализовани због повреде главе без оштећења мозга (осам пацијената), због епилептичког статуса (11 пацијената), дискус херније са неуролошким дефицитом (пет пацијената) и Guillain-Barre-овог синдрома (два пацијента). Табела 1 приказује резултате анализе нормалности расподеле података по студијским групама, који указују да већина параметара није нормално дистрибуирана бар у једној од група (p вредност је мања од 0.05), што захтева употребу непараметарских тестова за поређење. Најважније карактеристике студијских група су приказане у Табели 2.

Табела 1. Резултати анализе нормалности расподеле вредности варијабли по студијским групама.

	Врста исхемијске лезије мозга	Тестови нормалности					
		Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		Вредност теста	df	p	Вредност теста	df	p
Старост	Лакунарни инфаркти	,176	25	,045	,945	25	,194
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,124	24	,200*	,963	24	,505
	Контролна група	,159	25	,102	,916	25	,042
Пулс	Лакунарни инфаркти	,199	25	,012	,939	25	,138
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,128	24	,200*	,949	24	,254
	Контролна група	,141	25	,200*	,967	25	,558
Систолни притисак уммHg	Лакунарни инфаркти	,117	25	,200*	,955	25	,329
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,135	24	,200*	,940	24	,167
	Контролна група	,117	25	,200*	,964	25	,491
Дијастолни притисак уммHg	Лакунарни инфаркти	,164	25	,080	,977	25	,814
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,154	24	,144	,950	24	,266
	Контролна група	,116	25	,200*	,957	25	,357
Телесна температура	Лакунарни инфаркти	,372	25	,000	,631	25	,000
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,537	24	,000	,211	24	,000
	Контролна група	,135	25	,200*	,956	25	,335
Гликемија	Лакунарни инфаркти	,234	25	,001	,852	25	,002
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,127	24	,200*	,945	24	,215
	Контролна група	,112	25	,200*	,965	25	,518
Уреа у серуму	Лакунарни инфаркти	,172	25	,054	,941	25	,160
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,111	24	,200*	,980	24	,893

	Контролна група	,180	25	,036	,857	25	,002
Креатинин у серуму	Лакунарни инфаркти	,159	25	,105	,953	25	,297
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,204	24	,011	,894	24	,016
	Контролна група	,118	25	,200*	,960	25	,420
С-реактивни протеин у серуму	Лакунарни инфаркти	,363	25	,000	,506	25	,000
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,093	24	,200*	,988	24	,990
	Контролна група	,130	25	,200*	,925	25	,067
Мокраћна киселина у серуму	Лакунарни инфаркти	,233	25	,001	,878	25	,006
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,159	24	,117	,958	24	,400
	Контролна група	,233	25	,001	,897	25	,016
Број еритроцита (x 10 ¹² / L)	Лакунарни инфаркти	,428	25	,000	,348	25	,000
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,152	24	,162	,945	24	,212
	Контролна група	,153	25	,134	,944	25	,188
Број леукоцита (x 10 ⁹ / L)	Лакунарни инфаркти	,190	25	,020	,903	25	,022
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,257	24	,000	,850	24	,002
	Контролна група	,138	25	,200*	,938	25	,135
Број тромбоцита (x 10 ⁹ / L)	Лакунарни инфаркти	,166	25	,073	,903	25	,022
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,119	24	,200*	,944	24	,196
	Контролна група	,154	25	,128	,933	25	,103
Скор на Бековим упитнику за депресивност	Лакунарни инфаркти	,196	25	,015	,928	25	,077
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,163	24	,101	,908	24	,031
	Контролна група	,226	25	,002	,851	25	,002
Скор на Монтреалској скали за процену когниције	Лакунарни инфаркти	,167	25	,069	,961	25	,440
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,251	24	,000	,850	24	,002
	Контролна група	,179	25	,037	,955	25	,322

Табела 2. Карактеристике студијског узорка према врстама исхемијске лезије možданог ткива. Пошто подаци нису били нормално дистрибуирани, вредности континуалних варијабли су приказане помоћу медијане и опсега, док су вредности категоријских варијабли приказане као учесталости и проценти. Значајност разлике између студијских група је испитана помоћу Kruskal-Wallis-ове непараметарске анализе варијансе, док су категоријске варијабле поређене помоћу χ^2 квадрат теста – таблица контингенције.

Варијабле	Пацијенти са лакунарним инфарктима (n=25)	Пацијенти са хиперинтезивним оштећењима беле масе (n=24)	Контролни пацијенти (n=25)	р-вредност
Старост (године)	72.0 (66.0 – 79.0)	70.5 (64.0 – 77.0)	60.0 (33.0 – 70.0)	0.000*
Пол (мушки/укупно)	11/25 (44%)	12/24 (50%)	13/25 (52%)	0.887
Фреквенција срца на пријему (откуцаји на мин.)	68 (60 – 88)	71.5 (60 – 89)	65 (47 – 83)	0.010*
Систолни притисак на пријему (mmHg)	140 (120 – 167)	147 (132 – 172)	134 (120 – 153)	0.001*
Дијастолни притисак на пријему (mmHg)	90 (65 – 110)	87.5 (68 – 105)	80 (66 – 95)	0.115
Телесна температура на пријему (°C)	36.3 (36 – 37.3)	36.3 (36 – 36.8)	36.4 (35.9 – 36.7)	0.475
Пацијенти са синусним ритмом/сви пацијенти	19/25 (76%)	16/24 (67%)	21/25 (84%)	0.368
Гликемија мерена од 2. до 7. дана	5.9 (4.8 – 7.1)	5.8 (4.8 – 6.3)	5.8 (4.8 – 7.2)	0.550

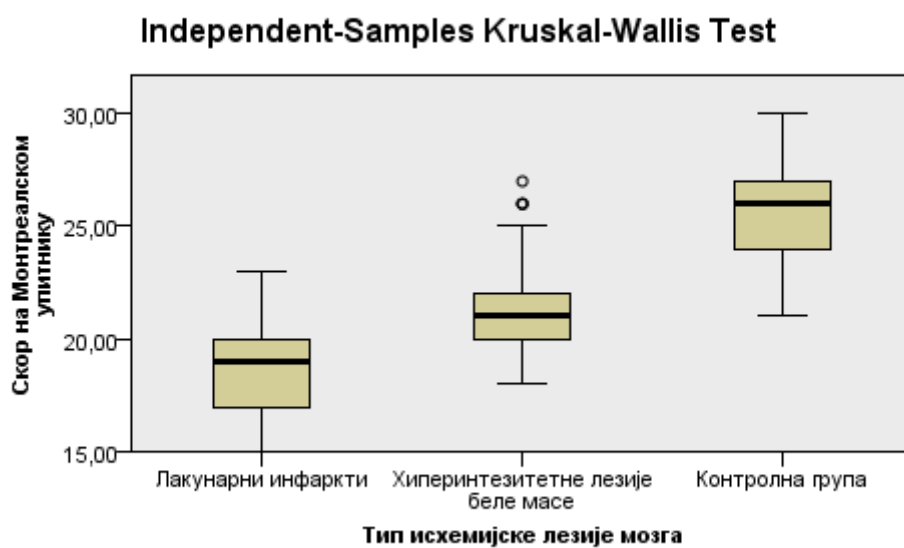
(mM)				
Уреа у серуму мерена од 2. до 7. дана(mM)	8.7 (6.7 – 12.0)	7.7 (5.2 – 11.1)	6.3 (4.3 – 10.1)	0.000*
Креатинин у серуму мерен од 2. до 7. дана(μM)	83.0 (63.0 – 100.0)	88.0 (70.0 – 110.0)	69.0 (45.0 – 90.0)	0.000*
С-реактивни протеин мерен од 2. до 7. дана (mg/L)	16.2 (4.5 – 95.7)	15.0 (4.4 – 25.6)	7.8 (4.0 – 16.9)	0.000*
Мокраћна киселина у серуму мерена од 2. до 7. дана(μM)	269.0 (132.0 – 658.0)	365.0 (112.0 – 589.0)	256.0 (123.0 – 546.0)	0.084
Број еритроцита од 2. до 7. дана($\times 10^{12}/L$)	4.25 (3.12 – 4.97)	4.36 (3.56 – 4.89)	4.56 (3.88 – 4.98)	0.079
Број леукоцита од 2. до 7. дана($\times 10^9/L$)	6.9 (4.8 – 14.6)	7.2 (4.5 – 13.1)	6.9 (4.7 – 9.8)	0.269
Број тромбоцита од 2. до 7. дана($\times 10^9/L$)	278.0 (189.0 – 369.0)	280.5 (196.0 – 385.0)	358.0 (178.0 – 456.0)	0.009*

* значајна разлика

Тридесетог дана хоспитализације пацијенти су били тестирани Монреалским упитником за процену когнитивне способности (Montreal Cognitive Assessment): медијана скорова (са опсегом у загради) је била 19.0 (15.0 – 23.0), 21.0 (18.0 – 27.0) и 26.0 (21.0 – 30.0), за групу пацијената са лакунарним инфарктима, за групу са хиперинтезивним лезијама беле масе и за контролну групу, по редоследу. Разлике између група су биле значајне према Kruskal-Wallis непараметарској анализи варијансе ($p = 0.000$), а поређења између сваког могућег пара студијских група спроведена Манн-

Whitney тестом су показала да су све групе биле значајно различите једна од друге ($p = 0.000$) (Слика 1 и Табеле 3, 4 и 5).

Слика 1. Медијане скорова Монреалског упитника за процену когнитивне способности (Montreal Cognitive Assessment) са интерквartilним опсегом добијене 30. дана хоспитализације од група пацијената са различитим типом исхемијске лезије мозга и од контролне групе.



Total N	74
Test Statistic	45,455
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

1. The test statistic is adjusted for ties.

Табела 3. Резултати поређења скорова на Монреалској скали за процену когнитивне способности између групе са лакунарним инфарктима и контролне групе. Поређење је вршено непараметарским Mann-Whitney U тестом.

Рангови				
	Врста исхемијске лезије мозга	N	Средњи ранг	Сума рангова
Скор на Монреалској скали	Лакунарни инфаркти	25	13,24	331,00
	Контролна група	25	37,76	944,00
	Укупно	50		

Вредност теста	
	Скор на Монреалској скали
Mann-Whitney U	6,000
Wilcoxon W	331,000
Z	-5,975
p-вредност (двоstrани тест)	,000

Табела 4. Резултати поређења скорова на Монреалској скали за процену когнитивне способности између групе са хиперинтезитетним лезијама беле масе и контролне групе.

Поређење је вршено непараметарским Mann-Whitney U тестом.

Рангови				
	Врста исхемијске лезије мозга	N	Средњи ранг	Сума рангова
Скор на Монреалској скали	Хиперинтезитетне лезије беле масе	24	15,71	377,00
	Контролна група	25	33,92	848,00
	Укупно	49		

Вредност теста	
	Скорна Монреалској скали
Mann-Whitney U	77,000
Wilcoxon W	377,000
Z	-4,498
p-вредност (двоstrани тест)	,000

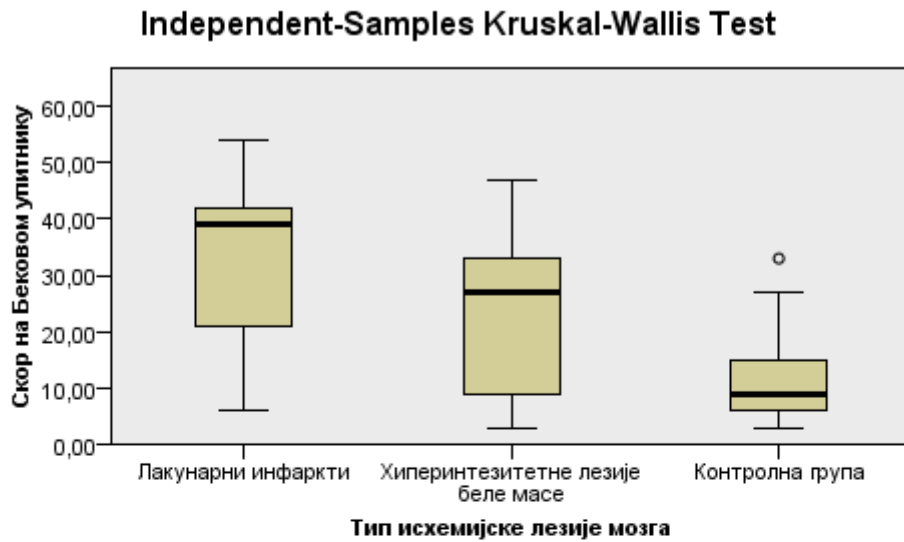
Табела 5. Резултати поређења скорова на Монреалској скали за процену когнитивне способности између групе са хиперинтезитетним лезијама беле масе и групе са лакунарним инфарктима. Поређење је вршено непараметарским Mann-Whitney U тестом.

Рангови				
	Врста исхемијске лезије мозга	N	Средњи ранг	Сума рангова
Скор на Монреалској скали	Лакунарни инфаркти	25	17,76	444,00
	Хиперинтезитетне лезије беле масе	24	32,54	781,00
	Укупно	49		

Вредност теста	
	Скорна Монреалској скали
Mann-Whitney U	119,000
Wilcoxon W	444,000
Z	-3,663
p-вредност (двострани тест)	,000

Пацијенти ове студије су такође попуњавали Беков упитник за процену депресивности тридесетог дана хоспитализације: медијани скорови (са опсегом у загради) су били 39.0 (6.0 – 54.0), 27.0 (3.0 – 47.0) и 9.0 (3.0 – 33.0) у групи са лакунарним инфарктима, у групи са хиперинтезитетним лезијама беле масе и у контролној групи, по редоследу. Разлика између група је била значајна према Kruskal-Wallis непараметарској анализи варијансе ($p = 0.000$), а поређења између сваког могућег пара студијских група спроведена Mann-Whitney тестом су показала да су све групе биле значајно различите једна од друге ($p = 0.018$) (Слика 2 и Табеле 6,7 и 8).

Слика 2. Медијане скорова на Бековој скали за процену депресивности уз интерквartilне опсеге код пацијената са различитим типовима исхемијских лезија мозга и код контролних пацијената.



Total N	74
Test Statistic	25,975
Degrees of Freedom	2
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

1. The test statistic is adjusted for ties.

Табела 6. Резултати поређења скорова на Бековом упитнику за процену депресивности између групе са лакунарним инфарктима и групе са хиперинтезитетним лезијама беле масе. Поређење је вршено непараметарским Mann-Whitney U тестом.

Рангови				
	Врста исхемијске лезије мозга	N	Средњи ранг	Сума рангова
Скор на Бековом упитнику за процену депресивности	Лакунарни инфаркти	25	29,70	742,50
	Хиперинтезитетне лезије беле масе	24	20,10	482,50
	Укупно	49		

Вредност теста	
	Скор на Бековом упитнику за процену депресивности
Mann-Whitney U	182,500
Wilcoxon W	482,500
Z	-2,363
р-вредност (двострани тест)	,018

Табела 7. Резултати поређења скорова на Бековом упитнику за процену депресивности између групе са хиперинтезитетним лезијама беле масе и контролне групе. Поређење је вршено непараметарским Mann-Whitney U тестом.

Рангови				
	Врста исхемијске лезије мозга	N	Средњи ранг	Сума рангова
Скор на Бековом упитнику за процену депресивности	Хиперинтезитетне лезије беле масе	24	31,25	750,00
	Контролна група	25	19,00	475,00
	Укупно	49		

Вредност теста	
	Скор на Бековом упитнику за процену депресивности
Mann-Whitney U	150,000
Wilcoxon W	475,000
Z	-3,026
р-вредност (двострани тест)	,002

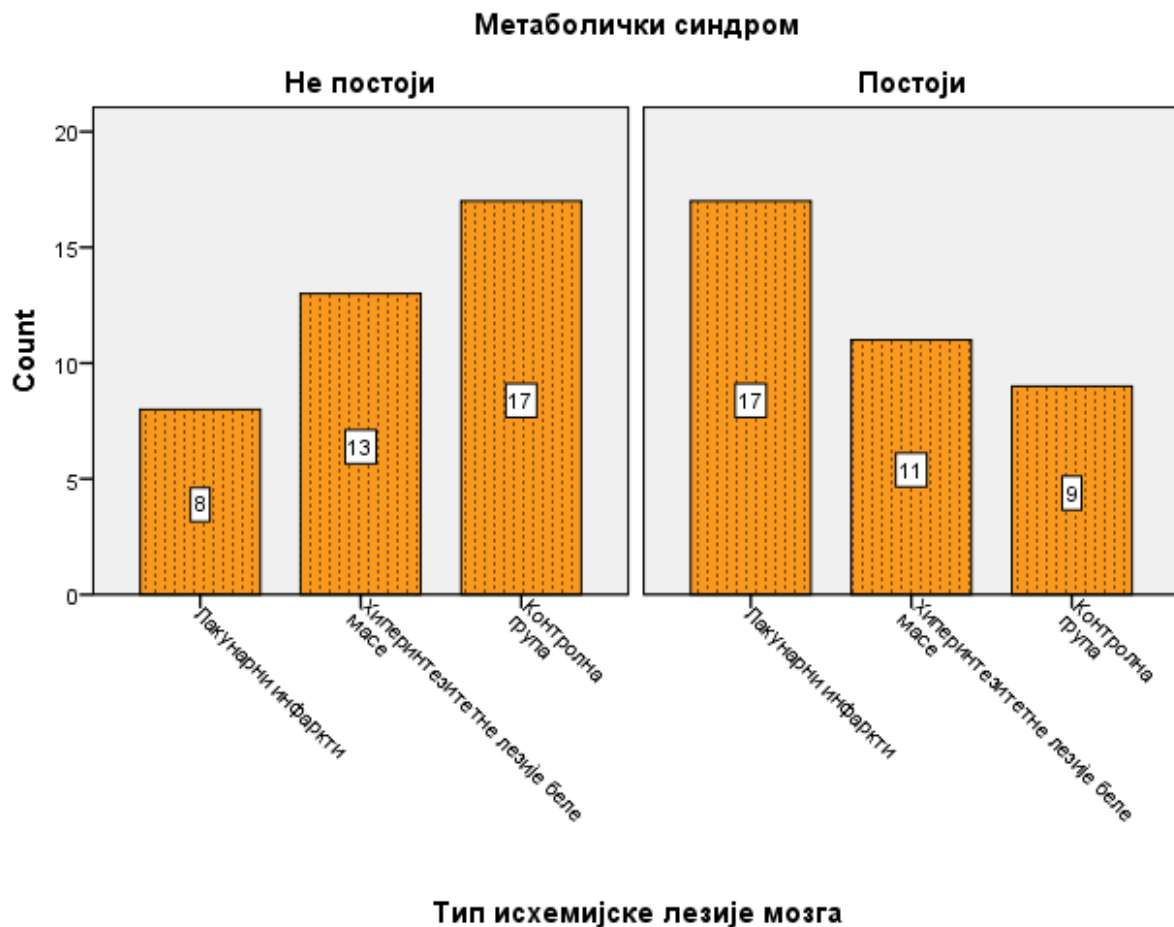
Табела 8. Резултати поређења скорова на Бековом упитнику за процену депресивности између групе са лакунарним инфарктима и контролне групе. Поређење је вршено непараметарским Mann-Whitney U тестом.

Рангови				
	Врста исхемијске лезије мозга	N	Средњи ранг	Сума рангова
Скор на Бековом упитнику за процену депресивности	Лакунарни инфаркти	25	35,54	888,50
	Контролна група	25	15,46	386,50
	Укупно	50		

Вредност теста	
	Скор на Бековом упитнику за процену депресивности
Mann-Whitney U	61,500
Wilcoxon W	386,500
Z	-4,890
p-вредност (двострани тест)	,000

Присуство метаболичког синдрома код учесника у студији је испитивано једнократно од 2. до 7. дана хоспитализације. Метаболички синдром је био присутан код 17 пацијената са лакунарним инфарктима(68%), код 11 пацијената са хиперинтезитетним оштећењима беле мождане масе(46%) и код 9 пацијената из контролне групе (36%)(Слика 3). Разлика у учесталости метаболичког синдрома између група није била статистички значајна према χ^2 квадрат тесту – таблицама контингенције($\chi^2 = 5.856$, $df = 2$, $p = 0.054$).

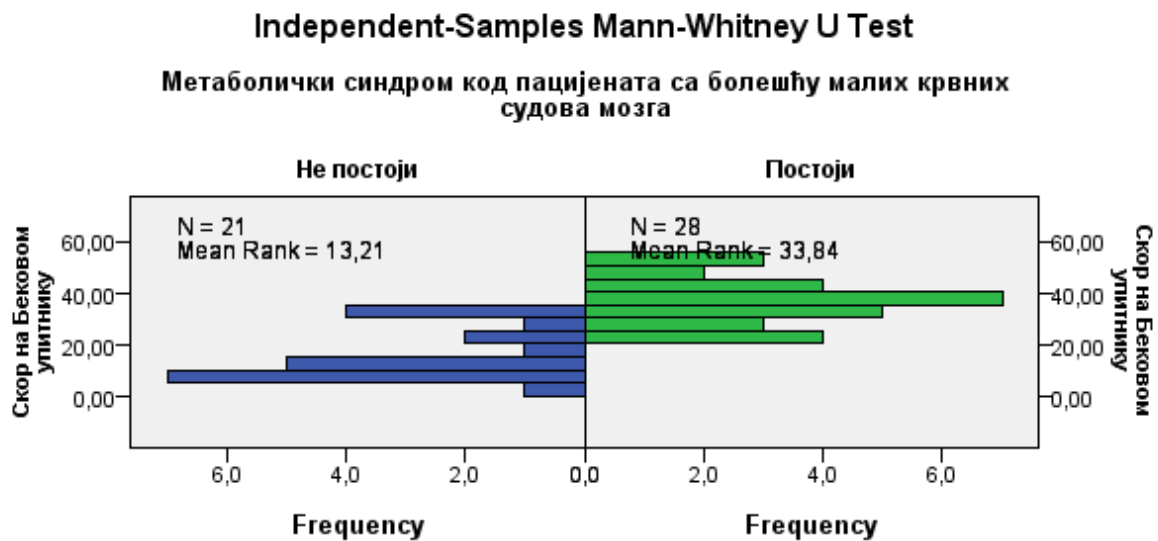
Слика 3. Заступљеност метаболичког синдрома у студијским групама (број пацијената са, односно без метаболичког синдрома).



Метаболички синдром код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга је био удружен са вишим скором на Бековом упитнику за процену депресивности: пацијенти са метаболичким синдромом су имали медијану скора од 39.0 (21.0 – 54.0), а они без метаболичког синдрома 15.0 (3.0 – 33.0). Разлика у скоровима је била значајна према Mann-Whitney U тесту ($p = 0.000$). Резултати теста су приказани на Слици 4. Насупрот томе, скорови на Монреалској скали за процену когнитивне способности су били значајно нижи код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга и метаболичким синдромом него код пацијената са болешћу малиих крвних судова мозга

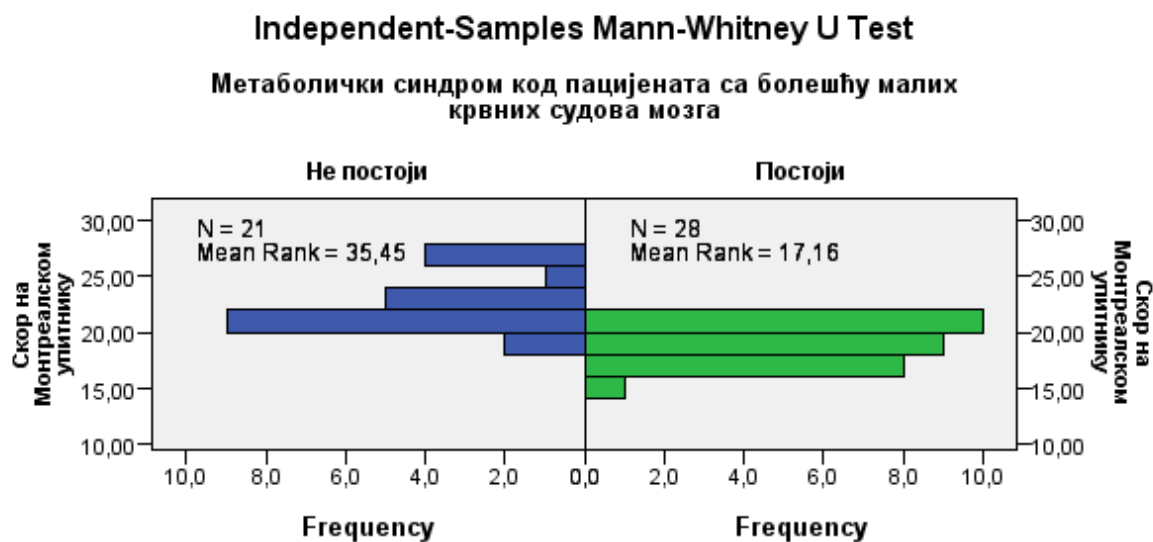
и без метаболичког синдрома: 19.0 (15.0 – 21.0) напрема 21.0 (19.0 – 27.0), по редоследу ($p = 0.000$). Резултати теста су приказани на слици 5.

Слика 4. Упоређење скорова на Бековом упитнику за процену депресивности између подгрупа са и без метаболичког синдрома у оквиру групе пацијената који имају болест малих крвних судова мозга.



Total N	49
Mann-Whitney U	46,500
Wilcoxon W	277,500
Test Statistic	46,500
Standard Error	49,221
Standardized Test Statistic	-5,028
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Слика 5. Упоредње скорова на Монреалској скали за процену когнитивне способности између подгрупа са и без метаболичког синдрома у оквиру групе пацијената који имају болест малих крвних судова мозга.

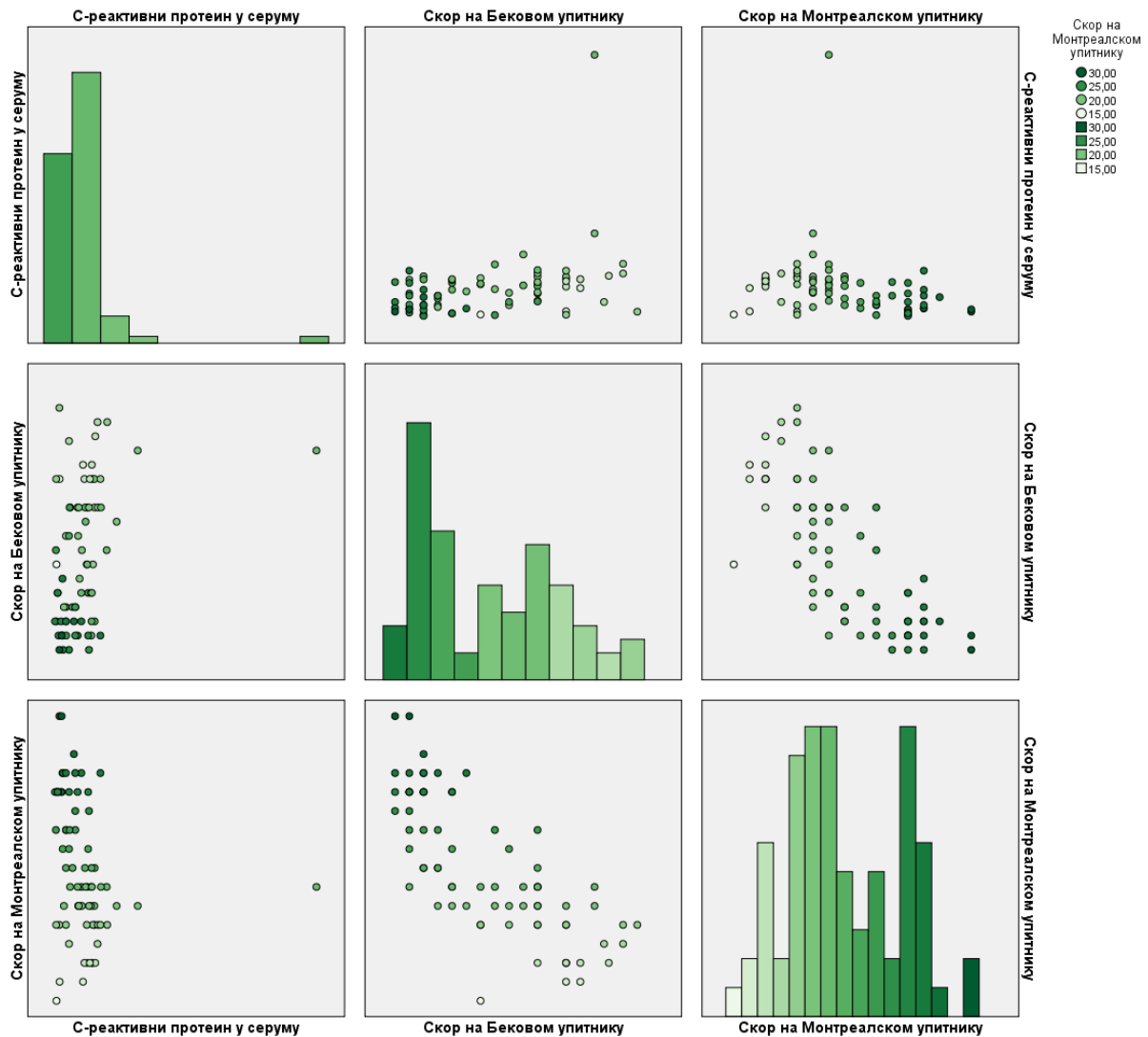


Total N	49
Mann-Whitney U	513,500
Wilcoxon W	744,500
Test Statistic	513,500
Standard Error	48,918
Standardized Test Statistic	4,487
Asymptotic Sig. (2-sided test)	,000

Да би се испитало који фактори утичу на скор Монреалске скале за процену когнитивне способности употребљена је мултиваријантна линеарна регресија. Модел мултиваријантне линеарне регресије је формиран помоћу поступка постепене елиминације варијабли које немају значајан утицај на зависну варијаблу (енглески назив метода је „backward deletion“), и на крају је укључио пет варијабли (врста болести малих крвних судова мозга, метаболички синдром, ниво С-реактивног протеина у серуму, присуство синусног ритма и скор на Бековој скали за процену депресивности) са врло високим коефицијентом детерминације: прилагођени R^2 је износио 0.781. За примену ове мултиваријантне линеарне регресије били су испуњени сви неопходни услови: линеарна веза између независних и зависне варијабле, нормална дистрибуција разлика између предвиђених и опсервираних вредности зависне варијабле, непостојање мултиколинеарности (Фактор инфлације варијансе је био мањи од 2.3 за све независне варијабле, а коефицијенти корелације између независних варијабли ни у једном случају нису били виши од 0.57) и хомосцедастичност (на дводимензионалном x/y графику, енглески назив „scatterplot“, разлика између предвиђених и опсервираних вредности и предвиђених вредности није било карактеристичних правилности). Значајан утицај на скор Монреалске скале за процену когнитивне способности су показали врста болести малих крвних судова мозга (В коефицијент 2.283 [95% интервал поверења од 1.657 до 2.909], $p = 0.000$), метаболички синдром (В коефицијент - 1.111 [95% интервал поверења од - 0.171 до - 2.051], $p = 0.021$), синусни ритам (В коефицијент 1.093 [95% интервал поверења од 0.147 до 2.049], $p = 0.024$), концентрација С-реактивног протеина у серуму (В коефицијент 0.041 [95% интервал поверења од 0.002 до 0.079], $p = 0.038$) и скор на Бековом упитнику (В коефицијент - 0.105 [95% интервал поверења од - 0.064 до - 0.145], $p = 0.000$). Овакав резултат значи да пацијенти са лезијама беле мождане масе имају већи скор на Монреалској скали од пацијената са лакунарним инфарктима за

2.283, а да пацијенти без болести малих крвних судова мозга имају додатно већи скор Монреалске скале за 2.283 у односу на пацијенте са лезијама беле масе. Такође, метаболички синдром слаби когнитивну способност на Монреалској скали за 1.111 поена, а скор на Бековом упитнику за сваки свој поен смањује скор на Монреалском упитнику за 0.105. Протективни ефекат у погледу когнитивне способности имају синусни ритам, који повећава скор Монреалског упитника за 1.093, и концентрација С-реактивног протеина у серуму, која за сваки милиграм по литру повећава скор Монреалске скале за 0.041. Наведене повезаности континуалних независних варијабли и скор на Монреалској скали за процену когнитивне способности су приказане и на слици 6.

Слика 6. Матрица дводимензионалних x/y графика, енглески назив „scatterplot“, који приказују везу SCORE на Бековој скали и концентрације C-протеина у серуму са једне стране, и SCORE на Монреалској скали за процену когнитивне способности, са друге.

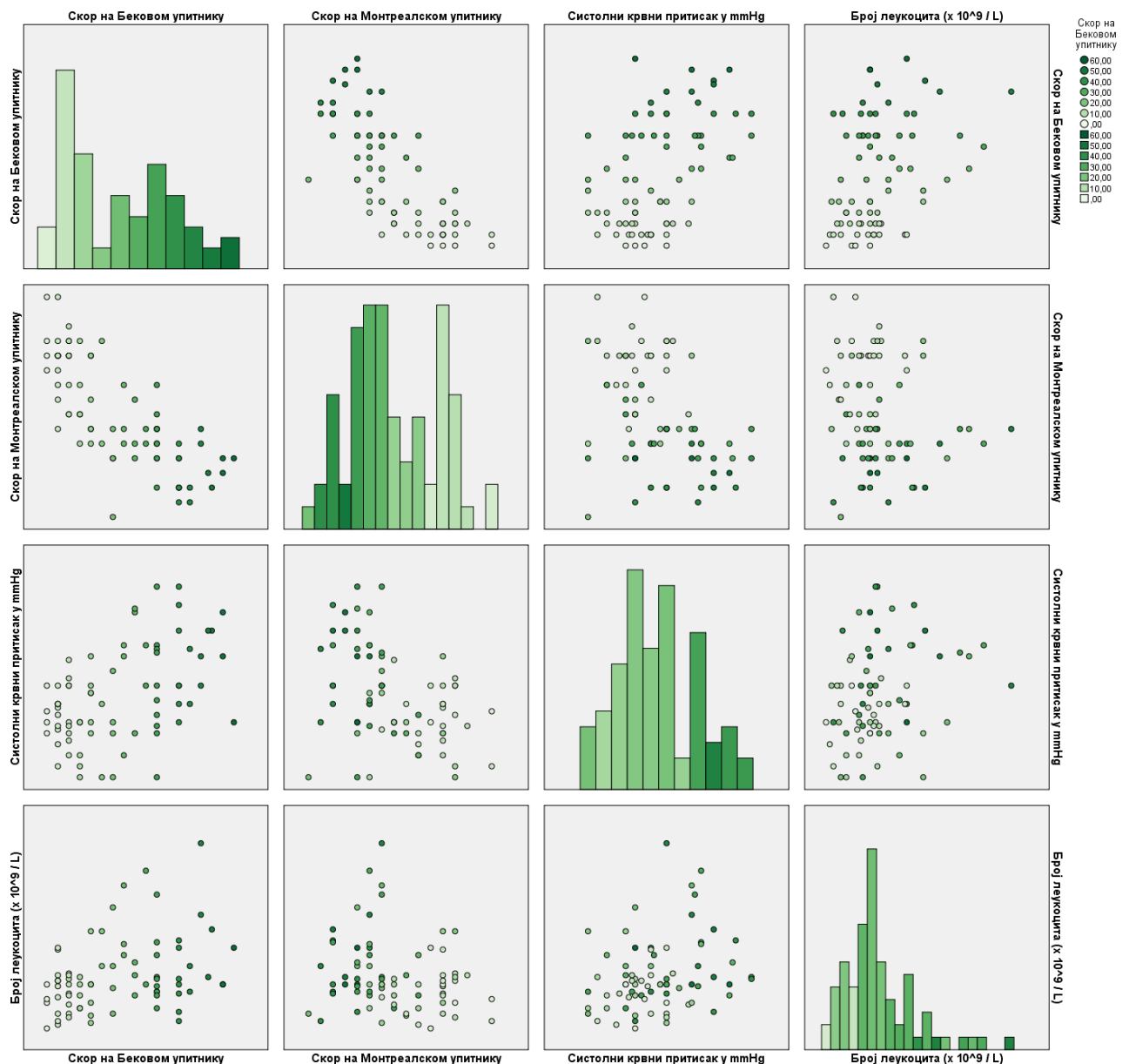


Да би се испитало који фактори утичу на скор Бековог упитника за процену депресивности употребљена је мултиваријантна линеарна регресија. Модел мултиваријантне линеарне регресије је формиран помоћу поступка постепене елиминације варијабли које немају значајан утицај на зависну варијаблу (енглески

назив метода је „backward deletion“), и на крају је укључио четири варијабле (сistolни крвни притисак, број леукоцита, присуство синусног ритма и скор на Монреалском упитнику за процену когнитивне способности) са врло високим коефицијентом детерминације: прилагођени R^2 је износио 0.678. За примену ове мултиваријантне линеарне регресије били су испуњени сви неопходни услови: линеарна веза између независних и зависне варијабле, нормална дистрибуција разлика између предвиђених и опсервираних вредности зависне варијабле, непостојање мултиколинеарности (Фактор инфлације варијансе је био мањи од 1.3 за све независне варијабле, а коефицијенти корелације између независних варијабли ни у једном случају нису били виши од 0.73) и хомосцедастичност (на дводимензионалном x/y графику, енглески назив „scatterplot“, разлика између предвиђених и опсервираних вредности и предвиђених вредности није било карактеристичних правилности). Значајан утицај на скор Бековог упитника за процену депресивности су показали постојање синусног ритма (В коефицијент 7.572 [95% интервал поверења од 3.046 до 12.097], $p = 0.001$), систолни крвни притисак (В коефицијент 0.186 [95% интервал поверења од 0.016 до 0.355], $p = 0.032$), број леукоцита (В коефицијент 1.366 [95% интервал поверења од 0.349 до 2.383], $p = 0.009$) и скор Монреалске скале за процену когнитивне способности (В коефицијент - 2.791 [95% интервал поверења од - 2.196 до - 3.387], $p = 0.000$). Овакав резултат значи да пацијенти са синусним ритмом имају већи скор на Бековој скали од пацијената фибрилацијом или флатером преткомора за 7.572, а да сваки милиметар живиног стуба систолног крвног притиска повећава скор на Бековој скали депресивности за 0.186. Депресивности доприноси и број леукоцита, јер свака милијарда (10^9) леукоцита по литру крви више повећава скор Бекове скале за 1.366. С друге стране, виши скор на Монреалској скали делује протективно у погледу депресивности, јер за сваки свој поен смањује скор на Бековом упитнику за 2.791. Наведене повезаности континуалних

независних варијабли и сора на Монреалској скали за процену когнитивне способности су приказане и на слици 7.

Слика 7. Матрица дводимензионалних x/y графика, енглески назив „scatterplot“, који приказују везу сора на Монреалској скали, броја леукоцита и систолног крвног притиска са једне стране, и сора на Бековој скали за процену депресивности, са друге.



Применом непараметарског коефицијента корелације по Спирману (енгл. Назив „Spearman'srho“) показало се да постоји снажна негативна (обрнута) корелација између
скора на Монреалској скали процене когнитивне способности и скора на Бековој скали
процене депресивности код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга:
Spearman'srho = - 0.794, p = 0.000.

6. ДИСКУСИЈА

Ова теза је показала да је болест малих крвних судова мозга праћена слабљењем когнитивне способности и депресивним симптомима, при чему пацијенти са лакунарним инфарктима имају слабију когницију и израженије депресивне симптоме од пацијената са хиперинтензивним лезијама беле мождане масе. Такође, пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга који имају и метаболички синдром су више депресивни и мање когнитивно способни од пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, али без метаболичког синдрома. На когнитивну способност протективно делују ниво С-реактивног протеина у плазми и синусни ритам, док је метаболички синдром, болест малих крвних судова мозга (посебно лакунарни инфаркти) и депресивност додатно слабе. Против депресивности заштитно делује већа когнитивна способност, док депресивност појачавају већи број леукоцита, систолни крвни притисак и постојање синусног ритма.

Тачан механизам како метаболички синдром доприноси слабљењу когнитивне способности још увек није познат, али се већина студија објављених у научним часописима слаже да овај синдром додатно оштећује капиларе и мале артериоле у мозгу, што резултује лезијама беле мождане масе и губитком раније успостављених веза између различитих делова коре великог мозга (72). Хипертензија и хиперлиппротеинемичка, саставни делови метаболичког синдрома, повећавају пермеабилност крвних судова, нарушавају крвно-мождану баријеру, и доводе до екстравазације протеина, што даље компромитује оксигенацију и исхрану неурона. Инсулинска резистенција смањује реактивност цереброваскуларних судова, што хипотетички додатно смањује когнитивну способност пацијента. Сви наведени процеси су интензивнији у присуству оксидативног стреса(73) или инфламације (72), међутим у овој студији повишена концентрација С-реактивног протеина није била удружена са

смањеном когнитивном способношћу, већ је чак деловала и протективно. Пацијенти са болешћу малих крвних судова већ имају компромитовану микроциркулацију, са проширеним периваскуларним просторима испуњеним отпадним протеинима (74). У којој мери метаболички синдром додатно погоршава такву ситуацију још увек није сасвим јасно, али се поред погоршања микроциркулације као важан механизам когнитивног пропадања код метаболичког синдрома наводи оштећење холинергичких путева у централном нервном систему (75). Недавно је утврђено за холинергичке путеве да имају значајну улогу у супресији процеса инфламације, како у периферним ткивима, тако и у централном нервном систему. За многе инхибиторе ацетилхолинестеразе (галантамин, донепезил, ривастигмин) је показано у претклиничким студијама да ублажавају неуроинфламацију и побољшавају когнитивну способност (76).

Повезаност депресије и метаболичког синдрома је била примећена у многим студијама, са доказима да је почетни корак у развоју депресије индукција хроничне инфламације због неуропатије коју изазива метаболички синдром, инхибиције имуног система и поремећаја функције тромбоцита и ендотела(77). Слободни кисеонични и азотни радикали који се ослобађају за време неуроинфламације оштећују микроциркулацију у мозгу, доводе до смрти неурона и поремећаја виших можданих функција, укључујући и контролу расположења. У студији која је основа ове тезе пораст броја леукоцита је повећавао тежину депресије на Бековој скали, а повишен крвни притисак, који је једна од компоненти метаболичког синдрома, је такође био удружен са вишим депресивним скором. Тиме је потврђен директан утицај метаболичког синдрома на погоршање депресивности код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга. Како су друге студије показале да болест малих крвних судова мозга сама по себи погоршава депресију, није изненађујуће да та два фактора делују синергистички, тј. да пацијенти

са болешћу малих крвних судова мозга и метаболичким синдромом имају теже облике депресије него пацијенти код којих болест малих крвних судова мозга није праћена метаболичким синдромом (78).

Резултате ове студије који се односе на сепаратне ефекте метаболичког синдрома и болести малих крвних судова мозга на когнитивну способност и депресивност треба узети са резервом, јер постоји могућност преклапања симптома између депресије и когнитивне слабости. Пацијенти у тешкој депресији могу да покажу нижи скор на скалама процене когнитивне способности (укључујући Монреалску скалу) због реверзбилног когнитивног слабљења изазваног тежином депресије, што даје лажну слику псеудодеменције(79). С друге стране, одређени степен когнитивне слабости може да омете процену степена депресивности помоћу упитника какав је Беков, јер пацијенти имају мању способност да разумеју питања или да се сете одговора, или једноставно не могу да се довољно концентришу да обаве задатак попуњавања упитника(80).СтудијаМајер-аи сарадника (81) је додатно нагласила потребу да се буде опрезан у интерпретацији промена у когницији и расположењу код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга и метаболичким синдромом, јер је показала да је слабије когнитивно функционисање код пацијената са деменцијом било повезано са већом учесталошћу и већом тежином депресивних симптома, као што су апатија, иритабилност, поремећај циклуса спавање - будно стање и промена апетита.У нашој студији је виши скор депресивности био повезан са нижим когнитивним скором, и обрнуто, виши когнитивни скор је био повезан са нижим скором депресивности, што говори у прилог идеје да когнитивни и депресивни поремећаји могу маскирати један другог.

Метаболички синдром додатно доприноси развоју когнитивног опадања и депресивности код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, јер индиректно

слаби њихове опште функционалне способности и чини их више зависним од околине. Правовремено и одговарајуће (према важећим водичима добре праксе) лечење метаболичког синдрома може да спречи или одложи његове компликације, укључујући когнитивно опадање(82) и депресивност(83). Мада још увек није доказано у подгрупи пацијената са болешћу малих крвних судова мозга и метаболичким синдромом да рано лечење метаболичког синдрома даје боље функционалне исходе, такав приступ изгледа логичан, и највероватније би могао довести до смањења оптерећења неговатеља и друштва у целини.

Потенцијално конфликтни резултат ове студије се односи на ефекат синусног ритма на когнитивни и депресивни поремећај: синусни ритам је повезан како са вишим когнитивним скором, тако и са вишим депресивним скором, што значи да делује протективно на когницију, а штетно на депресивност. Одраније је познато да су атријалнафибрилација и флатер повезани са слабљењем когнитивне способности, највероватније због тзв. „тихих инфаркта мозга“, тј. лакунарних инфаркта који настају без изражене неуролошке симптоматологије, а услед мањих емболија(84).

Атријалнафибрилација је удружена и са општим проинфламаторним стањем организма, што такође доприноси слабљењу когниције(85). С друге стране, док није доказано да атријалнафибрилација и флатер повећавају ризик од депресивности, неколико опсервационих студија је показало да код особа са депресијом атријалнафибрилација настаје чешће, пре свега зато што антидепресиви које пацијенти узимају делују проаритмогено(86)(87). Изостанак протективног дејства синусног ритма на депресивност опсервиран у овој студији сугерише да депресивност доприноси појави атријалнефибрилације, али да веза у супротном смеру највероватније не постоји.

У овој студији се показало да је концентрација С-реактивног протеина повезана са вишим скором на скали процене когнитивне способности, што је у супротности са налазима већине других студија, које редовно повезују висок С-реактивни протеин и инфламацију уопште са когнитивним опадањем, посебно у домену извршних функција и течног говора (88)(89)(90)(91). Разлог за овакав резултат који одudara од резултата других студија највероватније лежи у ниским концентрацијама С-реактивног протеина код велике већине болесника (у табели 2 се види да је медијана концентрације овог параметра ниска и веома слична у свим студијским групама, формираним по типу болести малих крвних судова мозга), које се уствари могу сматрати нормалним, тј. не одражавају постојање инфламације у организму.

Ова студија има неколико ограничења која могу поставити под знак питања њене резултате и закључке. Прво, студија је била уницентрична, што омогућава утицај склоности(енглески „bias“-а) због специфичности локалне клиничке праксе; тај утицај је минимизиран стриктним праћењем националног водича за болничко лечење цереброваскуларних обољења(92). Друго, студијски узорак је био релативно мали, па студија није имала довољно статистичке снаге да открије суптилне разлике између група, што је у једном делу створило ризик од лажно негативних резултата. Треће, ова студија је била дизајнирана по типу студије пресека, са само једним мерењем когнитивне способности и депресивности, што је спречило опсервацију промена ових исхода у времену. Зато не треба извлачити закључке о узроцима и последицама из резултата ове студије, све док они не добију потврду у будућим кохортним студијама које ће имати довољно испитаника и трајати довољно дуго.

7. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата ове студије могу се донети следећи закључци:

- Пацијенти са лакунарним инфарктима имају слабију когницију и израженије депресивне симптоме од пацијената са хиперинтензивним лезијама беле моздане масе, као и од контролних пацијената без болести малих крвних судова мозга
- Пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга који имају и метаболички синдром су више депресивни и мање когнитивно способни од пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, али без метаболичког синдрома.
- На когнитивну способност протективно делују ниво С-реактивног протеина у плазми и синусни ритам, док је метаболички синдром, болест малих крвних судова мозга (посебно лакунарни инфаркти) и депресивност додатно слабе.
- Против депресивности заштитно делује већа когнитивна способност, док депресивност појачавају већи број леукоцита, систолни крвни притисак и постојање синусног ритма.
- Метаболички синдром је био присутан код 68% пацијената са лакунарним инфарктима, код 46% пацијената са хиперинтензивним оштећењима беле моздане масе и код 36% пацијената из контролне групе
- Интензитет депресивне симптоматологије је највећи у групи са лакунарним инфарктима, значајно мањи у групи са хиперинтензивним лезијама беле масе и најмањи у контролној групи.

- Когнитивна способност је најмања у групи са лакунарним инфарктима, значајно већа у групи са хиперинтезитетним лезијама беле масе и највећа у контролној групи.
- Депресивност и когнитивна способност су у обрнутој (негативној) корелацији код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга

8. ЛІТЕРАТУРА

1. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebralsmallvesseldisease: a dynamicwhole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Sep;1(3):83–92.
2. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38.
3. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 Jun;2(5–6):231–7.
4. Zhang A-J, Yu X-J, Wang M. The clinical manifestations and pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Neurosci Bull*. 2010 Jun;26(3):257–64.
5. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010 Mar;119(3):277–90.
6. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, Santiago AO, Gonzalez JR, Balcells M, et al. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *J Stroke [Internet]*. 2018 Sep 30 [cited 2019 Jun 1];20(3):302–20. Available from: <http://www.j-stroke.org/journal/view.php?number=242>
7. Matsusue E, Sugihara S, Fujii S, Ohama E, Kinoshita T, Ogawa T. Whitematter changes in elderly people: MR-pathologic correlations. *Magn Reson Med Sci MRMS Off J Jpn Soc Magn Reson Med*. 2006 Jul;5(2):99–104.

8. Thal DR, Ghebremedhin E, Orantes M, Wiestler OD. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Dec;62(12):1287–301.
9. Rutten-Jacobs LCA, Rost NS. Emerging insights from the genetics of cerebral small-vessel disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Jan 8;
10. Han F, Zhai F-F, Wang Q, Zhou L-X, Ni J, Yao M, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample. *J Stroke* [Internet]. 2018 May [cited 2019 May 26];20(2):239–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6007292/>
11. Gyanwali B, Shaik MA, Tan BY, Venketasubramanian N, Chen C, Hilal S. Risk Factors for and Clinical Relevance of Incident and Progression of Cerebral Small Vessel Disease Markers in an Asian Memory Clinic Population. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;67(4):1209–19.
12. Issac TG, Chandra SR, Christopher R, Rajeswaran J, Philip M. Cerebral Small Vessel Disease Clinical, Neuropsychological, and Radiological Phenotypes, Histopathological Correlates, and Described Genotypes: A Review [Internet]. *Journal of Geriatrics*. 2015 [cited 2019 Jun 1]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jger/2015/564870/>
13. Alber J, Alladi S, Bae H-J, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement N Y N*. 2019;5:107–17.

14. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. Whitematterchangesanddiabetespredictcognitivedecline in theelderly: the LADIS study. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):160–7.
15. Wallin A, Román GC, Esiri M, Kettunen P, Svensson J, Paraskevas GP, et al. Update on VascularCognitiveImpairmentAssociatedwithSubcorticalSmall-VesselDisease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;62(3):1417–41.
16. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van derFlier WM, et al. Longitudinalcognitivedecline in subcorticalischemicvascularisease--the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis BaselSwitz*. 2009;27(4):384–91.
17. Salvadori E, Poggesi A, Valenti R, Pracucci G, Pescini F, Pasi M, et al. Operationalizingmildcognitiveimpairmentcriteria in smallvesseldisease: the VMCI-TuscanyStudy. *AlzheimersDement J AlzheimersAssoc*. 2016 Apr;12(4):407–18.
18. Liu Y, Dong Y-H, Lyu P-Y, Chen W-H, Li R. Hypertension-InducedCerebralSmallVesselDiseaseLeading to CognitiveImpairment. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Mar 5;131(5):615–9.
19. Huijts M, Duits A, Staals J, Kroon AA, de Leeuw PW, van Oostenbrugge RJ. Basalgangliaenlargedperivascularspaces are linked to cognitivefunction in patientswithcerebralsmallvesseldisease. *CurrNeurovascRes*. 2014 May;11(2):136–41.
20. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiriksdottir G, Meirelles O, Kjartansson O, et al. Spaceandlocationofcerebralmicrobleeds, cognitivedecline, anddementia in thecommunity. *Neurology*. 2017 May 30;88(22):2089–97.

21. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al.
Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Aug 23 [cited 2019 Jun 2];7(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640125/>
22. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). In: NICE Clinical Guidelines, No 90 [Internet]. British Psychological Society; 2010 [cited 2019 Jun 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63740/>
23. Pike H. Depressive symptoms linked to social media use are higher among girls. *BMJ* [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2019 Jun 2];364:l73. Available from: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.l73>
24. Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, Barrick TR, Morris RG, Husain M, et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain J Neurol*. 2015 Dec;138(Pt 12):3803–15.
25. Direk N, Perez HS, Akoudad S, Verhaaren BFJ, Niessen WJ, Hofman A, et al. Markers of cerebral small vessel disease and severity of depression in the general population. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 30;253:1–6.
26. Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:164–73.
27. Liang Y, Chen Y-K, Mok VC-T, Wang D-F, Ungvari GS, Chu WC-W, et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Poststroke Depressive Symptoms:

- A 15-Month Prospective Study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018 Feb 28 [cited 2019 Jun 2];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835754/>
28. Brookes RL, Herbert V, Lawrence AJ, Morris RG, Markus HS. Depression in small-vessel disease relates to white matter ultrastructural damage, not disability. *Neurology* [Internet]. 2014 Oct 14 [cited 2019 Jun 2];83(16):1417–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206159/>
29. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
30. Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician*. 2013 Aug;42(8):524–7.
31. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Feb;36(1):14–20.
32. Dearborn JL, Schneider ALC, Sharrett AR, Mosley TH, Bezerra DC, Knopman DS, et al. Obesity, insulin resistance and incident small vessel disease on MRI: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke J Cereb Circ* [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Jun 2];46(11):3131–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624467/>
33. Zhang Z, Zhang W-L, Li J, Xiao M-J. Metabolic Syndrome is Associated with White Matter Hyperintensity in Stroke Patients. *Brain Impair* [Internet]. 2017

Dec [cited 2019 Jun 2];18(3):277–83. Available from:

<https://www.cambridge.org/core/journals/brain-impairment/article/metabolic-syndrome-is-associated-with-white-matter-hyperintensity-in-stroke-patients/058244DD3B326A7AFB8D8ABB20E0D2E4>

34. Bokura Hirokazu, Yamaguchi Shuhei, Iijima Kenichi, Nagai Atsushi, Oguro Hiroaki. Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions. *Stroke* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Jun 2];39(5):1607–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.107.508630>
35. Thorn LM, Shams S, Gordin D, Liebkind R, Forsblom C, Summanen P, et al. Clinical and MRI Features of Cerebral Small-Vessel Disease in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2019 Jun 2];42(2):327–30. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/42/2/327>
36. Wang M, Norman JE, Srinivasan VJ, Rutledge JC. Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline. *Am J Neurodegener Dis* [Internet]. 2016 Nov 30 [cited 2019 Jun 2];5(5):171–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5218857/>
37. Leritz EC, McGlinchey RE, Kellison I, Rudolph JL, Milberg WP. Cardiovascular Disease Risk Factors and Cognition in the Elderly. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011 Oct;5(5):407–12.
38. Assuncao N, Sudo FK, Drummond C, de Felice FG, Mattos P. Metabolic Syndrome and Cognitive Decline in the Elderly: A Systematic Review. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 Mar 26 [cited 2019 Jun 5];13(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868841/>

39. Madenbay K, Shalkharova Z, Shalkharova Z, Nuskabayeva G, Sadykova K.
ASSOCIATION BETWEEN COMPONENTS OF METABOLIC SYNDROME AND
COGNITIVE DYSFUNCTION: CROSS-SECTIONAL STUDY AMONG THE
POPULATION OF THE TURKESTAN REGION. *Georgian Med News*. 2018
May;(278):114–20.
40. Exalto LG, van derFlier WM, van Boheemen CJM, Kappelle LJ, Vrenken H, Teunissen
C, et al. The metabolic syndrome in a memory clinic population: relation with clinical profile
and prognosis. *J Neurol Sci*. 2015 Apr 15;351(1–2):18–23.
41. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Gao Q, Lim ML, et al.
Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia:
Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol*. 2016
Apr;73(4):456–63.
42. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on
Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Front Neurosci*. 2018;12:930.
43. Wang J, Li G, Wang Z, Zhang X, Yao L, Wang F, et al. High glucose-
induced expression of inflammatory cytokines and reactive oxygen species in
cultured astrocytes. *Neuroscience*. 2012 Jan 27;202:58–68.
44. Elmarakby AA, Sullivan JC.
Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy.
Cardiovasc Ther. 2012 Feb;30(1):49–59.
45. Franik G, Krysta K, Witkowska A, Dudek A, Krzystanek M, Madej P.
The impact of sex hormones and metabolic markers on

- depressive symptoms and cognitive functioning in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2019 May 19;1–5.
46. Kohn JN, Cabrera Y, Dimitrov S, Guay-Ross N, Pruitt C, Shaikh FD, et al. Sex-specific roles of cellular inflammation and cardiometabolism in obesity-associated depressive symptomatology. *Int J Obes* 2005. 2019 May 14;
47. Brailean A, Curtis J, Davis K, Dregan A, Hotopf M. Characteristics, comorbidities, and correlates of atypical depression: evidence from the UK Biobank Mental Health Survey. *Psychol Med*. 2019 May 2;1–10.
48. Virtanen M, Ferrie JE, Akbaraly T, Tabak A, Jokela M, Ebmeier KP, et al. Metabolic Syndrome and Symptom Resolution in Depression: A 5-Year Follow-Up of Older Adults. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(1):e1–7.
49. Martinac M, Pehar D, Karlović D, Babić D, Marcinko D, Jakovljević M. Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder. *Acta Clin Croat*. 2014 Mar;53(1):55–71.
50. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell’Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr*. 2014 Aug;19(4):293–304.
51. Scharnholz B, Gilles M, Marzina A, Kommer M, Lederbogen F, Wudy SA, et al. Do depressed patients without activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances? *Psychoneuroendocrinology*. 2014 Jan;39:104–10.

52. Rihmer Z, Purebl G, Faludi G, Halmy L. [Association of obesity and depression]. *Neuropsychopharmacol Hung Magy Pszichofarmakologiai Egyesulet Lapja Off J Hung Assoc Psychopharmacol*. 2008 Oct;10(4):183–9.
53. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci*. 2010 Dec 15;299(1–2):139–49.
54. Jellinger KA. Pathology and pathophysiology of vascular cognitive impairment. A critical update. *Panminerva Med*. 2004 Dec;46(4):217–26.
55. McCarty MF. NADPH Oxidase Activity in Cerebral Arterioles Is a Key Mediator of Cerebral Small Vessel Disease—Implications for Prevention. *Healthc Basel Switz*. 2015 Apr 15;3(2):233–51.
56. Guan Z-F, Zhou X-L, Zhang X-M, Zhang Y, Wang Y-M, Guo Q-L, et al. Beclin-1-mediated autophagy may be involved in the elderly cognitive and affective disorders in streptozotocin-induced diabetic mice. *Transl Neurodegener*. 2016;5:22.
57. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561–71.
58. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695–9.
59. Wu C, Dagg P, Molgat C. Measuring stability of cognitive impairment in inpatients with schizophrenia with alternate forms of the Montreal Cognitive Assessment during acute hospitalization. *Psychiatry Res*. 2017;258:299–304.

60. Gavrilovic A, Toncev G, BoskovicMatic T, Vesic K, IlicZivojinovic J, Gavrilovic J. Impactofepilepsyduration, seizurecontroland EEG abnormalities on cognitiveimpairment in drug-resistantepilepsypatients. *ActaNeurolBelg*. 2019 Feb 8;
61. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On thevalidityoftheBeckDepressionInventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160–8.
62. Wu P-C. LongitudinalMeasurementInvarianceofBeckDepressionInventory-II in EarlyAdolescents. *Assessment*. 2017 Apr;24(3):337–45.
63. Staekenborg SS, Koedam ELGE, Henneman WJP, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, et al. Progressionofmildcognitiveimpairment to dementia: contributionofcerebrovasculardiseasecomparedwithmedialtemporal lobe atrophy. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1269–74.
64. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G*Power 3: a flexiblestatisticalpoweranalysis program forthesocial, behavioral, andbiomedicalsciences. *BehavResMethods*. 2007 May;39(2):175–91.
65. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statisticalpoweranalysisusing G*Power 3.1: testsforrelationandregressionanalysis. *BehavResMethods*. 2009 Nov;41(4):1149–60.
66. Milani SA, Marsiske M, Cottler LB, Chen X, Striley CW. Optimalcutoffsforthe Montreal CognitiveAssessmentvaryby race andethnicity. *AlzheimersDementDiagnAssess Dis Monit* [Internet]. 2018 Nov 3 [cited 2019 Jun 8];10:773–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247398/>

67. Chan Y, Walmsley RP. Learning and understanding the Kruskal-Wallis one-way analysis-of-variance-by-ranks test for differences among three or more independent groups. *Phys Ther.* 1997 Dec;77(12):1755–62.
68. Wu P, Han Y, Chen T, Tu XM. Causal inference for Mann-Whitney-Wilcoxon rank sum and other nonparametric statistics. *Stat Med.* 2014 Apr 15;33(8):1261–71.
69. Vetter TR. Fundamentals of Research Data and Variables: The Devil Is in the Details. *Anesth Analg.* 2017;125(4):1375–80.
70. Rochon J, Gondan M, Kieser M. To test or not to test: Preliminary assessment of normality when comparing two independent samples. *BMC Med Res Methodol.* 2012 Jun 19;12:81.
71. Dang S, Chaudhury S, Lall B, Roy PK. Assessing assumptions of multivariate linear regression framework implemented for directional analysis of fMRI. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf.* 2015;2015:2868–71.
72. Panza F, Frisardi V, Capurso C, Imbimbo BP, Vendemiale G, Santamato A, et al. Metabolic syndrome and cognitive impairment: current epidemiology and possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis JAD.* 2010;21(3):691–724.
73. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012 Sep;32(9):2060–7.

74. Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joutel A, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018 Sep 1;114(11):1462–73.
75. Martinelli I, Tomassoni D, Moruzzi M, Traini E, Amenta F, Tayebati SK. Obesity and Metabolic Syndrome Affect the Cholinergic Transmission and Cognitive Functions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(6):664–76.
76. Chang EH, Chavan SS, Pavlov VA. Cholinergic Control of Inflammation, Metabolic Dysfunction, and Cognitive Impairment in Obesity-Associated Disorders: Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. *Front Neurosci*. 2019;13:263.
77. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell’Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr*. 2014 Aug;19(4):293–304.
78. Tiemeier H. Biological risk factors for late life depression. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(8):745–50.
79. Morimoto SS, Kanellopoulos D, Manning KJ, Alexopoulos GS. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 May;1345:36–46.
80. O’Shea E, Hopper L, Marques M, Gonçalves-Pereira M, Woods B, Jelley H, et al. A comparison of self and proxy quality of life ratings for people with dementia and their carers: a European prospective cohort study. *Aging Ment Health*. 2018 Nov 1;1–9.
81. Majer R, Simon V, Csiba L, Kardos L, Frecska E, Hortobágyi T. Behavioural and Psychological Symptoms in Neurocognitive Disorders: Specific Patterns in Dementia Subtypes. *Open Med Wars Pol*. 2019;14:307–16.

82. Efimova NY, Chernov VI, Efimova IY, Lishmanov YB. Influence of antihypertensive therapy on cerebral perfusion in patients with metabolic syndrome: relationship with cognitive function and 24-h arterial blood pressure monitoring. *Cardiovasc Ther*. 2015 Aug;33(4):209–15.
83. Mulvahill JS, Nicol GE, Dixon D, Lenze EJ, Karp JF, Reynolds CF, et al. Effect of Metabolic Syndrome on Late-Life Depression: Associations with Disease Severity and Treatment Resistance. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Dec;65(12):2651–8.
84. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Dec;15(12):744–56.
85. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol*. 2017;33(12):1556–64.
86. Fenger-Grøn M, Vestergaard M, Pedersen HS, Frost L, Parner ET, Ribe AR, et al. Depression, antidepressants, and the risk of non-valvular atrial fibrillation: A nationwide Danish matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2019 Jan;26(2):187–95.
87. Almuwaqqat Z, Jokhadar M, Norby FL, Lutsey PL, O’Neal WT, Seyerle A, et al. Association of Antidepressant Medication Type With the Incidence of Cardiovascular Disease in the ARIC Study. *J Am Heart Assoc*. 2019 Jun 4;8(11):e012503.
88. Vintimilla R, Hall J, Johnson L, O’Bryant S. The relationship of CRP and cognition in cognitively normal older Mexican Americans: A cross-sectional study of the HABLE cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(19):e15605.

89. Tegeler C, O'Sullivan JL, Bucholtz N, Goldeck D, Pawelec G, Steinhagen-Thiessen E, et al. The inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function-- data from the Berlin Aging Study II. *Neurobiol Aging*. 2016 Feb;38:112–7.
90. Palta P, Xue Q-L, Deal JA, Fried LP, Walston JD, Carlson MC. Interleukin-6 and C-Reactive Protein Levels and 9-Year Cognitive Decline in Community-Dwelling Older Women: The Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015 Jul;70(7):873–8.
91. Schram MT, Euser SM, de Craen AJM, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007 May;55(5):708–16.
92. Grabovčić I, Savić G. The presence and influence of some risk factors on stroke and occurrence of speech and language disorders. *Timočki medicinski glasnik*. 2016; 41(3):190-195.

9. ПРИЛОЗИ

9.1 BEKOVA SKALA DEPRESIVNOSTI (BDI)

U ovom upitniku date su grupe različitih stanja. Pažljivo pročitajte svaku, a zatim izaberite jedno stanje iz svake grupe koje najbolje opisuje kako ste se osećale tokom poslednje dve nedelje, uključujući i danas. Zaokružite broj ispred stanja koje ste izabrali. Ukoliko Vam u nekoj grupi podjednako odgovara nekoliko stanja, zaokružite svako od njih, ali obavezno detaljno pročitajte svako stanje iz svake grupe pre nego što se odlučite.

1. 0 Nisam tužna

1 Tužna sam

2 Tužna sam sve vreme i ne mogu da se otremem tog osećanja

3 Toliko sam tužna ili nesrećna da to ne mogu da podnesem

2. 0 Nisam posebno obeshrabrena u odnosu na budućnost

1 Obeshrabrena sam u odnosu na budućnost

2 Osećam da nemam čemu da se nadam

3 Osećam da mi je budućnost beznadežna i da stvari ne mogu da se poprave

3. 0 Ne osećam se promašeno

1 Osećam se promašeno više nego prosečan čovek

2 Kad razmišljam o svom životu, sve što vidim je mnoštvo promašaja

3 Osećam da sam potpuno promašen čovek

4. 0 Osećam zadovoljstvo u svemu kao i ranije

- 1 Ne uživam više u stvarima kao ranije
- 2 Više nemam pravog zadovoljstva ni u čemu
- 3 Osećam nezadovoljstvo i dosadu u svemu

5. 0 Ne osećam neku posebnu krivicu

- 1 Osećam krivicu dosta često
- 2 Uglavnom se osećam krivom
- 3 Osećam krivicu stalno

6. 0 Ne osećam da sam kažnjena

- 1 Osećam da ću možda biti kažnjena
- 2 Očekujem da budem kažnjena
- 3 Osećam da sam kažnjena

7. 0 Ne osećam da sam razočarana sama sobom

- 1 Razočarana sam sama sobom
- 2 Zgađena sam nad sobom
- 3 Mrzim samu sebe

8. 0 Ne osećam se gorom od drugih

- 1 Kritična sam u odnosu na svoje slabosti i greške
- 2 Stalno krivim sebe zbog svojih grešaka
- 3 Krivim sebe zbog svega lošeg što se dogodi

9. 0 Ne razmišljam da se ubijem

- 1 Razmišljam o samoubistvu, ali to ne bih učinila
- 2 Volela bih da se ubijem
- 3 Ubila bih se da imam prilike da to učinim

10. 0 Ne plačem češće nego obično

- 1 Plačem više nego ranije
- 2 Stalno plačem
- 3 Ranije sam mogla da plačem, ali sad više ne mogu iako osećam potrebu

11. 0 Ne osećam da sam razdražljivija nego obično

- 1 Razdražljiva sam i uznemirim se lakše nego pre
- 2 Neprekidno sam razdražena
- 3 Više me uopšte ne iritiraju stvari koje bi me ranije iritirale

12. 0 Nisam izgubila interesovanje za druge ljude

- 1 Manje se interesujem za druge ljude nego ranije
- 2 Uglavnom sam izgubila interesovanje za druge ljude
- 3 Potpuno sam izgubila interesovanje za druge ljude

13. 0 U stanju sam da donosim odluke kao i ranije

- 1 Odlazem donošenje odluka češće nego ranije
- 2 Imam većih poteškoća u donošenju odluka nego ranije
- 3 Uopšte nisam u stanju da donosim odluke

14. 0 Ne osećam da izgledam lošije nego ranije

- 1 Zabrinuta sam da izgledam staro i neprivlačno
- 2 Osećam stalne promene u svom spoljašnjem izgledu koje me čine neprivlačnom
- 3 Verujem da sam ružna

15. 0 Mogu da radim dobro kao i ranije

- 1 Moram da uložim poseban napor da bih nešto započela
- 2 Moram da ulažem veoma mnogo napora da bih bilo šta uradila
- 3 Uopšte nisam u stanju da radim

16. 0 Spavam dobro kao i obično

- 1 Ne spavam više tako dobro
- 2 Budim se sat-dva ranije nego obično i teško mi je da ponovo zaspim
- 3 Budim se nekoliko sati ranije nego obično i više uopšte nisam u stanju da zaspim

17. 0 Ne zamaram se više nego obično

- 1 Lakše se zamaram nego ranije
- 2 Zamara me gotovo sve što radim
- 3 Suviše sam umorna da bih bilo šta radila

18. 0 Apetit mi nije slabiji nego obično

- 1 Apetit mi više nije tako dobar kao pre
- 2 Imam vrlo slab apetit
- 3 Uopšte više nemam apetit

19. 0 U poslednje vreme nisam gubila na težini

- 1 Izgubila sam na težini više od 2,5 kg
- 2 Izgubila sam na težini više od 5 kg
- 3 Izgubila sam na težini više od 7,5 kg

20. 0 Ne brinem o svom zdravlju više nego obično

- 1 Zabrinjavaju me telesni simptomi kao što su razni bolovi, loše varenje, zatvor
- 2 Veoma me brine moje fizičko stanje, tako da mi je teško da mislim o drugim stvarima
- 3 Toliko me brine moje fizičko stanje da ni o čemu drugom ne razmišljam

21. 0 Nisam primetila da se u poslednje vreme manje interesujem za seks

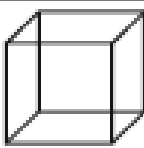
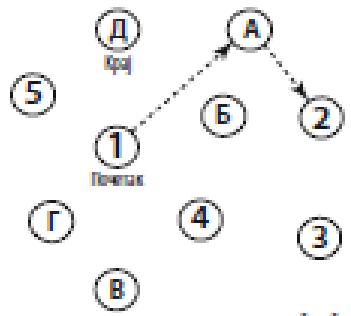

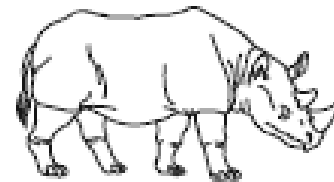
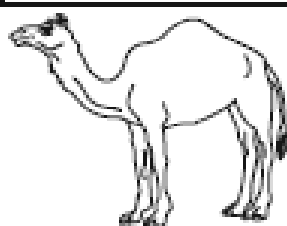
- 1 Manje sam zainteresovana za seks nego pre
- 2 Mnogo manje se interesujem za seks
- 3 Potpuno sam izgubila interesovanje za seks

9.2 Монтреалска скала когниције

МОНТРЕАЛСКА ПРОЦЕНА КОГНИЦИЈЕ
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)

ИМЕ: _____
Образовање: _____
Пол: _____

Датум рођења: _____
ДАТУМ: _____

ВИЗУЕЛНО-ПРОСТОРНЕ / КВЕРШИНЕ				Прокрстајте кубу		Нацртајте 3Д (једност и девет) (3 поена)		Посли					
		[]		[]		[]		[]					
ИМЕНОВАЊЕ								[] [] []					
МЕМОРИЈА		Прочитајте листу речи; испитаник их мора поновити. Направите 2 покушаја. Испитајте присећање речи након 5 минута.		ЛИЦЕ		СОМОТ		ЦРКВА		ЗУМБУЛ		ЦРВЕН	
		1. покушај											
		2. покушај											
ПАМЋА		Прочитајте листу бројева (1 број/сек.). Испитаник треба да их понови редом [] 2 1 8 5 4		Испитаник треба да их понови обрнутим редом [] 7 4 2									
		Прочитајте слова са листе. Испитаник треба да крене рукама сваког пут кад чује слово А. Без поена за резултат > 7 тачних.		[] ФБАЦМНААЈКЛБАФАКДЕАААЈАМОФААБ									
		Сређено одређено по 7 поена од 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 или 5 тачних резултата: 3 п, 2 или 3 тачна: 2 п, 1 тачан: 1 п, 0 тачних: 0 п.									
ЈЕНК		Понављајте: Ја знам само то да ја данас јован на реду да помаже. []		Манка се увек крила испод кауча кад су пси били у соби. []									
		Флуентност / Наведите у једној минути што ја могуће више речи које почињу на слово Ф [] (N > 11 речи)											
АСТРАЛНО МИШЉЕЊЕ		Сличност између нпр. банана – поморанџе – воће [] воа – бицикл [] сап-лењир											
ОГРОБНО ПРИСЕЋАЊЕ		Присећање речи БЕЗ ПОМОЋИ		ЛИЦЕ		СОМОТ		ЦРКВА		ЗУМБУЛ		ЦРВЕН	
		[]		[]		[]		[]		[]		[]	
ОПЦИОНАЛНО		са подстицањем са катигоријом										Поена са присећањем без подстицања	
		или струјом избор подстицања											
ОРИЕНТАЦИЈА		[] датум [] дан [] месец [] година [] установа [] град											
© Z. Nasreddine MD Верзија 7.1 www.mocatest.org Нормалан резултат >26/30		УКУПНО										[]/30	
Srpski prevod i obrada: Dr. V. Kujavicić Испитивач: _____		Додаје 1 поен за < 12 година школе											

