



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

МЕРДИН МАРКИШИЋ

РЕЋИ ХУМОРАЛНИ ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА ИСХЕМИЈСКИ
МОЖДАНИ УДАР И ЊИХОВ ПРОГНОСТИЧКИ ЗНАЧАЈ

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: др сци.мед. Драган М. Павловић, редовни професор

Крагујевац, 2017.

ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>
Име и презиме: Мердин Маркишић
Датум и место рођења: 27.05.1968 год Плав, Црна Гора
Садашње запослење:специјалиста неуролог у Општа Болница Беране
<i>II Докторска дисертација</i>
Наслов: Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мознички удар и њихов прогностички значај
Број страница: 187
Број табела:67
Број библиографских података: 199
Установа и место где је рад израђен: Општа Болница Беране
Научна област (УДК):Медицина, Неуронауке
Ментор: Проф.др Драган М.Павловић
<i>III Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 27.11.2013.год
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-445/12 од 02.07.2014. год
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник 2. Проф. др Мирко Росић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Физиологија,члан 3. Проф. др Драган Павловић, ванредни професор Факултета за специјалну едукацију и рехабилитацију, Универзитета у Београду, за ужу област Неурологија, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Проф. др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник 2. Проф. др Светлана Милетић Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија,члан 3. Проф. др Мирослава Живковић, редовни професор Медицинског Факултета Универзитета у Нишу, за научну област Неурологија, члан
Датум одбране дисертације:

Abstract

Introduction. Ischemic stroke (IS) is the third leading mortality cause in the world and the most common cause of disability. Knowing the risk factors and prognostic factors of ischemic stroke is very important.

Patients and methods. We studied 50 consecutive patients with IS to assess levels of humoral rare vascular risk factors: vitamins B12 and D, homocysteine and thyroid hormones after IMU and functional status of patients using Brthel Index, modified Rankin Score, the National Institutes of Health Stroke Scale and cognitive status through the Mini Mental State Examination, a test of frontal function "Go-No Go" as well as the Geriatric Depression Scale, 3 and 6 months after IS.

Results. In the study, there were more women than men with IS what can be seen as artifact of the small groups, whereas age was consistent with other studies, where the women were older than men. Blood pressure, blood glucose, lipids and C-reactive protein (CRP) showed a statistically significant reduction, and calcium elevation after the IS.

Homocysteine significantly positively correlated with depression and unfavorable outcome, and negatively with executive functions and functional outcome. Vitamin B12 showed a statistically significant increase in the monitoring period, which positively correlated with the outcome and functionality, cognition, and negatively with depression. Vitamin D positively correlated with executive functions and functional status. Folic acid and thyroid hormones are difficult to interpret because of the unreliability of the methods of determination. D dimer negatively correlated with cognitive measures, and positively with depression. CRP negatively correlated with outcome measures and functions.

Conclusion. There is a significant association of vascular risk factors. Our research has shown the importance of influence of rarer humoral risk factors but also an association of more frequent and "rarer" factors. In each case, there is a need to assess multiple risk factors and their combined impact on the occurrence of IS.

Key words: ischemic stroke, vitamin B12, vitamin D, thyroid hormones, functional outcome, cognition.

Сажетак

Увод. Ишемијски мождани удар (ИМУ) је трећи водећи узрок смртности у свету, а најзаступљенији узрок инвалидитета. Познавање узрока ИМУ и прогностичких фактора је веома значајно.

Болесници и методе. Испитивано је 50 консекутивних болесника са ИМУ код којих су одређивани ређи хуморални фактори ризика: витамини Б12 и Д, хомоцистеин и тиреоидни хормони) после ИМУ) и функционални статус болесника помоћу В1, модификовани Ранкинов скор, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) као и когнитивни статус путем Мини Ментал теста (Mini Mental State Examination - MMSE), Теста фронталних функција „Иди-не иди“ као и Геријатријске скале депресивности, 3 до 6 месеци после ишемијског можда удара.

Резултати. У студији је било више жена него мушкараца са ИМУ што се може посматрати као артефакт мале групе, док је животно доба било у складу са другим студијама, односно жене су биле старије од мушкараца. Вредности крвног притиска, гликемија, липида и Ц-реактивног протеина (CRP) су показала статистички значајно снижење, а калцијума повишење после ИМУ.

Виши нивои хомоцистеина значајно позитивно корелишу са депресивношћу и неповољнијим исходом, а негативно са егзекутивним функцијама функционалним исходом. Вредности витамина В12 су показале статистички значајан пораст у периоду праћења што је позитивно корелисало са исходом и функционалношћу, когницијом, а негативно са депресијом. Витамин Д је позитивно корелисао са егзекутивним функцијама и функционалношћу. Налазе фолне киселине и тиреоидних хормона је тешко тумачити због непоузданости метода одређивања. Д димер је негативно корелисао са когнитивним мерама, а позитивно са депресивношћу. CRP је негативно корелисао са мерама исхода и функције.

Закључак. Веома је значајна веза односно удруженост више васкулних фактора ризика. У нашем истраживању је показан значај утицаја ређих хуморалних фактора ризика али и удружености чешћих и „ређих“ фактора. У сваком појединачном случају, намеће се потреба процене мултиплих фактора ризика и њиховог удруженог утицаја на појаву ИМУ.

Кључне речи: ишемијски мождани удар, витамин Б12, витамин Д, тиреоидни хормони, функционални исход, когниција

Захвалност

Велику захвалност дугујем свом ментору
Проф. др Драгану М.Павловићу на несебичној
стручној и моралној подршци приликом израде
Докторске дисертације.

Искрено се још захваљујем својој породици.

Садржај

ABSTRAKT-----	3
САЖЕТАК-----	4
Садржај-----	6
1. У В О Д-----	10
1.1. Цереброваскулне болести-----	10
1.1.1. Дефиниција-----	10
1.1.2. Врсте можданог удара-----	11
1.1.3. Епидемиологија-----	12
1.1.4. Когнитивне промене после можданог удара-----	13
1.1.5. Емоционалне промене после можданог удара-----	14
1.2. Ишемијски мождани удар-----	16
1.5. Класични фактори ризика за настанак ишемијског можданог удара-----	17
1.5.1. Преглед класичних превентивних фактора ризика за мождани удар-----	17
1.5.2. Артеријска хипертензија-----	18
1.5.3. Дијабетес мелитус-----	18
1.5.4. Атеросклероза-----	20
1.5.5. Дислипидемије-----	21
1.5.6. Срчане болести-----	22
1.5.7. Пушење-----	23
1.5.8. Нови потенцијални фактори ризика-----	24
1.5.9. Значај познавања фактора ризика-----	29
1.6. Ређи фактори ризика за настанак ишемијског можданог удара-----	30
1.6.1. Тиреоидна функција-----	30
1.6.2. Витамини Б групе и хомоцистеин-----	31
1.6.3. Витамин Д-----	35

1.6.4. Депресија	36
1.6.5. Калцијум	37
1.7. Исход	38
1.7.1. Класични фактори ризика и исход исхемијског možданог удара	38
1.7.2. Тиреоидни статус	41
1.7.3. Витамини Б групе и хомоцистеин	41
1.7.4. Витамин Д	42
1.7.5. Депресија	43
1.7.6. Когнитивни поремећаји	43
1.7.7. Калцијум	43
1.7.8. Прогностички модели	44
1.6. Важност истраживања	44
2. ЦИЉЕВИ РАДА	46
2.1. Циљеви и хипотезе студије	46
А. Циљеви рада	46
Б. Радне хипотезе истраживања	46
3. БОЛЕСНИЦИ И МЕТОДЕ	48
3.1. Болесници	48
3.1.1. Инклузиони и ексклузиони критеријуми	48
3.2. Методе испитивања	49
3.2.1. Протокол истраживања	49
3.2.2. Неуролошки преглед	50
3.2.3. Мере функционалног статуса	51
3.2.4. Неуропсихолошке мере: когнитивни тестови и скала депресије	58
3.2.5. Фактори ризика за možдани удар	63
3.3. Снага студије и статистичка обрада података	64

4. РЕЗУЛТАТИ-----	66
4.1 Демографски подаци-----	66
4.2 Крвни притисак, хуморални фактори и когнитивне и функционалне скале на пријему, после 3 и после 6 месеци-----	67
4.3. Корелације: Когнитивне скале-----	76
4.3.1. MMSE скор-----	766
4.3.2. Go-no-go скор-----	777
4.3.3. Geriatric Depression Scale – кратка форма GDS (GDS-15)-----	788
4.4. Корелације: функционалне скале-----	800
4.4.1. Bartel index-----	800
4.4.2. Rankin скор-----	811
4.4.3. NIHSS-----	832
4.5. Корелације – хуморални васкуларни фактори-----	843
4.5. Предвиђање когнитивних и функционалних исхода-----	85
4.6. Дистрибуције болесника по групама – хуморални фактори-----	87
5. ДИСКУСИЈА-----	8989
5.1. Класични фактори ризика за мождани удар-----	8989
5.1.1. Пол-----	889
5.1.2. Крвни притисак-----	900
5.1.3. Гликемија-----	911
5.1.4. Липидни статус-----	922
5.1.5. Параметри крвне слике-----	933

5.1.6. Калцијум-----	
944	
5.1.7. Маркери инфламације-----	955
5.2. Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар-----	966
5.2.1. Хомоцистеин-----	966
5.2.2. Витамин Б12-----	1000
5.2.3. Витамин Д-----	
1033	
5.2.4. Фолат-----	
1066	
5.2.5. Тиреоидни хормони и антитиреоидна антитела-----	
1088	
5. 3. Когниција и депресија после можданог удара-----	
10909	
5.3.1. Когниција-----	
10909	
5.3.2. Депресија-----	
1133	
5. 4. Функционални статус после можданог удара и ређи хуморални фактори ризика-----	1177
5.4.1. Скале функционалности-----	1177
5.4.2. Bartel index-----	
1177	
8.5.3. Rankin скор-----	
1200	
8.5.4. NIHSS скор-----	
1222	
5.5. Предвиђање исхода ИМУ-----	
1244	

6.	ЗАКЉУЧЦИ-----	
1266		
7.	СКРАЋЕНИЦЕ-----	
12636		
8.	ЛИТЕРАТУРА-----	
16939		
9.	ПРИЛОЗИ-----	169
9.1.	Кључна документацијска информатика универзитет у Крагујевцу медицински факултет у Крагујевцу-----	
16970		
9.2.	Key words documentation university of Kragujevac faculty of medicine Kragujevac-----	
1744		

1. У В О Д

1.1. Цереброваскулне болести

1.1.1. Дефиниција

Цереброваскулне болести (ЦВБ) су обољења мозга услед поремећаја мождане циркулације са недовољним дотицањем крви у мождано ткиво (Kalaria, 2012). Ове болести су веома честе и представљају трећи водећи узрок смрти после срчаних и малигних болести у свету (Levenson, 2007). Сметње мождане циркулације могу да буду пролазне и трајне.

Из ове групе поремећаја свакако је најзначајнији мождани удар (МУ) који је акутни фокални неуролошки поремећај настао услед патолошког процеса у крвном суду (Павловић, 2012а). Светска Здравствена Организација - The World Health Organization (WHO) дефинише мождани удар као брзо развијајуће клиничке знаке фокалног (или глобалног) поремећаја можданих функција са симптомима који трају 24 сата или дуже или доводе до смртог исхода, без другог узрока сем васкуларног (WHO, 1988).

У делу мозга који је остао без адекватног прилива оксигенисане крви, уколико се циркулација не успостави довољно брзо (за неколико минута), нервне ћелије изумиру, односно настаје инфаркт мозга (Benjamin et al, 2017). Инфаркт централног нервног система (ЦНС) је дефинисан као изумирање ћелија мозга, кичмене мождине или ретиналних ћелија услед исхемије, засновано на неуропатолошким, неуроимидинг и/или клиничким доказима трајног оштећења (Sacco et al, 2014).

Пролазни пад можданог протока доводи до транзитног исхемијског атака (ТИА). Неуролошке сметње по правилу трају до једног сата и реверзибилне су. У почетку је 1975 године постигнут консензус да је ТИА фокални мождани поремећај услед исхемије који не траје дуже од 24 сата, да би се касније видело да ретко која ТИА траје дуже од једног сата (Siket, Edlow, 2013). Нова дефиниција описује ТИА као пролазну епизоду неуролошке дисфункције мозга, кичмене мождине или ретине, без акутног

инфаркта (Easton et al, 2009). Као што се види, избегнута је временска одредница, а укључен ексклузивни критеријум према неуроимицингу (одсуство инфаркта на визуализацији). ТИА представља значајан фактор ризика за настајање исхемијског МУ.

1.1.2. Врсте можданог удара

Основна подела МУ је на исхемијски МУ (ИМУ) (80-87%) и хеморагијски МУ (13-20%) (Albertson, Sharma, 2014). Исхемијски МУ настаје када угрушак или било која маса блокирају крвни суд спречавајући доток крви у неки део мозга, а хеморагијски МУ када ослабљени зид крвног суда или анеуризма прскају (руптура) те долази до изливања крви у мозак (Benjamin et al, 2017).

Хеморагијски МУ је двојак:

1. паренхимски (10% свих МУ) или
2. субарахноидни (3% свих МУ).

ИМУ може да настане путем три механизма, а то су: тромбоза, емболија и глобална хипоперфузија. У групи исхемијских МУ узроци су следећи (Rosamond et al, 1999):

- 80% су последица ЦВБ (атеротромботички, хемодинамички, артерио-артеријски емболизам),
- 15% отпада на кардиогене емболије (атријална фибрилација, исхемијска срчана болест, валвуларна болест срца, простетичке валвуле, инфективни ендокардитис и друго), а
- преосталих 5% представљају други и необични етиолошки фактори (дисекција, хиперкоагуабилна стања, васкулитис и системска хипотензија)

Појединачни лакунарни инфаркти су пречника 2-20 милиметара и изазивају класичне синдроме (по опадајућој учесталости (Sundar, Ghuge, 2015):

- чисти моторни тип,
- сензомоторни тип,
- атаксија-хемипареза,
- дизартрија-неспретна шака,
- чиста дизартрија,
- латерални медуларни синдром,
- Фовилов синдром

1.1.3. Епидемиологија

Акутни цереброваскулни поремећаји су широко присутан узрок смрти и инвалидности широм света (Bunevicius et al, 2015). Клинички типично настају хемиплегије/хемипарезе и/или хемихипестезије, афазиие, унилатерално просторно занемаривање и други фокални испади можданих функција. Глобално инциденца МУ износи 258/100 000/годишње при чему је заступљеност мушкараца 1,5 пута виша него код жена (Béjot et al, 2016). Смртност од ЦВБ је трећа после болести срца и малигнух тумора, а водећи је узрок инвалидности код особа старијих од 60 година. Међутим, многи МУ остају „неми“ и откривају се случајно. Мали, лакунарни ифаркти (пречника 2 до 20 милиметара) представљају око једну четвртину свих ИМУ и настају услед липохијалинозе (Sundar, Ghuge, 2015).

Према подацима из Сједињених Америчких Држава (САД), актуелна преваленца МУ је 3% код одраслих (Roger et al, 2014). Према процени Светске Здравствене Организације (СЗО тј. World Health Organization – WHO) 2005. године је било 16 милиона нових МУ, са 5,7 милиона смртних исхода, док су процене за 2030 годину 23 милиона нових МУ са 7,8 милиона смртних исхода (Strong et al, 2007). МУ је други по реду превентивни узрок смрти у свету и значајан узрок губитка продуктивности (Kuklina et al, 2012).

Врсте фактора ризика су сличне у свим земљама као што је показала и INTERSTROKE студија у којој су учествовале 22 земље света (Аргентина, Аустралија, Бразил, Канада, Чиле, Кина, Колумбија, Хрватска, Данска, Еквадор, Немачка, Индија, Иран, Малезија, Мозамбик, Нигерија, Перу, Филипини, Пољска, Јужна Африка, Судан и Уганда) (O'Donnell et al, 2010).

Постоје специфичности МУ у односу на расу, етницитет и социоекономске услове. Тако је познато да је атеросклероза чест фактор ризика за ИМУ широм света, али је екстракранијална стеноза можданих артерија чешћа код Кавкаске расе, а интракранијална код Азијата, Хиспаника и Афро-американаца (Man, Fu, 2014). Такође је у Азији чест и налаз истовремене екстра и интракранијалне стенозе крвних судова, што значајно погоршава прогнозу. За разлику од светског просека, у Азији је смртност од МУ већа од оне код коронарне болести (Nata, Kiyohara, 2013). Од значаја су и неке навике. Тако је у Јапану значајно смањена инциденца МУ као последица боље контроле крвног притиска и смањења пушења. У Азији је пушење више заступљено него у Западним друштвима. Удео ИМУ у односу на мождану хеморагију зависи и од

етничког порекла тако да је хеморагија чешће заступљена код особа Азијског, Афричког и Латино-Америчког порекла у односу на особе Европског порекла (Ovbiagele, Nguyen-Huynh, 2011).

Епидемиолошка посматрања су показала да смртност од МУ у САД опада у општој популацији од почетка 20-ог века, мада разлози нису у потпуности разјашњени (Lackland et al, 2014). У САД МУ више није трећи по учесталост узрок морталитета, већ четврти. Сматра се да је главни узрок овом побољшању прогнозе МУ и његове учесталости боља контрола кардиоваскулних фактора ризика. Међу овима свакако значајно место заузимају континуиране акције побољшања контроле крвног притиска започете 70-их година 20. века, а касније и иницијативе за регулацију гликемије и масноћа у крви и кампања борбе против пушења (ibid.). За друге факторе недостаје довољно података.

1.1.4. Когнитивне промене после možданог удара

Иригација кортикалних ареала зависи од главних možданих артерија које их снабдевају крвљу тј. средња, предња и задња možдана артерија, од чијег адекватног функционисања зависи и неуропсихолошки статус болесника (Braun, 2008). Велики, територијални инфаркти услед запушења великих крвних судова доводе одмах до значајних клиничких промена док мали инфаркти имају типичну клиничку слику лакунарних синдрома али често остају непрепознати или се клинички испољавају са накупљањем патологије (нпр. лакунарни мултипли инфаркти). У зависности од локализације ИМУ зависиће и клиничка слика. Многи инфаркти мозга доводе до неуропсихијатријских испољавања као што су когнитивни пад све до нивоа деменције, депресија, апатија и друга испољавања (Douven et al, 2016). Лакунарни инфаркти могу да остану „неми“ или да дају класичне клиничке слике као што је то већ наведено. Од лакунарних синдрома најчешће је чисти моторни МУ праћен когнитивним падом, а когнитивне сметње су у просеку израженије када постоје мултипли лакунарни инфаркти (Sundar, Ghuge, 2015).

Когнитивни поремећаји у вези са цереброваскулном болешћу се у савременој литератури називају васкулни когнитивни дефицит (ВКД) са читавим спектром од сасвим благих испада до нивоа васкулне деменције (ВаД) (Douven et al, 2016). Већ појединачни стратешки постављени инфаркти могу да доведу чак и до ВаД, док мање

промене доводе до блажих ВКД (Павловић, 2012а, Павловић et al, 2013). Васкулни когнитивни дефицити могу да захвате било коју вишу кортикалну функцију. Поновљени инфаркти се карактеришу лошом прогнозом и повећаним ризиком од васкулне мултиинфарктне деменције (Carson et al, 2005). Деменција се виђа после МУ у око 25% болесника после три месеца од МУ (Levenson, 2007).

Фактори ризика за настајање ВаД су тежина инфаркта, запремина инфаркта, старије животно доба, ниска едукација, дијабетес мелитус (ДМ), атријална фибрилација, број понављаних инфаркта, Apolipoprotein E (АроЕ) ε4 алел (који је ризик и за настајање Алцхајмерове болести) (Kokmen et al, 1996; Pendlebury, 2009). Осим тога, МУ може и да погорша већ претходно настали когнитивни пад, најчешће после латентног периода (Brainin et al, 2015). Инфаркти који настају на бази већ постојећих хиперинтензитета беле масе и/или медијалне темпоралне атрофије имају већи ризик настајања ВКД (Pohjasvaara et al, 2000). Постојање дегенеративног обољења мозга може да се декланшира после МУ (Sachdev et al, 2006). Однос ВКД и Алцхајмерове болести најпре се испољава као континуум са чистим формама на оба краја и већином мешовитих поремећаја у средини (Richards, Brayne, 2010).

Сем директног оштећења možданог ткива ифарктом, могуће је да и неуродегенеративни процеси доприносе ВКД али и запаљенски процеси који се одвијају у нервном ткиву и припадајућим крвним судовима. Инфаркт мозга појачава аутоимуне процесе, а запаљење укључује велики број ензима, лигананда, цитокина, протеина и других молекула (Douven et al, 2016). Све ово утиче на повећан ризик од нових МУ и тако се одвија неповољна каскада догађаја. О улози наследних фактора у настајању ВКД се не зна много.

1.1.5. Емоционалне промене после možданог удара

Емоционалне промене после МУ су зависне од захваћене стране великомождане хемисфере. Код лезија доминантне хемисфере су чешће депресија и катастрофична реакција док су код лезија десне хемисфере чешћи равнодушност (анозодијафорија) и негација дефицита (анозогнозија) (Павловић, 2012а). Ипак, савремена истраживања не налазе увек овако конзистентне налазе у погледу локализације, а нека дају предност оштећењу префронтално-супкортикалних структура са настајањем тзв. „синдрома депресије и дисегзекутивног поремећаја“ (Douven et al, 2016).

Жртве МУ често смањују своје уобичајене активности и престају да се друже. Некад је тешко разликовати последице МУ од последица депресије, односно који је удео реактивне компоненте, а који је последица лезије можданих структура.

Мајор депресија се диференцијално дијагностички карактерише сталним дисфоричним расположењем, анхедонијом, вегетативним симптомима (инсомнија, анорексија) и сниженом мотивацијом (Levenson, 2007). Диференцијално дијагностички проблем представља апатија која је такође честа после МУ али нема припадајуће тужно расположење и аутоакузацију. Депресија настаје у једне трећине особа које преживе МУ у прва три месеца од овог догађаја (Hackett et al, 2005) и често се хронификује добијајући релапсно-ремитентан ток (Hackett et al, 2014).

Показано је да лечење депресије после МУ смањује морбидитет и морталитет. Мада је могућа спонтана ремисија, велики проценат болесника је резистентан на антидепресиве или развије рецидив депресије чак и више година после МУ (Ayerbe et al, 2015). Неки аутори чак заговарају превентивно давање антидепресива у МУ (Nabavi et al, 2014). Ефикасност су показали и вежбање и акупунктура, док је потенцијална ефикасност когнитивно-бихевиоралне терапије недовољно испитана (Nabavi et al, 2014). Анксиозност је честа после МУ и обично је повезана са депресијом. Најчешћи тип је генерализовани анксиозни поремећај. Неки облици ЦВБ доводе до емоционалне инконтиненције као што су патолошки плач или смех. Депресија после МУ је често праћена и заморљивошћу мада се заморљивост јавља и као посебан симптом (Douven et al, 2016). Као и за ВКД тако се запаљенски процеси доводе у везу и са депресијом после можданог удара. Тако је нађено и повишење неоптерина у плазми особа са депресијом што је потенцијални биолошки маркер депресије после МУ (Tang et al, 2016 Jul). Повишени нивои хомоцистеина су такође повезивани са депресивним поремећајем вероватно преко цереброваскулних механизма и снижења моноаминских неуротрансмитера (Folstein et al, 2007). За метилацију у стварању моноаминских неуротрансмитера као и метаболизам фосфолипида и нуклеотида неопходни су хомоцистеин, витамин Б12 и фолат. Депресија је повезана са недостатком витамина Б12 и фолне киселине (Bottiglieri et al, 2000).

Апатија се дефинише као снижена мотивација праћена отежаном иницијативом, ограничењем социјалној интеракцији и активностима, сниженињу когнитивних способности и одсуству емоционалног одговора (Marin, 1990). Као посебан ентитет у последње време се издваја и апатија после МУ, док је раније апатија описивана као

симптом депресије и деменције (Douven et al, 2016). Апатија се веома често запажа после МУ са преваленцом од 34,6% четири месеца после инсульта (van Dalen et al, 2013). Класични описи повезују апатију са оштећењем десне великомождане хемисфере, нарочито код захваћености базалних ганглија и предње цингуларне коре, насупротив депресији после оштећења леве хемисфере (Caeiro et al, 2012). Апатија се још чешће јавља код старијих, ниже едукације, израженијег ВКД и праћена је нижим квалитетом живота (Douven et al, 2016).

1.2. Ишемијски мождани удар

Ишемијски мождани удар је инфаркт централног нервног система (доказаног неуропатолошки, неуроимицином и/или клиничким налазом трајних оштећења) који је праћен уочљивим симптомима и знацима (Sacco et al, 2013). Према дефиницији, неми инфаркти су они који немају клинички корелат. Ишемијски мождани удар (ИМУ) је друга по реду болест по морталитету и шести водећи узрок болести у свету, а такође је један од главних узрока инвалидитета (Menken et al, 2000, Kulshreshtha, 2012). Треба имати у виду да је МУ уопште узев пре онеспособљавајући него смртоносан (Benjamin et al, 2017).

Етиологија ИМУ је различита зависно од животног доба, а специфична је код млађих одраслих особа. Мултицентрична студија особа са ИМУ узраста 16 до 55 година је показала превентивне етиолошке факторе у 73% случајева, најчешће мождану емболију срчаног (32%) и другог (24%) порекла (Goeggel Simonetti et al, 2015). Упркос адекватним испитивањима, узрок ИМУ остаје непознат у око 20% случајева.

Актуелна је Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) етиолошка класификација ИМУ на суптипове (Adams et al, 1993):

- Атеросклероза великих артерија (емболија/тромбоза) *
- Кардиогена емболија*
- Оклузија малих крвних судова (лакуне) *
- МУ друге одређене етиологије*
- МУ неодређене етиологије
 - a. Два или више идентификована узрока
 - b. Евалуација није спроведена

с. Некомплетна евалуација

*Могући или вероватни у зависности од резултата додатних испитивања

1.5. Класични фактори ризика за настанак исхемијског možданог удара

1.5.1. Преглед класичних превентивних фактора ризика за мождани удар

За превенцију и лечење МУ неопходно је познавање фактора ризика. Најосновнија подела је на нелечиве и лечиве факторе. Нелечиви фактори ризика су пол, године живота, раса, етничко порекло, позитивна породична анамнеза, географски регион и наслеђе (Albertson, Sharma, 2014). У погледу нелечивих фактора, МУ се чешће јавља код мушкараца него код жена. После 55 године живота инциденца МУ се удвостручава сваких 10 година. МУ је двапут чешћи међу рођацима особа са МУ (Meschia et al 2014). Највећа инциденца МУ је код особа афричког порекла, потом Латино-Америчког, па Кинеза и на крају најнижа код особа Кавкаске расе (Man, Fu, 2014).

Лечиви фактори чине око 90% ризика за настанак МУ и то: артеријска хипертензија, ДМ, срчане болести, пушење, гојазност, хиперлипидемија, физичка неактивност, конзумација алкохола, неадекватна исхрана, психосоцијални стрес срчане аритмије, вештачке валвуле и депресија (O'Donnell et al, 2011; Albertson, Sharma, 2014). Као заштитни фактори од можданог удара се сматрају тзв. "Life's Simple 7" тј. седам животних фактора: одсуство пушења, физичка активност, здрава исхрана, одговарајућа телесна тежина, контрола холестерола, крвног притиска и шећера, тј. контрола фактора ризика (Benjamin et al, 2017).

Међутим, постаје јасно да постоји још доста лечивих фактора ризика на које се мора обратити пажња (Petty et al, 2000). Ту се убрајају и мање познати фактори ризика што је управо и циљ нашег истраживања, тј. одређивање заступљености ређих хуморалних фактора ризика у болесника са МУ и њихов прогностички значај за опште функционисање, когнитивни и емоционални исход ИМУ. Васкулни фактори ризика морају да се активно траже и адекватно и интензивно третирају.

Бројни параметри утичу на предикцију исхода МУ, као што је величина и

локализација исхемијске лезије, развој раних и касних компликација МУ, постојање других васкуларних лезија (нрп. придружене исхемијске лезије беле масе) терапијске стратегије и др. (Kernan et al, 2014). Фактори ризика суе важни и за исход МУ, а такође утичу и на ризик рецидива МУ (Kernan 2014).

1.5.2. Артеријска хипертензија

Артеријска хипертензија је најраширенији и најзначајнији фактор ризика за оштећења крвних судова и може да доведе до иницијације стварања плакова, а потом и крутости артерија са потенцијалним стварањем микроанеуризми (Libby et al, 2011). Постоје различити ставови у погледу пожељне висине крвног притиска како би се минимизовао ризик од настанка МУ. За први ИМУ је показано да повећан ризик настаје већ код систолног притиска од 115 mm Hg (Lawes et al, 2004).

У секундарној превенцији МУ је најважнији фактор добра контрола крвног притиска (Kernan et al, 2014). Према препорукама American Heart Association/American Stroke Association (Kernan et al, 2014) сматра се да је потребно лечити (претходно нелечени) крвни притисак код болесника са ИМУ или ТИА који после неколико дана имају вредности притиска ≥ 140 mm Hg/ ≥ 90 mm Hg. Нема довољно доказа за почетак лечења уколико су вредности крвног притиска испод наведених у акутној фази. Сматра се да дугорочно вредности крвног притиска треба одржавати испод 140 mm Hg/90 mm Hg. Уколико је особа имала скорашњу ТИА, препоручљиво је одржавати систолни притисак испод 130 mm Hg.

Осим фармакотерапије тј. примене антихипертензивних лекова, саветује се и рестрикција соли у исхрани, редукција телесне тежине, исхрана богата воћем, поврћем и млечним производима са мало масти, редовна аеробна физичка активност и ограничавање уноса алкохола. Показано је да снижавање крвног притиска испод 140/90mmHg, LDL холестерол испод 1g/L, уз антиагрегациону односно оралну антикоагулантну терапију смањује ризик и од МУ и од кардиоваскулних догађаја (Isabel et al, 2016).

1.5.3. Дијабетес мелитус

Дијабетес мелитус је један од најважнијих фактора ризика за ИМУ, а представља и

прогностички фактор лошег исхода (Mishiro et al, 2014). Међутим, и блажи поремећаји гликорегулације, као што је интолеранција на глукозу, носе опасност оштећења крвних судова. Такође се сматра да је метаболички синдром ризик за ИМУ (Kernan et al, 2014).

Дијабетес мелитус тип 1 по правилу почиње у детињству и настаје имунски посредованим уништењем β ћелија панкреаса услед чега долази до недостатка инсулина (Kernan et al, 2014). Предијабетес обухвата поремећај јутарњег шећера на празан стомак (impaired fasting glucose = IFG), поремећај толеранције глукозе (impaired glucose tolerance = IGT) и благо повишење hemoglobin A1c (HbA1c) од 5.7%–6.4%. Предијабетес типично почиње у детињству и претходи ДМ тип 2 који је далеко најзаступљенији облик шећерне болести (око 95%).

Дијабетес као и сви облици предијабетеса повећавају ризик од ИМУ (Kernan et al, 2014). У кинеској ретроспективној студији Liu и сар. (2015) испитивани су болесници са ИМУ у погледу метаболичког синдрома дефинисаног према модификованим критеријумима International Diabetes Federation and the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute. Мерене су релевантне компоненте: обим струка, триглицериди, гликемија и HDL холестерол. Болесници су праћени и тестирани после 30 и 90 дана. Преваљенца метаболичког синдрома је износила 58,3%. Метаболички синдром се налазио значајно чешће код жена него код мушкараца (70,3% према 49,7%). Од испитиваних фактора само се хипергликемија показала као значајни предиктор функционалног стања после 30 и 90 дана од ИМУ.

Анализа регистра болесника и систематски преглед ранијих студија показали су да претходни поремећај гликорегулације представља неповољни прогностички чинилац исхода тромболизе после ИМУ, према Modified Rankin Scale (mRS) скору (Desilles et al, 2013). На животињском моделу, хронична хипергликемија повећава вероватноћу хеморагијске трансформације ИМУ погоршавајући функционалност после ИМУ, механизмом апоптозе и митохондријске дисфункције (Mishiro et al, 2014).

Дијабетес мелитус је повезан са убрзаним старењем крвних судова тако да је ризи од настајања МУ двоструко већи него у општој популацији, али боља гликорегулација не смањује ризик од МУ (Hill, 2014). Хипергликемија је могуће и фактор ризика за лошу прогнозу после МУ, али снижење гликемије није повезано са бољим исходом.

Дијабетес мелитус изазива промене и на великим и на малим крвним судовима који временом доводе до тешких клиничких компликација од којих је натежи МУ (Chen et al, 2016). Најчешћа мождана компликација ДМ је болест малих крвних судова.

Особе са ДМ које су прележале МУ имају неповољнију прогнозу, укључујући и виши морталитет (Chen et al, 2016).

1.5.4. Атеросклероза

Атеросклероза је хронични патолошки процес на зидовима артерија са појавом плакова који сужавају лумен и смањују проток крви са потенцијалном појавом исхемије, односно инфаркта (Libby et al, 2011). Атеросклероза је водећи узрок смрти и инвалидитета широм света. Плак је састављен од масти, калцијума и других супстанце које се нормално налазе у крви.

Атерогенеза почиње оштећењем унутрашње површине артерије, односно ендотела. Најчешћи фактори ризика за настанак атеросклерозе су хиперлипидемија, артеријска хипертензија, пушење, поремећај гликорегулације, гојазност, хиперхомоцистеинемија, физичка неактивност, старије животно доба, наследни фактори. Плакови могу да настану већ у доба детињства. Међутим, дефинитивних закључака о патогенези атеросклерозе нема, иако се сумња на оксидацију липопротеина, инфламаторне и имунски посредоване процесе (Libby et al, 2011). Актуелне хипотезе претпостављају да патолошки процес започиње експримовањем адхезионих молекула од стране ендотела (услед дислипидемије, артеријске хипертензије или инфламације) који потом везују леукоците за зид крвног суда. Зид артерије се мења и у њега продиру липопротеини ниске густине (low-density lipoprotein = LDL) који потом оксидишу, а затим и леукоцити, углавном моноцити који се претварају у макрофаге (Tabas et al, 2007). Када фагоцити унесу партикуле липопротеина постају тзв. пенасте ћелије. Макрофаги такође продукују про-инфламаторне цитокине interleukin-1 β (IL-1 β) и tumour-necrosis factor (TNF). Такође се у плаку/атерому, налазе и друге ћелије од којих су најзначајније вероватно Т ћелије. Неке глатке мишићне ћелије средњег слоја (медије) у даљем току мигрирају у унутрашњи слој (интиму) и пролиферишу те продукују колаген и еластин који покривају плак (Libby et al, 2011). У плаку се скупља ћелијски дебри пун липида. Најопаснији догађај је руптура плака и изливање емболигеног и протромботичког садржаја у циркулацију. Критична сужења артерија мозга могу да доведу до ИМУ, али неравни, улцерисани плакови, могу да буду и извор емболуса који оклудирају дисталне крвне судове мањег калибра, такође доводећи до емболијског МУ. Ризици које носи атеросклероза се разликују зависно од локализације процеса тј. да ли се ради

о каротидном или вертебробазиларном сливу, интракранијалној или екстракранијалној циркулацији као и њиховим комбинацијама. У неким студијама на Азијској популацији интракранијална атеросклероза је била повезана са високим крвним притиском, док су код екстракранијалне чешћи били старије животно доба и хиперлипидемија, атеросклероза задњег слива је била удружена са хипертензијом док су старије животно доба и мушки пол били ризици са атеросклерозом предњег слива (Li et al, 2017).

Нешто другачији патолошки процеси се одвијају у малим крвним судовима мозга доводећи до болести малих крвних судова (small-vessel disease). У ретроспективној студији код болесника са полиморфизмом methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T и ИМУ, генотип TT је био значајно повезан са хиперхомоцистеинемијом али не и са болестима малих и великих крвних судова (Jeon et al, 2014). Хиперхомоцистеинемија је била повезана са болешћу малих крвних судова али и са болешћу великих крвних судова мозга.

1.5.5. Дислипидемије

Постоје докази да је повишен LDL холестерол фактор ризика за настајање ИМУ и да медикаментно снижење нивоа овог молекула има значајно место у примарној превенцији (Ebrahim et al, 2006). Снижење нивоа LDL холестерола је значајно у секундарној превенцији ИМУ или ТИА према Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) студији са применом аторвастатина (Amarenco et al, 2006). Повишење триглицерида и липопротеина (а), као и низак ниво HDL холестерола у серуму такође носе повишен ризик од ИМУ (Kernan et al, 2014). Како би се смањили ризици примењују се још и фибрати, ниацин и инхибитори апсорпције холестерола али недостају сигурни докази о њиховој ефикасности у секундарној превенцији ИМУ.

Најновије American Heart Association/American Stroke Association препоруке издвајају четири групе особа које имају корист од примене статина (Kernan et al, 2014). То су особе са атеросклеротском цереброваскулном болешћу, повишеним LDL холестеролом ≥ 190 mg/dL, са ДМ узраста 40 до 75 година, са LDL холестеролом нивоа 70 до 189 mg/dL и без клиничке церебралне атеросклерозе и коначно особе без атеросклеротске ЦВБ и са LDL холестеролом 70 до 189 mg/dL процењеним десетогодишњим ризиком од атеросклерозе церебралних крвних судова $\geq 7,5\%$ (Kernan et al, 2014).

HDL утицај на ризик од МУ је мање истражен. Према Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis студији у Сједињеним Америчким државама виши HDL холестерол је био удружен са нижим ризиком од МУ али само у Афроамериканца (Reina et al, 2015).

Утицај снижења ЛДЛ холестерола на ризик настанка ИМУ је тешко проценити због плеiotропног дејства статина независно од снижења холестерола. Велике мета анализе које су укључивале и не-статинске лекове (као што је нпр. ezetimib) су показале да снижење холестерола само по себи ипак смањује ризик од ИМУ (De Caterina et al, 2016)

1.5.6. Срчане болести

Кардиоемболијски МУ је позната последица тромбоемболизма срчаног порекла, при чему тромботски материјал доспева у циркулацију и оклудира мождане артерије. Велика британска систематска ревијска студија Prospective Registration Of Systematic Reviews (PROSPERO) је укључила релевантних 65 студија о значају ехокардиографије у идентификацији срчаних узрока цереброваскулних акцидентата (МУ и ТИА) (Holmes et al, 2014). У ове сврхе се користе трансторакална и трансезофагеална ехокардиографија.

Атријална фибрилација је честа болест срца која представља значајн ризик за настајање ИМУ и може да се повеже са 10%–12% свих ИМУ (Kernan et al, 2014). Према кардиолошкој процени може се увести антикогулантна терапија која је ефикасна како у примарној тако и у секундарној превенцији ИМУ. Срчане аритмије могу да настану и у периоду после ИМУ. У случајевима где из било ког разлога не може да се примени антикогулантна терапија разматра се антиагрегациона терапија, пре свега ацетилсалицилном киселином која смањује ризик од ИМУ за око 21% (Singer et al, 2008). Такође се примењује и клопидогрел и комбинација аспирина и клопидогрела која се показала као нешто ефикаснија од примене појединачних лекова у Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVE A) студији (ACTIVE Investigators, 2009). Међутим, ефикасност у превенцији од ИМУ је мања од антикоагулантне терапије.

Коронарна болест удвостручава ризик од МУ који износи око 12% (Wolf et al, 1991). Уколико је уз коронарну болест придружена и конгестивна срчана инсуфицијенција, ризик је четворострук. Извор тромба у срцу је и стање после акутног

срчаног инфаркта, нарочито инфаркта предњег зида и ниске ејекционе фракције. Емболијски инфаркти мозга срчаног порекла се могу превенирати давањем антикоагулантне терапије али уз ризик можданих хеморагија што се мора добро одвагати пре започињања терапије (Kernan et al, 2014). Повишен ризик од настајања ИМУ носе и кардиомиопатије, како дилатативна тако, али у мањој мери и рестриктивне (Kernan et al, 2014).

Још један важан извор мождане емболије су и валвуларне болести срца и вештачке валвуле. Митрална стеноза и друге болести митралне валвуле носе ризик од ИМУ, нарочито услед конкомитентне атријалне фибрилације али и других фактора (Otto et al, 2012). Болести аортне валвуле, као аортна регургитација и аортна стеноза не носе повишен ризик од ИМУ ако нису праћени атријалном фибрилацијом, али нема већих студија о ризицима. Механичке валвуле повећавају ризик од настанка тромбоемболија те се препоручује антикоагулантна терапија (Cannegieter et al, 1994). Биопротетичке валвуле имају нешто нижи ризик емболијских догађаја (Otto et al, 2012).

1.5.7. Пушење

Пушење је веома раширено у свету и процењује се да бар једна милијарда одраслих пуши, док је око 700,000,000 деце изложено дуванском диму те се могу сматрати пасивним пушачима (Siasos et al, 2014). Пушење делује штетно на многе органе повећавајући ризик од кардио и цереброваскулних болести, карцинома плућа, главе и врата, уринарног и гастроинтестиналног тракта, хроничне опструктивне болести плућа и пнеумоније, периодонталних болести, катаракте и артритиса. Пушење делује штетно на васкулни систем преко многобројних механизма као што су оксидативни стрес, запаљење крвних судова, повишена коагулабилност крви, дисфункција крвних судова и дислипидемија.

Пушење је један од најважнијих васкулних фактора ризика који утиче на појаву ИМУ, инфаркта срца и укупног морталитета васкулне етиологије. Мета анализа 25 кохорти Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States (CHANCES) конзорцијума са 503,905 учесника животног доба ≥ 60 година да особе које су пушиле до краја живота живе у просеку 5 година краће, а особе које су престале да пуше 2 године краће од особа које уопште нису никада пушиле (Mons et al, 2015). Ово истраживање је такође показало да је ризик дозно завистан у односу на

дужину и интензитет пушења, а да ризик опада са дужином апстиненције чак и у старијој популацији.

Поставља се питање полних разлика у ризику настајања ИМУ код пушача. Велика мета-анализа на 3,980,359 особа са 42,401 ИМУ из 81 проспективне студије је показала да је пушење независан фактор ризика за ИМУ код оба пола (Peters et al, 2013). Код Кавкаске расе је већи ризик нађен код жена у односу на мушкарце, док код Азијата није било разлике у ризику према полу. Ефекти смањења ризика ИМУ после прекида пушења су били подједнаки у жена и мушкараца.

Северно Америчка студија Levine-а и сар. (2014) на 5797 пацијената који су доживели МУ узраста ≥ 45 година 18,7% су наставили да пуше. Њих 1988 је умрло у посматраном периоду, од чега је 50% било због кардиоваскулних болести, а 15% од различитих карцинома. После контролисања свих других фактора, особе које су пушачи имале су значајно већи ризик морталитета свих узрока у односу на особе које никад нису пушиле.

Занимљив је и евентуални однос класичних и нетрадиционалних фактора ризика за ИМУ. Тако је показано да пушење може да повећа ризик од ИМУ и на тај начин што обара нивое витамина Д у крви што делује негативно а крвне судове тако и што провоцира депресију (Ren et al, 2016)

1.5.8. Нови потенцијални фактори ризика

Нови или нетрадиционални фактори ризика су од значаја јер побољшавају превенцију МУ објашњавајући и оне случајеве где традиционални фактори ризика не могу да објане појаву МУ (Bang et al, 2015). Међу њима су и гојазност, апнеа у сну, психосоцијални стрес, депресија, метаболички синдром, однос аполипопротеин В према А1, хронично запаљење, хронична болест бубрега и нутритивни фактори. Неке нагле промене у средини могу да буду окидач настанка МУ. Некад је тешко разликовати факторе ризика од тригер фактора.

1.5.8.1. D-dimer

У погледу D-dimera, који одражава коагулабилност крви, нађено је да негативно корелише са исходом ИМУ (Yuan et al, 2014). Највиши ниво D-dimera у плазми имају болесници са кардиогеним емболијама, који имају и најтеже неуролошке испаде и

најгору прогнозу од свих суптипова ИМУ. На другој страни, најнижи ниво D-dimera имају болесници са можданим лакунама чија је прогноза и најбоља.

Праћење D-dimera у току ИМУ и периода опоравка је показало да су више вредности повезане са већом запремином инфаркта и вишим National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) скором (Yang et al, 2014). У подгрупи пацијената са лошим опоравком 90 дана после ИМУ вредности D-dimera су биле више у односу на пацијенте са нижим вредностима. Такође је и морталитет корелисао са вишим вредностима D-dimera.

1.5.8.2. Липопротеин (а)

Липопротеин (а) је потенцијални фактор ризика за ИМУ. Досадашња истраживања, према мета-анализи, показују да је повишени липопротеин (а) независни фактор ризика за ИМУ, посебно код млађих особа (Nave et al, 2015). Липопротеин (а) доприноси атерогенези, али нема уједначености резулата према врсти ИМУ.

1.5.8.3. Адипонектин

Још један потенцијални фактор ризика, али и прогнозе је адипонектин, главни адипоцитокин. Скорија проспективна студија је показала да су нивои адипонектина повезани са степеном атеротромбозе у мозгу (ниже вредности од контрола) и кардиогеним амблизмом (више вредности од контрола) (Kuwashiro et al, 2014). У погледу прогнозе, више вредности адипонектина су биле повезане са тежом клиничком сликом тј. вишим NIHSS скором на пријему и неповољнијом прогнозом према mRS скору ≥ 3 после три месеца за све суптипове ИМУ.

1.5.8.4. Фракталкин

Као значајан фактор прогнозе после ИМУ нађен је хемокин фракталкин. Овај молекул учествује у интеракцији неурона и микроглије, а дејство му је неуропротективно. Фракталкин је корелисан са исходом према mRS после 7 и 90 дана (Grosse et al, 2014). Више вредности фракталкина су значајно корелисале са бољом прогнозом ИМУ.

1.5.8.5. S100A12

Проспективна јапанска студија је мерила удео запаљенског одговора после ИМУ према вредностима S100A12 у плазми 2-6 дана и 30 дана после инсульта (Wakisaka et al, 2014). Инфламација додатно оштећује мозак и чини прогнозу тежом. S100A12 је присутан у знатним количинама у гранулоцитима и учествује у запаљенском одговору у разним болестима. Према скору mRS, функционални исход је био значајно гори код виших S100A12 нивоа у плазми на пријему него код оних са повољнијим исходом.

1.5.8.6. Фибриноген

Повишење фибриногена у крви у време ИМУ према пољској студији из 2014 године, повезана је са лошом прогнозом после 30 дана на основу NIHSS скорa и mRS (Swarowska et al, 2014). Исход је био утолико неповољнији, уколико се хиперфибриногемича одржавала, што је био случај у 17% болесника.

1.5.8.7. Мокраћна киселина

Показано је да мокраћна киселина има неуропротективна својства, углавном везано за антиоксидантна дејства. Код особа после ИМУ који су лечени тромболизом, према NIHSS на пријему и mRS после три месеца, повишене вредности мокраћне киселине су биле повезане са повољнијим исходом код мушкараца са тежим ИМУ (NIHSS скор ≥ 15) (Lee et al, 2014). Код блажих МУ, и код жена (независно од тежине МУ) ефекат хиперурикемије није био статистички значајан.

1.5.8.8. Метаболички синдром

Метаболички синдром у последњим деценијама постаје све значајнији здравствени фактор који прати глобални пораст гојазности. Ризик од настанка МУ линеарно расте са индексом телесне масе почевши чак од 20 kg/m² (Kernan et al, 2013). Гојазност је повезана са артеријском хипертензијом, ДМ и хиперлипидемијом. Ово показује међусобну повезаност фактора ризика.

1.5.8.9. Апнеа у сну

Показано је да слаб квалитет спавања утиче негативно на циркулацију (Boden-Albala et al, 2012). Опструктивна апнеа у сну је високо заступљена код болесника са

МУ и ТИА, чак у 50-70% случајева (Hermann, Bassetti, 2009). Ово налаже полисомнографију код болесника са цереброваскулном болешћу суспектним на апнеу у сну. И овде би вероватно играла улогу интеракција са класичним факторима ризика. И други поремећаји сна могу да негативно утичу на мождани проток.

1.5.8.10. Хронично запаљење

Хронично запаљење као у реуматоид артритису је један од битних фактора у развоју атеросклерозе. Локално запаљење испушта у општу циркулацију проинфламаторне цитокине са последичним оксидативним стресом, инсулинском резистенцом и поремећајем функције ендотела (Ozbalkan et al, 2010). Атеросклероза и запаљенски процеси су повезани. Друге инфламаторне болести које носе повећан ризик од ИМУ су Кронова болест, улцерозни колитис, булозне кожне промене, псоријаза, системски васкулитиси и системске болести везивног ткива, па чак и само повећање CRP који је маркер запаљења. Антиинфламаторно деловање би смањивало ризик од ИМУ (Bang et al, 2015).

1.5.8.11. Хронична болест бубрега

Хронична болест бубрега је повезана са ризиком од настанка болести малих крвних судова мозга и појавом васкулног когнитивног дефицита што је могуће узроковано заједничком вулнерабилношћу на неке факторе. Могуће независно од тога снижење гломеруларне филтрације бубрега испод 60 mL/min на 1,73 m² представља независан фактор ризик за настајање МУ (Lee et al, 2010). Хронично обољење бубрега такође значајно повећава морталитет и неповољне исходе после МУ.

1.5.8.12. Исхрана

Исхрана је важна у превенцији МУ те је потребно одржавати телесну тежину у оптималним границама (Bang et al, 2015). Ризик од МУ се смањује са конзумацијом рибе и применом Медитеранског типа исхране која се састоји од високог уноса воћа, поврћа, коштуњавих плодова, житарица целог зрна, маслиновог уља и рибе смањује ризик настајања МУ (Tsigoulis et al, 2014). Још једно контроверзно подручје је употреба суплемената.

1.5.8.13. Психички фактори

Психосоцијални стрес је према већем броју студија независни фактор ризика за настанак ИМУ (Bang et al, 2015). Као типови психосоцијалног стреса се наводе анксиозност, непријатељство, напетост на послу, који могу да делују хронично, или као акутни окидач. Такође је депресија независан фактор ризика за МУ (Jackson, Mishra, 2013). Претпоставља се да је негативан утицај депресије на мождану циркулацију посредован поремећајем хормонског баланса, рада срца, повишеном агрегабилношћу тромбоцита, системским запаљенским процесима, лошом комплијаносом медицинске неге и лошим стилем живота (Bang et al, 2015).

1.5.8.14. Аерозагађење

Аерозагађење је још један фактор који се у последње време повезује са настанком ИМУ. Загађење се обично мери присуством честица пречника $<2.5 \mu\text{m}$ у ваздуху које може да буде и изоловани фактор ризика као и адјувантни фактор у случају класичних фактора за настанак ИМУ (von Bornstädt et al, 2014). Загађивачи могу да утичу на рад срца, вискозност плазме, функцију ендотела и системску инфламацију (Bang et al, 2015).

1.5.8.15. Инфекција

Инфекције неким агенсима могу да играју значајну улогу у атеросклерози и ИМУ. Показано је да *Chlamydia pneumonia*, *Helicobacter pylori*, cytomegalovirus, изазивачи периодонталних инфекција, могу да населе ендотел крвних судова и тако утичу на појаву атеросклерозе (Bang et al, 2015). Штавише, неке инфекције могу да делују и као окидач ИМУ. Практични значај ових налаза је још увек контроверзан. Хиперкоагулабилност може да се развије током инфекције и утиче на појаву тромбозе.

1.5.8.16. Остали потенцијални фактори ризика

Према систематском прегледу литературе, не постоје докази да класични фактори ризика утичу на појаву когнитивних сметњи и деменције после МУ (Savva et al, 2010). Као додатни фактори предикције помињу се и фактор коагулације 8, фибриноген, D-dimer, анемија, фактори инфламације, природни антиоксиданти (мокраћна киселина) и друго (Lucke-Wold et al, 2012; Lasek-Bal et al, 2013). Нови потенцијални лечиви

фактори ризика су и Lipoprotein-associated phospholipase A2 (LpPLA2), број леукоцита у крви, разни цитокини (интерлеукин 6, tumor necrosis factor), инфекције са Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Herpes viruses и периодонталне инфекције, бубрежне болести, навике у исхрани, бубрежне болести и др. (Ovbiagele, Nguyen-Huynh, 2011).

1.5.9. Значај познавања фактора ризика

Познавање лечивих васкулних фактора ризика и њихово рано откривање и корекција имају огроман значај како у секундарној тако и у примарној превенцији МУ али и у побољшању функционалног исхода односно побољшања квалитета живота ових болесника (Joseph et al, 1999). Према American Heart Association/American Stroke Association откривање и на доказима засноване препоруке за контролу фактора ризика су од значаја за примарну превенцију МУ (Goldstein et al, 2011). Поред већ познатих фактора као што су артеријска хипертензија, пушење, ДМ, атријална фибрилација и нека друга срчана стања, дислипидемија, каротисна стеноза, анемија српастих ћелија, постменопаузална хормонска терапија, лоша исхрана, физичка неактивност и гојазност, ту су још, са мање документованим значајем, метаболички синдром, претерана употреба алкохола, узимање дрога, оралних контрацептива, поремећаји дисања током спавања, мигрена, хиперхомоцистеинемија, хиперкоагулабилност, повишене липопотеина (а), запаљење и инфекције (Meschia et al, 2014). Познавање фактора омогућава интервенције у циљу превенције МУ.

Васкулне деменције су друге по учесталости, а често су васкулни фактори удружени у мешовитим деменцијама, па је откривање и третирање лечивих фактора ризика од великог значаја за спречавање или ублажавање когнитивних дисфункција васкулног порекла (Debette, 2013). Лечење је најефикасније у средњем животном добу.

Наше истраживање је планирано тако да открије утицај ређе испитиваних фактора ризика и њихов однос на когнитивни, моторни и емоционални исход акутног ИМУ што до сада није довољно проучаванао, а посебно не на овако комплексан начин. У наше истраживање су укључене процене неуролошког стања, функционалног исхода, когнитивних потенцијала и емоција.

1.6. Ређи фактори ризика за настанак исхемијског можданог удара

1.6.1. Тиреоидна функција

Значај тиреоидног функционалног статуса у односу на мождану циркулацију и њене поремећаје тек сада почиње да добија своје место, док је његов значај за рад мозга одавно познат (Павловић, 2012а). Тиреоидни хормони могу да имају неуропротективна и антиедематозна својства у анималном моделу мождане исхемије (Sadana et al, 2015). Преклиничке студије су показале да тиреоидни хормони делују преко геномских и негеномских механизма у заштити мозга од исхемије (Bunevicius et al, 2015). У клиничким студијама, низак укупни тријодтиронин (Т3) је нађен код 32-62% болесника после акутног МУ, а тежина дефицита је позитивно корелисала са тежином исхемије, степеном компликација, већим морталитетом и тежином исхода (Bunevicius et al, 2015).

Више студија је показало да су ризик за настанак МУ и супклинички хипотиреоидизам (повишен тиреостимулишући хормон - TSH уз нормалан слободни тироксин; free thyroxine - FT4) и супклинички хипертиреоидизам (снижен или немерљив TSH уз нормалан тироксин) (Floriani et al, 2017).

Холандска систематска мета-анализа Chaker-а и сар. (2014) није показала значајна повећања ризика за МУ за супклиничку хипотиреоизу и супклиничку хипертиреозу. Међутим, иста група аутора је потом анализирао већи броја кохортних студија појаве МУ и супклиничког хипотиреоидизма (према критеријуму вредности TSH нивоа од 4,5-19,9 mIU/L уз нормалан тироксин) и показала повишен ризик појаве МУ код особа млађих од 65 година и повишен морталитет услед МУ код оних са вишим вредностима TSH (Chaker et al, 2015). Међу женама у менопаузи није нађена веза између супклиничког хипотиреоидизма и ИМУ (Giri et al, 2014). Најновије међународне студије показују да је супклинички хипотиреоза је присутна у чак 10% старијих особа и утиче негативно на каротидни интима-медија комплекс, дијастолну функцију, ендотелијалну функцију и липидни статус повећавајући ризик од МУ, док је супклиничка хипертиреоза ређа и утиче на повећање ризика од атријалне фибрилације (Floriani et al, 2017).

Налази у болесника са акутним ИМУ показују честа одступања концентрација TSH од очекиваног (Leonards et al, 2014). Ово одражава утицај хипоталамо-хипофизно-тиреоидне осовине на функционални исход МУ. Промене интензитета беле масе мозга васкулног порекла су значајан показатељ функционалног исхода (Leonards et al, 2014). Болесници са ИМУ са нормалним нивоима TSH су имали значајно чешће ДМ пре МУ од оних са повишеним нивоом TSH, значајно боље показатеље гломеруларне филтрације од болесника са повишеним или сниженим TSH. После статистичких корекција, TSH се показао као значајан фактор и у настанку хиперинтензиних васкулних промена у белој маси мозга, али не и у погледу функционалног исхода ИМУ.

Посебну пажњу захтевају тиреоидна антитела. Она се налазе у око 10% опште популације и могу имати реперкусије на ИМУ (Orgiazzi, 2012). Нађено је да тиреоидна антитела доприносе развоју атеросклеерозе, оштећења можданих артерија, чак и по типу дисекције на тај начин што аутоимуни процес нарушава функцију ендотела (Cho et al, 2014). Повишен титар тиреоидних аутоантитела погоршава и прогнозу ИМУ, вероватно путем васкулних промена. Студија Karch-а и Thomas-а. (2014) је показала већи утицај хипотиреозе него самог аутоимуног процеса у ИМУ. Нађена је и веза тоуатоуа болести и тиреоидних антитела, а независно и хипертиреозе (Lei et al, 2014). Код младих болесника са ИМУ је показано да тиреоидна антитела могу да допринесу стенози великих крвних судова (Shi et al, 2014b).

1.6.2. Витамини Б групе и хомоцистеин

1.6.2.1. Хомоцистеин

Хомоцистеин је интермедијарни продукт метаболизма метионина који у повишеним концентрацијама (хиперхомоцистеинемија) делује токсично на нервне ћелије (Lehotský et al, 2016). Досадашње студије су утврдиле да је хиперхомоцистеинемија повезана са раном атеросклерозом (Saposnik, 2011) и повећаним ризиком од МУ (Keene et al, 2014). Нивои хомоцистеина су обично виши код мушкараца него код жена и расту са годинама. Ниво хомоцистеина у великој мери зависи од нивоа витамини Б групе. Ресорпција витамина Б групе опада са старашћу што је вероватно главни узрок пораста хомоцистеина. На процену дефицита витамина Б групе и хиперхомоцистеиније утичу и гранични скорови који често нису довољно

осетљиви, па се суплементација врши превише касно или недовољно, ако се уопште и примени. Постоје и наследни ризици за настајање хиперхомоцистеинемије као што је MTHFR C677T генски полиморфизам међу Европљанима и становницима Јужне Азије (Kelemen, 2004).

Резултати истраживања су показали да нивои хомоцистеина у плазми изнад 10,2 $\mu\text{mol/L}$ повећавају ризик од МУ двоструко (Graham et al, 1997). Уколико особа има преко 20 $\mu\text{mol/L}$ хомоцистеина, њен ризик од МУ се повећава чак деветоструко (Nygard et al, 1997). Увек је потребно проверити да ли особа има поремећај цревне ресорпције из било ког разлога. Осим инволутивних механизма, постоје и аутоимуни поремећаји типа пернициозне анемије и друго.

Истраживање на 1327 испитаника (66 ± 9 година) без МУ у мултиетничкој средини у оквиру Northern Manhattan Study, показало је да су особе са повишеним хомоцистеином имале израженије ултразвучне маркере атеросклеротских плакова него контроле (Alsulaimani et al, 2013). Вредности укупног хомоцистеина су биле $9,4 \pm 4,8$ $\mu\text{mol/L}$ (median=8,6). Резултати јасно показују да је атеросклероза, као класични фактор ризика за МУ значајним делом условљена повишеним хомоцистеином што има важне терапијске импликације.

Фолна киселина (витамин Б9), пиридоксин (витамин Б6) и кобаламин (витамин Б12) снижавају ниво хомоцистеина што може повољно да утиче на превенцију МУ и у корелацији је са променама у možданој белој маси (Pieters et al, 2009, Saposnik, 2011). У VITAmInS TO Prevent Stroke (VITATOPS) студији је показано да давање витамина Б групе током две године доводи до значајног смањења хроничних васкулних исхемијских промена беле масе мозга код болесника после МУ са тешком болешћу малих крвних судова мозга (Cavalieri et al, 2012). За остале субпопулације нема довољно доказа о значају нивоа хомоцистеина. Студија није узимала у обзир индивидуални статус микронутријената, нити нивое хомоцистеина, па је лако могуће да је суплементација била недовољна, а позитивни ефекти мање изражени. Досадашње студије су се бавиле углавном улогом Б витамина у секундарној превенцији МУ, а не њиховим утицајем на функционални исход (VITATOPS, 2010).

Мета анализа више студија је показала да је ефекат суплементације на снижење нивоа хомоцистеина већи уколико дуже временски траје и присутан само у примарној превенцији МУ (Saposnik, 2010). Свакако да се студије доста разликују у погледу доза, претходне дијагностике и дужине давања, па је тешко формулисати закључке на

основу ових хетерогених података. Неопходно би било прорачунавати ризике на основу почетних нивоа хомоцистеина и степена ефекта снижења, односно дефинисати граничне вредности ризика, у чему такође постоји многи, често контрадикторни критеријуми. Из досадашњих студија произлази да је повишен ниво хомоцистеина повезан са већом инциденцом МУ, а да снижење хомоцистеина давањем витамина Б9, Б12 и Б6 снижава ризик од настанка МУ и да је ефекат вероватно дозно зависан.

Постоји више скала ризика, тако да се као гранични скор концентрације хомоцистеина, односно горња граница нормале тј. минималног ризика узима 15 $\mu\text{mol/L}$ (Blum et al, 2001), 12 $\mu\text{mol/L}$ (Perry et al, 1995), 10 $\mu\text{mol/L}$ (Stanger et al, 2004), 9 $\mu\text{mol/L}$ (Nygard et al, 1997), 8 $\mu\text{mol/L}$ (Modi et al, 2005) мада има и драстичнијих ставова.

Узроци повишеног хомоцистеина су многобројни и на њих треба обратити пажњу. Повишење хомоцистеина се виђа у следећим случајевима (De Bree et al, 2002):

- Старије животно доба
- Мушки пол
- Жене у менопаузи
- Недостатак у храни витамина Б групе: фолата, кобаламина, пиридоксина (вегани, потхрањене осове, поремећаји цревне ресорпције и друго)
- Конзумација кафе
- Пушење
- Конзумација алкохола
- 677 С_Т полиморфизам гена који кодира МТНFR, поремећај метионин синтетазе и други генетски поремећаји
- Орални контрацептиви (могуће)
- Антиепилептици
- Метотрексат
- Азот оксид
- Метформин
- Бубрежна инсуфицијенција
- Карциноми
- Псоријаза
- Реуматоид артритис
- Дијабетес мелитус (ДМ)

- Гастроинтестинални поремећаји
- Пернициозна анемија
- Хипотиреодизам

1.6.2.2. Витамин Б12

Према Северноамеричким студијама и до 25% популације САД је Б12 дефицијентно (Norman, 1999), а процене су да у свету дефицит, према различитим студијама, износи 10-40% (Spence, 2016). Различити гранични скорови нивоа Б12 у крви могу да делују збуњујуће. За разлику од ранијих ставова, пернициозна анемија је касни догађај и може и да изостане, док су неуролошка и психијатријска испољавања много чешћа и настају већ и у раној фази. Дијагностика не може да се искључиво ослани на ниво витамина Б12 у крви, већ према нивоу метил малоничке киселине, укупног хомоцистеина и теста оптерећења метионином (Spence, 2016). На овај начин, могу се открити многе особе са недостатком витамина Б12 чији су нивои В12 у крви „нормални“. Ова група пацијената са дефицитом Б12 који је доказан поменути методама, иако „супклинички“, има 2,6 пута већу вероватноћу МУ, инфаркта срца или Алцхајмерове болести (Norman, 1999). Такве болеснике треба третирати до постизања оптималне вредности хомоцистеина и наставити трајну суплементацију. Нижи нивои витамина Б12 су повезани са тежим променама перивентрикуларне беле масе код болесника са лакунарним инфарктима (Pieters et al, 2009). Бар делом се овај ефекат сматра последицом улоге витамина Б12 у одржавању крвно-мождане баријере.

Нажалост не поставља се увек или не на време дијагноза дефицита витамина Б12 па се самим тим и не третира или бар не у довољној мери, делом условљеном и погрешним мишљењем да лечење дефицита овог витамима не превенира МУ нити когнитивни пад (Spence, 2016). Из већ наведених разлога, уколико се не спроведе шира дијагностика, често се превиђа хиповитаминоза Б12 и на тај начин ускраћује значајна мера превенције МУ и деменције. Ефикаснија је терапија метил-кобаламином због боље ресорпције и безбедности за бубреге.

1.6.2.3. Остали витамини Б групе

Како је већ напоменуто витамини Б групе који су укључени у метаболизам хомоцистеина (Б12, фолна киселина и Б6) играју важну улогу у регулисању нивоа овог потенцијално токсичног молекула, али имају и своја директна дејства као што је

показано код витамина Б12. Потенцијална улога фолне киселине у настајању МУ је испитивана у великој кинеској студији са 20,702 испитаника (Huo et al, 2015). Праћење испитаника током просечно 4,5 године је показало да давање еналаприла са фолном киселином насупрот давању само еналаприла значајно смањује ризик настанка првог МУ, првог ИМУ и комбинације срчане смрти, инфаркта миокарда и МУ. Укупна смртност и појава хеморагијског МУ се нису значајно разликовали између две групе.

Аустралијска студија Potter-а и сарадника (2009) је показала да давање витамина Б групе болесницима после МУ снижава нивое хомоцистеина, али не делује на инфламацију артеријског зида која се сматра значајним фактором атеросклеротског процеса. У истраживању је коришћен (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)F-FDG PET), а давани су фолна киселина 2 mg, витамин Б6 25 mg и витамин Б12 0,5 mg или плацебо током давања у трајању од 4,0 +/- 0,7 година.

Постоји бојазан да би давање Б витамина код пацијената са дијабетесном нефропатијом могло да доведе до погоршања као што је указала студија Diabetic Intervention with Vitamins to Improve Nephropathy (DIVINE) (House et al, 2010), што је у супротности са другом студијом која је код болесника са одмаклом хроничном болешћу бубрега са хиперхомоцистеинемijом показала безбедност давања витамина Б групе (Jamison et al, 2007). Сугерисано је да је код особа са реналном инсуфицијенцијом и МУ потребно давати активније форме Б витамина као што су метилкобаламин и тетрахидрофолат (Albert et al, 2008).

1.6.3. Витамин Д

Витамин Д је секостероидни хормон битан за велики број телесних функција, а његов недостатак представља ризик за кардиоваскулне болести и општи морталитет (Park et al, 2015). Рецептори за витамин Д (vitamin D receptors = VDRs) су присутни у скоро свим ћелијама људског организма (Bouillon et al, 2008). Витамин Д делује антихипертензивно, бар делом супресијом ренин-ангиотензин система, моделује друге факторе ризика и делује заштитно на крвне судове, штитећи ендотелијум (Kienreich et al, 2013). Ниски нивои витамина Д доводе до смањене апсорпције калцијума у цревима и нижих нивоа калцијума у крви.

Као пожељни распон витамина Д на основу ризика морталитета и морбидитета у релевантним студијама узима се 30 до 40 ng/ml (75 to 100 nmol/l) (Zittermann et al,

2012). Граница токсичности није јасна и наводе се различите вредности горњег нивоа витамина Д. Највише доказа у прилог дуготрајних ефеката има горња граница нормале од 125 nmol/l (Zittermann et al, 2012). Са друге стране хиперкалцемија, као класични знак интоксикације витамином Д се јавља тек преко вредности од 250 nmol/l у крви. Неке студије наводе као горњу границу нормале 150 nmol/l, јер се тек преко тих вредности јављају први знаци интоксикације. У пракси се код болесника, који нису на супституцији, по правилу налазе вредности мање од 75 nmol/l, а ретко више од тога.

Витамин Д има и антиинфламаторно дејство, те проинфламаторна својства дефицита овог витамина доприносе оштећењу крвних судова (Dusso, Tokumoto, 2011). Низак витамин Д је повезан и са другим васкулним факторима ризика као што су гојазност, слабија физичка активност, инсулинска резистенција, аутоимуне болести, дислипидемија и оксидативни стрес (Kienreich et al, 2013). Дефицит витамина Д је веома чест код болесника који су доживели МУ и представља значајан фактор ризика за мождани инфаркт (Sun et al, 2012; Kienreich et al, 2013). Атеросклероза мерена дебљном каротидног интима-медија комплекса је добар предиктор ризика за настајање ИМУ (Qu, Qu, 2015). Дебљина интима-медија комплекса је повезана са другим факторима ризика за ИМУ међу којима значајно место заузима и витамин Д чији је значај препознат тек скоро.

Од значаја су и генетске варијанте рецептора за витамин Д који могу да утичу на појаву кардио и цереброваскулних болести. У Индијској студији су испитивани генски полиморфизми Fok I, Apa I, Taq I и Bsm I (Prabhakar et al, 2015). Од испитиваних варијанти, показано је да само Fok I ff генотип повећава ризик од ИМУ, за разлику од FF генотипа и то код жена. Овај ризик је независан од других познатих фактора. Fok I ff генотип је повезан и са вишим нивоима холестерола.

1.6.4. Депресија

Више студија је показало да је депресија фактор ризика за настајање МУ (Wouts et al, 2008; Bang et al, 2015). Однос депресије и МУ је бидирекциони јер је депресија и фактор ризика за настанак МУ, док супкортикални инфаркти повећавају ризик од депресије (Göthe et al, 2012). Депресија је повезана са болешћу малих крвних судова са променама у дубокој белој маси великоможданих хемисфера.

Када се искључе особе са ранијим цереброваскулним и срчаним болести и даље

остаје значајан ризик од првог МУ код депресивних особа (Barlinn et al, 2015). Преегзистирајућа психотична депресија се показала као фактори ризика за нове цереброваскулне догађајеш, нарочито ако болесници нису повољно одговорили на терапијске покушаје лечења депресије (Bingham et al, 2015). Велика метаанализа већи ризик од МУ, 55% већи ризик за фатални МУ и 25% већи ризик за ИМУ (Pan et al, 2011)

Депресија после можданог удара је повезана са лошом функционалношћу и повишеним морталитетом (Robinson, Jorge, 2016). Антидепресиви су ефикасни у овом типу депресије и могу да продуже преживљавање и више године од МУ. Фактори ризика за настајање депресије после МУ су (Göthe et al, 2012; Robinson, Jorge, 2016):

- функционални хендикеп
- наследни фактори
- неуротицизам
- лоша социјална подршка
- промене у белој маси.

Сматра се да је патогенетски механизам депресије у ЦВБ неуроинфламација, удео наследних (генетских и епигенетских) чинилаца, активација хипоталамо-хипофизно-адреналне осовине, нарушена функција фронтно-супкортикалних неуронских кругова и дисрегулација серотонина и глутамата (Robinson, Jorge, 2016).

Депресија је повезана са лошом функционалном прогнозом и повећаним морталитетом после МУ. Инциденца депресије после МУ је висока у првих месец дана после инсульта али остаје повишена и више година потом. Метаанализа проспективних кохортних студија односа депресије и ризика за МУ са 317,540 учесника је показала да је значајно већу учесталост свих МУ у депресивних особа (Pan et al, 2011).

Показано је такође да примена витамина Б групе делује повољно на депресију код особа после МУ што показује значајну међузависност ових фактора (Göthe et al, 2012). Такође витамини Б групе појачавају и ефекте антидепресивних лекова.

1.6.5. Калцијум

Калцијум је главни посредник у исхемијској смири неурона, а виши нивои у серуму у тренутку пријема због ИМУ указују на бољу прогнозу како је показало више студија (Borah et al, 2016). Ниво калцијума утиче на артеријски крвни притисак

регулацијом периферног васкулног отпора преко прилагођавања контрактилности глатких мишића крвних судова (Guessous et al, 2011). Такође постоје и везана дејства нивоа калцијума, витамина Д и паратхормона (PTH) на крвне судове и друге факторе ризика за МУ. Јонизовани екстрацелуларни калцијум такође утиче и на секрецију ренина, тако што виши нивои инхибишу овај процес (Guessous et al, 2011). На ниво калцијума утиче и унос натријума, јер веће количине натријума повећавају губитак калцијума путем бубрега (Pilz et al, 2009).

Скорашња кохортна студија је показала да је нижи ниво калцијума на пријему био повезан са чешћом хеморагијском трансформацијом после интравенске тромболизе код ИМУ (Guo et al, 2015). Испитивања нивоа калцијума (укупни, кориговани за албумин и јонизовани) код болесника са акутним ИМУ показују значајну негативну корелацију са исходом ИМУ (Vorah et al, 2016).

Резултати неких студија су указивали на могућу повезаност суплементације калцијумом и појаве МУ. Велика проспективна студија на 74245 жена у оквиру Nurses' Health Study је током праћења од 24 године искључила могућност да давање суплемената који садрже калцијум повећава ризик од МУ (Paik et al, 2014).

1.7. Исход

1.7.1. Класични фактори ризика и исход исхемијског можданог удара

1.7.1.1. Крвни притисак

Крвни притисак је најзначајни лечиви фактор ризика за МУ те је постизање оптималних вредности од значаја не само за примарну већ и за секундарну превенцију (MacMahon et al, 1990). Повишене вредности артеријског крвног притиска оштећују ендотел крвних судова, убрзавају процесе атеросклерозе и повећавају коагулабилност крви.

У Јапанској кохортној студији на 515 болесника са акутним АМУ висок крвни притисак (сistolни ≥ 200 mmHg и/или дијастолни ≥ 110 mmHg од 6 до 24 сата па пријему односно систолни ≥ 180 mmHg и/или дијастолни ≥ 105 mmHg од 24 до 36 сати након пријема) повишен притисак је корелисао са лошим функционалним исходом.

(Manabe et al, 2009). Значајне су биле корелације хипертензије са ранијом хипертензијом, болешћу бубрега и modified Rankin Scale (mRS) скором на отпусту. Повишен крвни притисак како је дефинисан у студији, није значајно корелисао са животним добом, леукоараиозом, NIH Stroke Scale (NIHSS) скором на пријему нити са морталитетом. Повишен крвни притисак на пријему представља потенцијални узрок оштећења мултиплих органа.

У великој ретроспективној опсервационој студији Kang -а и сарадника (2012) на 2,271 болеснику после ИМУ у субакутној фази (72 сата од појаве симптома), варијабилност крвног притиска је била повезана са функционалним исходом после три месеца од МУ, али не и просечни крвни притисак.

1.7.1.2. Дијабетес мелитус

Дијабетес мелитус је веома значајан фактор ризика за настајање ИМУ повећавајући ризик за два до четири пута (Abbott et al, 1987). У периоду после ИМУ, хипергликемија повећава ризик како од лошијег исхода тако и од повишеног морталитета (Olsson et al, 1990). Дијабетес мелитус оштећује како велике тако и мале крвне судове мозга, али веће осцилације гликемије могу директно да оштете и možдано ткиво. Мождана исхемија додатно оштећује мозак код особа са ДМ што је показано и на анималним моделима МУ (Rehni et al, 2017).

Однос ДМ и ИМУ је сложен и често постоје заједно. Исход ИМУ зависи од нивоа гликемије, артеријске хипертензије, дислипидемија, стила живота као и других фактора (Tuttolomondo et al, 2015). Наравно, ДМ може да допринесе и хроничној исхемији, а не само ИМУ. Ове мање уочљиве и постепене промене могу временом да доведу до лакунарних инфаркта и деменције.

1.7.1.3. Дислипидемија

Поремећаји метаболизма липида су се показали као значајан фактор ризика за церебро и кардиоваскуларне болести. У Пакистанској ретроспективној студији анализиран је липидни статус код 53 болесника са ИМУ (Baluch et al, 2008). Значајан проценат од 19% болесника је имао дислипидемију, од тога 18% низак ХДЛ, висок ЛДЛ је имало 26%, повишен укупни холестерол 24%, а повишене триглицериде 32% испитаника. Кинеско истраживање ИМУ спроведено у провинцији Shandong на 1568 особа је испитивало утицај дислипидемије на на исход болесника дефинисано као

NIHSS >10 на отпусту или смртни исход (Xu et al, 2014). Нивои укупног холестерола, LDL и HDL су значајно корелисали са исходом ИМУ.

1.7.1.4. Срчане болести

Два главна срчана узрока ИМУ су атријална фибрилација, срчана инсуфицијенција, исхемијска болест срца и валвуларни поремећаји (Carroll, Majeed, 2001). У студији Dublin-а и сар. (2011) на 3,045 испитаника старости 65 и више година који су праћени у просеку 6,8 година, атријална фибрилација је у почетку нађена код 4,3% особе, а накнадно је дијагностиковна код 12,2%. У периоду праћења 18,8% испитаника је развило деменцију, већином Алцхајмеровог типа, независно од МУ. Ово указује на значај атријалне фибрилације за когнитивни пад и код особа које нису развиле МУ. У поменутој студији нису праћени параметри болести малих крвних судова мозга односно „немих“ лакунарних инфаркта.

Срчана инсуфицијенција је често удружена са ИМУ и погоршава његову прогнозу. Срчана инсуфицијенција повећава двоструко-до троструко ризик настанка ИМУ (присутна је у 10–24% особа са акутним ИМУ) и двоструко морталитет и ризик реинсулта (Scherbakov et al, 2015). Када су у питању лакунарни односно „неми“ инфаркти мозга, срчана инсуфицијенција повећава ризик од њиховог настанка два до четири пута.

1.7.1.5. Ц реактивни протеин

Ц реактивни протеин (CRP) настаје под дејством проинфламаторних цитокина и то интерлеукина 6 (interleukin-6 = IL-6) (Elkind, 2006). Инфламација је један од главних патогенетских механизма оштећења мозга после ИМУ, тако да се данас CRP сматра значајнијим фактором ризика за ИМУ него липидни статус (Kidd, 2009). Нађено је да је ниво CRP >15 mg/L на отпусту из болнице значајно повезан са новим васкулним догађајем или смрћу после годину дана од МУ (Winbeck et al, 2002).

У скорашњој Иранској кохортној студији код болесника са АИМ рангираних према NIHSS одређиван је CRP и праћен исход током 90 дана, процењен са mRS (Bakhshayesh-Eghbali et al, 2016). Од укупно 102 болесника 52% је имао лош исход који је био повезан са CRP вредностима преко 8.5mg/l. Ово указује да је повишен серумски CRP у време пријема, прогностички фактор лошег исхода после три месеца.

1.7.2. Тиреоидни статус

Тиреоидни функционални тестови (ТФТ) тј. тиреоидни статус на пријему у болницу може да буде користан прогностички показатељ акутног ИМУ, са бољом прогнозом код снижене него код повишене функције (Forti et al, 2015). Хипертиреоза је повезана са кардиоемболијским ИМУ. Ниво ТSH показује сложен однос са функционалним исходом после ИМУ и зависи од година.

Показано је да је ниво ТSH независно повезан са тежином хиперинтензних промена беле масе великоможданих хемисфера (Leonards et al, 2014). Концентрације ТSH су често измењене код болесника са ИМУ тако да представљају фактор ризика, али не и прогнозе.

Тиреоидна антитела имају утицај на развој ЦВБ као што су атеросклероза, тоуамоуа болест и артеријска дисекција (Cho et al, 2014). Механизам ових промена је имунски посредована ентдотелијална дисфункција. Присуство антитела на тиреодеу представља и лош предиктор исхода ИМУ, што може бити последица лоше реперфузије.

У студији Akhoundi-a и сарадника (2011) месец дана и три месеца после ИМУ према mRS и Barthel Index (BI), исход је био повољнији у болесника са супклиничким хипотиреоидизмом. Такође су на пријему ови пацијенти имали блажи МУ, а морталитет је био такође нижи. Могућа објашњења су исхемијско прекондиционирање, снижен адренергички тонус и хипометаболичко стање.

У опсервационој проспективној студији на 165 болесника са ИМУ је нађено са супклинички хипотиреоидизам има негативан утицај на прогнозу (Wollenweber et al, 2013). Показано је да је супклинички хипертиреодизам фактор ризика за лош функционални исход после ИМУ (Wollenweber et al, 2013). Резултати у погледу супклиничког хипотиреоидизма су контроверзни али он свакако утиче негативно на друге факторе ризика као што је липидни статус мада може да има потенцијално и протективни ефекат (Sharma et al, 2011, Akhoundi et al, 2011).

1.7.3. Витамини Б групе и хомоцистеин

Хомоцистеинемиа је не само фактор ризика за настајање ИМУ већ и за рано неуролошко погоршање после 7 дана (Kwon et al, 2014), развој деменције, депресије и инфаркта срца. Нађено је да вредности хомоцистеина преко 10 $\mu\text{mol/L}$ носе јасан

ризик неуролошке детериорације. Дејство хиперхомоцистеинемиија је бар двојако: неуротоксичност и оштећење ендотела крвних судова.

Турска студија из Коније је показала да је нижи ниво у серуму витамина Б12 у значајној корелацији са тежим поремећајем свести према Glasgow coma scale (GCS) и морталитетом после ИМУ (Bayir et al, 2010). Ово се може објаснити како утицајем на ниво хомоцистеина, што је индиректни механизам као и директним дејством недостатка витамина Б12.

Све више се намеће и потреба и контроле генетских полиморфизама који утичу на пораст нивоа хомоцистеина и дефицита витамина Б групе код болесника са МУ. Међу учесницима Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) на 2,100 пацијената (Keene et al, 2014) за витамин Б12 нађен је значај non-synonymous single nucleotide polymorphism (nsSNP) на CUBN гену и nsSNP на TCN1 гену. За Б6 нађени су важни SNP на ALPL локусу, а могуће везе су нађене за још девет SNPs, две за витамин Б6, шест за витамин Б12 и један за фолат. Ови налази за сада немају јасан клинички значај али могу бити потенцијално значајни у примарној и секундарној превенцији, планирању суплементације и побољшању исхода после ИМУ.

1.7.4. Витамин Д

Низак витамин Д указује и на лошију прогнозу МУ, бар делом утичући на тежину МУ (Daubail et al, 2013). Ови болесници имају лошији функционални исход. Дефицијенција витамина Д је повезана и са когнитивним падом, што додатно утиче лоше на прогнозу после МУ (Soni et al, 2012). Низак витамин Д је и фактори ризика за кардиовакулне болест и смртност од свих узрока (Park et al, 2015). Дефицијенција витамина Д је повезана са лошим исходом ИМУ мерено са Health Stroke Scale (NIHSS) скором и модификованом Rankin scale (mRS) три месеца после удара.

Значај хиперпаратиреоидизма са нормалним калцијумом и витамином Д у односу на циркулацију није до краја јасан. У шведској студији из Gothenburg-а преваленца хиперпаратиреоидизма са нормалним калцијумом и витамином Д је била 2,0% 1995 године у узрасту од 25-64 година и 11,0% 2008 године у узрасту од 38-79 године (Kontogeorgos et al, 2015). Нивои РТН су позитивно корелисали са годинама старости и body mass index (BMI). Студија је показала да ово стање нема клинички значај, укључујући и МУ.

1.7.5. Депресија

Депресија такође утиче на исход МУ али је њихов однос сложен. У мултицентричној проспективној кохортној кинеској студији Yuan-а и сар. (2014) испитивано је 1,953 болесника после ИМУ. После две недеље после МУ болесници су тестирани са Hamilton Depression Rating Scale (17 Items, HDRS-17) mRS. Особе са HDRS-17 скоровима ≥ 8 су имали гори исход после годину дана. Такође су на лош исход утицали суицид, губитак интересовања, успореност, анксиозност, агитација, депресија, соматски симптоми и иницијална инсомнија.

Депресија после МУ је уобичајена компликација и повезана је са лошом прогнозом, чему додатно доприноси низак ниво магнезијума. У кинеској студији Гуа и сарадника (Gu et al, 2016) испитивано је 209 болесника код којих је депресивност процењивана са Хамилтоновом скалом са 17 питања, три месеца после МУ док је магнезијум у серуму одређиван на пријему. Контролна група се састојала од 120 здравих особа. Депресија после МУ је констатована код 28,2% испитаника, а код свих, дакле и депресивних и недепресивних, ниво магнезијума је био нижи у односу на контролне субјекте. Израчунато је да је ризик од настајања депресије после три месеца од МУ већи уколико је на пријему био нижи ниво магнезијума у серуму, са границом ризика од $\leq 0,84\text{mmol/L}$.

1.7.6. Когнитивни поремећаји

Когнитивни поремећаји после ИМУ су чести, нарочито сметње памћења, визуоконструкционих функција и егзекутивних функција, а нађено је у великој финској кохортној студији да они представљају и показатељ лоше прогнозе после три месеца према mRS скору (Jokinen et al, 2015). Чак 83% болесника имају захваћен бар један домен, а 50% мултипле. Повишен CRP је ризик и за настајање МУ и за појаву когнитивног дефицита и одражава запаљенске процесе у организму (Danovska et al, 2012).

1.7.7. Калцијум

Давање калцијума у виду суплемената није довело до промене у очекиваној преваленци МУ у великој проспективној кохортној студији (Adebatowo et al, 2015a).

Током просечно 12 година, праћено је 36,094 особа укључених у Холандску групу студије European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands (EPIC-NL). Животно доба и унос калцијума нису били значајни за преваленцу МУ. Мета-анализа је показала да давање калцијума носи редукцију МУ, посебно ИМУ (Feng et al, 2015). Овај ефекат је израженији у Азијској популацији.

1.7.8. Прогностички модели

Покушана је примена прогностичких модела у процени функционалног исхода и преживљавања после ИМУ (Weimar et al, 2002). Функционална независност је дефинисана као $VI \geq 95$ после 100 дана. Као фактори функционална независности су нађени: године живота, пареза руке на пријему, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) скор на пријему, mRS 48-72 сата касније, пол, ранији МУ, ДМ, повишена телесна температура, лентиклостријатни инфаркт и неуролошке компликације. У погледу смртог исхода значајни прогностички фактори су били године живота, NIHSS скор на пријему и повишена телесна температура.

У оквиру Rochester Epidemiology Project издвојене су особе са првим ИМУ у Рочестеру, Минесота, САД, од 1985. до 1989. године и класификоване у четири основне категорије према критеријумима National Institute of Neurological Diseases and Stroke Data Bank (Petty et al, 2000): 1. атеротромботички инфаркти (атеросклероза са стенозом великих крвних судова врата и интракранијално), 2. кардиоемболијски инфаркти, 3. лакунарни инфаркти и 4. инфаркти нејасног узрока. Процењивана је неспособност у време МУ и 3 и 12 месеци касније, према mRS скору. Лакунарни инфаркти су имали бољу функционалност у односу на остала три суптипа. Рани реинфаркт у оквиру 30 дана је значајно чешћи код атеротромботичних инфаркта, не ретко јатрогеног узрока. Преживљавање је најмање код кардиоемболијских инфаркта.

1.6. Важност истраживања

Наше истраживање је конципирано да покаже значај ређе испитиваних васкулних фактора ризика за функционални исход болесника са ИМУ после 3 до 6 месеци, што је период када је акутна фаза ИМУ завршена и ради се о стабилној фази опоравка.

Све је више доказа да болесници са патолошким резултатима односно нижим

нивоима витамина Б12 и витамина Д у крви, вишим нивоима хомоцистеина и TSH, односно изменама осталих испитиваних фактора, корелишу са лошијим функционалним исходом. Неки од досадашњих резултата уносе контроверзу како у значај ових фактора, како за примарну, тако и за секундарну превенцију ИМУ. Осим тога, углавном су рађена испитивања са појединачним мерама исхода, а не композитним како је планирано у овој студији. Због тога су у овом истраживању примењени инструментни функционалној исхода BI и mRS, мере неуролошког стања NIHSS скор, когнитивни скрининг ретророландичких функција MMSE и прероландичких функција „иди-не иди“ те депресивности (Geriatric Depression Scale = GDS) код болесника са ИМУ. Изабрани су нови фактори ризика чији се прави значај тек сада интензивније испитује и сагледава. Утицај витамина и других микронутријената је веома значајно и инспиративно подручје са потенцијално великим превентивним и терапијским значајем.

До сада су испитивани ређе одређивани фактори ризика за настајање МУ али недовољно њихов значај за потоњи опоравак односно функционални исход, емоционални и когнитивни статус што је циљ овог истраживања. До сада у доступној литератури нема истраживања које би исход ИМУ испитивало из свих наведених аспеката што наглашава значај и иновативност наше студије.

Добијени резултати су од значаја у разврставању болесника, односно издвајању болесника за које је неопходна рана корекција наведених фактора ризика у циљу секундарне превенције МУ као и побољшања њиховог функционалног статуса. Такође ће ови резултати утицати и на позитивну праксу ране детекције наведених хуморалних фактора у циљу терапијске корекције односно потенцијално примарне превенције ИМУ.

2. ЦИЉЕВИ РАДА

2.1. Циљеви и хипотезе студије

А. Циљеви рада

- Испитати ређе (мање познате) хуморалне факторе ризика акутног ИМУ и то: ниво витамина Б12 у крви, ниво витамина Д у крви, калцијума, нивои тироидних хормона у крви (TSH, слободни тироксин и тријодтиронин – FT4, FT3) антитела на тирозин пероксидазу (ТРО), антитиреоглобулинска антитела (TGA), фолна киселина, мокраћна киселина, фактор VIII, фибриноген и ниво хомоцистеина као и D-dimer у крви 3 до 6 месеци после исхемијског МУ
- Испитати честе васкулне факторе ризика за акутни ИМУ: гликемија, холестерол и триглицериди, као и вредности артеријског крвног притиска на пријему и 3 до 6 месеци после ИМУ
- Проценити функционални исход ИМУ после 3 и после 6 месеци наведеним скалама
- Проценити когнитивни статус болесника после 3 и после 6 месеци од ИМУ наведеним скалама
- Проценити неуролошки статус болесника после 3 и после 6 месеци од ИМУ
- Проценити депресивност болесника после 3 и после 6 месеци од ИМУ Геријатријском скалом депресије (GDS)
- Корелисати мерене карактеристике тј. факторе ризика са мерама исхода

Б. Радне хипотезе истраживања

- Очекује се да ће бољи функционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са вишим нивоима витамина Б12 и Д3
- Очекује се да ће бољи функционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати

болесници са нижим нивоима хомоцистеина

- Очекује се да ће бољи функционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са нормалним нивоима TSH и слободног тироксина и тријодтиронина
- Очекује се да ће бољи функционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са нормалним параметрима: TGA, TPO Ат, фибриноген, CRP, СЕ, фактор 8, D-dimer, мокраћна киселина.
- Очекује се да ће бољи неуролошки статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са вишим нивоима витамина B12 и Д, нормалним нивоима TSH и слободног тироксина и тријодтиронина и нижим вредностима хомоцистеина
- Очекује се да ће бољи когнитивни и емоционални статус 3 до 6 месеци после ИМУ имати болесници са вишим нивоима витамина B12 и Д, нормалним нивоима TSH и слободног тироксина и тријодтиронина и нижим вредностима хомоцистеина

3. БОЛЕСНИЦИ И МЕТОДЕ

3.1. Болесници

У ово истраживање, дизајнирано као неинтервентна клиничка проспективна студија у коју је уврштено 50 болесника са акутним ИМУ који су били примљени на лечење у Болницу у Беранама, Црна Гора. Болесници са претходним МУ и функционалном онеспособљеношћу било ког узрока, као што је дато у Табели 1 (критеријуми за укључивање и за искључивање) су искључени из студије. Болесници су укључивани сукцесивно и испитани са применом описане методологије на пријему и после 3 и после 6 месеци од ИМУ.

3.1.1. Инклузиони и ексклузиони критеријуми

Инклузиони и ексклузиони критеријуми за испитанике у нашем истраживању су следећи:

Критеријуми за укључивање	Критеријуми за искључивање
ИМУ – први пут у животу	Инфаркт миокарда
Одсуство ранијих обољења централног нервног система укључујући и трауме мозга и кичмене мождине	Декомпензована кардиомиопатија
На пријему урађена компјутеризована томографија (КТ) мозга која је искључила мождано крвављење, тумор мозга, повреде и друге	Атријална фибрилација
Болесник је у стању да сарађује током прегледа и тестирања	Деменција
Старији од 18 година (искључују се деца и адолесценти)	Ранији МУ

Млађи од 85 година (искључују се „старији“ старији)	Бубрежна инсуфицијенција
Нормалан крвни притиска или артеријска хипертензија са нормализованим крвним притиском	Хепатичка инсуфицијенција
Нормалан липидни статус или хиперлипидемија са нормализованим холестеролом и триглицеридима	Друге значајне хроничне болести укључујући и ЦНС и/или системске инфекције и болести везивног ткива
Непушачи и пушачи	Малигна болест
Добро контролисан ДМ	Лечена депресија

3.2. Методе испитивања

3.2.1. Протокол истраживања

У току истраживања примењени су следећи методи: неуролошки преглед, допунске методе испитивања и функционална и когнитивна тестирања, обављена на пријему и после 3 месеца и после 6 месеци од ИМУ, према приложеном протоколу:

Протокол истраживања - исхемијски мождани удар (ИМУ)

Временски рок	Допунске методе испитивања	Функционалне мере и општи подаци
На доласку – први дан	Компјутеризована томографија мозга – искључивање крвављења, тумора, старих можданих инфаркта и друге патологије сем акутне мождане исхемије Локализација исхемије: Територијални односно лакунарни инфаркти	Анамнеза Неуролошки статус семиквантитативном скалом Мере функционалног исхода: <ul style="list-style-type: none"> • Бартелов индекс (BI) • Модификовани Ранкинов скор (mRS) • NIHSS Когнитивни статус: <ul style="list-style-type: none"> • Мини Ментал тест (Mini Mental State

	<ul style="list-style-type: none"> • каротидни слив лево • каротидни слив десно • вертебробазиларни слив лево • вертебробазиларни слив десно <p>Лабораторијски параметри:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Рутински хуморални фактори • Ређи хуморални васкулни фактори ризика за ИМУ (Табела 3) 	<p>Examination - MMSE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Тест фронталних функција „Иди-не иди“ (Go-no-go) • Геријатријска скала депресивности (GDS) са 15 питања
После истека 3 месеца од ИМУ	Хуморални фактори	Неуролошки статус Мере функционалног исхода Когнитивни статус
После истека 6 месеци од ИМУ	Хуморални фактори	Неуролошки статус Мере функционалног исхода Когнитивни статус

Анамнеза је укључивала стандардну процедуру прикупљања података о главним тегобама, историји садашње болести, личну и породичну анамнезу, социјално-епидемиолошке податке и навике.

3.2.2. Неуролошки преглед

Неуролошки преглед на пријему је стандардизован и садржава оне елементе који су типично погођени у МУ. Процена је вршена семиквантитативно. Укључени су следећи симптоми:

- Паралитички страбизам
- Пареза погледа
- Хемихипестезија

- Хемипареца-хемиплегија са проценом мишићне снаге на скали од 0-5
- Централни фацијалис
- Централни хипоглосус
- Закочен врат
- Интенциони тремор
- Брадикинеза
- Мишићни рефлекси на истезање
- Ход
- Контрола сфинктера
- Дизартрија
- Дисфагија
- Афазија
- Левострани хеми-спацијални неглект

Неуролошки преглед према горе наведеним критеријумима је обављен и у време тестирања болесника на пријему у болницу и после 3 и после 6 месеци после акутног ИМУ када је вршна општа провера односно ретест.

3.2.3. Мере функционалног статуса

Стандардни инструменти у студијама МУ за процену функционалне неспособности који су коришћени и у овој студији су:

1. Модификована Ранкинова скала (mRS) (Rankin, 1957; Bonita, Beaglehole),
2. NIHSS скала (Saver, 2011, Wollenweber et al, 2013),
3. Бартелов индекс (BI) за степен зависности (Paci et al, 2011).

Тестови су примењени непосредно након ИМУ и после 3 и после 6 месеци.

3.2.3.1. Модификована Ранкинова скала (Modified Rankin Scale - mRS)

The Modified Rankin Scale (mRS) је скала процене неспособности после можданог удара и дели се на шест степена, од 0 која означава нормалан неуролошки налаз и потом према растућој неспособности све до 6 што означава смртни исход.

Модификована Ранкинова скала се скорује према следећим принципима:

Опис скорa

0. Нема симптома

1. Нема значајне неспособности упркос симптомима; може да обавља све уобичајене дужности и активности
2. Блага неспособност; не може да обавља све претходне активности, али је у стању да се стара о себи без туђе помоћи
3. Умерена неспособност; неопходна извесна помоћ, али може да хода без помоћи
4. Умерено тешка неспособност; не може да хода без помоћи, неспособан да се стара око телесних потреба без туђе помоћи
5. Тешка неспособност; везан за кревет, инконтинентан и захтева сталну негу и пажњу
6. Смрт

Укупно (0–6): _____

3.2.3.2. NIHSS скала

National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) је инструмент за систематску квантитатвну неуролошког дефицита насталог услед МУ. Иако првобитно намењена истраживањима, она је нашла и широку клиничку примену у процени тежине МУ, одређивања адекватне терапије и процене исхода, како краткорочно тако и дугорочно. Скала је једноставна за примену и поуздана. Могуће ју је применити код болесника у постељи, а процену могу да врше лекари и медицински техничари. Скала се састоји од 15 елемената који процењују ефекте МУ на свесност, говор, просторну пажњу односно постојање неглекта, испаде у видном пољу, покретљивост очних јабучица, снагу мишића, атаксију, дизартрију и испаде сензибилитета. Свака ставка се скорује са 3 до 5 степена и за примену је довољно мање од 10 минута.

NIHSS скала је дата у наставку:

<p>1.a Стање свести (скоровати „3“ када не постоје реакције на бол осим аутоматизма)</p>	<p>0 – будан 1 – сомнолентан, буди се на лаку стимулацију 2 – сопор 3 – кома</p>
<p>1.b Стање свести – питања (који је месец; колико је стар; не пружати вербалну или невербалну помоћ) (код коме, сопора или афазиије без разумевања скоровати „2“; код интубације, тешке дизартрије, говора, баријере, али без афазиије скоровати „1“)</p>	<p>0 – тачно одговара 1 – на 1 тачно одговара 2 – нетачно одговара</p>
<p>1.c Стање свести – налози (отварање/затв. очију, отварање/затв. шаке) (уколико постоји ампутација, други разлози физичке немогућности извођења налога, дати другу једноставну радњу; код коме скоровати „3“)</p>	<p>0 – тачно извршава 1 – један тачно извршава 2 – нетачно извршава оба налога</p>
<p>2. Покрети булбуса (код бесвесног стања уочити рефлексне покрете очију) (код изолованих лезија III, IV, VI скоровати „1“)</p>	<p>0 – нормални 1 – парализа погледа 2 – парализа и девијација погледа</p>
<p>3. Ширина видног поља (када нема сарадње проверити са наглим упадом прста у видно поље; код коме скоровати „3“; код постојања неглекта скоровати „1“)</p>	<p>0 – нормално 1 – парцијална хемианопсија 2 – потпуна хемианопсија 3 – слепило</p>
<p>4. Мимична моторика (код потпуне унилатералне централне лезије скоровати „2“; код коме, билатералне централне лезије, код уни- и билат. периферне парализе скоровати „3“)</p>	<p>0 – нормална 1 – минимална пареза 2 – парцијална пареза 3 – комплетна парализа</p>

<p>5.a Моторика – почиње се са непаретичном страном – лева рука (тест тоњења – код седећих болесника подићи екстендирану руку за 90°, а код лежећих болесника за 45° од кревета; гласно или прстима бројати секунде) (код коме скоровати „4“; код ампутације и слично скоровати „0“)</p>	<p>0 – без тоњења после 10 с 1 – пронација и тоњење у 10 с, али не дотиче кревет 2 – рука тоне до кревета, али могућ отпор 3 – рука пада, нема отпора, минималан покрет 4 – без покрета</p>
<p>5.b Моторика – десна рука (тест тоњења – као код леве руке) 0 – без тоњења после 10 с</p>	<p>1 – пронација и тоњење у 10 с, али не дотиче кревет 2 – рука тоне до кревета, али могућ отпор 3 – рука пада, нема отпора, минималан покрет 4 – без покрета</p>
<p>6.a Моторика – почиње се са непаретичном страном – лева нога (тест тоњења – подигнути екстендирану ногу за 30° од кревета; гласно или прстима бројати секунде) (код коме скоравати „4“; код ампутације и слично коровати „0“)</p>	<p>0 – без тоњења после 5 с 1 – тоњење унутар 5–10 с, нога не дотиче кревет 2 – нога тоне, али могућ отпор 3 – нога пада, нема отпора, минимални покрет 4 – без покрета</p>
<p>6.b Моторика – десна нога (тест тоњења – као код леве ноге) 0 – без тоњења после 5 с</p>	<p>1 – тоњење унутар 5–10 с, нога не дотиче кревет 2 – нога тоне, али могућ отпор 3 – нога пада, нема отпора, минимални покрет 4 – без покрета</p>
<p>7. Атаксија екстремитета (тест прст–нос–прст и пета–колено, скорују се обе стране) (код хемипарезе постојање атаксије се оцењује када је израженија него што је постојећа слабост; код ампутације, хемиплегије и коме скоровати „0“)</p>	<p>0 – не постоји 1 – постоји на руци или нози 2 – и на руци и на нози Захваћен екстремитет: – лева рука – десна рука</p>

	– лева нога – десна нога
8. Сензибилитет (ако болесник не сарађује, оцењује се реакцијана бол; ако постоји сензитивна полинеуропатија, не оцењује се) (код сопора или афазиије скороује се „0“ или „1“, код лезија можданог стабла, квадриплегије и коме скоровати „2“)	0 – нормалан 1 – лакши испад, спонтана утрнулост 2 – тежи испад, постоји хипестезија
9. Говор (оцењује се спонтани говор, разумевање налога, именоване предмета и читање; ако постоји нека слика у соби, да је опише; ако је интубиран и слично, тражи се да пише) (код коме скоровати „3“)	0 – нема афазиије 1 – блага до умерена дисфазиија (оскудева у речима, сложеније налоге не разуме) 2 – тешка дисфазиија (фрагментован говор, знатно отежана комуникација и разумевање) 3 – глобална афазиија, мутистичност
10. Дизартрија (код интубације или слично скоровати „0“, код мутизма или коме скоровати „3“)	0 – не постоји 1 – блага до умерена 2 – тешка (говор неразумљив)
11. Феномен неглекта (истовремено визуелна, аудитивна или тактилна стимулација са обе стране) (код коме скоровати „2“)	0 – не постоји 1 – парцијални неглект (аудит., визуел., тактил. или телесни) 2 – потпуни неглект за све модалитете

3.2.3.3. Бартелов индекс (Barthel index) – оцена функционалности након можданог удара

Бартелова скала односно индекс је инструмент за процену активности свакодневног живота (енг. activities of daily living - ADL). Свака ставка скале се скороује према датом упутству. Постоји десет варијабли. Виши скор је повезан са већим степеном

независности. Свака ставка се посебно скорује. Бартелов индекс се примењује како у болницама, тако и у установама за рехабилитацију, код куће или у домовима за стара лица и широко користи за процену функционалног стања и његовор праћење.

Бартелов индекс се одређује према следећим ставкама:

Функција	Оцена	Опис
1. Храћење	0	Неспособан за самостално храћење
	5	Потребна помоћ (нпр. код сечења, мазања или је потребна посебна исхрана)
	10	Независан. Болесник је у стању да поједе потпун оброк са послужавника или стаола када Користи сав прибор и једе у разумном року
2. Купање	0	Зависан
	5	Може да користи каду или туш, или да се самостално изриба сунђером тј. да поступак купања обавља без туђе помоћи
3. Лична хигијена	0	Зависан
	5	Умива лице, чешља косу, пере зубе, брије се (може да укључи бријач у струју ако користи електрични апарат). Жене су у стању да се нашминкају ако то иначе раде, али не и да плету кике или се фризирају.
4. Облачење и свлачење	0	Зависан
	5	Потребна помоћ при облачењу, скидању или закопчавању одеће. Болесник мора бар пола ових радњи да заврши у прихватљивом року
	10	Самосталан, везује пертле на ципелама, закопчава каиш, скида и ставља протезу
5. Контрола пражњења црева	0	Инконтинентан (или има потребу за лаксативима)
	5	Има повремене испаде или му је потребна помоћ са супозиторијама или клистиром
	10	Без испада неконтролисаног пражњења. Пацијент може да користи чепиће или клистир када је то неопходно (нпр. болесници са повредом кичмене мождине који су навикавани на контролу црева)

6. Контрола бешике	0	Инконтинентан или има пласиран катетер и није способен да се сам испразни
	5	Поверемено инконтинентан (највише 1 пут дневно) или повремени испади неконтролисаног пражњења када болесник није у стању да сачека да му се донесе посуда у кревет или да сам стгне од тоалета или му је потребна помоћ са спољашњим помагалом ако га користи.
	10	Континентан (током 7 дана) и дању и ноћу. Болесници са повредом кичмене мождине који носе спољашње помагало и кесу на нози морају да помагало самостално ставе, очисте и испразне кесу и остану суви и дању и ноћу
7. Коришћење WC-а	0	Зависан
	5	Треба му помоћ ради одржавања равнотеже, при скидању и придржавању одеће или при коришћењу тоалет папира, пуштању воде
	10	Самосталан, самостално користи тоалет, скида одећу, брише се, пушта воду..). Самостално користи шипку на зиду или неки други стабилни предмет да се ослони ако му је потребно. Ако користи ‘гуску’ мора бити у стању да је стави на столицу, испразни и очисти.
8. Коришћење инвалидских колица и прелазак у кревет	0	Зависан
	5	Може самостално да заузме седећи положај или је потребно друго лице да га подигне из кревета или му је потребна максимална помоћ да се премести
	10	Минимална помоћ, надзор или подсећање
	15	Независан, у свим фазама ове активности. Болесник је у стању да се безбедно приближи кревету, активира кочнице на инвалидским колицима и подигне ослонац за ноге
9. Ходање	0	Зависан

	5	Болесник не хода али је независан у колицима до 50 м, само ако није у стању да хода
	10	Хода самостално до 50 м уз помоћ
	15	Самосталан до 50 м, може да користи помагала, изузев дупка на точковима
10. Степенице, силазак и пењање	0	Није у могућности
	5	Потребна му је помоћ или надзор у некој од ових радњи
	10	У стању је да се пење и силази један спрат без надзора или помоћи. Дозвољена је употреба гелендера, штапа, или другог помагала док се пење и силази.

3.2.4. Неуропсихолошке мере: когнитивни тестови и скала депресије

Сви испитаници су подвргнути когнитивном тестирању са стандардним тестовима:

- Мини ментал тест Mini Mental State Examination (MMSE)
- Иди-не иди (Go/No-Go) тест

као и процени депресивности помоћу:

- Геријатријске скале депресивности, верзија са 15 питања (GDS-15) (Reisberg et al, 1982; Welsh-Bohmer KA, Morgenlander 1999), у српском преводу (Павловић, 2003).

MMSE и GDS-15 су примењени непосредно после ИМУ и после 3 и после 6 месеци.

3.2.4.1. Мини ментал тест за деменције

Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein et al, 1975) је скрининг тест предвиђен првобитно за процену тежине деменције али је касније због једноставности и краткоће примене почео знатно шире да се користи. Примена траје 5-10 минута. Максимални скор је 30. Тест је композит састављен од више једноставних задатака са максималним скором од 30. Скор мањи од 24 указује на постојање когнитивног пада.

Задаци су углавном вербални и обухватају:

- Оријентацију у времену и простору (по пет поена)
- Непосредно понављање три речи (три поена), одложено присећање ове три речи (три поена) са уметнутом дистракцијом серијског одузимања "100-7" (пет резултата, сваки тачан носи по један поен) које је и мера радне меморије
- Говорне тестове: извршавање троструког вербалног налога (три поена), именовање два предмета (два поена), понављање фразе тешке за изговор (један поен), читање написаног налога и његов извршавање (један поен), писање реченице (један поен) и
- прецртавање слике укрштених петоуглова (један поен).

Пример протокола:

Mini Mental State

Име болесника: _____

Датум: _____ Место: _____

Скор Оријентација

Која је (година) (годишње доба) (месец) (датум) (дан у недељи)?

() (5 поена) (_ _ _ _)

Где се налазимо? (држава) (република) (град) (установа) (спрат)

() (5 поена) (_ _ _ _)

Памћење

Именовање три објекта - једна секунда за сваки. Испитаник треба да одмах понови сва три. Добија 1 поен за сваку тачну реч. По потреби се понавља

() док их не запамти. Бележи се број покушаја. (3 поена) (_ _)

Пажња и рачунање

Серијско одузимање "100-7". 1 поен за сваки тачан одговор. Тражи се 5

() узастопних одговора (93, 86, 79, 72 и 65). (5 поена) (_ _ _ _)

Присећање

Да каже три упамћење речи из претходног задатка. 1 поен за сваку тачну

() реч. (3 поена) (_ _)

Говорни тестови

() Именовање: оловка, сат (2 поена) (_ _)

() Понављање: "ни ако ни и ни али" (1 поен)

Извршавање троструког налога: "узмите папир десном руком, савијте га на

() пола и ставите на под" (3 поена) (_ _ _)

Прочитајте и урадите следеће:

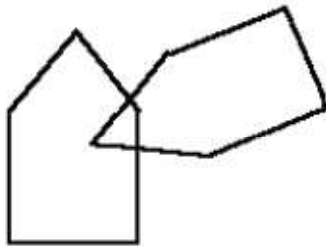
() **ЗАТВОРИТЕ ОЧИ** (1 поен)

Напишите реченицу по свом избору (1 поен)

()

Копирање цртежа

Прецртајте доњу слику (1 поен)



()

Укуп. Максимални скор 30 поена

()

Поред укупног скорa који се добија сабирањем свих постигнутих поена потребно је увек нотирати и који су испади регистровани. Ово има значаја како ради даљег праћења клиничке слике тако и ради оријентације у случају потребе даљег проширивања испитивања.

Испитаник треба да је релаксиран. Неопходно је да испитивач успостави са њим однос поверења.

- Прво се пита за датум, а затим специфично за временске одреднице које недостају (нпр. дан у недељи, месец и др.).
- Затим се постављају питања о имену болнице, града итд.
- Следећи део теста испитује памћење. Оригинално упутство предвиђа добијање сагласности болесника за испитивање памћења. Потом се кажу називи три несродна предмета и то јасно и споро, по једна секунда за сваки и тражи од испитаника да ова три назива понови. Прво понављање одређује

скор (0-3) али уколико испитаник не може да их одмах понови, инструкција се даје по други пут, по потреби до 6 пута, док не буде у стању да понови сва три назива. Уколико ни после 6 покушаја не може да понови све три речи, не испитује се ни одложено памћење (присећање).

- Пажња и рачунање се испитују задатком серијског одузимања "100-7". Задатак се прекида после 5 одузимања (93, 86, 79, 72, 65). Скорује се укупан број тачних одговора. Уколико не може да изврши овај задатак, испитанику се даје да сриче петословну реч уназад. Скорује се број слова у тачном редоследу (нпр. "врата": "атарв"= пет поена, "атрав"= два поена итд.).
- Присећање се испитује тако што се тражи да се сети претходно презентованих речи. Скорује се број тачних одговора.

У тесту затим следи неколико говорних тестова.

- Као прво испитанику се даје да именује показане предмете: ручни сат и оловку.
- Затим се чита реченица коју испитаник треба да понови. Овај задатак не сме да се понавља.
- Пошто смо претходно дали болеснику комад папира вербализујемо троструку команду. Сваки успешно изведен елемент се скорује са по једним поеном.
- Задатак читања мора да се припреми тако што се на чистом парчету папира штампано напише налог "ЗАТВОРИТЕ ОЧИ" довољно великим словима да испитаник нема тешкоће да их види. Од испитаника се тражи да прочита написано и уради како је наложено.
- Писање се испитује тако што се испитанику каже да напише реченицу по сопственом избору. Реченица не сме да се диктира већ мора да буде спонтана. Услов за позитиван скор је да написана реченица поседује субјекат и предикат и да има смисла. Граматички и интерпункцијски реченица не мора да буде коректна.
- Коначно, на чистом листу папира нацртају се два укрштена петоугла, чија свака страна има дужину од око једног инча и од испитаника се затражи да тачно прецрта ову фигуру. Да би се добио један поен мора да буде присутно свих 10 углова и да се петоуглови међусобно секу. Не рачунају се тремор и ротација (ibid.).

MMSE је замишљен као тест који процењује степен когнитивног пада код болесника са деменцијом. Он је тако погодно средство за праћење прогресије болести, ефеката терапије и друго. Због своје једноставности и лаке примене постао је омиљено средство процене интелектуалних способности у неурологији и психијатрији чак и у оне сврхе где није био првобитно намењен, тј. као "screening" техника за утврђивање постојања деменције. Наравно, тако груба мера као што је не може да открије суптилне промене поготово у образованих и млађих особа. MMSE је такође је ограничен и у погледу могућности праћења тежих облика деменција јер се појављује ефекат пода. Зато су у сврхе процене тежих степена деменције развијени други инструменти за мерење преосталих интелектуалних способности.

За MMSE је дат гранични скор од 24. Уколико је ова вредност мања, она означава пад когнитивних способности, док је већа вредност знак одсуства деменције. Овако груба мера се мора узети релативно јер је у млађих, образованих особа и пад од само пар поена већ знак интелектуалног оштећења.

Go/No-Go тест

Тестови типа "иди/не иди" (go/no-go) се разликују од претходног задатка јер испитаник треба да када испитивач подигне један прст подигне два прста, али када испитивач подигне два прста, он не треба да реагује уопште. Поново се даје квазислучајна серија на пример: **1,1,1,1,2,1,2,2,1,2** и скорује број тачних одговора. Болесници са фронталним лезијама не могу да се уздрже од реакције када то није одговарајуће. Најновија истраживања везују успешност на овом тесту са очуваношћу вентролатералне префронталне коре (доњи фронтални гирус, фронтно-инсуларни предео) и пре-суплементне моторне арее који су део система инхибиције одговора (Chikazoe, 2010).

Геријатријска скала депресије

Геријатријска скала депресије (Geriatric Depression Rating Scale - GDS; Yesavage и сар, 1982-3а) има примену у брзој процени удела депресије у когнитивном паду старијих особа. Она има погодност једноставне примене и код лако до средње дементних особа и особа са оштећеним видом.

Постоји форма Геријатријске Скале Депресије са 15 питања а одговори су по типу да/не и приказани су у наставку:

Геријатријска скала депресије - кратка форма.

1. Да ли сте у основи задовољни својим животом? Да Не*
2. Да ли сте напустили многе своје активности и интересовања? Да* Не
3. Да ли осећате да је ваш живот празан? Да* Не
4. Да ли вам је често досадно? Да* Не
5. Да ли сте добро расположени већином времена? Да Не*
6. Да ли се плашите да ће да вам се деси нешто лоше? Да* Не
7. Да ли сте већином времена срећни? Да Не*
8. Да ли се често осећате беспомоћно? Да* Не
9. Да ли радије остајете код куће него да излазите и упражњавате нове активности? Да* Не
10. Да ли осећате да имате више проблема са памћењем него већина људи? Да* Не
11. Да ли мислите да је сада дивно бити жив? Да Не*
12. Да ли се осећате безвредно тако како сте сада? Да* Не
13. Да ли се осећате пуни енергије? Да Не*
14. Да ли осећате да је ваша ситуација безнадежна? Да* Не
15. Да ли мислите да је већина људи боље него што сте ви? Да* Не

Скраћена форма може да послужи као скрининг у откривању депресије. У оквиру ове скале сваки одговор са звездицом се скорује један поен. Скор виши од 5 поена указује на депресију (Welsh-Bohmer, Morgenlander, 1999).

3.2.5. Фактори ризика за мождани удар

Обављено је испитивање фактора ризика за ИМУ и њихов утицај на функционални статус болесника у току пријема и после 3 и после 6 месеци после ИМУ (Табела 3). Испитивање ставља нагласак на мало истражен утицај ређе испитиваних фактора ризика на исход МУ те су одређивени биохемијски хуморални фактори:

- витамин Д,
- калцијум,
- витамин Б12,
- хомоцистеин,

- фолна киселина,
- TSH
- FT4 и FT3 стандардним методама,
- антитела на тироидеу (анти тиреоглобулинска антитела и антитела на тирозин пероксидазу TPO),
- Ц реактивни протеин (CRP),
- фактор VIII,
- фибриноген,
- седиментација еритроцита (SE),
- D-dimer,
- мокраћна киселина (acidum uricum).

Такође је обављено и испитивање рутинских хематолошких и биохемијских параметара стандардним методима:

- комплетна крвна слика,
- гликемија,
- холестерол и
- триглицериди.

Измерена је вредност артеријског крвног притиска мануелним апаратом на стандардан начин после 10 минута одмора болесника, у време тестирања.

3.3. Снага студије и статистичка обрада података

Како би се стекао увид у промене хуморалних васкуларних фактора и скорова на когнитивним и функционалним скалама, израчунате су дескриптивно-статистичке мере за дате варијабле на пријему, три месеца и шест месеци након МУ. С обзиром да велики број измерених варијабли одступа од нормалне расподеле, за проверу хипотеза коришћене су непараметријске статистичке методе. Значајност разлика испитаних варијабли проверена је Фридмановим тестом за зависне узорке, при чему је вероватноћа $p < ,05$ узимана као статистички значајна. Уколико се покаже да постоји значајна разлика у вредностима у три временске тачке, ради утврђивања да ли се сви нивои међусобно значајно разликују као пост хок тест коришћен је Вилкоксон тест за зависне узорке уз Бонферонијеву корекцију за вишеструка поређења. С обзиром да

се пореде вредности у три временске тачке, вредности $p < ,017$ рачунате су као статистички значајне ($\alpha / n = ,05 / 3 \approx ,017$). Однос хуморалних васкуларних фактора и когнитивних и функционалних скала испитан је Спирмановим корелацијама. С обзиром на велики број испитиваних корелација, узимано је у обзир да ли је варијабла статистички значајна на нивоу ,05 или ,01, како би се у што већој мери избегло тумачење потенцијално случајних корелација. Регресионе анализе коришћене су како би се испитало у којој мери хуморални васкуларни фактори који су идентификовани као значајни доприносе објашњавању скорова на когнитивним и функционалним скалама.

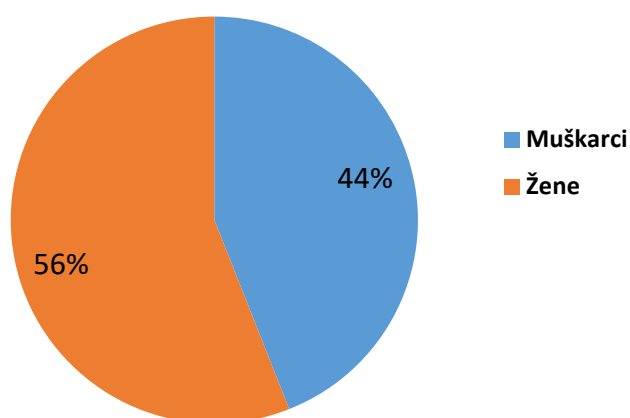
Поређење узраста мушкараца и жена извршено је т-тестом за независне узроке.

Статистичке анализе су рађене у програму SPSS for Windows Version 18.0.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1 Демографски подаци

У испитиваној популацији је било 22 (44%) мушкараца и 28 (56%) жена (Графикон 1). Просечна старост свих испитаника је износила 71,96 година ($SD = 11,39$) са опсегом од 45 до 90 година. Просечна старост мушкараца је 70,86 ($SD = 13,28$), а жена 72,79 године ($SD = 9,92$), без утврђене статистички значајне разлике ($t(35) = -.559, p = 0,563$).



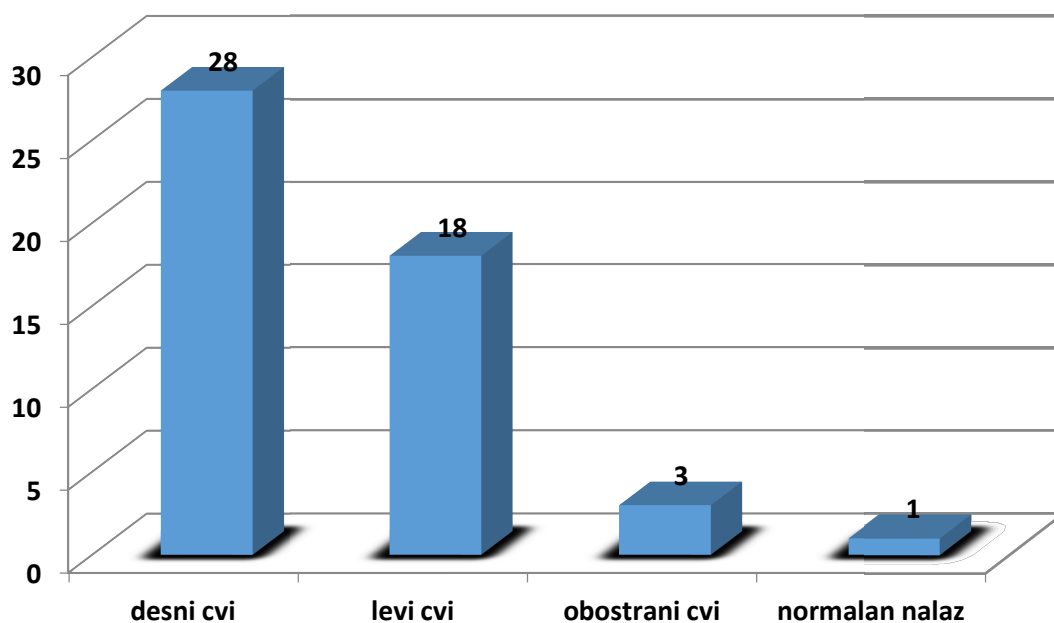
Графикон 1. Полна дистрибуција испитаника

Неуролошки налаз је приказан у Табели 1.

Табела 1. Неуролошки статус испитаника

	N	%
Хемипареа лево	25	50,0
Хемипареа десно	12	24,0
Хемиплегија лево	10	20,0
Хемиплегија десно	3	6,0
Укупно	50	100 %

Утврђено је да је најчешћи налаз била левострана хемипареза (код 25 или 50% испитаника), а потом деснострану хемипарезу (24%) испитаника, док је петина имала левострану хемиплегију (20%), а 3 (6%) испитаника деснострану хемиплегију (Табела 1).



Графикон 2. Компјутеризована томографија (СТ) ендокранијума

Највећи број испитаника је на СТ ендокранијума имао регистровани деснострани мождани инфаркт (56%), мањи број њих левострани мождани инфаркт (36%), 3 (6%) пацијената је имало регистрован обострани мождани инфаркт, док је код 1 (2%) пацијента налаз ендокранијума био без патолошких знакова.

4.2 Крвни притисак, хуморални фактори и когнитивне и функционалне скале на пријему, после 3 и после 6 месеци

У Табелама 2, 3 и 4. су приказане дескриптивне мере крвног притиска, лабораторијских и биохемијских параметара код болесника мерених на пријему као и у периоду након 3 и 6 месеци од МУ.

Табела 2. Вредности крвног притиска, лабораторијских и биохемијских параметара на пријему

Параметри	M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Систолни притисак	154,90	26,72	100.00	220.00	.119	.337	-.621	.662	.111
Дијастолни притисак	93,30	16,15	60.00	130.00	.051	.337	-.051	.662	.161**
Гликемија	7,21	1,96	4.60	13.30	1.295	.337	1.638	.662	.162**
Холестерол	4,64	1,03	2.73	6.81	.262	.337	-.746	.662	.123
Триглицериди	1,50	0,70	.57	4.28	2.373	.337	7.931	.662	.169**
Леукоцити	8,45	2,64	4.50	17.30	1.116	.337	1.651	.662	.143*
Еритроцити	4,66	0,66	2.97	6.42	-.106	.337	.121	.662	.094
Хемоглобин	133,12	23,20	30.00	174.00	-1.804	.337	6.889	.662	.101
Тромбоцити	212,08	83,28	27.00	564.00	1.643	.337	5.825	.662	.140*
Калцијум	1,72	0,49	.25	2.38	-.807	.337	-.209	.662	.247**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Ku) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * p < .05; ** p < .01

Табела 3. Вредности крвног притиска, лабораторијских и биохемијских параметара после 3 месеца

Параметри	M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Систолни притисак	146,14	22,96	50.00	200.00	-1.311	.337	5.410	.662	.173**
Дијастолни притисак	88,40	7,59	70.00	100.00	-.231	.337	-.483	.662	.143*
Гликемија	6,45	1,22	4.30	10.10	.577	.337	.294	.662	.123
Холестерол	4,40	1,06	2.60	6.79	.287	.337	-.641	.662	.083
Триглицер.	1,42	0,61	.58	4.02	1.908	.337	6.256	.662	.127*
Леукоцити	7,77	1,83	3.80	11.50	-.369	.337	-.022	.662	.118
Еритроцити	4,65	0,66	2.80	6.32	-.434	.337	.878	.662	.109
Хемоглобин	133,44	23,09	13.00	175.00	-2.874	.337	14.476	.662	.140*
Тромбоцити	215,24	58,44	102.00	400.00	.963	.337	1.147	.662	.121
Калцијум	1,79	0,51	.29	2.42	-.834	.337	-.154	.662	.183**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Ku) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * p < .05; ** p < .01

Табела 4. Вредности крвног притиска, лабораторијских и биохемијских параметара после 6 месеци

Параметри	M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Систолни притисак	143,80	15,86	100.00	180.00	-.418	.337	.286	.662	.132*
Дијастолни притисак	87,20	6,64	70.00	105.00	-.329	.337	.803	.662	.223**
Гликемија	5,99	1,11	4.20	10.20	1.297	.337	3.370	.662	.134*
Холестерол	4,33	1,02	2.44	6.80	.458	.337	-.311	.662	.123
Триглицер.	1,35	0,57	.49	3.99	2.079	.337	8.572	.662	.122
Леукоцити	7,96	2,02	1.30	14.00	-.309	.337	2.521	.662	.120
Еритроцити	4,84	0,72	2.85	6.41	-.079	.337	.377	.662	.058
Хемоглобин	141,08	15,70	105.00	180.00	-.124	.337	.308	.662	.082
Тромбоцити	205,44	71,35	16.00	376.00	-.376	.337	1.627	.662	.134*
Калцијум	1,82	0,49	.31	2.53	-.908	.337	.298	.662	.203**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Ku) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * p < .05; ** p < .01

Табела 5. Значајност разлика вредности крвног притиска, лабораторијских и биохемијских параметара у три временске тачке мерења

Параметри	Friedman test		
	χ^2	p	Post hoc
Систолни притисак	21,435	<0,001	A,B,C
Дијастолни притисак	11,521	0,003	A,B
Гликемија	58,828	<0,001	A,B,C
Холестерол	56,848	<0,001	A,B
Триглицер.	36,500	<0,001	A,B,C
Леукоцити	2,680	0,262	/
Еритроцити	8,379	0,015	C
Хемоглобин	21,855	<0,001	B,C
Тромбоцити	0,492	0,782	/
Калцијум	7,200	0,027	A,B

Напомена. A (на пријему vs. након 3 месеца), B (на пријему vs. након 6 месеци), C (након 3 месеца vs. након 6 месеци)

Просечне вредности крвног притиска на иницијалном мерењу показују повишене вредности. У посматраном периоду дошло је до статистички значајног смањења вредности како систолног, тако и дијастолног крвног притиска. Систолни притисак је био статистички значајно нижи после 3 месеца од МУ ($Z = -3,447$, $p = 0,001$), после 6 месеци од МУ ($Z = -4,304$, $p < 0,001$), а значајно смањење је утврђено и у периоду од 3 до 6 месеци након МУ ($Z = -2,873$, $p = 0,004$). Дијастолни крвни притисак је био нижи након 3 месеца од МУ ($Z = -2,870$, $p = 0,004$) и након 6 месеци од МУ ($Z = -3,007$, $p = 0,003$) у односу на мерење на пријему.

Просечне вредности гликемије регистроване у првом мерењу биле су изнад нормалних вредности. Међутим, гликемија се значајно смањивала у посматраном периоду. Даљом анализом је утврђено да је смањење било значајно након 3 месеца ($Z = -5,347$, $p < 0,001$) и након 6 месеци од МУ ($Z = -5,772$, $p < 0,001$), као и да се значајно смањење виђа у мерењима од 3 до 6 месеци после МУ ($Z = -5,005$, $p < 0,001$).

У липидном статусу забележено је знатно побољшање. Холестерол се значајно смањивао након МУ. Значајно смањење је забележено после 3 месеца ($Z = -5,374$, $p < 0,001$) и после 6 месеци ($Z = -5,929$, $p < 0,001$) у односу на пријем. Вредности триглицерида су такође значајно опадале након МУ. У време МУ су вредности триглицерида биле знатно више у односу на вредности измерене после 3 ($Z = -3,449$, $p < 0,001$) и после 6 месеци ($Z = -4,271$, $p < 0,001$), а значајно смањење присутно је и у периоду између 3. и 6. месеца ($Z = -2,436$, $p = 0,015$).

Значајна промена је уочена и мерењем вредности еритроцита и хемоглобина у крви у посматраном периоду. Број еритроцита је био значајно виши после 6 месеци у односу на мерење након 3 месеца од МУ ($Z = -3,231$, $p < 0,001$). Утврђено је и да су вредности хемоглобина биле значајно више после 6 месеци од МУ ($Z = -4,363$, $p < 0,001$) као и након другог мерења ($Z = -4,222$, $p < 0,001$).

Промене вредности калцијума у поновљеним мерењима су такође биле статистички значајне. Његове вредности су биле значајно ниже на пријему у односу на исте мерене после 3 месеца ($Z = -2,511$, $p < 0,001$) и после 6 месеци после на МУ ($Z = -2,448$, $p = 0,014$).

Табеле 6, 7 и 8. приказују вредности ређих хуморалних васкуларних фактора ризика мерених у време можданог напада и након 3 и 6 месеци.

Табела 6. Вредности хуморалних васкуларних фактора ризика на пријему

	M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Седиментација	19,46	16,02	1.00	74.00	1.576	.337	2.430	.662	.182**
Фибриноген	2,39	0,83	.44	4.29	.441	.337	.543	.662	.162**
CRP	3,97	8,26	.10	43.00	3.311	.337	11.676	.662	.371**
Хомоцистеин	12,58	3,71	4.10	22.10	-.273	.340	.325	.668	.113
B12	155,4	70,94	14.00	482.40	2.039	.337	8.709	.662	.302**
Витамин Д	30,24	9,03	6.00	56.40	.631	.337	1.967	.662	.195**
TSH	2,01	2,11	.28	13.20	3.471	.337	15.746	.662	.263**
FT4	12,99	4,04	1.10	23.00	.146	.337	1.371	.662	.132*
FT3	2,70	0,64	1.07	4.30	-.128	.337	1.359	.662	.118
TPO	6,64	2,97	2.10	14.50	.586	.337	-.300	.662	.170**
TGA	15,33	8,67	1.20	42.80	.882	.337	1.092	.662	.117
Фолна киселина	10,29	3,90	6.20	19.70	1.358	.337	.401	.662	.290**
Мокраћна киселина	0,29	0,06	.18	.42	.420	.337	.046	.662	.120
Д димер	412,96	1533,02	.40	7644.50	3.989	.337	15.728	.662	.524**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Ku) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * p < .05; ** p < .01

Табела 7. Вредности хуморалних васкуларних фактора ризика након 3 месеца

	M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Седиментација	14,28	8,21	4.00	44.00	1.727	.337	4.034	.662	.149**
Фибриноген	2,22	0,70	.70	4.33	1.252	.337	2.124	.662	.225**
CRP	2,23	4,15	.10	20.90	3.503	.337	12.845	.662	.333**
Хомоцистеин	11,62	3,04	4.80	17.40	-.143	.340	-.142	.668	.139*
B12	212,9	245,9	31.40	1844.00	6.189	.337	41.508	.662	.310**
Витамин Д	39,85	12,86	22.30	88.30	1.820	.337	4.297	.662	.154**
TSH	2,39	1,24	.47	5.10	.550	.337	-.505	.662	.105
FT4	14,86	3,43	6.72	23.20	.248	.337	.299	.662	.110
FT3	3,22	0,69	2.20	5.50	1.091	.337	1.522	.662	.141*
TPO	7,57	2,35	2.40	12.40	-.138	.337	-.087	.662	.121
TGA	21,75	36,98	3.40	273.00	6.649	.337	45.966	.662	.357**
Фолна киселина	14,26	5,50	7.50	31.20	1.136	.337	1.049	.662	.138*
Мокраћна киселина	0,29	0,05	.20	.42	.396	.337	.375	.662	.121
Д димер	12,65	75,63	.50	520.00	6.852	.347	46.964	.681	.515**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Ku) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * p < .05; ** p < .01

Табела 8. Вредности хуморалних васкуларних фактора ризика након 6 месеци

	M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Седиментација	10,80	4,23	4.00	22.00	.732	.337	.448	.662	.168**
Фибриноген	2,01	0,59	.72	3.85	.499	.337	1.481	.662	.186**
CRP	1,06	1,48	.04	9.00	3.572	.337	16.391	.662	.297**
Хомоцистеин	10,92	3,00	5.20	17.40	.153	.340	-3.80	.668	.121
B12	206,6	79,05	14.90	457.30	.299	.337	1.821	.662	.129*
Витамин Д	52,17	18,71	27.40	114.20	1.101	.337	1.140	.662	.144*
TSH	2,72	1,11	.85	5.00	.194	.337	-9.22	.662	.099
FT4	16,44	8,78	4.50	71.20	5.037	.337	31.905	.662	.274**
FT3	3,38	0,68	2.14	5.34	.809	.337	.560	.662	.135*
TPO	7,86	2,11	3.12	11.40	-.294	.337	-.572	.662	.149**
TGA	18,38	6,82	4.10	33.10	.111	.337	-.486	.662	.067
Фолна киселина	16,68	6,43	7.10	33.70	.536	.337	-.369	.662	.105
Мокраћна киселина	0,30	0,05	.20	.41	.197	.337	.016	.662	.139*
Д димер	10,67	63,13	.20	434.20	6.852	.347	46.963	.681	.518**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Ku) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * p < .05; ** p < .01

Табела 9. Значајност разлика вредности хуморалних васкуларних фактора ризика у три временске тачке мерења

	Friedman test		
	χ^2	p	Post hoc
Седиментација	28,597	<0,001	A,B,C
Фибриноген	13,898	0,001	A,B,C
CRP	30,457	<0,001	A,B,C
Хомоцистеин	15,837	<0,001	A,B,C
B12	49,120	<0,001	A,B,C
Витамин Д	90,520	<0,001	A,B,C
TSH	49,480	<0,001	A,B,C
FT4	22,840	<0,001	A,B
FT3	34,920	<0,001	A,B
TPO	15,240	<0,001	A,B
TGA	9,640	0,008	B
Фолна киселина	66,040	<0,001	A,B,C
Мокраћна киселина	1,124	0,570	/
Д димер	1,831	0,400	/

Напомена. А (на пријему vs. након 3 месеца), В (на пријему vs. након 6 месеци), С (након 3 месеца vs. након 6 месеци)

Маркери инфламације су показали значајан пад после МУ: седиментација, фибриноген и CRP. Прогресивно смањење SE се уочава након 3 месеца ($Z = -3,970$, $p < 0,001$), након 6 месеци ($Z = -4,437$, $p < 0,001$) и у периоду мерења од 3. до 6. месеца ($Z = -4,344$, $p < 0,001$). Фибриноген значајно пада после 3 месеца од МУ ($Z = -2,554$, $p = 0,011$), после 6 месеци ($Z = -3,349$, $p = 0,001$) и у периоду од 3. до 6. месеца после удара ($Z = -2,856$, $p = 0,004$). Исто се уочава и код CRP, значајан пад након 3 месеца ($Z = -3,827$, $p < 0,001$), након 6 месеци ($Z = -5,122$, $p < 0,001$) и периоду између другог и трећег мерења ($Z = -4,517$, $p < 0,001$).

Вредности хомоцистеина су биле на пријему просечно $12,58 \text{ } \mu\text{mol/L}$ са SD $3,71$ што значи знатно изнад пожељне горње границе од $8 \text{ } \mu\text{mol/L}$. Ни једна вредност није била изнад пожељне доње границе од $4 \text{ } \mu\text{mol/L}$, а највиша вредност је била $22,10 \text{ } \mu\text{mol/L}$. Ово је највероватније последица изостанка скрининга хомоцистеина преморбидно.

Хомоцистеин се значајно смањивао током посматраног периода: пад је био значајан после 3 месеца ($Z = -2,875$, $p < 0,001$) и после 6 месеци од МУ ($Z = -4,009$, $p < 0,001$), као и у периоду од 3. до 6. месеца ($Z = 3,479$, $p = 0,001$).

На пријему у болницу су пацијенти уврштени у ову студију имали вредности витамина B12 у просеку испод пожељне вредности, тј. $155,4 \text{ } \text{pmol/L}$ што указује на то да их је већина била дефицијентна. Вредности витамина B12 су показале статистички значајан пораст у периоду опоравка од ИМУ. Вредности овог витамина су биле значајно више након 3 месеца ($Z = -4,364$, $p < 0,001$), након 6 месеци ($Z = -5,194$, $p < 0,001$) од МУ, а забележен је и значајан пораст у периоду од 3. до 6. месеца ($Z = -3,973$, $p < 0,001$).

Вредности витамина D су значајно расле након МУ. Пораст је забележен након 3 месеца ($Z = -6,044$, $p < 0,001$), након 6 месеци ($Z = -6,154$, $p < 0,001$) и значајно у периоду између 2. и 3. мерења ($Z = -5,527$, $p < 0,001$).

Све вредности тиреоидних хормона су значајно расле након можданог инсульта: TSH, FT4 и FT3. TSH је значајно порастао након 3 месеца ($Z = -3,591$, $p < 0,001$) и након 6 месеци ($Z = -4,426$, $p < 0,001$), а значајан пораст је забележен и у периоду од 3. до 6. месеца ($Z = -3,079$, $p = 0,002$). FT4 је забележио пораст после 3 месеца ($Z = -3,485$, $p < 0,001$) и 6 месеци од МУ ($Z = -3,707$, $p < 0,001$). FT3 је значајно растао после 3 месеца ($Z = -4,808$, $p < 0,001$) и после 6 месеци од МУ ($Z = -4,798$, $p < 0,001$) у односу на мерење на пријему.

ТРО показује статистички пораст након мерења на пријему. Раст је забележен након 3 месеца ($Z = -2,447$, $p = 0,014$) и након 6 месеци од пријема ($Z = -3,698$, $p <$

0,001).

Вредности TGA су сигнификантно расле после МУ. Даљом анализом је утврђено да је TGA био значајно виши при мерењу након 6 месеци у односу на пријем ($Z = -2,949$, $p = 0,003$).

Фолна киселина је такође значајно расла у периоду праћења. Значајан раст је забележен после 3 месеца ($Z = -5,581$, $p < 0,001$), после 6 месеци ($Z = -5,971$, $p < 0,001$) и у међупериоду 3. до 6. месеца ($Z = -3,162$, $p = 0,002$).

Табеле 10, 11 и 12. приказују вредности функционалних и когнитивних скала на пријему, након 3 и након 6 месеци.

Табела 10. Вредности функционалних и когнитивних скала на пријему

		M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Когнитивне скале	MMSE	26,62	1,93	22.00	30.00	-.485	.337	.124	.662	.174**
	Go-no-go	8,34	1,17	5.00	10.00	-.391	.337	-.032	.662	.173**
	GDS	3,92	1,03	3.00	8.00	1.343	.337	3.275	.662	.255**
Функционалне скале	Bartel index	71,86	14,90	20.00	90.00	-1.485	.337	2.292	.662	.190**
	Rankin skor	3,46	0,91	2.00	5.00	.294	.337	-.671	.662	.274**
	NIHSS	14,36	7,01	5.00	32.00	.843	.337	-.362	.662	.192**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Sk) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * $p < .05$; ** $p < .01$

Табела 11. Вредности функционалних и когнитивних скала након три месеца

		M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Когнитивне скале	MMSE	26,67	1,85	22.00	30.00	-.768	.340	.045	.668	.192**
	Go-no-go	8,38	1,09	6.00	10.00	-.425	.337	-.326	.662	.216**
	GDS	4,98	1,36	2.00	8.00	.239	.337	-.482	.662	.214**
Функционалне скале	Bartel index	74,14	16,18	20.00	95.00	-1.323	.337	1.553	.662	.221**
	Rankin skor	3,00	1,07	2.00	5.00	.835	.337	-.508	.662	.260**
	NIHSS	12,28	6,73	5.00	28.00	1.106	.337	-.011	.662	.207**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Sk) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * $p < .05$; ** $p < .01$

Табела 12. Вредности функционалних и когнитивних скала након шест месеци

		M	SD	Min	Max	Sk	SE(Sk)	Ku	SE(Ku)	K-S
Когнитивне скале	MMSE	26,76	2,20	20.00	30.00	-1.234	.340	1.838	.668	.218**
	Go-no-go	8,72	1,03	6.00	10.00	-.566	.337	.208	.662	.187**
	GDS	5,74	1,68	2.00	10.00	.051	.337	.108	.662	.122
Функционалне скале	Bartel index	75,08	20,01	8.00	95.00	-1.496	.337	2.180	.662	.197**
	Rankin skor	2,88	1,08	2.00	5.00	.954	.337	-.420	.662	.292**
	NIHSS	11,10	6,92	5.00	30.00	1.382	.337	.769	.662	.279**

Напомена. M – аритметичка средина; SD – стандардна девијација; Min – минимум; Max – максимум; Sk – скјунис; SE(Sk) – стандардна грешка за скјунис; Ku – куртозис; SE(Ku) – стандардна грешка за куртозис; K-S – Колмогоров-Смирнов Z статистик; sig – значајност статистика; * p < .05; ** p < .01

Табела 13. Значајност разлика вредности функционалних и когнитивних скала у три временске тачке мерења

		Friedman test		
		χ^2	p	Post hoc
Когнитивне скале	MMSE	6,476	0,039	/
	Go-no-go	15,353	<0,001	C
	GDS	71,673	<0,001	A,B,C
Функционалне скале	Bartel index	37,847	<0,001	A,B,C
	Rankin skor	41,711	<0,001	A,B,C
	NIHSS	48,085	<0,001	A,B,C

Напомена. A (на пријему vs. након 3 месеца), B (на пријему vs. након 6 месеци), C (након 3 месеца vs. након 6 месеци)

Вредности скала које мере функционалне и когнитивне способности пацијената са прележаним МУ су приказане на табели 4. Од когнитивних скала статистички значајна разлика у периодима након МУ је утврђена путем Go-no-go скале и GDS скале. Вредности скорова Go-no-go скале су биле значајно више једино између мерења у 3. и 6. месецу ($Z = -4,123$, $p < 0,001$). Вредности GDS скале су прогресивно расле после 3 месеца ($Z = -5,454$, $p < 0,001$), после 6 месеци ($Z = -5,963$, $p < 0,001$), као и у периоду од 3. до 6. месеца ($Z = -4,758$, $p < 0,001$).

Све функционалне скале су показале статистички значајну разлику у току поновљених мерења: BI, mRS скор и NIHSS. Пораст BI је уочљив после 3 месеца ($Z = -3,625$, $p < 0,001$), после 6 месеци од пријема ($Z = -4,239$, $p < 0,001$) и у периоду од 3. до 6. месеца ($Z = -3,490$, $p < 0,001$). mRS скор бележи пад након 3 месеца ($Z = -4,426$, $p < 0,001$), након 6 месеци ($Z = -4,902$, $p < 0,001$) и у међупериоду 3. и 6. месеца ($Z = -2,449$, $p = 0,014$). NIHSS скор се прогресивно пада после 3 месеца ($Z = -4,434$, $p < 0,001$), после 6 месеци ($Z = -4,570$, $p < 0,001$) а значајан пад је утврђен између другог и трећег мерења ($Z = -3,947$, $p < 0,001$).

4.3. Корелације: Когнитивне скале

4.3.1. MMSE скор

У табели 5. су приказане корелације вредности MMSE скорa на пријему, после 3 и 6 месеци са ређим хуморалним васкуларним факторима ризика.

Табела 5. Корелација MMSE скорa са хуморалним васкуларним факторима ризика на пријему, три месеца и шест месеци након МУ

	MMSE скор		
	на пријему	3 месеца	6 месеци
Седиментација	.013	.058	-.041
Фибриноген	.005	-.043	.119
CRP	-.010	-.152	-.271
Хомоцистеин	-.445**	-.374**	-.345*
B12	.600**	.527**	.534**
Витамин D	.304*	.551**	.485**
Са	.151	.099	-.117
TSH	.262	.216	.054
FT4	.103	-.020	.029
FT3	-.163	.131	.119
TPO	-.096	-.241	.051
TGA	-.103	-.247	-.284*
Фолна киселина	.019	.021	.008
Мокраћна киселина	-.009	.211	-.025
D димер	.114	-.107	-.350*

Напомена. Спирманова корелација; * $p < .05$. ** $p < .01$.

На пријему је утврђена умерена негативна корелација MMSE скорa са хомоцистеином, као и позитивне корелације са нивоом витамина B12 и витамина D, при чему је корелација са витамином B12 умерена до висока, док је корелација са витамином D нешто нижа и, за разлику од претходне две, значајна на нивоу ,05. Остали испитивани фактори нису показали статистички значајну корелацију са MMSE скором (Табела 5).

Након три месеца, склоп корелација је остао исти: MMSE скор је статистички значајно негативно корелирао са хомоцистеином и позитивно са витамином B12 и витамином D. Корелације MMSE скорa са хомоцистеином и витамином B12 су нешто ниже него на пријему, док је корелација са витамином D виша у односу на пријем и овај пут значајна на нивоу ,01. Као и на пријему, корелације са осталим факторима нису достигле статистичку значајност (Табела 5).

Након шест месеци вредности MMSE скорa су поново негативно корелисале са хомоцистеином и позитивно са витамином B12 и са витамином D, при чему је интензитет корелација остао релативно сличан. Осим поменутих варијабли, у трећем мерењу јављају се и значајне слабе до умерене негативне корелације са D димером и нивоом TGA, док се остали испитивани фактори нису се показали статистички значајни (Табела 5).

4.3.2. Go-no-go скор

Табела 6. Корелација Go-no-go скорa са хуморалним васкуларним факторима ризика на пријему, три месеца и шест месеци након МУ

	Go-no-go скор		
	на пријему	3 месеца	6 месеци
Седиментација	.061	-.036	-.096
Фибриноген	.072	-.065	.118
CRP	-.109	-.258	-.253
Хомоцистеин	-.253	-.494**	-.480**
B12	.500**	.523**	.519**
Витамин D	.367**	.493**	.414**

Ca	.288*	.121	-.104
TSH	.195	.217	.104
FT4	.184	.065	.211
FT3	-.245	-.086	-.023
TPO	-.047	-.143	-.032
TGA	.109	-.309*	-.439**
Фолна киселина	-.046	.239	.241
Мокраћна киселина	.134	.039	-.054
D димер	.162	-.160	-.265

Напомена. Спирманова корелација; * $p < .05$. ** $p < .01$.

Корелације Go-no-go скорa у односу на ређе хуморалне васкуларне факторе ризика су приказане у Табели 6. На пријему су утврђене умерене позитивне корелације са витамином B12 и са витамином D, као и нешто нижа позитивна корелација са нивоом калцијума, значајна на нивоу ,05. Остали испитивани фактори на пријему нису показали статистички значајну корелацију са Go-no-go скором.

Након 3 месеца Go-no-go скор такође умерено позитивно корелира са витамином B12 и са витамином D, а јавља се и умерена негативна корелација са хомоцистеином веома сличног интензитета. Такође, ниво TGA значајно ниско до умерено негативно корелира са Go-no-go скором на мерењу 3 месеца након МУ. Остали испитивани фактори нису корелирали са Go-no-go скором у овој временској тачки.

Након 6 месеци вредности Go-no-go скорa поново негативно корелирају са хомоцистеином, и позитивно са витамином B12 и са витамином D, при чему интензитет корелација остаје релативно константан. Такође, јавља се поново негативна корелација са TGA (на нивоу ,01), нешто виша у односу на мерење извршено 3 месеца након МУ. Остали испитивани фактори нису се издвојили као статистички значајни.

4.3.3. Geriatric Depression Scale – кратка форма GDS (GDS-15)

У следећој табели дати су подаци о корелацијама скорa на GDS-15 са хуморалним васкуларним факторима ризика на пријему, три месеца и шест месеци након МУ.

Табела 7. Корелација GDS скорa са хуморалним васкуларним факторима ризика на пријему, три месеца и шест месеци након МУ

	GDS скор		
	на пријему	3 месеца	6 месеци
Седиментација	-.141	-.033	-.056
Фибриноген	-.030	-.038	-.061
CRP	.208	.198	.264
Хомоцистеин	.454**	.512**	.451**
B12	-.495**	-.607**	-.556**
Витамин D	-.420**	-.494**	-.309*
Са	.126	-.048	.068
TSH	-.266	-.072	-.038
FT4	-.089	-.013	-.001
FT3	.151	.022	-.065
TPO	.141	.104	.103
TGA	.180	.037	.132
Фолна киселина	-.026	-.148	.103
Мокраћна киселина	-.056	-.130	.074
D димер	-.059	.115	.035

Напомена. * $p < .05$. ** $p < .01$.

У табели 7 можемо видети корелације GDS скорa у односу на ређе хуморалне факторе ризика. На пријему је утврђена умерена позитивна корелација са хомоцистеином, и умерена негативна корелација са витамином B12 и витамином D. Остали испитивани фактори нису показали статистички значајну корелацију са GDS скором на пријему.

Након 3 месеца склоп корелација GDS скорa са хуморалним васкуларним факторима ризика остаје веома сличан: јавља се позитивна корелација са хомоцистеином и негативне са витамином B12 и витамином D, при чему су апсолутне вредности корелација нешто више у односу на корелације на пријему.

Након 6 месеци вредности GDS скорa су поново значајно корелирају са истим варијаблама и корелације су истог смера: позитивна са хомоцистеином и негативне са

витаминама B12 и D, при чему је корелација са витамином D нешто нижа у односу на иницијално мерење и три месеца након МУ, и значајна на нивоу ,05. Као и у претходне две временске тачке, остали испитивани фактори нису се показали статистички значајним 6 месеци након МУ.

Глобално посматрано, показало се да су хомоцистеин, витамин B12 и витамин D доследно значајно повезани са мерама функционалности након МУ у свим испитиваним временским тачкама. Све корелације се крећу између $\approx ,30$ и $\approx ,60$, и могу се означити као умерене. Мере TGA такође повремено значајно корелирају са мерама функционалности, али не толико доследно и корелације су у просеку нижег интензитета. Корелације калцијума и D димера са мерама функционалности јављају се само једанпут (од могућих 9), значајне су на нивоу ,05 и ниже од корелација хомоцистеина и витамина B12 и D.

4.4. Корелације: функционалне скале

4.4.1. Bartel index

Табела 8. Корелација BI са хуморалним факторима ризика за ИМУ на пријему, три месеца и шест месеци након МУ

	Bathel index		
	на пријему	3 месеца	6 месеци
Седиментација	.108	.124	-.025
Фибриноген	-.242	.001	.221
CRP	-.346*	-.194	-.271
Хомоцистеин	-.261	-.335*	-.337*
B12	.493**	.552**	.499**
Витамин D	.368**	.365**	.389**
Ca	-.175	-.034	-.133
TSH	.089	-.020	.047
FT4	-.010	.166	.170

FT3	-.004	.127	.070
TPO	.060	-.043	.022
TGA	-.072	-.170	-.142
Фолна киселина	.196	.193	.103
Мокраћна киселина	-.079	.166	.058
D димер	-.154	-.365*	-.398**

Напомена. * p < .05. ** p < .01.

У табели 8 су приказане корелације ВІ и ређих хуморалних фактора ризика за ИМУ на пријему, после 3 и 6 месеци. На пријему су утврђене позитивне умерене до високе корелације витамина В12 и витамина D са ВІ, и негативна корелација са CRP. Сви остали испитивани фактори нису показали значајну међузависност са ВІ.

Након три месеца, корелације ВІ са витамином В12 и витамином D остају истог предзнака и сличног интензитета, а статистичку значајност достижу корелација са хомоцистеином и D димером, обе умерено негативне и значајне на нивоу ,05, док остали параметри нису повезани са ВІ.

У мерењу 6 месеци након МУ, склоп и интензитет корелација је исти као и приликом мерења 3 месеца након МУ: ВІ умерено позитивно корелира са нивоом витамина В12 и витамина D, а умерено негативно са хомоцистеином и D димером. Остали испитивани фактори нису се показали статистички значајним.

4.4.2. Rankin скор

Табела 9. Корелација mRS скорa хуморалним факторима ризика за ИМУ на пријему, три месеца и шест месеци након МУ

	Rankin скор		
	на пријему	3 месеца	6 месеци
Седиментација	-.033	-.019	.127
Фибриноген	.136	.295*	-.007
CRP	.119	.181	.138
Хомоцистеин	.471**	.453**	.395**
В12	-.586**	-.496**	-.493**

Витамин D	-.452**	-.317*	-.303*
Ca	-.109	.079	.173
TSH	-.264	.008	-.160
FT4	-.025	-.209	-.071
FT3	.126	-.119	.007
TPO	.298*	.048	.201
TGA	.118	.341*	.262
Фолна киселина	-.026	.002	.041
Мокраћна киселина	-.154	-.193	-.165
D димер	-.141	.175	.176

Напомена. * p < .05. ** p < .01.

Корелације mRS скорa у односу на ређе хуморалне васкуларне факторе ризика видимо у табели 9. На пријему је овај скор умерено позитивно корелисао са хомоцистеином, док је позитивна корелација са ТРО нешто нижа и значајна на нивоу ,05. Такође, mRS скор умерено негативно корелира са нивоима витамина В12 и витамина D. Код осталих фактора није утврђена значајна међузависност.

После 3 месеца mRS скор умерено позитивно корелира са хомоцистеином, а јављају се и нешто ниже позитивне корелације са фибриногеном и TGA. Такође, опстају негативне корелације са нивоом витамина В12 и витамина D, нешто нижег интензитета у односу на мерење на пријему.

После 6 месеци Rankin скор поново позитивно корелира са хомоцистеином и негативно са витамином В12 и витамином D, при чему су корелације сличног интензитета као три месеца раније. Остале корелације нису статистички значајне.

4.4.3. NIHSS

Табела 10. Корелација NIHSS скорa на пријему са хуморалним факторима ризика за ИМУ

	NIHSS скор		
	на пријему	3 месеца	6 месеци
Седиментација	-.119	-.182	-.007
Фибриноген	-.079	.084	-.102
CRP	.296*	.288*	.213
Хомоцистеин	.423**	.598**	.585**
B12	-.559**	-.504**	-.523**
Витамин D	-.575**	-.393**	-.259
Са	-.204	-.025	.069
TSH	-.279	-.010	-.145
FT4	.022	-.076	-.005
FT3	.221	.084	-.080
TPO	.251	.138	.127
TGA	.067	.275	.375**
Фолна киселина	-.012	-.080	.034
Мокраћна киселина	-.071	-.039	.161
D димер	-.106	.040	.099

Напомена. * $p < .05$. ** $p < .01$.

Након 3 месеца сви параметри који су се и на пријему издвојили као значајни били су такође значајно повезани са NIHSS скором при чему је позитивна корелација са хомоцистеином нешто снажнија, а негативна корелација са витамином D нешто слабија.

После 6 месеци позитивна корелација са хомоцистеином и негативна са витамином B12 остају истог смера и веома сличног интензитета, док се корелација са витамином D губи. Такође, јавља се умерена позитивна корелација са TGA.

Глобално посматрано, са когнитивним скалама (као и у случају функционалних скала) доследно су повезани хомцистеин, витамин B12 и витамин D. Такође, спорадично се јављају корелације са CRP (3), TGA (2) и D димером (2) (у просеку

нижег интензитета), док се остале поменуте корелације јављају само једанпут (нижег интензитета и нивоа значајности ,05). У односу на функционалне скале, од спорадичних корелација понавља се само D димер.

4.5. Корелације – хуморални васкуларни фактори

У претходном одељку описане су корелације хуморалних васкуларних фактора ризика са когнитивним и функционалним скалама у три временске тачке мерења. Као најдоследнији предиктори показали су се хомоцистеин и витамини B12 и D. У Табели 11 обједињено су приказане корелације поменута три хуморална васкуларна фактора са когнитивним и функционалним скалама у свим временским тачкама.

Табела 11. Корелације хомоцистеина, витамина B12 и витамина D са когнитивним и функционалним скалама.

	хомоцистеин				витамин B12				витамин D			
	на пријему	три месеца	шест месеци	просек	на пријему	три месеца	шест месеци	просек	на пријему	три месеца	шест месеци	просек
MMSE	-.445**	-.374**	-.345*	-0.388	.600**	.527**	.534**	0.554	.304*	.551**	.485**	0.447
Go-no-go	-.253	-.494**	-.480**	-0.487	.500**	.523**	.519**	0.514	.367**	.493**	.414**	0.425
GDS	.454**	.512**	.451**	0.472	-.495**	-.607**	-.556**	-0.553	-.420**	-.494**	-.309*	-0.408
Bartel index	-.261	-.335*	-.337*	-0.336	.493**	.552**	.499**	0.515	.368**	.365**	.389**	0.374
Rankin skor	.471**	.453**	.395**	0.440	-.586**	-.496**	-.493**	-0.525	-.452**	-.317*	-.303*	-0.357
NIHSS	.423**	.598**	.585**	0.535	-.559**	-.504**	-.523**	-0.529	-.575**	-.393**	-.259	-0.484

Напомена: црвеном бојом означене су корелације које нису статистички значајне, жутом корелације значајне на нивоу ,05, а зеленом корелације значајне на нивоу ,01; просечне корелације су рачунате само од статистички значајних корелација.

Ниво витамина B12 доследно највише корелира са скоровима свих когнитивних и функционалних скала. Све корелације су статистички значајне на нивоу ,01 и крећу се између $\approx .50$ и $\approx .60$, а просечне корелације за три временске тачке мерења су веће од ,50 за све скале. Ипак, корелације хомоцистеина и витамина D су такође супстанцијалне и релативно доследно се јављају.

4.5. Предвиђање когнитивних и функционалних исхода

Како су корелације између мера у три временске тачке високе и позитивне (и непараметријске и параметријске; видети Прилог 8.1., а узимајући у обзир да су се хомоцистеин, витамини B12 и D од хуморалних васкуларних фактора издвојили као доследни корелати когнитивних и функционалних скала, упросечили смо вредности поменутих хуморалних васкуларних фактора и когнитивних и функционалних скала на пријему, 3 месеца након МУ и 6 месеци након МУ. Једно мерење витамина B12 је замењеном просечном вредношћу за особу, због великог интериндивидуалног и интраиндивидуалног одступања. Мултиплим регресионим анализама предвиђали смо упросечене скорове на свакој од скала упросеченим вредностима витамина B12 и D и хомоцистеина. С обзиром да резултати на појединачним временским тачкама не одступају од нормалне дистрибуције увек у истом смеру, нормализација података захтевала би различите трансформације скорова, те је одлучено да се упросечавање врши на нетрансформисаним скоровима, уз опрез приликом тумачења резултата и наглашавање потребе за даљим истраживањима на већем узорку, чиме би се омогућиле комплексније анализе које узимају у обзир трендове промене хуморалних васкуларних фактора и когнитивних и функционалних скала (опадање односно раст скорова током времена). Резултати су приказани у Табели 12 и 13.

Табела 12. Предвиђање скорова на когнитивним скалама хуморалним васкуларним факторима

скала	MMSE		Go-no-go		GDS	
	R	ajd. R ²	R	ajd. R ²	R	ajd. R ²
статистици и значајност	,652	,386	,669	,410	,676	,421
	F (3, 45) = 11,079; p < ,001		F (3, 45) = 12,133; p < ,001		F (3, 45) = 12,612; p < ,001	
	β	r	β	r	β	r
хомоцистеин	-.357**	-.539	-.265*	-.491	,287*	.509
B12	,312*	.519	,372**	.566	-,364**	-.565
D	n.s.	.417	n.s.	.467	n.s.	-.468

Напомена: R – коефицијент мултипле корелације; ajd. R² – кориговани коефицијент мултипле детерминације; F – тест статистик β – стандардизовани регресиони коефицијент; r – изворна корелација предиктора и критеријума; * p < ,05 ** p < ,01.

Табела 13. Предвиђање скорова на функционалним скалама хуморалним васкуларним факторима

скала	Barthel index		mRS		NIHSS	
	R	ajd. R ²	R	ajd. R ²	R	ajd. R ²
статистици и значајност	,578	,290	,596	,312	,577	,288
	F (3, 45) = 7,532; p < ,001		F (3, 45) = 8,247; p < ,001		F (3, 45) = 7,470; p < ,001	
	β	r	β	r	β	r
хомоцистеин	n.s.	-.413	.333*	.488	,284*	.459
B12	,425**	.533	-,357*	-.504	n.s.	-.452
D	n.s.	.291	n.s.	-.299	n.s.	-.409

Напомена: R – коефицијент мултипле корелације; ajd. R² – кориговани коефицијент мултипле детерминације; F – тест статистик β – стандардизовани регресиони коефицијент; r – изворна корелација предиктора и критеријума; * p < ,05 ** p < ,01.

Испитивани хуморални васкуларни фактори објашњавају ≈ 40% варијансе скорова на когнитивним скалама, док је тај проценат у случају функционалних скала нешто нижи, око 30%. У оба случаја, предиктори су хомоцистеин и витамин B12, док допринос витамина D не постоји ван опсега варијансе већ објашњеног варирањем преостала два хуморална васкуларна фактора. Што се тиче когнитивних скала, стандардизовани регресиони коефицијенти су нешто виши у апсолутном смислу у случају витамина B12, али и хомоцистеин доследно значајно доприноси предвиђању скорова на когнитивним скалама. Што се тиче функционалних скала, хомоцистеин и витамин B12 значајно предвиђају скор на mRS, док скорове на преостале две скале предвиђа само један од поменутих фактора: витамин B12 скорове на BI, а хомоцистеин скорове на NIHSS.

4.6. Дистрибуције болесника по групама – хуморални фактори

Табела 59. Дистрибуција болесника по групама хомоцистеина на пријему, након 3 и након 6 месеци

Хомоцистеин	на пријему n(%)	након 3 месеца n(%)	након 6 месеци n(%)	χ^2	p
<7	5(10,2)	4(8,2)	4(8,2)	0,17	0,919
7-9	4(8,2)	6(12,2)	12(24,5)	5,56	0,062
9-11	3(6,1)	5(10,2)	5(10,2)	0,68	0,713
11-13	13(26,5)	18(36,7)	19(38,8)	1,88	0,390
13-15	14(28,6)	9(18,4)	4(8,2)	6,81	0,033
>15	10(20,4)	7(14,3)	5(10,2)	2,14	0,343

У табели 59. су дате дистрибуције болесника подељених у групе у односу на вредности хомоцистеина мерених на пријему, затим након 3 и након 6 месеци од прележаног МУ. Број болесника са вредностима хомоцистеина од 13-15 се статистички значајно смањивао у току праћеног периода ($\chi^2=6,81$, $p=0,033$). Дистрибуција пацијената је била без значајне разлике посматрајући остале групе.

Табела 60. Дистрибуција болесника по групама витамина В12 на пријему, након 3 и након 6 месеци

Витамин В12	на пријему n(%)	након 3 месеца n(%)	након 6 месеци n(%)	χ^2	p
<250 pmol/l	47(94,0)	43(86,0)	38(76,0)	6,50	0,038
250-350 pmol/l	2(4,0)	5(10,0)	10(20,0)	6,50	0,038
>350 pmol/l	1(2,0)	2(4,0)	2(4,0)	0,34	0,557

Из табеле 60. се уочавају дистрибуције болесника са вредностима витамина В12 подељених у три групе: <250 pmol/L, 250-350 pmol/L и >350 pmol/L. Број болесника са вредностима витамина <250 pmol/L се статистички значајно смањивао током времена ($\chi^2=6,50$, $p=0,038$), док је на рачун тог смањења број пацијената значајно растао у групи са вредностима витамина од 250-350 pmol/L ($\chi^2=6,50$, $p=0,038$). У групи пацијената са >350 pmol/L није било значајне промене.

Табела 61. Дистрибуција болесника по групама TSH на пријему, након 3 и након 6 месеци

TSH	на пријему n(%)	након 3 месеца n(%)	након 6 месеци n(%)	χ^2	p
0-2	37(75,5)	24(49,0)	17(34,7)	16,88	0,0002
2-4	7(14,3)	19(38,8)	24(49,0)	9,59	0,008
>4	5(10,2)	6(12,2)	8(16,3)	0,85	0,655

У табели 61. је приказана дистрибуција болесника подељених у три групе у односу на вредности TSH мерених у време МУ, након 3 и након 6 месеци. У првој групи која је имала вредности TSH од 0-2 дошло је до значајног смањења броја пацијената током времена од прележаног можданог удара ($\chi^2=16,88$, $p=0,0002$). Број пацијената са вредностима TSH од 2-4 је значајно растао у испитиваном периоду ($\chi^2=9,59$, $p=0,008$). У групи болесника са вредностима TSH >4 није било значајне промене у броју болесника током времена.

Табела 62. Дистрибуција болесника по групама CRP на пријему, након 3 и након 6 месеци

CRP	на пријему n(%)	након 3 месеца n(%)	након 6 месеци n(%)	χ^2	p
<5	40(80,0)	44(88,0)	49(98,0)	8,09	0,017
≤ 5	10(20,0)	6(12,0)	1(2,0)		

У табели 62. је дата дистрибуција болесника по групама CRP на пријему, након 3 и након 6 месеци. Уочава се статистички значајно повећање броја болесника са вредностима CRP <5 у времену након МУ ($\chi^2=8,09$, $p=0,017$).

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Класични фактори ризика за мождани удар

5.1.1. Пол

У популацији испитиваној у нашој студији је било више жена него мушкараца што се може посматрати као артефакт мале групе, док је животно доба у време МУ у нашој групи било у складу са другим студијама, односно жене су биле старије од мушкараца. Мета-анализа епидемиолошких студија у свету према полу налази вишу инциденцу МУ код мушараца, док су последице теже код жена, код којих МУ настаје у просеку и нешто касније него код мушкараца (Appelros et al, 2009). Сматра се да су за ово значајни хормонски фактори, пре свега заштитно дејство естрогена код жена у генеративном периоду и њихово одсуство у менопаузи.

Постоје разлике у учесталости ИМУ између жена и мушкараца чак и после менопаузе, односно инциденца је већа код мушкараца у свим животним добима сем најстаријег (Herson et al, 2013). Ова разлика постоји у свим расама и земљама. Мета-анализа студија показује да је исход неповољнији код жена. Очито да су у питању и други, хормонски независни механизми.

У Немачкој студији из регистра МУ, средње животно доба жена је било 69,8 година, а мушкараца 65,1 година (Grau et al, 2014). Студија је показала да је кардиогена емболија најчешћи узрок МУ са 25,6%, и то утолико више што је популација старија, вероватно због атријалне фибрилације, посебно код жена. Атријална фибрилација је једини тип ИМУ у коме жене чине нешто преко 50% погођених особа. У средњем животном добу (45 до 70 година) најчешћи разлог је био атеросклероза великих артерија. Некласификованих МУ је применом TOAST класификације било 23%. Најчешћи фактор ризика је била артеријска хипертензија, која је присутна у свим типовима МУ. Ова студија се према узрасту болесника слаже како са нашим налазима тако и налазима великих мета-анализа.

У односу на претходно изнете, предност наше студије је примена широког панела

хуморалних фактора, когнитивних тестова и функционалних скала. Свакако да је ове налазе потребно репродуковати на већем броју болесника у мултицентричним студијама.

5.1.2. Крвни притисак

У нашем истраживању, вредности крвног притиска на пријему су просечно биле у домену артеријске хипертензије тј. преко 140/90 према важећим критеријумима, са распоном од хипотензије до тешке хипертензије односно хипертензије градус 3 (Mancia et al, 2013). Током времена после ИМУ, мерења после 3 и 6 месеци су показала значајно снижење вредности и систолног и дијастолног крвног притиска.

Систолни притисак је био статистички значајно нижи после 3 месеца од ИМУ, после 6 месеци од ИМУ, а значајно смањења је утврђено и у периоду од 3 до 6 месеци након ИМУ. Дијастолни крвни притисак је био значајно нижи после 3 месеца од ИМУ и после 6 месеци од ИМУ. Ово је највероватније последица промене животног стила и стриктније контроле артеријског крвног притиска у периоду после инфаркта мозга, односно редовнијих посета лекару, али нисмо били у могућности да пратимо и ове параметре који и нису били у жижи овог истраживања. Артеријска хипертензија је најзначајнији фактор ризика за ИМУ на који се може утицати и лоша регулација крвног притиска често претходни МУ (Roger et al, 2011). После МУ по правилу следи болнички надзор када је и контрола крвног притиска свакодневна, а лечење стриктно, што доприноси његовој бољој регулацији, односно снижењу. Међутим, не могу се искључити ни спонтана дешавања као последица самог ИМУ, односно престанка деловања фактора који су пре иктуса доводили до раста крвног притиска. Увођење антихипертензивне терапије је главна мера превенције новог МУ (Kernan et al, 2014). Код болесника са МУ и хипертензијом који претходно нису били лечени, индиковано је увођење антихипертензива првих дана после МУ, уколико су вредности $\geq 140/90$ mmHg (Kernan et al, 2014). Ова тенденција се, као што је речено, налази и код наших испитаника.

Најновији прегледи литературе показују да су артеријска хипертензија и МУ значајно повезани (Lackland et al, 2016). Артеријска хипертензија је вероватно и најзначајнији фактор ризика за настајање МУ. Још увек нису дефинисане најпожељније вредности крвног притиска за превенцију МУ због неусаглашености

студија. Надамо се да ће The Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) и друге текуће студије дати специфичније одговоре у погледу лечења повишеног крвног притиска и његове улоге у превенцији МУ. У погледу кардиоваскулних догађаја, стриктнија контрола систолног крвног притиска од <120 mmHg је резултовала са мање значајних кардиоваскулних догађаја и МУ али више нежељених ефеката терапије него контролна група са циљном вредношћу систолног крвног притиска од <140 mm Hg (Patel et al, 2017). Студија развија моделе за индивидуализовану процену вредности крвног притиска у примарној и секундарној превенцији МУ.

Вредности крвног притиска после ИМУ су такође од значаја и Јапанска студија на 1874 пацијента је показала да високе вредности крвног притиска после ИМУ значајно негативно утичу на функционални исход (Ishitsuka et al, 2014). Кинеска студија TIMS-China (thrombolysis implementation and monitor of acute ischemic stroke in China) је показала да у подгрупи од 1128 пацијената нижи ниво крвног притиска у прва 24 часа после ИМУ утиче на повољнији исход функције што оправдава агресивније обарање код болесника који су тромболизирани (Wu et al, 2016).

Велика кинеска студија са 3695 болесника који су доживели акутни ИМУ је показала значај повезаности повишеног хомоцистеина у плазми, повишеног крвног притиска и исхода ИМУ (Zhong et al, 2014). Болесници са повишеним крвним притиском и хомоцистеином су имали гори исход при отпусту из болнице после ИМУ мерено са mRS (лош исход дефинисан као mRS скор ≥ 3). Студија показује значај поменути два фактора у настанку секвела после ИМУ.

У нашем истраживању није праћен утицај повишеног крвног притиска на исход ИМУ јер је основни задатак био праћење утицаја ређих хуморалних фактора ризика што је и доказано за хомоцистеин и његов прогностички значај. У сваком случају, на основу наше студије и прегледа доступне литературе, намеће се потреба процене мултиплих фактора ризика и њиховог удруженог утицаја на појаву ИМУ. У нашој студији није нађен значајнији утицај параметара крвне слике на тежину и исход ИМУ.

5.1.3. Гликемија

Гликемија, која је просечно била непосредно после ИМУ изнад нормалних вредности (6 ммол/Л), значајно се прогресивно смањивала у нашој групи после 3 и 6 месеци. Даљом анализом је утврђено да је смањење било значајно након 3 месеца и

након 6 месеци од МУ као и између 3 и 6 месеци после МУ. Слично као и у случају артеријске хипертензије, боља лекарска контрола и примена стриктијег режима, промена навика и корекција терапије играју улогу у смањењу гликемије после ИМУ.

У периоду после МУ, болесници су у почетку под сталним лекарским надзором, а касније током контрола повремено, за које време се углавном модификује претходна терапија и успоставља боља контрола класичних фактора ризика. Утолико пре, откривање и лечење ређих фактора ризика (или оних на које се не мисли) додатно повољно утиче на функционални исход. Новонастала ситуација после ИМУ мења и животне навике, те се по правилу више води рачуна о исхрани, спроводи рехабилитација и тако даље, што утиче и на бољу контролу гликемије.

ДМ је независни фактор ризика за ИМУ али још није сасвим разјашњен утицај ДМ на прогнозу. Прегледом Кинеског националног регистра МУ (The China National Stroke Registry) је нађено да 27% болесника од МУ има ДМ (Jia et al, 2011). Такође је нађено да ови болесници имају значајно неповољнији исход од болесника без ДМ и већи ризик настајања зависности, реинсулта и смртног исхода 3 и 6 месеци после МУ што су налази у складу са налазима у нашој студији. Утицај ДМ на мождане крвне судове је лош, са настајањем микроваскулних и макроваскулних оштећења и ризиком од ИМУ и лошијом функционалном прогнозом као и повишеним морталитетом после ИМУ (Chen et al, 2016).

Као фактор ризика ДМ је најзначајнији у микроангиопатији мозга, а мање у другим типовима МУ, па је овде посебно важна добра гликорегулација (Grau et al, 2014). Контрола гликемије пре МУ се значајно одражава на функционални исход. Јапанска студија из Фукуоке је показала да ХБА1ц на пријему болесника од МУ значајно утиче на њихову неуролошку и функционалну прогнозу према NIHSS и mRS скоровима (Kamouchi et al, 2011).

Артеријска хипертензија и ДМ су највише заступљени код микроангиопатије, док је код макроангиопатије најзаступљенија хипертензија (Grau et al, 2014). Наши налази су у сагласности са другим студијама када је у питању значај гликорегулације.

5.1.4. Липидни статус

У липидном статусу су непосредно после МУ просечне вредности холестерола и триглицерида биле у границама нормале, а чак и највише вредности нису биле много

изражене. У нашој групи испитаника, холестерол се значајно смањивао након ИМУ, после 3 месеца, после 6 месеци и у периоду мерења од 3 до 6 месеци. Вредности триглицерида су такође значајно опадале након ИМУ после 3 и после 6 месеци. У периоду после МУ медицински третман обухвата и нефармаколошке и фармаколошке мере нормализовања липида, тако да се ови налази не могу сврстати у спонтана дешавања.

Значај хиперхолестеролемије је био контрадикторан у великој Немачкој студији из регистра МУ, јер се удео овог фактора разликује према типу МУ и доминантнији је у макроангиопатији, али супротно другим студијама и у микроангиопатији (Grau et al, 2014). Студија није испитивала прогностички значај ових налаза, мада је испитивала прогностички значај других фактора.

У Тајванској студији на 3048 болесника са ИМУ испитивана је веза хиперхолестеролемије и исхода ИМУ (Weng et al, 2013). Хиперхолестеролемија је постојала код 15,6% болесника и ови болесници су имали нижи NIHSS скор на пријему и имали мање неуролошко побољшање у односу на болеснике са нормалним холестеролом. Слабији опоравак пацијената са хиперхолестеролемијом у периоду после ИМУ је био заступљен и у групи млађих (<70 година) и код старијих (≥70 година). Већ поменута студија Хи-а и сарадника (2014) на 1568 болесника је показала значајну повезаност ТС, LDL-C, and HDL-C са исходом ИМУ према критеријумима NIHSS >10 и смртни исход.

У нашој групи није било изражене хиперлипопротеинемије па она није ни утицала на појаву ИМУ у већој мери што не негира значај кориговања повишених липида. Важно је напоменути да би наредне студије требале да обрате пажњу на различите липидне фракције и њихов значај. Као и претходна два „класична“ фактора ризика тј. хипертензије и поремећаја гликорегулације, и поремећај липида је нешто на шта се обично обраћа пажња, па се они чешће добро контролишу за разлику од ређих фактора ризика. Још увек је мало распрострањено третирање хиперхомоцистеинемије, поремећаја функције тироиде, хиповитаминозе витамина Д и других фактора.

5.1.5. Параметри крвне слике

У нашој студији еритроцити, хемоглобин, леукоцити, и тромбоцити су имали на почетку просечне вредности у границама нормале те даље корелације нису рађене. Број

еритроцита и ниво хемоглбина су се благо али значајно повећавали током опоравка. Сем анемије српастих ћелија и polycythemia rubra vera не постоје познати ризици у вези хемоглобина и еритроцита и možданог удара. У нашој групи није било болесника са овим поремећајима.

5.1.6. Калцијум

Вредности калцијума су у наших испитаника биле значајно ниже на пријему у односу на исте мерене после 3 месеца и после 6 месеци. У време пријема просечна вредност калцијума је била 1,72 mmol/L са распоном од 0.25 mmol/L до 2.38 mmol/L, док су референтне вредности лабораторије 2.13 to 2.55 mmol/L. Ово говори са преовладавајућу хипокалцемију. Ово може да буде последица нижих вредности витамина Д у крви код наших болесника у време пријема али и других могућих фактора. Вредности калцијума нису утицале на функционалне мере после 3 и после 6 месеци од ИМУ.

Nurses' Health Study (NHS) I и NHS II на 86,149 односно 94,715 жена (Adebamowo et al, 2015b) је показала да је висок унос магнезијума и калијума, али не и калцијума, фактор снижења ризика од МУ код жена. Око улоге калцијума још постоје контроверзе. Иако је показано да повишени интрацелуларни калцијум започиње пут смрти ћелије у МУ, друге студије су показале да су виши нивои калцијума у серуму повезани са бољим клиничким исходом и мањом запремином možданог инфаркта (Chung et al, 2015). У студији на болесницима са МУ, нађена је значајна веза mRS и нивоа калцијума и албумин-коригованог калцијума у време отпуста из болнице (Chung et al, 2015). Повишене мере калцијума су биле повезане са мање повољним краткорочним исходом ИМУ и повишеним дугорочним морталитетом, што је релативно у дискрепанци са нашим резултатима који нису нашли утицај нивоа калцијума у серуму на исход ИМУ.

Свакако да је ово подручје које заслужује даља испитивања. Такође је неопходно обратити пажњу на најадекватнији облик како надокнаде минерала, тако и њиховог нивоа у крви (нпр. одређивање јонизованог калцијума и укупног калцијума и сл.). Нажалост мало истраживано подручје су интеракције различитих фактора ризика, како класичних тако и оних чији се значај тек сада сагледава.

5.1.7. Маркери инфламације

Маркери инфламације (седиментација, фибриноген и CRP) су у време ИМУ тј. при пријему у болницу били у границама нормале али су у нашем истраживању показали значајан пад прогресивно до 3 месеца и такође у периоду од 3 до 6 месеца. CRP је повезиван са ЦВБ, обично као маркер прогресије васкулне болести (VanGilder et al, 2014). Пад овог маркера значи да су запаљенски процеси редуковани, што је повољно за стање организма. У нашој студији нађено је статистички значајно повећање броја болесника са вредностима CRP <5 у времену након ИМУ. Нису утврђене статистички значајне корелације CRP са скоровима когнитивних и функционалних скала на пријему, што значи да овај маркер не утиче на примарни дефицит у наших испитаника. Након 3 месеца од можданог инфаркта CRP је значајно корелисао са Go-no-go скором, mRS скором и NIHSS скором док после 6 месеци више није корелисао са поменутиим скоровима, што као и примарни налаз после ИМУ указује да не постоји јасна веза CRP вредности са исходом.

Према нашим резултатима CRP се не може сматрати поузданим показатељем исхода ИМУ после 6 месеци. VanGilder et al, (2014) у мета-анализи закључују да повишене вредности CRP у време ИМУ ипак указују на неповољан дугорочни исход али да су неопходне проспективне студије како би се ово потврдило или оповргло. Такође је у Кинеској студији на 301 пацијенту нађено да CRP у акутној фази ИМУ предстаља значајан фактор лоше прогнозе (Geng et al, 2016). Као критеријуми лошег исхода су коришћени mRS > 2. Пацијенти са лошим исходом су имали и појаву нових ИМУ.

Пад маркера инфламације после ИМУ указује на смањен ризик од рецидива што се показало и у нашој групи где није било реинсулта. Вероватно овоме доприноси и редовна примена ацетилсалицилне киселине у антиагрегационе сврхе која је и антиинфламаторно средство. Како је тешко испитати све узроке инфламације у овако ограниченој студији, потребне су обимне проспективне студије са контролом мултиплих фактора како би се утврдио значај ових процеса и њихов међусобни однос.

5.2. Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар

5.2.1. Хомоцистеин

Повишење хомоцистеина настаје услед различитих разлога као што су нутритивни, хормонски и наследни фактора и доводи, према досадашњим сазнањима, до развоја карцинома, аутоимуних болести, кардио-церебро-васкулних болести (инфаркт срца и мозга) и неуродегенеративних болести као што су деменција, благи когнитивни поремећај, депресија, Паркинсонова болест, мултипла склероза, епилепсија и еклампсија (Schalinske, Smazal, 2012; Ansari et al, 2014). Повећање нивоа хомоцистеина са годинама настаје услед смањења ресорптивне способности гастроинтестиналног тракта и растуће мултивитаминске каренције, пре свега витамина Б групе. Ово значи да високи нивои хомоцистеина у старијем животном добу нису нормални већ уобичајени и да их треба интензивно третирати. Генетске варијанте тј. полиморфизми су повезани са нивоима серумског хомоцистеина. Анализирани су подаци из METASTROKE интернационалне колаборативне мреже, међу 12,389 болесника са ИМУ (Cotlarciuc et al, 2014). Студија је показала, да од 18 полиморфизама једног нуклеотида за које се зна да утичу на ниво хомоцистеина, значајно утичу на појаву ИМУ RASIP1 ген и три полиморфизма повезана са SLC17A3 геном. Када је извршена анализа према суптиповима, MUT варијанта је била повезана са болешћу малих крвних судова, а MTHFR са болешћу великих крвних судова мозга, а RASIP1 и SLC17A3 варијанте са свим подтиповима ИМУ. У нашој студији није било планирано праћење генетике већ је истраживање било усмерено на одређивање прогностичког значаја нивоа серумског хомоцистеина на исход ИМУ. Неопходна су даља истраживања значаја повишеног хомоцистеина за настанак многих болести са којима се везује, као и ефеката мегавитаминске терапије на примарну и секундарну превенцију свих ових болести.

У нашој групи су непосредно после ИМУ вредности хомоцистеина биле просечно 12,58 $\mu\text{mol/L}$ значи знатно изнад пожељне горње границе од 8 $\mu\text{mol/L}$ (Modi et al, 2005). Ово је највероватније последица изостанка скрининга хомоцистеина преморбидно јер је то још увек мање познат васкулни фактор ризика без обзира на мноштво радова који доказују значај

повишеног хомоцистеина и самим тим значај раног скрининга и корекције. Нивои хомоцистеина су се у нашем истраживању значајно смањивали од времена ИМУ у току посматраног периода после 3 месеца и наставили значајан пад до последњег планираног мерења 6 месеци од ИМУ. У сва три мерења се показала значајна позитивна корелација хомоцистеина са Геријатријском скалом депресије (израженија депресија код вишег нивоа хомоцистеина), такође и позитивно са NIHSS и mRS (виши хомоцистеин и тежа неуролошка клиничка слика и неповољнији исход) а умерено значајне негативне корелације су нађене током праћења после 3 и 6 месеци са VI што указује на неповољнији исход ИМУ. Повишење хомоцистеина и депресија су повезани што је од раније познато, а свакако ремети квалитет живота ових болесника те је хиперхомоцистеинија како фактор ризика за настанак ИМУ тако и фактор ризика за неповољнији исход после 3 и 6 месеци.

У сагласности са нашом студијом и друга истраживања су нашла повезаност повишеног хомоцистеина и болесника после ИМУ. У студији односа high-sensitivity C-reactive protein (Hs-CRP) и хомоцистеина акутно после ИМУ и касније депресивности годину дана после ИМУ, нађена је значајна веза (Cheng et al, 2017). После годину дана 36,3% болесника је било депресивно. У другој студији је праћен ниво хомоцистеина и депресивност непоследно после и након 3 месеца од ИМУ (Li et al, 2017a). Депресија је после три месеца била забележена у 27.3% болесника и значајно корелисала са повишеним нивоима хомоцистеина.

Број болесника са вредностима хомоцистеина од 13-15 се статистички значајно смањивао у току праћеног периода. Дистрибуција пацијената је била без значајне разлике посматрајући остале групе. Ово може да одговара примени витаминске суплементација која међутим није систематски примењивана. Потребне су даље студије које би систематски пратили како утицај корекције хиперхомоцистеиније пре ИМУ тако и ефекте корекције хомоцистеина после ИМУ на функционални исход, реинсулт и морталитет.

Хомоцистеин је доказани фактор ризика за настајање ИМУ али постоје и налази који указују да повишен ниво хомоцистеина погоршава и рану прогнозу (Kwon et al, 2014). Студија Wu-а и срадника (2014) је показала да је повишење хомоцистеина у првих 72 сата после ИМУ значајан негативан прогностички фактор функционалног исхода и ризика од реинсулта после 6 месеци, 12 месеци и 18 месеци, мерено са NIHSS, mRS и VI. Хиперхомоцистеинија је дефинисана као ниво виши од 15 μ mol/l. Такође

је и инциденца реинсулта била значајно већа код особа са хиперхомоцистеинемом него код особа са „нормалним“ нивоом хомоцистеина (21,0% према 6,8%).

Вредности хомоцистеина су се у нашој групи смањивале са временом смањујући и ризик од реинсулта као што су показале и друге студије (Stanger et al, 2003; Faeh et al, 2006). Сматра се да хиперхомоцистеинемиа као независан фактор носи око 10% укупног ризика за кардиоваскулне болести. Неке мета-анализе налазе значајно смањење кардиоваскулног морбидитета и морталитета свих узрока код вредности хомоцистеина испод 9 $\mu\text{mol/L}$ (Refsum et al, 2006). Према другим анализама постоји повишен ризик од атеросклерозе већ када је ниво хомоцистеина у серуму $\geq 6.3 \mu\text{mol/L}$ (Homocysteine Studies Collaboration, 2002). Овакви налази захтевају опрезност и ранију примену суплементације него што је то до скоро претпостављано.

Хиперхомоцистеинемиа је ризик и за ИМУ и за реинсулт према мета-анализи на преко 18000 болесника, што није био случај са настанком хеморагија (He et al, 2014). У нашој групи испитаника, након 3 месеца виши хомоцистеин је статистички значајно корелисао са GDS скором (већа депресивност), mRS скором (неповољнији исход) и NIHSS скором (лош неуролошки статус), али је показао и значајну негативну корелацију са Go-no-go скором (слабије егзекутивне фронталне функције). Контроверзан је налаз корелације са когнитивним скринингом.

Ниво хомоцистеина значајно утиче на прогнозу ИМУ после три месеца према Пољској студији на 75 болесника (Pniewski et al, 2003). Међутим, коришћени су конзерватини критеријуми са дефиницијом благе хиперхомоцистеинемиа код вредности Hcy $> 15 \text{ mcol/l}$. У процени исхода је коришћен RS. Веома је важно доследно контролисати факторе ризика што се односи и на Hcy, те коришћење виших граничних скорова, као у овој студији, оставља ван фокуса лечења велики број болесника који су такође под ризиком, а имају вредности Hcy 8-15 mcol/l , на шта указују већ поменуте студије (Perry et al, 1995; Nygard et al, 1997; Stanger et al, 2004; Modi et al, 2005).

Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment (CAIST) студија је показала да хиперхомоцистеинемиа представља значајан ризик за рано неуролошко погоршање (у оквиру 7 дана) код болесника који су доживели ИМУ што одговара налазима наше студије после 3 месеца (Kwon et al, 2014). Након 6 месеци виши хомоцистеин је у нашој групи болесника после ИМУ статистички значајно корелисао са свим скоровима: позитивне корелације је показао са MMSE скором (контраинтутивно;

могући разлози: мала група), GDS скором (већа депресивност), mRS скором (тежи исход) и NIHSS скором (гори неуролошки статус), а негативне корелације са Go-no-go скором (ниже егзекутивне фронталне функције) и VI (тежи функционални исход). Дакле, како у акутној фази, тако и у фази опоравка, ниже вредности хомоцистеина значе и бољи неуролошки статус и бољи исход ИМУ.

Хомоцистеин посебно делује удружено са есенцијалном хипертензијом повећавајући ризик од ИМУ, са вредностима хомоцистеина које су више код жена него код мушкараца (Wang et al, 2015). Ово је још једна потврда наше тезе да је систематско откривање лечивих васкулних фактора ризика и њихово интензивно лечење круцијално у секундарној превенцији ИМУ и побољшања функционалног исхода, односно квалитета живота.

У погледу терапијских ефеката снижења повишеног хомоцистеина, post hoc анализа подгрупе VISP студије је показала важне резултате (Towfighi et al, 2014). Давање високих доза витамина Б групе код особа старијих од 67 година који су доживели МУ и имали хиперхомоцистеинемију је показало значајно снижење ризика реинсульта, инфаркта срца и смрти кардиоваскулног порекла. Аутори наглашавају да ефекат Б витамина у овој популацији зависи од животног доба, почетних вредности хомоцистеина, витамина Б12, фолата, бубрежне функције, коморбидитета и лекова које узимају.

Укупни хомоцистеин у плазми код болесника после МУ није корелисао са функционалним исходом мерено са Functional Independence Measure (FIM) инструментом у Израелској ретроспективној студији Mizrahi-a и сар. (2005). Поставља се и питање адекватности примењиваних инструмената у студијама исхода. Већи број мера које покривају већи број функција, као што је примењено у дизајну наше студије, обезбеђује бољи увид у исход ИМУ, функционални статус болесника и њихов квалитет живота.

Показано је да дуготрајније давање високих доза Б витамина успорава супклиничку каротидну атеросклерозу код особа са укупним хомоцистеином вишим од 9 $\mu\text{mol/L}$ (Hodis et al, 2009). У овој студији су давани 5 mg фолне киселине, 400 μg витамина Б12 и 50 mg витамина Б6 током 3 године, или плацебо у истом периоду. Из налаза се може закључити да нивои хомоцистеина преко 9 $\mu\text{mol/L}$ представљају значајан ризик за каротидну атеросклерозу, да давање витамина Б групе успорава овај процес и то ако се дају у великим дозама.

На основу наведених налаза студија и наших истраживања можемо да закључимо да је хомоцистеин један од најважнијих лечивих фактора ризика за ИМУ те да га треба рутински испитивати и интензивно третирати све болеснике са повишеним хомоцистеином.

5.2.2. Витамин Б12

На пријему у болницу су пацијенти уврштени у ову студију имали вредности витамина Б12 у просеку испод пожељне вредности, тј. 155,4 pmol/L што указује на то да их је већина била дефицијентна. У погледу процене дефицита кобаламин тј. витамина Б12 ставови још увек нису усаглашени (Aparicio-Uarriza et al, 2015). Ово се односи како на поједине медицинске дисциплине тако и унутар њих. Начини/критеријуми за дијагностику могу да буду хематолошки, неуролошки и/или биохемијски (Schneede, Ueland, 2005). Тако је, на пример, за хематологе битно да ли има или нема мегалобластне анемије, која не мора да се јави чак и у случају одмаклих неуролошких и психијатријских манифестација. Биохемијски параметри се такође јако разликују, од границе <110 pmol/L (Elmadfa, Singer, 2009) преко <127 pmol/L (Bissoli et al, 2002), <148 pmol/L (Green, Miller, 2005), <150 pmol/L (Haddad et al, 1999; Refsum et al, 2001; Karabudak et al, 2008), <220 pmol/L (Krivosíková et al, 2010), <250 pmol/L (Waldmann et al, 2005) па све до <350 pmol/L (Aparicio-Uarriza et al, 2015) и <400 pmol/L (EFSA Panel, 2015). Ниже вредности граничних налаза не узимају у обзир неуролошке и психијатријске манифестације које прате недостатак витамина Б12.

Вредности витамина Б12 су у нашој студији показале статистички значајан пораст у периоду опоравка од ИМУ. Вредности овог витамина су биле значајно више након 3 месеца, након 6 месеци од МУ, а забележен је и значајан пораст у периоду од 3. до 6. месеца. Код наших болесника вредности витамина Б12 су манифестовале статистички значајан пораст након 3 месеца од ИМУ који се наставио и до 6 месеци од ИМУ. Број болесника са вредностима витамина <250 pmol/L, што одговара дефицијенцији витамина Б12 (клинички значајан дефицит) се статистички значајно смањивао током времена, док је на рачун тог смањења број пацијената значајно растао у групи са вредностима витамина од 250-350 pmol/L (такозвана „сива зона“). У групи пацијената са >350 pmol/L (који имају довољно витамина Б12 у крви) није било значајне промене. Граничне вредности се разликују доста између студија али смо изабрали граничне вредности које су „сигурни“ показатељ да у организму има довољно витамина Б12

односно >350 pmol/L, мада у неким студијама горња граница износи и 400 pmol/L (EFSA Panel, 2015). Ове недоумице су мање када се укључи и процена дефицита витамина B12 на основу нивоа хомоцистеина и метил малоничке киселине, када је преваленца дефицита у старијој популацији око 40%, те ово указује на потребу коришћења виших граничних скорова (Wong, 2015). То је принцип који смо и ми користили у студији.

Треба имати у виду да ни више вредности витамина B12 нису увек показатељ да га има довољно у организму јер постоји велика дискрепанца нивоа у серуму и у ткивима. Нивои витамина B12 у серуму које се сматрају „нормалним“, могу да буду праћени тешким класичним неуролошким клиничким испољавањима недостатка витамина B12 као што је фуникуларна мијелоza (Lorenzl et al, 2003). Немачка студија из Хомбурга је показала дискрепанцу екстрацелуларних маркера и интрацелуларних биохемијских реакција код особа са дијабетесом тип 2 (Obeid et al, 2013). Као маркери су коришћени укупни серумски B12, метилмалонична киселина, холотранскобаламин, укупни хомоцистеин, B12 у еритроцитима и маркери метилације у плазми. Испитаници су имали значајно више нивое у плазми у односу на интрацелуларну заступљеност.

На пријему је код наших болесника виши ниво витамина B12 значајно корелисао са вишим VI тј. и нижим mRS скором тј. бољом функционалношћу и бољим исходом. Након 3 месеца виши ниво витамина B12 је статистички значајно корелисао са вишим MMSE скором, Go-no-go скором, односно бољим когнитивним стањем, вишим VI односно бољим функционалним исходом, док је негативне корелације имао са GDS скором што значи са мањом депресивношћу, нижим mRS скором и нижим NIHSS скором тј. бољим функционалним исходом и неуролошким налазом. Ово потврђује значај витамина B12 за когнитивне односно интелектуалне способности, регулацију емоција као и општу добру функционалност. У прилог овоме говоре и налази следећих студија.

Први знак недостатка B12 је ниска концентрација холотранскобаламина (Obeid et al, 2013). Следећи у ланцу догађаја је поремећај функције унутарћелијских ензима зависних од витамина B12. Још касније расте ниво функционалних маркера и то метилмалоничке киселине и хомоцистеина (Stabler, 1995). Недостатак витамина B12 успорава метилацију хомоцистеина у метионин па је индекс метилације низак (однос S-adenosylmethionin/S-adenosylhomocystein). Сматра се да је хипометилација један од главних механизма клиничких испољавања дефицита витамина B12.

Недостатак витамина Б12 доводи до промена менталног функционисања, когнитивног пада, деменције, депресије и психозе (Stabler, 2013). Заправо већи проблем је супклинички дефицит при вредностима витамина Б12 у серуму које су некад сматране нормалним (O'Leary, Samman, 2010). Овакви случајеви су знатно чешћи од класичних испољавања дефицита Б12 и настају углавном због различитих типова и узрока малапсорпције и неадекватне исхране. Ово је нарочито случај код старијих особа јер оне по правилу развијају гастричну хлорхидрију. Последице се испољавају на когнитивном статусу, крвним судовима, костима и очима (O'Leary, Samman, 2010). Како су и недостатак витамина Б12 и настанак ИМУ чешћи у старости, неопходан је редовни скрининг нивоа витамина Б12 у серуму као и хомоцистеина.

У нашој студији после 6 месеци нивои витамина В12 су значајно корелисали са MMSE скором, GDS скором, В1 и mRS скором са истим значењем како је већ наведено тј. бољом когницијом и функционалним исходом. Go-no-go више није показивао статистичку значајност. Треба имати у виду да су током првих 6 месеци када су болесници праћени, нивои витамина Б12 расли, а да је упркос томе и даље постојала корелација са поменутих мерама. Ово вероватно значи недовољну суплементацију која није успела да компензује дефиците и/или постојање иреверзибилних промена.

И друге студије показују значај витамина Б12 и њему блиских хомоцистеина и фолата. Повишени хомоцистеин се третира давањем фолне киселине (витамин Б9), витамина Б12 и витамина Б6, што коригује хиперхомоцистеинемију и редукује ризик од ИМУ и когнитивног пада услед ИМУ (тзв. васкулни когнитивни дефицит или *Vascular cognitive impairment* = VCI или *Vascular cognitive impairment-no dementia* = VCIND). У студији Jianga и сарадника (2014) примењивани су за процену когнитивног статуса Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scale и евоцирани потенцијал Р300. Нивои хомоцистеина су били виши, а нивои витамина Б12 нижи код болесника са VCIND, као што је нађено и у нашој студији, али применом другачијих мерних инструмената. Проблем неочекиваних резултата са MMSE је у опречности са другим налазима, како ове студије тако и других налаза и вероватно је артефакт мале групе, мада се ни други узроци не могу искључити. Ова студија је показала и утицај сниженог фолата на појаву когнитивних поремећаја после ИМУ.

На основу резултата наше студије и других публикација може да се закључи да је низак витамин Б12 (кобаламин) значајан фактор ризика како за настанак ИМУ тако и за неповољнији исход после 3 и 6 месеци. Потребно је користити осетљивије граничне

нивое B12 у серуму и укључити у разматрање и нивое хомоцистеина који је поузданији показатељ. Не сме се ослонити само на нивое витамина B12 у серуму чак и када су „нормални“ јер је ниво у серуму лош показатељ нивоа у ткивима. Веома чест налаз дефицита витамина B12 код особа са МУ у тренутку пријема у болницу као и касније, налаже редовну надокнаду како у примарној, тако и у секундарној превенцији, а такође и у сврху побољшања исхода у периоду опоравка од ИМУ.

5.2.3. Витамин Д

Витамин Д је секостероидни хормон битан за велики број телесних функција, а његов недостатак представља ризик за кардиоваскуларне болести и општи морталитет (Park et al, 2015). Међутим, витамин Д је веома важан и за васкуларне болести. Преваленца дефицита витамина Д у Сједињеним Америчким Државама износи преко 77% (Ginde et al, 2009). У Великој Британији је код граничног скорa од 80 nmol/L преваленца преко 90% (Prentice, 2008). Чак и у Индији, где је изложеност ултравиолетном зрачењу велика, преваленца дефицита витамина Д је висока и износи 70-100% (G, Gupta, 2014)! Сматра се да је побољшање апсорпције калцијума оптимално да концентрација витамина Д у серуму буде преко 80 nmol/L (Heaney, 2004).

У нашој групи су вредности витамина Д код свих болесника биле ниже од пожељних (тј. испод 75 nmol/L), са просечном вредношћу од 30,24 nmol/L, најнижом забележеном 6,00 nmol/L, а највишом 56,40 nmol/L, још увек знатно изнад доње границе нормале. Ово указује на пандемијске размере недостатка витамина Д који је компарабилан са налазима чак и у општој популацији другде у свету. У Индији недостатак витамина Д има епидемијске размене јер је нађен у 70-100% становника (Narasimhan, Balasubramanian, 2017). Недостатак витамина Д је повезан са лошим исходом ИМУ. Због тога је у Индијској студији Narasimhan-а и Balasubramanian-а (2017) праћен исход ИМУ код особа које су примале витамин Д у периоду опоравка и које нису примале витамин Д. У процени исхода је коришћена Scandinavian Stroke Scale (SSS), у време пријема у болницу и после три месеца. Исход је био значајно бољи код особа које су примале витамин Д. У нашој студији није праћено давање витамина Д али су више вредности биле повезане са бољим исходом те ово намеће потребу ране супституције витамина Д после ИМУ и широког скрининга у општој популацији, а нарочито у популацији болесника са другим факторима ризика у цињу примарне

превенције ИМУ.

У студији Schneider-а и сар. (2015) лонгитудинално праћење је показало да се појава ИМУ виђа утолико чешће што је ниво витамина Д у крви нижи. Студија на популацији Индијаца је такође показала да ниске вредности витамина Д представљају ризик за ИМУ (Maјumdar et al, 2015). Додатни фактори, као што је генетска предиспозиција за висок крвни притисак, као и висок систолни/дијастолни крвни притисак могу да повећају ризик за ИМУ (Schneider et al, 2015; Maјumdar et al, 2015). Главни коректибилни фактор ризика за МУ је артеријска хипертензија. На пријему су у наших испитаника постојале само статистички значајне корелације витамина D са Go-по-го скором (виши нивои витамина Д корелишу са бољим егзекутивним функцијама) и NIHSS скором (тј. боља функционалност код виших нивоа). Студије које су изучавале и неуроимицинг параметре су показале да ниске вредности витамина Д у време пријема болесника са ИМУ корелишу значајно са већом запремином možданог инфаркта (Turetsky et al, 2015).

Витамин Д учествује у регулацији крвног притиска, највероватније путем ренин ангиотензин алдостерон система (RAAS) (Li, 2011), али и индиректно преко повишеног РТН који је знак дефицита витамина Д (Fitzpatrick et al, 2008). Ови налази указују на значај интеракције различитих фактора ризика за ИМУ који могу да буду истовремено и фактори који утичу на исход ИМУ, па су стога важан циљ дејства како у примарној тако и у секундарној превенцији. Наше, као и друга испитивања која су наведена, указују на значај скрининга не само класичних, него и мање познатих односно ређих фактора и њихове корекције. Статус витамина Д у серуму су предиктор како тежине ИМУ на пријему тако и функционалног исхода (Wang et al, 2014). Нађено је да је низак ниво витамина Д у време пријема особа са ИМУ повезан са појавом депресије у периоду после удара (Yue et al, 2014).

Вредности витамина Д су у нашој групи значајно расле након МУ како после 3 месеца тако и после 6 месеци у односу на вредности после 3 месеца. Значај самог витамина Д као фактора ризика за ИМУ није испитиван у овој студији која се бави утицајем на функционални исход. Међутим, с обзиром на веома висок проценат особа са дефицитом витамина Д процена овог фактора ризика, како на настанак МУ тако и његов исход, је скопчана са многим тешкоћама и захтева велике популационе студије. Такође будућа истраживања требала да систематски испитују и утицај супституције витамина Д после ИМУ на функционални исход, реинсулт и морталитет.

Дефицит витамина Д је веома чест код болесника који су доживели МУ. Прогностички значај витамина Д у МУ није довољно истражен. У студији Park-а и сарадника (2015) је било укључено 818 пацијената, узраста 66.2 (± 12.9) година. Само мали број болесника (13.6%) је у старту имао оптималне вредности витамина Д од ≥ 75 nmol/L.

Мерено са VI, у нашој групи је функционални исход после 3 месеца био значајно бољи у болесника са вишим вредностима витамина Д у серуму. Показано је да је недостатак витамина Д повезан са ризиком за ИМУ али и за краткорочну прогнозу три месеца после удара мерено са mRS (Alfieri et al, 2017). У односу на контроле, болесници су имали значајно нижи ниво витамина Д и инфламаторних маркера (hsCRP) у серуму. Болесници са неповољнијим исходом ИМУ послед три месеца су имали ниже вредности витамина Д.

После 6 месеци у наших испитаника витамин Д је статистички значајно корелисао са следећим скоровима: позитивне корелације показао са MMSE скором (виши ниво витамина Д значи боља когниција, нарочито ретророландичких функција), Go-no-go скором (боље егзекутивне функције), VI (бољи функционални исход) и негативне корелације са GDS скором (виши ниво витамина Д - мања депресивност) и mRS скором (бољи исход). Француска студија Daubail-а и сар. (2014) је показала да је дефицит витамина Д код болесника са ИМУ веома често присутан. Проспективним праћењем болесника је констатован повишен морталитет после годину дана од ИМУ код оних који су имали низак витамин Д на почетку и били млађи од 75 година. У нашој групи болесника није забележен ни један смртни исход у времену праћења. Рандомизована, контролисана, отворена студија Gupta и сарадника је испитивала примену витамина Д и калцијума код особа после ИМУ, јер је утврђено да су и приживљавање и бољи функционални исход повезани са вишим нивоима витамина Д (2016). У студију су уврштена 73 болесника са ИМУ. Мерење нивоа витамина Д и одређивање дефицита (< 75 nmol/L) су били критеријуми ко ће бити уврштени у студију. Преостала су 53 болесника који су били разврствани у терапијску групу који су примали витамин Д и калцијум уз стандардну негу и контролну групу која је примала само стандардну негу. Дobar исход је процењиван са modified Rankin Scale score 0-2 после 6 месеци од ИМУ. Такође је праћен и морталитет у обе групе. Болесници су били већином мушкарци (69,8%), а средњи узраст свих болесника је био 60,4 године. Дobar исход је био бољи у групи која је примала витамин Д и калцијум, а у њој је и морталитет после 6 месеци

био мањи.

Наши налази као и налази других студија указују да је витамин Д значајан фактор кардио-церебро-васкулног здравља, посредован путем више механизма. Стога је неопходан скрининг витамина Д у свим групама са повишеним васкулним ризиком и превентивно давање одговарајућих доза витамина Д. Ово има повољан ефекат у секундарној превенцији ИМУ као и побољшању функционалности после ИМУ, а могуће је и смањење морталитета.

5.2.4. Фолат

Фолна киселина је код наших болесника била просечно 10,29 ng/mL са а распонем од 6,20 до 19,70 ng/mL што су у односу на пожељни распон 2-20 ng/mL нормалне вредности. Одређивање фолне киселине у крви је релативно непоуздано због непрецизности примењиваних метода и физиолошких разлога. Најбољи показатељ је ниво фолне киселине у еритроцитима што је скупа метода те се не примењује. Са друге стране, индиректни показатељ је хомоцистеин, те повишене вредности ове аминокиселине одражавају и недовољне количине фолне киселине те се она онда свакако уводи у терапију. Из наведених разлога тешко је разликовати утицај саме фолне киселине без утицаја хомоцистеина.

Фолна киселина је код наших болесника значајно расла у периоду праћења после 3 месеца, после 6 месеци и у међупериоду 3. до 6. месеца иако сама супституција и/или промена начина исхране није систематски праћена што и није био циљ овог истраживања. У VITATOPS студији су праћени болесници после ИМУ или ТИА у 123 медицинских центара у 20 земаља и примењена терапија са витаминима Б групе (2 mg фолне киселине, 25 mg витамин В6, и 0,5 mg vitamin В12) или плацебом (The VITATOPS Trial Study Group, 2010). У студији није нађена разлика у ефекту витамина Б групе у наведеним дозама у односу на плацебо на исход ИМУ или ТИА. Одмах можемо да приметимо да нису праћене почетне вредности витамина В12, фолне киселине и хомоцистеина, па су очито у студију укључене особе које су имале различите нивое ових параметера, тако да су резултати студије веома ограничени. Као прво не може се истом дозом третирати неко са дефицитом и без дефицита витамина В12 и са хиперхомоцистеинемijом и без ње. Дакле потребне дозе се веома разликују, а наведене дозе су веома мале када је у питању третирање дефицита. Такође, у

контролној групи је особама са потенцијалним дефицитом витамина Б12, фолне киселине и витамина Б6 као и особама са хиперхомоцистеинемijом ускраћена терапија за стања која изазивају широк спектар поремећаја, потенцијално и леталних. Иранска студија на 82 болесника је испитивала утицај хомоцистеина, витамина Б12 и фолне киселине на појаву ИМУ (Moghaddasi et al, 2010). Фолат је одређиван у серуму. У односу на контроле, особе са ИМУ су имале значајно ниже нивое фолата у серуму.

У великој Кинеској студији The China Stroke Primary Prevention Trial на 20 702 особе са хипертензијом, испитиван је ефекат давања само еналаприла (10 mg) и еналаприла (10 mg) са фолном киселином (0,8 mg) на настанак ИМУ (Huo et al, 2015). Средње време праћења је било 4,5 година. Испитаници који су добијали комбиновану терапију имали су значајно нижу инциденцу првог МУ, ИМУ и комбиновану меру кардиоваскуларне смрти, инфаркта миокарда и МУ, у односу на оне на монотерапији еналаприлом. Није било разлике између испитиваних група у погледу хеморагијског МУ и смрти од свих узрока. Дакле, примена фолне киселине код особа са ниским нивоима фолата има значаја како у примарној превенцији, тако и прогнози болесника са васкуларном патологијом.

Мета анализа 17 студија (86393 болесника) са применом различитих комбинација витамина Б групе у превенцији МУ (ИМУ и možданог крвављења) је показала значајан повољни утицај комбинације фолне киселине и витамина Б6, нешто мањи али још увек повољни утицај код примене само фолне киселине док налази у погледу суплементације са витамином Б12 нису конклузивни (Dong et al, 2015). Нађено је да је ниацин такође превенирао у некој мери МУ.

Антиагрегациона терапија ИМУ може потенцијално да реагује са фолном киселином која се даје за обарање повишеног хомоцистеина. Испитивање ове интеракције је испитивано у VITATOPS студији на 8164 болесника са скорим ИМУ или ТИА (Hankey et al, 2012). Болесници су као што је напред поменуто подељени у групу која је примала Б витамине и групу која није. Болесници који су били на антиагрегационој терапији нису имали видљиву корист од примене витамина Б групе, док су они који нису били на антиагрегационој терапији имали бољи исход.

У нашем истраживању се показало да су вредности фолне киселине били у границама нормале код свих болесника, тако да ово нема неку прогностичку вредност. Значајније је одређивање хомоцистеина у серуму те се у случају вредности које носе повишен ризик примењује терапија за снижење хомоцистеина тј. комбинација фолне

киселине, витамина B12 и витамина B6. Следи да је од већег значаја скрининг одређивања хомоцистеина и витамина B12 како у сврхе примарне превенције, тако и секундарне.

5.2.5. Тиреоидни хормони и антитиреоидна антитела

У време пријема у болницу вредности TSH су код наших болесника биле у просеку 2,01 mU/L што је у распону нормале 0,27-4,20 mU/L. Ни у једног болесника није забележена патолошки ниска вредност TSH, али је максимална вредност била 13,2 код једног болесника што значи да је потенцијално било болесника са хипотиреозом или оних са супклиничком хипотиреозом што се сматра потенцијалним ризиком за ИМУ. Одређивање тиреоидних хормона и аутоантитела није конзистентно ни у референтним лабораторијама универзитетских центара, тако да није могуће ове налазе адекватно тумачити. Аутоимуни тиреоидитис је веома чест, нарочито код женског пола. Према студији из Клинике за тиреоидну жлезду из Медисона, САД, на 811 консекутивних болесника, Хашимото тиреоидитис је двапут чешћи од шећерне болести тип 1 са преваленцом од 0,3-1,2%, али када се укључе и налази биопсија, преваленце је слична дијабетес мелитусу тип 2 тј. >5% (Stall et al, 2010). Присуство аутоантитела на тиреоидеу повећава ризик од ИМУ (Karch, Thomas, 2014). Налази указују да је дејство индиректно, повећавањем других кардиоваскуларних фактори ризика услед хипотиреозе.

У нашој студији вредности тиреоидних хормона су значајно расле током посматраног периода тј. после 3 и после 6 месеци у односу на почетне вредности, као и између 3 и 6 месеци, са највишим вредностима после 6 месеци. У првој групи која је имала вредности TSH од 0-2 дошло је до значајног смањења броја пацијената током времена од прележаног можданог удара. Број пацијената са вредностима TSH од 2-4 је значајно растао у испитиваном периоду. У групи болесника са вредностима TSH >4 није било значајне промене у броју болесника током времена. Ово је тешко интерпретирати из већ поменутих разлога потенцијалне неуједначености узорковања и логистичких проблема али и још мање познатих ендокриних фактора као на пример супклиничке форме хипо- и хипертиреозе односно нормалних вредности хормона (Xu et al, 2016). Такође је потребно узети у разматрање и психички стрес који болесници претрпе после ИМУ и развоја инвалидитета или чак и животне угрожености. Пораст

TPO и TGA после МУ се не може посматрати као значајан налаз мада се може спекулисати да је на неки начин поремећен имунитет са појачаном склоношћу ка стварању аутоантитела.

Расте број доказа да је низак Т3 непосредно после ИМУ повезан са тежом клиничком сликом на почетку, неповољнијим функционалним исходом и вишим морталитетом (O'Keefe et al, 2015). Ови налази су независни од нивоа TSH. Студија O'Keefe и сар. (2015) са mRS scale и modified BI код болесника са акутним ИМУ међутим није показала да је ниво Т3, Т4 и TSH. после 3 и после 12 месеци утицао на исход. Кореанска студија Cho-а и сар. (2014) на 763 болесника са ИМУ је утврдила да присуство антитиреоидних антитела значајно негативно утиче на лош исход после три месеца са mRS скором ≥ 3 у поређењу са болесницима без антитиреоидних антитела. Сматра се да антитела имунским механизмом оштећују ендотел артерија мозга повећавајући ризик од настајања ЦВБ.

После 3 месеца и 6 месеци од ИМУ у нашој групи болесника TSH није показао значајну међузависност ни са једним од скорова функционалних и когнитивних скала. Неконзистентност налаза може да буде последица ефекта мале групе и непоузданих лабораторијских налаза те захтева даља истраживања.

Вредности FT4 на пријему су биле просечно 12,99 pmol/L што је у границама нормале (9-23 pmol/L) са најнижом вредношћу од 1,10 pmol/L до максимално 23,00 pmol/L. Ово би било у сагласности са могућом чешћом појавом хипотиреозе у наших болесника. Ове резултате је тешко интерпретирати због саме непоузданости методе односно начина и времена узорковања (ради се о акутним стањима током 24 часа) и осцилација те би у будућим истраживањима био потребан стриктан дизајн са фиксираним временом узимања узорака и брза проходност ка референтној лабораторији. Пораст тиреоидних хормона после 3 и 6 месеци је из истих разлога тешко интерпретирати.

5. 3. Когниција и депресија после možданог удара

5.3.1. Когниција

Проблем когнитивних секвела ИМУ је добро познат. Међутим, поставља се и

питање евентуалних преморбидних васкулних когнитивних поремећаја. Након пријема је рађен ММСЕ који је показао високу средњу вредност од 26,62 која искључује преморбидни когнитивни пад по било ком критеријуму (општи гранични скор је 24). Најнижи скор је био 22, а највиши 30. У погледу максималног скорa је јасно био висок учинак, а најнижи скор од 22 према критеријумима за нпр. ниже образовање је још увек нормалан. Иако постоји велики број радова који се баве оптималним граничним скоровима према едукацији, у нашем региону нема квалитетних нормативних студија. Према Kochhann et al. (2010) су адекватни гранични скорови 21 за неписмене, 22 за ниже образоване, 23 за средње образоване и 24 за високообразоване особе. У нашем раду нисмо стратификовали пацијенте према нивоу едукације и ММСЕ резултатима јер ово није ни било у фокусу студије, а и логистичке тешко извести у датим условима провинцијске болнице са ограниченим ресурсима. У сваком случају није било знатног когнитивног пада на пријему у испитиваном узорку.

Go-no-go задатак није стандардизован и треба га посматрати у општем контексту фронталних тестова. Обично се пад за 2 поена сматра значајним али постоје варијације. Због тога је значајније било праћење и одређивање корелација. Статистички значајна разлика је утврђена у резултатима Go-no-go скале у периоду од трећег до шестог што указује на побољшање егзекутивних функција фронталног режња. Слично као и када је у питању ММСЕ, и за Go-no-go је на пријему у болницу нађена позитивна корелација са витамином Б12 и витамином Д и нешто нижа са калцијумом, док се остали испитивани фактори нису показали значајним. После три месеца се такође одржавала позитивна корелација са витаминима Б12 и Д, али се појавила и негативна корелација са хомоцистеином, што се одржавало и после 6 месеци. Нађене су и корелације са ТГА што је у складу са повишењем нивоа тиреодних антитела како је већ описано. Ове корелације је тешко тумачити али је недовосмислено повишење аутоантитела после ИМУ, а познат је њихов негативни утицај на крвне судове како је већ напоменуто. Као и у случају ММСЕ, хуморални актори хомоцистеин, витамини Б12 и Д, значајно утичу на когницију како у инструментима мере више ретророландичке функције (ММСЕ) тако и прероландичке мождане функције (Go-no-go). Ово још више наглашава, већ више пута поновљени закључак о важности рутинског одређивања ових фактора и у популацији под ризиком, тако и код особа после ИМУ.

Показано је да мере егзекутивних функција показују пад после ИМУ (Jodzio, Biechowska, 2010). У периоду непосредно након ИМУ постоји више чинилаца који

могу негативно утицати на когнитивни ниво због осетљивости фронталних режњева на промене хемодинамике. У будућим истраживањима би требало применити и сложеније тестове префронталних функција. Мултиетничка Северно-Америчка студија старијих особа са деменцијом (17,5%), благим когнитивним поремећајем (32,7%) и когнитивно очуваних (49,5%) је испитивала статус витамина Д (Miller et al, 2015). Испитивање је у почетку укључило 382 учесника средњег животног доба 75,5 година. Средња вредност витамина Д у крви је била нижа код Афро-американаца и Хиспаника него код белаца и нижа код дементних него код когнитивно очуваних. Особе са нижим витамином Д су имале бржи когнитивни пад у доменама егзекутивних функција и епизодичног памћења у односу на оне са вишим нивоима у крви, независно од свих других фактора. Семантичко памћење и визуоспацијалне функције су биле резистентне на недостатак витамина Д. Овај однос је био исти и код дементних и недементних особа. Ови подаци указују да је нижи преморбидни ниво витамина Д повезан и са когнитивним падом и ризиком за даљи когнитивни пад, што повезано са подацима да је нижи витамин Д фактор ризика за ИМУ и неповољнији ток у даљем периоду. У нашој студији се нижи витамин Д показао као фактор неповољног функционалног и когнитивног исхода, што захтева, да још једном истакнемо, рано откривање и надокнаду.

У нашој групи MMSE скор је био значајно виши код болесника са нижим Д димером тј. мањом коагулабилношћу крви. Ово значи да је мања коагулабилност крви значајан прогностички фактор когнитивног статуса после ИМУ и то после 3 и после 6 месеци. Примена MMSE је економичан начин процене когнитивног пада после ИМУ, који је иначе чест феномен (Vour et al, 2010). У испитивање на 194 болесника са првим ИМУ који су преморбидно нормално когнитивно функционисали, MMSE скор је имао добру предиктивну вредност когнитивног функционисања у даљем праћењу (Vour et al, 2010). Анализа великог броја студија које су пратиле крвне маркере хемостазе је показала да повишен D-dimer корелише са појавом васкуларне деменције али и деменције уопште (Quinn et al, 2011). Може се закључити да је одређивање D-dimera не само прогностички фактор за појаву тромбоза, већ и когнитивног пада.

Корелације су показале негативну везу MMSE скорa и хомоцистеина као и позитивну везу са нивоом витамина Б12 и витамина Д. Корелација са витамином Б12 је била умерена до висока, а са витамином Д нешто нижа. Остали испитвани фактори нису корелисали са скором на MMSE. У периоду праћења, склоп корелација се није мењао, односно MMSE је статистички значајно негативно корелисао са хомоцистеином

и позитивно са витамином B12 и витамином Д у истој јачини, како после 3 тако и после 6 месеци. Ово потврђује да недостатак витамина B12 и витамина Д негативно утиче на когнитивни статус особа после ИМУ и налаже рутински скрининг ових фактора и њихову корекцију тј. адекватну суплементацију. Управо је нарушен когнитивни статус један од најзначајнијих негативних последица ИМУ и утиче на функционалност и квалитет живота ових особа што је свакако потребно даље истраживати уз адекватне мере.

Италијанска студија пресека код особа са 65 и више година је пратила когнитивне, клиничке, биохемијске, функционалне и неуроимицинг податке у процени значаја хомоцистеина и витамина Б групе на ове параметре (Bonetti et al, 2015). Испитиване су особе са благим когнитивним поремећајем, са деменцијом и нормалне контроле. Хиперхомоцистеинемија је била повезана са вишом инциденцом како когнитивног пада тако и функционалним поремећајем. Виши нивои хомоцистеина су позитивно корелисали са вишим нивоима слободног тироксина и мокраћне киселине, а негативно са нивоима фолата и витамина B12.

Кореанска студија на 7590 болесника је нашла значајну повезаност нижих вредности витамина Д са болешћу малих крвних судова мозга, односно појавом лакунарних инфаркта мозга и леукоенцефалопатијом (Chung PW et al, 2015). Механизми дејства витамина Д су различити, али се за когницију значајним сматра битним његов вазопротективни ефекат и уклањање амилоида бета што је показано на анималном моделу (Dickens et al, 2011). Снижен витамин Д је један од фактора ризика и за МУ (Dickens et al, 2011). Наша студија је пратила 6 месеци когнитивни статус код болесника после ИМУ и показала значај витамина Д за когнитивни статус у овом периоду што је значајан допринос нашег истраживања.

Виши B12 дакле корелише са бољом функцијом фронталних режњева што је у складу да досадашњим налазима из литературе (Sabeen, Holroyd, 2009). Дефицит витамина B12 може чак да доведе и до слике прогресивне фронтално-темпоралне деменције са преминацијом дисегзекутивног синдрома (Blundo et al, 2011). Приказани болесник је ушао у ремисију са редовном применом витамина B12 која је трајала свих 7 година праћења.

У односу на Go-no-go скор након 3 месеца од прележаног ИМУ статистичку значајност су показали: хомоцистеин, витамин Д и D-димер. И ова анализа је показала значај хомоцистеина и витамина Д на когнитивне функције, посебно фронталног

режња.

Преглед литературе на 20 релевантних студија је показао да су ход, баланс и функција екстремитета и когнитивне функције значајно повезани код особа после МУ (Verstraeten et al, 2016). Нарочито је нађена јака веза хода са пажњом и егзекутивним функцијама. Тачан механизам ових веза није јасан.

Неуропсихолошке сметње могу да заостану после ИМУ чак и када нема моторних, сензорних или језичких дефицита. У судији на 60 пацијената после ИМУ и без поменутих дефицита, просечно 109 дана од удара, пацијенти су показали нижа постигнућа у односу на контролну групу у погледу егзекутивних функција, памћења и пажње (Planton et al, 2016).

Когнитивни поремећаји после ИМУ негативно утичу на процес опоравка (Ferreira et al, 2015). Когнитивни испади су чести, највише пажња, визуоспацијална организација, вербалне функције и вербално памћење, а чешћи су код жена и старијих људи. Тежина ИМУ корелише са тежином когнитивног испада и тежином функционалне онеспособљености. Најновија истраживања сагледавају значај когнитивних дефицита и депресије после ИМУ, који су се показали као значајан фактор исхода и у нашој студији, те се захтева ревизија критеријума исхода који не би садржавали само мере садржане у досадашњим инструментима као што је mRS (Кароог et al, 2017). У периоду после ИМУ заостају често когнитивни дефицити, депресија, тешкоће социјалне реинтеграције, са значајним поремећајем квалитета живота, чак и када је физички опоравак потпун, како је показала Канадска студија из Торонта (Кароог et al, 2017). Ови налази су у пуној сагласности са нашим резултатима, али је наша студија открила и значајан утицај ређих хуморалних фактора на ове исходе, као што су хомоцистеин и витамини Б12 и Д, што налаже још шири приступ.

5.3.2. Депресија

На пријему је средња вредност GDS скорa била у границама нормале али је било појединачних отклона у правцу субдепресивности (максимална вредност 8, уз гранични скор 5). И СД се кретала у оквиру граница нормале, тако да није било депресије у наших испитаника.

Део студије из Сједињених Америчких Држава - Midlife Development in the United States Study (MIDUS) на 3032 особе од 25 to 74 година је испитивао депресију код

особа са МУ на почетку и после 12 месеци (Goodwin, Devanand, 2008). Депресија је нађена код 29,2% и значајно је била повезана са ограничењима у ходу (нарочито могућом дужином хода), и лошим опшним физичким функционисањем. Ови налази су у дискрепанци са нашом студијом где није било појаве депресије. Не смеју се изоставити културолошки фактори, али ни разлика у примењеној методологији јер нису праћени хуморални фактори који би могли утицати на овакве резултате и мимо ИМУ.

Занимљиве су међутим, анализе односа скорa депресивности и хуморалних фактора у нашем истраживању. Скор GDS скале депресивности је непосредно после ИМУ показивао више вредности у случају вишег хомоцистеина, нижег витамина Б12 и нижег витамина Д као и у случају вишег D-димера. Остали испитивани фактори нису показали статистички значајну корелацију са GDS скором на пријему. Такође су и корелације показале умерену позитивну корелацију GDS на пријему са хомоцистеином и умерену негативну корелацију са витаминима Б12 и Д, што се одржавало и после 3 и после 6 месеци. Ово је у складу са углавном познатим везама хиперхомоцистеинемije и дефицита витамина Б12 и Д и депресије, али је сада потврђено и код болесника после ИМУ, где су исти хуморални фактори у вишеструкој вези са ИМУ: као фактори ризика за настанак, фактори лошије прогнозе функционално али и лошије прогнозе когнитивно и емоционално. Не сме се пренебрећи и утицај реактивне депресивности у одговор на насталу инвалидност и страх од даљег тока и будућности, односно неприхватање болести и њених последица. Међутим, познат је утицај латерализације мозданог инфаркта на емоционално стање чиме су се бавила многобројна истраживања. Са друге стране, у нашој групи није било значајније депресивности, на почетку али су скорови расли током праћења после 3 и 6 месеци уз пораст витамина Б12 и витамина Ц и пад хомоцистеина те хуморални фактори овде нису били од пресудног значаја већ највероватније реакција на сам догађај и настали инвалидитет. У завршном тестирању након 6 месеци просечне вредности GDS су биле изнад граничног скорa од 5 што већ указује на значајнију депресивност. Из наших налаза се може закључити да је од најраније фазе ИМУ неопходна психичка подршка и мере супортивне психотерапије, наравно адекватнија суплементација али и примена антидепресива код израженије депресије.

Анализа података из South London Stroke Register болесника после ИМУ, пратила је Hospital Anxiety and Depression scale, BI, когницију и друге параметре после три месеца и физичку способност после три године након МУ (Ayerbe et al, 2015).

Испитивање после 3 месеца је показало да је 32% болесника депресивно. Депресивни болесници са ИМУ после 3 године су имали слабије физичке способности према VI. Студија није пратила депресивност непосредно након ИМУ и нису праћени хуморални фактори али иако не може да се у потпуности компарира са нашом студијом свакако исто показује висок степен депресивности у току опоравка од ИМУ.

Статистичка обрада тестирања после 3 месеца је показала да је виши скор депресивности био повезан са вишим нивоима хомоцистеина и D димера. Након 6 месеци вредности GDS скорa (тј. депресивност) су биле више када је и CRP био виши и виши хомоцистеин, а витамин B12 нижи. Наши налази одговарају налазима Шведске студије која је показала да годину ипо дана после ИМУ виши нивои хомоцистеина у серуму корелишу са депресијом (Pascoe et al, 2012). Наравно да је потребан индивидуални приступ у погледу третмана, свакако са покушајем да се нормализује хомоцистеин и третира депресија фармаколошки уколико је клинички значајна, односно примене супортивне мере у другим случајевима. Показано је да су ниске вредности витамина D повезане са депресијом и у старијих особа без МУ (Okereke, Singh, 2016).

У студији Han-a и сар. (2015) је испитиван однос нивоа витамина D и депресије после ИМУ мерено Хамилтонов скалом (17-item Hamilton Depression Scale). Ниво витамина D у серуму у првих 24 часа по пријему због ИМУ значајно је корелисао са појавом депресије у даљем току болести, у првих месец дана. У нашој групи болесника, значајна повезаност витамина D и депресије је показана у време пријема, али не и касније. Свакако да је витамин D значајан али су неопходна даља истраживања како би се потврдио његов прогностички значај, а такође и терапијски ефекти суплементације. Давање витамина B групе смањује дугорочни ризик од депресије после МУ, а аугментира и ефекте антидепресива, у дози од 2 mg фолне киселине, 25 mg витамина B6 и 0,5 mg витамина B12 (Almeida et al, 2010).

Кинеска студија Tanga и сар. (2016 May) је показала значај само нивоа CRP и хомоцистеина у настанку депресије после ИМУ, што је у складу са налазима наше студије која је после 6 месеци од ИМУ показала значајну корелацију и CRP и хомоцистеина за настанак депресије после ИМУ. Значај инфламаторних процеса у настанку депресије је потврђен у већем броју студија. За разлику од поменуте кинеске студије где је корелисано само присуство или одсуство депресије, у нашем истраживању смо користили GDS-15 скалу која даје више степена, па је самим тим и

осетљивија те је препоручујемо за рутинску употребу.

Новосадска студија је испитивала ефекте депресије после МУ на функционални исход и квалитет живота (Rabi-Žikić et al, 2014). Истраживање је спроведено код 60 болесника са првим МУ. Половина је према примењеним критеријумима (Mini International Neuropsychiatry Interview, DSM-IV, Hamilton Depression Rating Scale) имала депресију, 2 и 6 месеци после МУ. За процену функционалног исхода су коришћени Barthel Index и Short Form 36 (SF-36) упитник. Студија је показала да је депресија после МУ значајно повезана са функционалном онеспособношћу како непосредно после МУ тако и после рехабилитације. Ни ова студија није објединила ширу палету фактора ризика од којих неки представљају ризик иза МУ и за депресију, као што је хомоцистеин.

Депресија после ИМУ се у Јужнокорејској студији на 180 болесника показала значајним фактором функционалне прогнозе после 6 месеци (Park et al, 2016). Сви болесници су имали први ИМУ и нису претходно боловали од депресије. Коришћени су Beck Depression Inventory (BDI), the Global Deterioration Scale (GDS), the modified Rankin Scale (MRS), and the Berg Balance Scale (BBS). Благу до умерену депресију је имало 70,6% болесника, а умерену до тешку 29,4%. Ово показује да је депресија после МУ редовна појава и да код свих болесника са МУ мора да се обрати пажња на евентуалну депресију и примени одговарајућа терапија. Такође је значајан фактор, који није укључен у поменути студију, а јесте у нашу, ниво витамина Б12 и хомоцистеин. И низак Б12 и повишен хомоцистеин су фактори ризика како за ИМУ тако и за депресију и деменцију!

Дакле, можемо закључити да депресија није била значајан фактор ризика у наших испитаника у време ИМУ, да је отклон у правцу депресије зависио од хуморалних фактора бар делимично, а да се депресија развијала током праћења све до преовлађујуће депресије међу болесницима после 6 месеци што углавном указује на реактивне факторе. Наши налази указују да је неопходно систематско праћење депресивности код болесника после ИМУ и наведених ређих хуморалних фактора (витамини Б12 и Д, хомоцистеин) и адекватан третман по већ наведеним принципима: супортивна психотерапија, суплементација и антидепресиви.

5. 4. Функционални статус после можданог удара и ређи хуморални фактори ризика

5.4.1. Скале функционалности

Све три примењене функционалне скале, BI, mRS скор и NIHSS, су показале статистички сигнификантну разлику у току поновљених мерења. Пораст BI је био уочљив после 3 месеца, после 6 месеци од пријема и у периоду од 3. до 6. месеца што означава побољшање функционалности. mRS скор бележи пад након 3 месеца, након 6 месеци и у међупериоду 3. и 6. месеца, што указује на бољи исход, односно функционално побољшање. NIHSS скор је прогресивно падао после 3 месеца, после 6 месеци као и између другог и трећег мерења што је мера бољег неуролошког статуса, односно индиректно и боље функционалности.

Побољшање после ИМУ је у почетку интензивније али се током времена постепено успорава (Skilbeck et al, 1983). Најинтензивније спонтано побољшање се очекује у првих 6 месеци, што је било и време праћења у нашој студији.

5.4.2. Bartel index

У нашој студији је показано са високим степеном статистичке значајности да BI на пријему, после 3 и после 6 месеци позитивно корелише са витамином B12 и витамином Д, а негативно и у нешто мањем, али значајном степену са хомоцистеином. Дакле добијени су робустни налази, када је у питању функционалност, и показано да је бољи исход значајно повезан са нижим хомоцистеином и вишим витамином B12 и вишим витамином Д у наших испитаника током читавог времена испитивања. Пресек релевантних студија о улози хомоцистеина и витаминске терапије у превенцији ИМУ односно лечењу ИМУ је показао контроверзне резултате, али је ипак превага на позитивним ефектима (Manolescu et al, 2010). Ипак, ова метаанализа није примењивала све параметре примењене у овој студији, али наша студија није пратила терапијске ефекте витамина у превенцији и лечењу ИМУ већ је указала на значај будућих истраживања у овој области.

У нашој студији је током праћења, али не и на почетку нађена и повезаност тј.

негативна корелација ВІ са D димером што је вероватно последица развоја реактивних запаљенских процеса али ово свакако захтева посебна истраживања. У студији Berge и сар. (2001) је показана веза повишеног Д-димера односно хемостазе и тежине ИМУ праћено на почетку са Oxfordshire Community Stroke Project (OCSP) classification за тежину ИМУ, а после типично 9 дана процена функционалности је вршна помоћу ВІ и mRS. Ово је у дискрепанци са нашим налазима где су вредности Д-димери биле значајно повезане не на пријему већ током праћења које је било знатно дуже у нашој студији (3 и 6 месеци). Ова значајна област свакако захтева интензивнија истраживања.

У Индијској студији болесника после ИМУ праћени су како класични тако и новосагледани васкулни фактори ризика (Kalita et al, 2009). Болесницима је процењиван неуролошки статус, односно тежина ИМУ, док је исход мерен помоћу ВІ. Већина болесника су били мушкарци. Укупно 60,6% испитаника су имали хиперхомоцистеинемију, док је низак витамин Б12 нађен код 25,7%, а фолна киселина је била ниска у 42,1%. Болесници са хиперхомоцистеинемијом су имали нижи витамин Б12, али бољи исход после ИМУ приликом тестирања три месеца после догађаја, што је супротно нашим налазима. Такође се поставља питање утицаја граничних скорова што је ноторна тема у овој области и њој смо посветили одговарајућа разматрања.

У проспективној студији Perini-ја и сарадника (2005) на 775 болесника постављена је теза да је хиперхомоцистеинемиа последица, а не узрок ИМУ. Судија је укључивала и контролну групу здравих и контролну групу особа са можданом хеморагијом. У студији су коришћени SSS, RS и ВІ. Хомоцистеин није корелисао са ВІ. Хомоцистеин је био повишен у особа са ИМУ као и са можданом хеморагијом у односу на здраве контроле. Ово је супротно нашим налазима у погледу исхода, могуће због различитог коришћења суплемената и начина исхране пре и после ИМУ. Хомоцистеин у акутној фази МУ није корелисао са тежином нити исходом. У следећим студијама треба обратити пажњу и на узимање суплемената и начин исхране пре и после ИМУ како би се показао утицај уноса молекула који снижавају ниво хомоцистеина.

Индијска студија на 45 пацијената са ИМУ и 80 контролних субјеката је испитивала хомоцистеин и малонилалдехид (MDA) у прва три дана после удара и 7 дана после узимања првог узорка (Yaseen et al, 2015). Ефекти су праћени путем mRS и ВІ. Хомоцистеин је био повишен код болесника у односу на контроле у оба узорка. Није нађена корелација нивоа хомоцистеина и тежине ИМУ нити са исходом, реинсултом или смртним исходом. У погледу MDA нивои на пријему су корелисали са

NIHSS скором али то није корелисало са смртним исходом у првих 6 месеци, али је корелисао са онеспособљеношћу према mRS седмог дана и после 6 месеци, али нису корелисали са функционалним исходом према BI. Ови налази су добијени на малом броју испитаника и као увек када је хомоцистеин у питању, поставља се питање граничних скорова и нивоа ризика.

Недостатак витамина Д је и фактор ризика за МУ и морталитет, али је и иначе код старијих људи повезан са повећаним ризиком од пада и проксималном мишићном слабошћу (Glize et al, 2011). Француска студија из Bordeaux-а на 136 пацијената са МУ је испитивала ниво витамина Д на пријему у рехабилитациони центар и BI једном у недељу дана током лежања. У односу на недостатак витамина (дефицијенција и инсуфицијенција) 39,6% болесника је имало витамина Д нижи од 25 nmol/L, а 50% 25-75 nmol/L. Ово још једном потврђује епидемијске размере недостатка витамина Д у великом броју земаља у свету. Није нађена корелација недостатка витамина Б са функционалним исходом према BI.

У Кинеској студији из Шангаја болесници са ИМУ су испитивани после 6, 12 и 18 месеци са мерама функционалности (Wu et al, 2014). Примењени инструменти су били исти као у нашој студији тј. NIHSS, mRS и BI. После 18 месеци болесници са високим хомоцистеином су показивали значајно нижи BI и виши NIHSS и mRS. Такође је у групи са вишим хомоцистеином била већа стопа реинсулта у односу на групу са нижим хомоцистеином. Ова студија међутим, није пратила витамине Б12 и Д, а није ни примењивала друге мере исхода које су примењиване у нашој студији као што су когнитивне мере и мере депресивности, што је у најновијим испитивањима, као и у нашој студији, сагледано као битно (Karoor et al, 2017).

Кинеска студија из Shenyanga је испитивала исцрпљеност после ИМУ (Wu et al, 2015). Скала замора је показала корелацију са вишим нивоом хомоцистеина у серуму и нижим BI. Студија је показала да су серумска глукоза и нивои хомоцистеина повезани са замором после ИМУ. Резултате сличне нашим показала је и кинеска студија Wu-а и сар. (2014) која је описала корелацију нивоа хомоцистеина са тежином ИМУ и потоњом прогнозом.

Мишљења смо да многе контроверзе долазе због различитих критеријума за одређивање хиперхомоцистеинемije и дефицита витамина Б12 и Д и давања малих доза витамина у терапијске сврхе (тј. недовољних). Потребно је користити осетљивије граничне скорове и примењивати веће дозе витамина како би се постигли циљеви у

превенцији и лечењу.

8.5.3. Rankin скор

mRS скор на пријему је значајно корелисао нарочито са хомоцистеином и витамином Б12, а у нешто мањој мери са витамином Д, што се одржавало и после 3 и 6 месеци. Корелације са другим испитиваним факторима се или нису показале значајне ни у једном мерењу (седиментација, CRP, Са, TSH, фолна киселина, мокраћна киселина, D димер, FT4 и FT3) или само у по једном мерењу и са малом значајношћу (фибриноген, TPO и TGA). Значај тиреоидних аутоантитела је већ дискутован на другом месту. У овом истраживању нашли смо робусне доказе значаја хомоцистеина, витамина Б12 и витамина Д на исход ИМУ током праћења од 6 месеци.

У студији Saposnik-а и сар. (2009) на 5552 одрасла испитаника из Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE 2) студије са кардиоваскулним болестима испитиван је функционални исход после давања витамина групе Б. Давани су свакодневно 2,5 мг фолне киселине, 50 мг Б6 и 1 мг витамина Б12, сви орално. Болесници су праћени 5 година. МУ је забележен у 4,7% случајева. Суплементација је довела до снижења хомоцистеина и ова подгрупа је имала значајно мању инциденцу МУ него контролна група. Снижен је и ризик нефаталног МУ, али снижење хомоцистеина није утицало на исход према mRS скору после 7 дана. Овакав дизајн студије није предвидео даље праћење, када би могуће суплементација утицала на исход, и није мерила депресивност и когнитивне аспекте, што су све значајни показатељи исхода ИМУ. У већ поменутој кинеској студији Wu-а и сар. (2014), mRS је значајно корелисао са нивоима хомоцистеина у погледу исхода и прогнозе после ИМУ. Такође и у Кувајтској студији Youssef-а и сар. (2007) која је испитивала хомоцистеин и CRP у ЦВБ, ова два фактора су били од значаја у прогнози на основу NIHSS и mRS.

Истраживање Forti-а и сарадника (2016) је испитивало однос укупног хомоцистеина и функционалног исхода на отпусту из болнице. У истраживање су укључена 644 узастопна болесника са ИМУ, узраста $80,3 \pm 8,7$ година који су примљени у јединицу за мождани удар. Као мера исхода је примењиван mRS. Неповољан функционални статус је дефинисан као смртни исход или mRS скор ≥ 3 на отпусту. Медијана хомоцистеина у плазми је била 16,7 $\mu\text{mol/L}$ (интерквartilни распон 13,0–23,3 $\mu\text{mol/L}$). Морталитет је био 5,3% а неповољан исход 49,7%.

Морталитет није корелисао са нивоом хомоцистеина, али је неповољни функционални статус преживелих значајно корелисао са хомоцистеином у плазми. Ова студија је поставила висок гранични скор нормалне концентрације хомоцистеина од 16 $\mu\text{mol/L}$ што је двоструко више од пожељне горње границе од 8 $\mu\text{mol/L}$ што даје оскудније податке него наша студија. Осим тога, као мера функционалног стања је коришћена само mRS, док је у нашој студији примењена знатно шира палета мера исхода. Свакако се наше две студије слажу у погледу значаја хиперхомоцистеинемије на исход ИМУ.

Египатска студија значаја CRP у прогнози ИМУ је укључила 50 болесника са првим ИМУ узраста $59,5 \pm 8,6$ година (Shoab et al, 2014). Тежина ИМУ је процењивана са NIHSS, исход после 7 дана са mRS и BI. CRP на пријему је позитивно корелисао са NIHSS скором као и са mRS, а негативно са BI. Према налазима ове студије, CRP на пријему од 10,25 mg/L је био добар предиктор лошег исхода ИМУ али не и хеморагијског МУ. У нашој студији CRP није корелисао са mRS.

Интересно питање је утицај тиреоидних хормона на ИМУ када су вредности у оквиру нормале! Управо се тиме бавила ретроспективна кинеска студија на 1072 болесника (Xu et al, 2016). Одређивани су Т3, укупни тироксин (Т4), FT3, FT4 и TSH. На пријему NIHSS, Т4, FT4 и CRP су били значајно виши код болесника са лошим функционалним исходом (mRS > 2 на првој контроли 2-4 недеље после ИМУ). На мултиплој логистичкој регресионој анализи, нижи Т3 (али још увек у границама нормале) је остао значајно повезан са краткорочним лошим функционалним исходом. Наша студија није потврдила ове налазе. Тиреоидна аутоантитела могу да негативно утичу на функцију мозга и крвних судова (Pavlović et al, 2009; Cho et al, 2014). Показано је да тиреоидна аутоантитела доприносе развоју атеросклерози, тоуатоуа болести па чак и артеријској дисекцији (Cho et al, 2014). У већ поменутој студији Cho-а и сарадника на 763 болесника, особе са позитивним аутоантителима су имали значајно виши NIHSS скор и преваленцу атеросклерозе, као и неповољни функционални исход после три месеца према критеријуму mRS ≥ 3 . Из досадашњих студија је јасно да постоји значај тиреоидног хормонског статуса и аутоантитела на церебралну васкулатуру али и мождане ћелије. Неопходне су веће, добро контролисане студије, са осетљивијим мерењима како би се утврдио значај ових фактора, односно чак и утицај наводно нормалних вредности хормона појаву и исход ИМУ.

И наши налази као и налази других студија показују виши mRS скор односно неповољнији исход тј. неспособност код болесника са ИМУ који су имали виши

хомоцистеин и нижи витамине B12. Међутим, наша студија, за разлику од других, указује и на значај витамина D. Ово су веома важни налази и налажу корекцију досадашњих ставова о скринингу васкулних фактора ризика који требају бити допуњени поменути факторима, али и корекције суплементацијом када вредности нису задовољавајуће.

8.5.4. NIHSS скор

Вредности NIHSS скорa, односно тежина неуролошких поремећаја, у односу на хуморалне факторе ризика за ИМУ у нашој групи на пријему су статистички значајно корелисале по опадајућем значају: негативно са витамином B12 и витамином D снажнијег интензитета, позитивно са хомоцистеином умереног интензитета и са CRP ниског до умереног интензитета. Остали испитивани фактори нису показали статистички значајну корелацију. На првој контроли после 3 месеца сви параметри који су се и на пријему издвојили као значајни били су такође значајно повезани са NIHSS али је позитивна корелација са хомоцистеином била нешто снажнија, а негативна корелација са витамином D нешто слабија. После 6 месеци позитивна корелација са хомоцистеином и негативна са витамином B12 су биле истог смера и веома сличног интензитета, док се корелација са витамином D губи. Да подсетимо да су вредности витамина расле у постинфарктом периоду што је могуће довело до ове промене. Такође се не може у случају витамина D искључити ни утицај излагања сунчевом светлу односно UVB зрачењу што је изузетно тешко контролисати. Такође, јавља се умерена позитивна корелација са TGA.

Сви поменути параметри утичу различитим механизмима на исход, а заједнички именитељ је деловање на крвне судове, уз остале познате утицаје на когницију и расположење. Налази витамина B12 као предиктивног фактора у исходу ИМУ, мерено после 3 и после 6 месеци до сада нису публиковани у литератури. Такође су значајни налази и хомоцистеина и витамина D.

Више студија је показало значај NIHSS скорa у предвиђању исхода ИМУ, како у погледу функције, тако и у погледу морталитета (Adams et al, 1999; Frankel et al, 2000; Fonarow et al, 2012). Студија Nanetti et al, (2013) је укључила 50 испитаника са ИМУ који су имали болест великих крвних судова. Нивои хомоцистеина су били значајно виши непоследно после ИМУ него 30 дана касније и корелисали су маркерима

оксидативног стреса позитивно, а са протективним индикаторима негативно. Антиоксидантна активност је значајно расла у испитиваном периоду при чему је дошло и до пада NIHSS скорa односно тежине клиничке слике.

Испитивања код болесника са ИМУ су показала већу заступљеност високих вредности хомоцистеина и CRP у серуму код атеросклерозе великих крвних судова у односу на болест малих судова према TOAST класификацији (Zhang et al 2013). У нашој групи није било значајних разлика према врсти ИМУ. Већи број истраживања потврђује налазе које смо и ми добили у погледу CRP, мада је мало студија које су пратиле болеснике 6 месеци што је био дизајн нашег истраживања. Кинеска ретроспективна студија из Guangzhou-a је испитивала прогностички значај хомоцистеина и CRP као маркера запаљења и прогнозе ИМУ (Men et al 2013). Болесници су процењивани помоћу NIHSS скорa и mRS скале, што смо и ми примењивали са сличним резултатима. Наиме, нађен је независни предиктивни значај повишених хомоцистеина и CRP у неповољнијој прогнози ИМУ, с тим што је у кинеској студији процена вршена после месец дана од ИМУ, а у нашој после 3 и 6 месеци. Слични су и резултати друге кинеске студије из Пекинга (Tu et al 2013). Већ поменуто истраживање Wu-a и сар. (2014) у коме је између осталог коришћен и NIHSS скор, показало је да повишени хомоцистеин у раној фази после ИМУ корелише са тежином и прогнозом код болесника са атеротромботичним ИМУ. Такође се CRP показао као значај фактор предикције исхода, како морбидитета тако и морталитета након ИМУ у више студија које су користиле NIHSS скор (Youssef et al, 2012; Huang et al, 2012).

Више студија испитивало је и значај D-dimera у прогнози ИМУ. Мултицентрична кинеска студија Shi -a и сар. (2014b) је показала да су вредности D-dimera значано виши код особа са ИМУ него код здравих контрола. Као и у нашој студији, вредности D-dimera су значајно корелисале са NIHSS скоровима, али у почетку, док је у нашем истраживању корелација постојала тек после 6 месеци. Свакако да су од значаја разлике у дизајну студије као и величине група. Кинеска студија Yanga и сар. (2014) на 220 болесника је нашла да D-dimer у плазми корелише са исходом ИМУ после три месеца према скоровима NIHSS. Болесници са повишеним D-dimer-ом су имали тежу неуролошку клиничку слику. D-dimer је био независан од других фактора. Истраживање Zi-a и Shuai-a (2014) из Chongqing-a је испитивало везу типова МУ и запремине инфаркта у односу на D-dimer и NIHSS скор. D-dimer је био значајно виши

код болесника са ИМУ у односу на здраве контроле. D-dimer је био виши код тежих МУ према NIHSS скоровима и онима са већом запремином инфаркта. Повишени нивои хомоцистеина ($>15 \mu\text{mol/l}$) у акутној фази, најкасније 72 сата после ИМУ, је корелисао са тежом клиничком сликом према NIHSS као и функционалним исходом после 6, 12 и 18 месеци према mRS и BI у студији Wu-а и сарадника (2013).

Проспективна италијанска STROke MArkers (STROMA) студија је корелисала биомаркере и тежину клиничке слике код болесника са ИМУ у време пријема и после 24 часа (Barbieri et al, 2013). Укључено је 58 узастопних болесника са разним типовима ИМУ и процењено према NIHSS. Тежина ИМУ је корелисала са D-dimer-ом непосредно после пријема, али не и после 24 сата. Истраживање није пратило болеснике после првог дана.

Наши налази и налази већ броја других студија указују да су инфламаторни процеси, процењивани индиректно путем CRP, од значаја за исход и прогнозу ИМУ. Ово је и независни фактор предикције, али често праћен и хиперхомоцистеинемијом као независним фактором предикције што негативно утиче на прогнозу. D-dimer се показао као значај предиктор исхода после ИМУ те је неопходно његово праћење и третирање узрочних фактора који доприносе повишеној коагулабилности. Рано третирање фактор ризика у периоду после ИМУ намеће се као логичан пут секундарне превенције МУ и побољшања функционалности. Процена тиреоидних хормона и антитела захтева истраживања на већем броју болесника, са прецизнијом и поузданијом лабораторијском дијагностиком да би се донели дефинитивнији закључци о њиховом значају као факторима ризика и прогнозе код болесника са ИМУ.

5.5. Предвиђање исхода ИМУ

Наше истраживање је показало да са когнитивним скалама и функционалним скалама значајно корелишу хомоцистеин, витамин B12 и витамин D. Када се упореде мере исхода ИМУ са хуморалним факторима ниво витамина B12 доследно највише корелише са скоровима свих когнитивних и функционалних скала. Све корелације су статистички значајне на нивоу ,01 за три временске тачке мерења и веће су од ,50 за све скале. Корелације хомоцистеина и витамина D су такође супстанцијалне и релативно доследно се јављају. Како је већ више пута наведено у коментарима, конзистентност ових налаза налаже редефинисање обавезног скрининга васкулних фактора ризика.

Такође, спорадично се јављају корелације са CRP, TGA и D димером (у просеку нижег интензитета), док се остале поменуте корелације јављају само једанпут (нижег интензитета и нивоа значајности ,05). У односу на функционалне скале, од спорадичних корелација понавља се само D димер.

Испитивани хуморални васкуларни фактори ризика објашњавају $\approx 40\%$ варијансе скорова на когнитивним скалама, док је тај проценат у случају функционалних скала нешто нижи, око 30%. У оба случаја, предиктори су хомоцистеин и витамин B12, док допринос витамина D не постоји ван опсега варијансе већ објашњеног варирањем преостала два хуморална васкуларна фактора. Што се тиче когнитивних скала, стандардизовани регресиони коефицијенти су нешто виши у апсолутном смислу у случају витамина B12, али и хомоцистеин доследно значајно доприноси предвиђању скорова на когнитивним скалама. Што се тиче функционалних скала, хомоцистеин и витамин B12 значајно предвиђају скор на mRS, док скорове на преостале две скале предвиђа само један од поменутих фактора: витамин B12 скорове на VI, а хомоцистеин скорове на NIHSS.

Наша студија је потврдила значај ређих хуморалних фактора ризика за ИМУ и показала и њихов предиктивни значај за функционални, когнитивни и емоционални исход. Ови фактори ризика, посебно витамин B12, хомоцистеин и витамин D показују робусну повезаност за ИМУ и требало би их уврстити у редовни скрининг заједно са артеријском хипертензијом, дијабетес мелитусом и другим познатијим факторима. Налажење поремећаја захтева њихово интензивно кориговање и често трајну надокнаду. Ово се наравно односи и на примарну и на секундарну превенцију.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Класични фактори

- У нашој студији је било више жена него мушкараца што се може посматрати као артефакт мале групе, док је животно доба у време МУ у нашој групи било у складу са другим студијама, односно жене су биле старије од мушкараца.
- Вредности крвног притиска у нашем истраживању у време пријема биле просечно изнад границе нормале (140/90 mmHg), а поготово изнад нивоа пожељног за превенцију ИМУ (120/80 mmHg). Током времена праћења су средње вредности крвног притиска показале статистички значајно снижење вредности и систолног и дијастолног крвног притиска после ИМУ, мерено после 3 и 6 месеци као и између 3. и 6. месеца. Овакав налаз је очекиван с обзиром на стриктнију терапију после ИМУ.
- Гликемија, која је просечно била непосредно после ИМУ изнад нормалних вредности (>6 mmol/L), значајно се прогресивно смањивала у нашој групи после 3 и 6 месеци, као и између 3 и 6 месеци после ИМУ. Наши налази су у сагласности са другим студијама када је у питању значај гликорегулације.
- У липидном статусу су непосредно после МУ просечне вредности холестерола и триглицерида биле у границама нормале, а чак и највише вредности нису биле нарочито изражене. У нашој групи испитаника, холестерол се значајно смањивао након ИМУ, после 3 месеца, после 6 месеци и у периоду мерења од 3 до 6 месеци. Вредности триглицерида су такође значајно опадале након ИМУ после 3 и после 6 месеци. С обзиром на уредне вредности липида у време ИМУ у наших испитаника, тешко је процењивати њихов значај.
- У нашој студији еритроцити, хемоглобин, леукоцити, и тромбоцити су имали на почетку просечне вредности у границама нормале те корелације нису рађене.

- Вредности калцијума су у наших испитаника биле значајно ниже на пријему у односу на исте мерене после 3 месеца и после 6 месеци. У време пријема просечна вредност калцијума је била 1,72 mmol/L са распоном од 0,25 mmol/L до 2,38 mmol/L, док су референтне вредности лабораторије 2,13 to 2,55 mmol/L. Ово говори са преовладавајућу хипокалцемију што може да буде последица нижих вредности витамина Д у крви код наших болесника у време пријема али и других могућих фактора. Вредности калцијума нису утицале на функционалне мере после 3 и после 6 месеци од ИМУ.
- Маркери инфламације (седиментација, фибриноген и CRP) су у време ИМУ тј. при пријему у болницу били у границама нормале али су у нашем истраживању показали значајан пад прогресивно до 3 месеца и такође у периоду од 3 до 6 месеца. Нису утврђене статистички значајне корелације CRP са скоровима когнитивних и функционалних скала на пријему, што значи да овај маркер не утиче на примарни дефицит у наших испитаника. Након 3 месеца од можданог инфаркта CRP је значајно корелисао са Go-no-go скором, mRS скором и NIHSS скором док после 6 месеци више није корелисао са поменутим скоровима, што као и примарни налаз после ИМУ указује да не постоји јасна веза CRP вредности са исходом. Како је тешко испитати све узроке инфламације у овако ограниченој студији, потребне су обимне проспективне студије са контролом мултиплих фактора како би се утврдио значај ових процеса и њихов међусобни однос.

Хомоцистеин

- У нашој групи су непосредно после ИМУ вредности хомоцистеина биле просечно 12,58 mcmol/L значи знатно изнад пожељне горње границе од 8 mcmol/L. Нивои хомоцистеина су се у нашем истраживању значајно смањивали од времена ИМУ у току посматраног периода после 3 месеца и наставили значајан пад до последњег планираног мерења 6 месеци од ИМУ. У сва три мерења се показала значајна позитивна корелација хомоцистеина са Геријатријском скалом депресије (израженија депресија код вишег нивоа хомоцистеина), такође и позитивно са NIHSS и mRS (виши хомоцистеин и тежа неуролошка клиничка слика и неповољнији исход), а умерено значајне

негативне корелације су нађене током праћења после 3 и 6 месеци са VI што указује на неповољнији исход ИМУ.

- Број болесника са вредностима хомоцистеина од 13-15 се статистички значајно смањивао у току периода праћења. Вредности хомоцистеина су се у нашој групи смањивале са временом смањујући и ризик од реинсулта као што су показале и друге студије Овакви налази захтевају опрезност и ранију примену суплементације него што је то до скоро претпостављано.
- На основу наведених налаза студија које су у сагласности са нашим налазима и нашег истраживања које је укључивало корелацију хомоцистеина са великим бројем фактора исхода, можемо да закључимо да је хомоцистеин један од најважнијих лечивих фактора ризика за ИМУ као и за неповољнији исход те да га треба рутински испитивати и интензивно третирати све болеснике са повишеним хомоцистеином.

Витамин B12

- На пријему у болницу су пацијенти уврштени у ову студију имали вредности витамина B12 у просеку испод пожељне вредности тј. 155,4 pmol/L, што указује на то да их је велика већина била дефицијентна. Код наших болесника вредности витамина B12 су манифестовале статистички значајан пораст након 3 месеца од ИМУ који се наставио и до 6 месеци од ИМУ. Број болесника са вредностима витамина <250 pmol/L, што одговара дефицијенцији витамина B12 (клинички значајан дефицит) се статистички значајно смањивао током времена, док је на рачун тог смањења број пацијената значајно растао у групи са вредностима витамина од 250-350 pmol/L. У групи пацијената са >350 pmol/L (који имају довољно витамина B12 у крви) није било значајне промене.
- На пријему је код наших болесника виши ниво витамина B12 значајно корелисао са вишим VI тј. и нижим mRS скором тј. бољом функционалношћу и бољим исходом. Након 3 месеца виши ниво витамина B12 је статистички значајно корелисао са вишим MMSE скором, Go-no-go скором, односно бољим когнитивним стањем, вишим VI односно бољим функционалним исходом, док је негативне корелације имао са GDS скором што значи са мањом депресивношћу, нижим mRS скором и нижим NIHSS скором тј. бољим функционалним исходом и неуролошким налазом. Ово потврђује

значај витамина B12 за когнитивне способности, регулацију емоција као и добру функционалност што је у складу са другим студијама које, међутим, нису радиле овако опсежне корелације са факторима исхода, когнитивним функционалним, неуролошким и емоционалним, што је компаративна предност наше студије.

- На основу резултата наше студије и других публикација може да се закључи да је низак витамин B12 (кобаламин) значајан фактор ризика како за настанак ИМУ тако и за неповољнији исход после 3 и 6 месеци. Потребно је користити осетљивије граничне нивое B12 у серуму и укључити у разматрање и нивое хомоцистеина који је поузданији показатељ. Не сме се ослонити само на нивое витамина B12 у серуму чак и када су „нормални“ јер је ниво у серуму лош показатељ нивоа у ткивима. Веома чест налаз дефицита витамина B12 код особа са МУ у тренутку пријема у болницу као и касније, налаже редовну надокнаду како у примарној, тако и у секундарној превенцији, а такође и у сврху побољшања исхода у периоду опоравка од ИМУ.

Витамин Д

- У нашој групи су вредности витамина Д код свих болесника биле ниже од пожељних (тј. испод 75 nmol/L), са просечном вредношћу од 30,24 nmol/L, најнижом забележеном 6.00 nmol/L, а највишом 56,40 nmol/L, још увек знатно изнад доње границе нормале. Ово указује на пандемијске размере недостатка витамина Д који је компарабилан са налазима другде у свету.
- Вредности витамина Д су у нашој групи значајно расле након МУ како после 3 месеца тако и после 6 месеци у односу на вредности после 3 месеца. Будућа истраживања би требала да систематски испитују и утицај супституције витамина Д после ИМУ на функционални исход, реинсулт и морталитет.
- Мерено са VI, у нашој групи је функционални исход после 3 месеца био значајно бољи у болесника са вишим вредностима витамина Д у серуму.
- После 6 месеци у наших испитаника витамин Д је статистички значајно корелисао са следећим скоровима: позитивне корелације показао са MMSE скором (виши ниво витамина Д значи боља когниција, нарочито ретророландичких функција), Go-no-go скором (боље егзекутивне функције),

VI (бољи функционални исход) и негативне корелације са GDS скором (виши ниво витамина Д - мања депресивност) и mRS скором (бољи исход).

- Наши налази као и налази других студија указују да је витамин Д значајан фактор кардио-церебро-васкулног здравља као и когнитивне способности и нормалних емоција те је стога неопходан скрининг витамина Д у свим групама са повишеним васкулним ризиком и превентивно давање одговарајућих доза витамина Д.

Фолна киселина

- Фолна киселина је код наших болесника била просечно 10,29 ng/mL са а распоном од 6,20 до 19,70 ng/mL што су у односу на пожељни распон 2-20 ng/mL нормалне вредности. С обзиром да су вредности фолне киселине били у границама нормале код свих болесника, тако да ово нема неку прогностичку вредност. Значајније је одређивање хомоцистеина у серуму те се у случају вредности које носе повишен ризик примењује терапија за снижење хомоцистеина тј. комбинација фолне киселине, витамина Б12 и витамина Б6. Фолна киселина је код наших болесника значајно расла у периоду праћења после 3 месеца, после 6 месеци и у међупериоду 3. до 6. месеца.
- Следи да је од већег значаја скрининг одређивања хомоцистеина и витамина Б12 како у сврхе примарне превенције, тако и секундарне, него одређивање фолне киселине.

Тиреоидни хормони и антитела

- У време пријема у болницу вредности TSH су код наших болесника биле у просеку 2,01 mU/L што је у распону нормале 0,27-4,20 mU/L. Ни у једног болесника није забележена патолошки ниска вредност TSH , али је максимална вредност била 13,2 код једног болесник што значи да је потенцијално било болесника са хипотиреозом или оних са супклиничком хипотиреозом што се сматра потенцијалним ризиком за ИМУ.
- У нашој студији вредности тиреоидних хормона су значајно расле током посматраног периода тј. после 3 и после 6 месеци у односу на почетне вредности, као и између 3 и 6 месеци, са највишим вредностима после 6 месеци.

- У првој групи која је имала вредности TSH од 0-2 дошло је до значајног смањења броја пацијената током времена од прележаног можданог удара. Број пацијената са вредностима TSH од 2-4 је значајно растао у испитиваном периоду. У групи болесника са вредностима TSH >4 није било значајне промене у броју болесника током времена. Ово је тешко интерпретирати из разлога потенцијалне неуједначености узорковања (доба дана, чекање и слично) и логистичких проблема али и још мање познатих ендокриних фактора. Такође је потребно узети у разматрање и психички стрес који болесници претрпе после ИМУ и развоја инвалидитета или чак и животне угрожености.
- После 3 месеца и 6 месеци од ИМУ у нашој групи болесника TSH није показао значајну међузависност ни са једним од скорова функционалних и когнитивних скала. Неконзистентност налаза може да буде последица ефекта мале групе и непоузданих лабораторијских налаза те захтева даља истраживања.
- Вредности FT4 на пријему су биле просечно 12,99 pmol/L што је у границама нормале (9-23 pmol/L) са најнижом вредношћу од 1,10 pmol/L до максимално 23,00 pmol/L. Ово би било у сагласности са могућом чешћом појавом хипотиреозе у наших болесника. Пораст тиреоидних хормона после 3 и 6 месеци је из наведених разлога тешко интерпретирати.

Когнитивни показатељи исхода

- Након пријема ММСЕ је показао високу средњу вредност од 26,62 која искључује преморбидни когнитивни пад по било ком критеријуму (општи гранични скор је 24). Најнижи скор је био 22, а највиши 30..
- Статистички значајна разлика је утврђена у резултатима Go-no-go скале у периоду од трећег до шестог што указује на побољшање егzekутивних функција фронталног режња. Слично као и када је у питању ММСЕ, и за Go-no-go је на пријему у болницу нађена позитивна корелација са витамином B12 и витамином Д и нешто нижа са калцијумом, док се остали испитивани фактори нису показали значајним.

- После три месеца се такође одржавала позитивна корелација са витаминима Б12 и Д, али се појавила и негативна корелација са хомоцистеином, што се одржавало и после 6 месеци.
- Ово још више наглашава, већ више пута поновљени закључак о важности рутинског одређвања ових фактора и у популацији под ризиком, тако и код особа после ИМУ.
- Корелације су показале негативну везу MMSE скорa и хомоцистеина као и позитивну везу са нивоом витамина Б12 и витамина Д. Корелација са витамином Б12 је била умерена до висока, а са витамином Д нешто нижа. Остали испитвани фактори нису корелисали са скором на MMSE. У периоду праћења, склоп корелација се није мењао, односно MMSE је статистички значајно негативно корелисао са хомоцистеином и позитивно са витамином Б12 и витамином Д у истој јачини, како после 3 тако и после 6 месеци. Ово потврђује да недостатак витамина Б12 и витамина Д негативно утиче на когнитивни статус особа после ИМУ и налаже рутински скрининг ових фактора и њихову корекцију тј. адекватну суплементацију.
- У односу на Go-no-go скор након 3 месеца од прележаног ИМУ статистичку значајност су показали: хомоцистеин, витамин Д и D-димер. И ова анализа је показала значај хомоцистеина и витамина Д на когнитивне функције, посебно фронталног режња, што је у сагласности са већином других студија.
- Go-no-go скор на пријему и током праћења је корелисао са хомоцистеином, витамином Д и витамином Б12 (боље егзекутивне функције код нижег хомоцистеина и вишег витамина Б12 и витамина Д) и са D димером (мања коагулабилност односно мања вискозност крви).
- Наша студија је истакла значајан утицај ређих хуморалних фактора на мултипле исходе ИМУ.

Депресија као исход ИМУ

- На пријему је средња вредност GDS скорa била у границама нормале. И СД се кретала у оквиру граница нормале, тако да није било депресије у наших испитаника.

- Скор GDS скале депресивности је непосредно после ИМУ показивао више вредности у случају вишег хомоцистеина, нижег витамина Б12 и нижег витамина Д као и у случају вишег D-димера. Остали испитивани фактори нису показали статистички значајну корелацију са GDS скором на пријему. Такође су и корелације показале умерену позитивну корелацију GDS на пријему са хомоцистеином и умерену негативну корелацију са витаминима Б12 и Д, што се одржавало и после 3 и после 6 месеци.
- У нашој групи није било значајније депресивности, на почетку али су скорови расли током праћења после 3 и 6 месеци уз пораст витамина Б12 и витамина Ц и пад хомоцистеина те хуморални фактори овде нису били од пресудног значаја већ највероватније реакција на сам догађај и настали инвалидитет.
- У завршном тестирању након 6 месеци просечне вредности GDS су биле изнад граничног скорa од 5 што већ указује на значајнију депресивност. Из наших налаза се може закључити да је од најраније фазе ИМУ неопходна психичка подршка и мере супортивне психотерапије, наравно адекватнија суплементација али и примена антидепресива код израженије депресије.
- Наши налази указују да је неопходно систематско праћење депресивности код болесника после ИМУ и наведених ређих хуморалних фактора (витамини Б12 и Д, хомоцистеин) и адекватан третман по већ наведеним принципима: супортивна психотерапија, суплементација и антидепресиви.

Скале функционалности

- У нашој студији је показано са високим степеном статистичке значајности да VI на пријему, после 3 и после 6 месеци позитивно корелише са витамином Б12 и витамином Д, а негативно и у нешто мањем, али значајном степену са хомоцистеином. Дакле добијени су робустни налази, када је у питању функционалност, и показано да је бољи исход значајно повезан са нижим хомоцистеином и вишим витамином Б12 и вишим витамином Д у наших испитаника током читавог времена испитивања.
- mRS скор на пријему је значајно корелисао нарочито са хомоцистеином и витамином Б12, а у нешто мањој мери са витамином Д, што се одржавало и после 3 и 6 месеци. Корелације са другим испитиваним факторима се или нису

показале значајне ни у једном мерењу (седиментација, CRP, Ca, TSH, фолна киселина, мокраћна киселина, D димер, FT4 и FT3) или само у по једном мерењу и са малом значајношћу (фибриноген, TPO и TGA). У овом истраживању нашли смо робусне доказе значаја хомоцистеина, витамина B12 и витамина D на исход ИМУ током праћења од 6 месеци.

- Вредности NIHSS скорa, односно тежина неуролошких поремећаја, у односу на хуморалне факторе ризика за ИМУ у нашој групи на пријему су статистички значајно корелисале по опадајућем значају: негативно са витамином B12 и витамином D снажнијег интензитета, позитивно са хомоцистеином умереног интензитета и са CRP ниског до умереног интензитета. Остали испитивани фактори нису показали статистички значајну корелацију. На првој контроли после 3 месеца сви параметри који су се и на пријему издвојили као значајни били су такође значајно повезани са NIHSS али је позитивна корелација са хомоцистеином била нешто снажнија, а негативна корелација са витамином D нешто слабија. После 6 месеци позитивна корелација са хомоцистеином и негативна са витамином B12 су биле истог смера и веома сличног интензитета, док се корелација са витамином D губи.
- Налази витамина B12 као предиктивног фактора у исходу ИМУ, мерено после 3 и после 6 месеци до сада нису публиковани у литератури. Такође су значајни налази и хомоцистеина и витамина D.
- Наше истраживање је показало да са когнитивним скалама и функционалним скалама значајно корелишу хомоцистеин, витамин B12 и витамин D. Када се упореде мере исхода ИМУ са хуморалним факторима ниво витамина B12 доследно највише корелише са скоровима свих когнитивних и функционалних скала. Све корелације су статистички значајне на нивоу ,01 за три временске тачке мерења и веће су од ,50 за све скале. Корелације хомоцистеина и витамина D су такође супстанцијалне и релативно доследно се јављају. Како је већ више пута наведено у коментарима, конзистентност ових налаза налаже редефинисање обавезног скрининга васкуларних фактора ризика.
- Испитивани хуморални васкуларни фактори ризика објашњавају $\approx 40\%$ варијансе скорова на когнитивним скалама, док је тај проценат у случају

функционалних скала нешто нижи, око 30%. У оба случаја, предиктори су хомоцистеин и витамин В12, док допринос витамина D не постоји ван опсега варијансе већ објашњеног варирањем преостала два хуморална васкуларна фактора. Што се тиче когнитивних скала, стандардизовани регресиони коефицијенти су нешто виши у апсолутном смислу у случају витамина В12, али и хомоцистеин доследно значајно доприноси предвиђању скорова на когнитивним скалама. Што се тиче функционалних скала, хомоцистеин и витамин В12 значајно предвиђају скор на mRS, док скорове на преостале две скале предвиђа само један од поменутих фактора: витамин В12 скорове на VI, а хомоцистеин скорове на NIHSS.

- Наша студија је потврдила значај ређих хуморалних фактора ризика за ИМУ и показала и њихов предиктивни значај за функционални, когнитивни и емоционални исход. Ови фактори ризика, посебно витамин В12, хомоцистеин и витамин Д показују робусну повезаност за ИМУ и требало би их уврстити у редовни скрининг заједно са артеријском хипертензијом, дијабетес мелитусом и другим познатијим факторима. Налажење поремећаја захтева њихово интензивно кориговање и често трајну надокнаду. Ово се наравно односи и на примарну и на секундарну превенцију.

7. СКРАЋЕНИЦЕ

(18)F-FDG PET = (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

ACTIVE A = Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events

BI = Barthel Index

BMI = body mass index

CAIST = Cilostazol in Acute Ischemic Stroke Treatment

CHANCES = Consortium on Health and Ageing: Network of Cohorts in Europe and the United States

ЦНС = централни нервни систем

ЦВБ = цереброваскулне болести

CRP = Ц реактивни протеин

DIVINe = Diabetic Intervention with Vitamins to Improve Nephropathy

ДМ = Дијабетес мелитус

EPIC-NL = European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Netherlands

FIM = Functional Independence Measure

FT3 = слободни тријодтиронин

FT4 = слободни тироксин (free thyroxine)

GCS = Glasgow coma scale

GDS = Geriatric Depression Scale

Go-no-go

χ^2 = хи квадрат

HbA1c = hemoglobin A1c

HDL = high-density lipoprotein

HDRS-17 = Hamilton Depression Rating Scale - 17 Items

IFG = impaired fasting glucose

IGT = impaired glucose tolerance

IL-1 β = interleukin-1 β

IL-6 = interleukin-6
ИМУ = исхемијски мождани удар
LDL = low-density lipoprotein
LpPLA2 = Lipoprotein-associated phospholipase A2
MMSE = Mini Mental State Examination
МУ = мождани удар
mRS = Modified Rankin Scale
μmol/l. = mmol/L = микромоли на литар
MoCA = Montreal Cognitive Assessment
MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase
NHS = Nurses' Health Study
NIHSS = National Institutes of Health Stroke Scale
nsSNP = non-synonymous single nucleotide polymorphism
PROSPERO = Prospective Registration Of Systematic Reviews
PTH = паратхормон
RAAS = ренин ангиотензин алдостерон система
САД = Сједињене Америчке Државе
SE = седиментација еритроцита
SPARCL = Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels
СЗО = Светска Здравствена Организација (World Health Organization – WHO)
T3 = triiodothyronine
TFT = Тиреоидни функционални статус
TGA = антитиреоглобулинска антитела
ТИА = транзиторни исхемијски атак
TNF = tumour-necrosis factor
TOAST = Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
ТРО антитела на тирозин пероксидазу
TSH = тиреостимулишући хормон
ВаД = васкулне деменције
VDRs = vitamin D receptors
VISP = Vitamin Intervention for Stroke Prevention
VITATOPS = VITamins TO Prevent Stroke
VCI = Vacular cognitive impairment

ВКД = васкулни когнитивни дефицит

VCIND =и Vascular cognitive impairment-no dementia

8. ЛИТЕРАТУРА

- Abbott RD, Donahue RP, MacMahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke. The Honolulu heart program. *Jama* 1987;257:949-952
- ACTIVE Investigators; Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, Yusuf S. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;360:2066–2078.
- Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle JB, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24(1):35-41.
- Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, Woolson RF, Hansen MD. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology* 1999;53(1):126-31.
- Adebamowo SN, Spiegelman D, Flint AJ, Willett WC, Rexrode KM. Intakes of magnesium, potassium, and calcium and the risk of stroke among men. *Int J Stroke* 2015a;10(7):1093-100.
- Adebamowo SN, Spiegelman D, Willett WC, Rexrode KM. Association between intakes of magnesium, potassium, and calcium and risk of stroke: 2 cohorts of US women and updated meta-analyses. *Am J Clin Nutr* 2015b;101(6):1269-77.
- Akhoundi FH, Ghorbani A, Soltani A, Meysamie A. Favorable functional outcomes in acute ischemic stroke patients with subclinical hypothyroidism. *Neurology* 2011;77(4):349-54.
- Albert CM, Cook NR, Gaziano JM, Zaharris E, MacFadyen J, Danielson E, Buring JE, Manson JE. Effect of folic acid and B vitamins on risk of cardiovascular events and total mortality among women at high risk for cardiovascular disease: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:2027–36.

- Albertson M, Sharma J. Stroke: current concepts. *S D Med* 2014;67(11):455, 457-61, 463-5.
- Alfieri DF, Lehmann MF, Oliveira SR, Flauzino T, Delongui F, de Araújo MC, et al. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome. *Metab Brain Dis* 2017;32(2):493-502.
- Almeida OP, Marsh K, Alfonso H, Flicker L, Davis TM, Hankey GJ. B-vitamins reduce the long-term risk of depression after stroke: The VITATOPS-DEP trial. *Ann Neurol* 2010;68(4):503-10.
- Alsulaimani S, Gardener H, Elkind MS, Cheung K, Sacco RL, Rundek T. Elevated homocysteine and carotid plaque area and densitometry in the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2013;44(2):457-61.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59.
- Ansari R, Mahta A, Mallack E, Luo JJ. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol* 2014;10(4):281-8.
- Aparicio-Uarriza R, Palaios G, AlderM, Gonzlez-Gross M. A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B12 deficiency in the general population. *Clin Chem Lab Med* 2015;53(8):1149-59.
- Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40(4):1082-90.
- Ayerbe L, Ayis SA, Crichton S, Rudd AG, Wolfe CD. Explanatory factors for the association between depression and long-term physical disability after stroke. *Age Ageing* 2015;44(6):1054-8.
- Bakhshayesh-Eghbali B, Roudbary SA, Basir Jafari S, Nabizadeh SP, Naderi-Asrami N, Sohrabnejad R. Ability of serum C-reactive protein and white blood cell count in predicting acute ischemic stroke. A short-term follow-up study. *Caspian J Intern Med* 2016;7(3):206-10.

- Bang OY, Ovbiagele B, Kim JS. Nontraditional Risk Factors for Ischemic Stroke: An Update. *Stroke* 2015;46:3571-8.
- Barbieri A, Giuliani E, Carone C, Pederzoli F, Mascheroni G, Greco G, et al. Clinical severity of ischemic stroke and neural damage biomarkers in the acute setting: the STROke MArkers (STROMA) study. *Minerva Anestesiol* 2013;79(7):750-7.
- Baluch UT, Kiani I, Zaib-un-nisa, Badshah M. Association of Dyslipidemia and Ischemic Stroke. *Ann Pak Inst Med. Sci* 2008;4(3):165-7.
- Barlinn K, Kepplinger J, Puetz V, Illigens BM, Bodechtel U, Siepmann T. Exploring the risk-factor association between depression and incident stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1-14.
- Bayir A, Ak A, Ozdinç S, Seydanoğlu A, Köstekçi SK, Kara F. Acute-phase vitamin B12 and folic acid levels in patients with ischemic and hemorrhagic stroke: is there a relationship with prognosis? *Neurol Res* 2010;32(2):115-8.
- Béjot Y, Daubail B, Giroud M. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(1):59-68.
- Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135:e146-e603, originally published January 25, 2017.
- Berge E, Friis P, Sandset PM. Hemostatic activation in acute ischemic stroke. *Thromb Res* 2001;101(2):13-21.
- Bingham KS, Whyte EM, Meyers BS, Mulsant BH, Rothschild AJ, Banerjee S, et al. Relationship between cerebrovascular risk, cognition, and treatment outcome in late-life psychotic depression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23(12):1270-5.
- Bissoli L, Di Francesco V, Ballarin A, Mandragona R, Trespidi R, Brocco G, et al. Effect of vegetarian diet on homocysteine levels. *Ann Nutr Metab* 2002;46:73-9.
- Blum A, Lupovitch S, Khazim K, Peleg A, Gumanovsky M, Yeganeh S, Jawabreh S. Homocysteine levels in patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Cardiol* 2001;24(6):463-6.
- Blundo C, Marin D, Ricci M. Vitamin B12 deficiency associated with symptoms of

- frontotemporal dementia. *Neurol Sci* 2011;32(1):101-5.
- Boden-Albala B, Roberts ET, Bazil C, Moon Y, Elkind MS, Rundek T, et al. Daytime sleepiness and risk of stroke and vascular disease: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:500-7.
- Bonetti F, Brombo G, Magon S, Zuliani G. Cognitive Status According to Homocysteine and B-Group Vitamins in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63(6):1158-63.
- Bonita R, Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988;19(12):1497-1500
- Borah M, Dhar S, Gogoi DM, Ruram AA. Association of Serum Calcium Levels with Infarct Size in Acute Ischemic Stroke: Observations from Northeast India. *J Neurosci Rural Pract* 2016;7(Suppl 1):S41-S45.
- Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(2):228-32.
- Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008;29:726-76.
- Bour A, Rasquin S, Boreas A, Limburg M, Verhey F. How predictive is the MMSE for cognitive performance after stroke? *J Neurol* 2010;257(4):630-7.
- Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, Bornstein NM, Bath PM, Teuschl Y, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research. *Eur J Neurol* 2015;22(2):229-38, e13-6.
- Braun M. Neurological Disorders. In: Horton AM, Wedding D (Eds). *The Neuropsychology Handbook*. Third Edition. New York: Springer Publishing Company, 2008: 31-67.
- Bunevicius A, Iervasi G, Bunevicius R. Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders. *Expert Rev Neurother*. 2015 Mar;15(3):315-26. doi: 10.1586/14737175.2015.1013465. Epub 2015 Feb 11.
- Caeiro L, Ferro J, Figueira M. Apathy in acute stroke patients. *Eur J Neurol*

2012;19(2):291–7.

Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briët E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635–641.

Carroll K, Majeed A. Trends in mortality and hospital admissions associated with atrial fibrillation in England and Wales. *Health Statistics Quarterly* 09 (2001), 37–44.

Carson AJ, Zeman A, Myles L Sharpe MC. Neurology and neurosurgery. In: Levenson JL, ed. *American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005:701-32.

Cavalieri M, Schmidt R, Chen C, Mok V, de Freitas GR, Song S, et al; VITATOPS Trial Study Group. B vitamins and magnetic resonance imaging-detected ischemic brain lesions in patients with recent transient ischemic attack or stroke: the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) MRI-substudy. *Stroke* 2012;43(12):3266-70.

Chaker L, Baumgartner C, den Elzen WP, Ikram MA, Blum MR, Collet TH, et al. Subclinical Hypothyroidism and the Risk of Stroke Events and Fatal Stroke: An Individual Participant Data Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Apr 9:jc20151438. [Epub ahead of print]

Chaker L, Baumgartner C, Ikram MA, Dehghan A, Medici M, Visser WE, Hofman A, Rodondi N, Peeters RP, Franco OH. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2014;29(11):791-800.

Chen R, Ovbiagele B, Feng W. Diabetes and stroke: epidemiology, pathophysiology, pharmaceuticals and outcomes. *Am J Med Sci* 2016;351(4):380-6.

Cheng LS, Tu WJ, Shen Y, Zhang LJ, Ji K. Combination of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Homocysteine Predicts the Post-Stroke Depression in Patients with Ischemic Stroke. *Mol Neurobiol* 2017 Apr 29. doi: 10.1007/s12035-017-0549-8. [Epub ahead of print]

Chikazoe J. Localizing performance of go/no-go tasks to prefrontal cortical subregions. *Curr Opin Psychiatry* 2010;23(3):267-72.

Cho HJ, Kim SS, Sung SM, Jung DS. Impact of thyroid autoantibodies on functional outcome in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*

2014;23(7):1915-20.

Chung JW, Ryu WS, Kim BJ, Yoon BW. Elevated calcium after acute ischemic stroke: association with a poor short-term outcome and long-term mortality. *J Stroke* 2015;17(1):54-9.

Chung PW, Park KY, Kim JM, Shin DW, Park MS, et al. 25-hydroxyvitamin D status is associated with chronic cerebral small vessel disease. *Stroke* 2015;46(1):248-51.

Cotlarciuc I, Malik R, Holliday EG, Ahmadi KR, Paré G, Psaty BM, et al. Effect of genetic variants associated with plasma homocysteine levels on stroke risk. *Stroke* 2014;45(7):1920-4.

Danovska M, Stamenov B, Alexandrova M, Psychinska D. Post-stroke cognitive impairment - phenomenology and prognostic factors. *J of IMAB* 2012;18(3):290-97.

Daubail B, Jacquin A, Guillard JC, Hervieu M, Osseby GV, Rouaud O, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients. *Eur J Neurol* 2013;20:57-61.

Daubail B, Jacquin A, Guillard JC, Khoumri C, Aboa-Eboulé C, Giroud M, Béjot Y. Association between serum concentration of vitamin D and 1-year mortality in stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(5):364-7.

De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. *Pharmacol Rev* 2002;54(4):599-618.

De Caterina R, Salvatore T, Marchioli R. Cholesterol-lowering interventions and stroke: Insights from IMPROVE-IT. *Atherosclerosis* 2016;248:216-8.

Debette S. Vascular risk factors and cognitive disorders. *Rev Neurol (Paris)* 2013;169(10):757-64.

Desilles JP, Meseguer E, Labreuche J, Lapergue B, Sirimarco G, Gonzalez-Valcarcel J, et al. Diabetes mellitus, admission glucose, and outcomes after stroke thrombolysis: a registry and systematic review. *Stroke* 2013;44(7):1915-23.

Dickens AP, Lang IA, Langa KM, Kos K, Llewellyn DJ. Vitamin D, cognitive dysfunction and dementia in older adults. *CNS Drugs* 2011;25(8):629-39.

- Dong H, Pi F, Ding Z, Chen W, Pang S, Dong W, Zhang Q. Efficacy of supplementation with B vitamins for stroke prevention: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2015;10(9):e0137533.
- Douven E, Schievink SH, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, Aalten P, Staals J, Köhler S. The Cognition and Affect after Stroke - a Prospective Evaluation of Risks (CASPER) study: rationale and design. *BMC Neurol* 2016;16:65.
- Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JC, et al. Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(8):1369-75.
- Dusso AS, Tokumoto M. Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:715-29.
- Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* 2009;40(6):2276-2293.
- Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Davey Smith G. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction: Korean national health system prospective cohort study [published correction appears in *BMJ*. 2006;333:468]. *BMJ* 2006;333:22.
- EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for cobalamin vitamin B12). *EFSA Journal* 2015;13(7):4150
- Elkind MS. Inflammation, atherosclerosis, and stroke. *Neurologist* 2006;12:140-8.
- Gu Y, Zhao K, Luan X, Liu Z, Cai Y, Wang Q, et al. Association between serum magnesium levels and depression in stroke patients. *Aging Dis* 2016;7(6):687-90.
- Faeh D, Chiolerio A, Paccaud F. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular

- disease: should we (still) worry about? *Swiss Med Wkly* 2006;136(47-48):745-56.
- Feng X-Y, Wang Z-X, Ma T, Xu D-E, Xu N-F, Kong Y-N, et al. Calcium intake and the risk of stroke. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(8):16016-24.
- Ferreira MGR, Moro CHC, Franco SC. Cognitive performance after ischaemic stroke. *Dement Neuropsychol* 2015;9(2):165-75.
- Fitzpatrick LA, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Parathyroid hormone and the cardiovascular system. *Curr Osteoporos Rep* 2008;6:77-83.
- Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *Eur Heart J* 2017 Feb 27. doi: 10.1093/eurheartj/ehx050. [Epub ahead of print]
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-Mental State". *Journal of Psychiatric Research* 1975;12:189-198.
- Folstein M, Liu T, Peter I, Buel J, Arsenault L, Scott T, Qiu WW. The homocysteine hypothesis of depression. *Am J Psychiatr* 2007;164(6):861-7.
- Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, Broderick JP, Kleindorfer DO, Sacco RL, et al. Relationship of national institutes of health stroke scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke. *J Am Heart Assoc* 2012;1(1):42-50.
- Forti P, Maioli F, Arnone G, Coveri M, Pirazzoli GL, Zoli M, Procaccianti G. Homocysteinemia and early outcome of acute ischemic stroke in elderly patients. *Brain Behav* 2016;6(5):e00460.
- Forti P, Maioli F, Coveri M, Nativio V, Arnone G, Loreti A, et al. Thyroid function tests and early outcomes of acute ischemic stroke in older euthyroid patients. *Exp Gerontol* 2015;61:8-14.
- Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2000;55:952.
- G R, Gupta A. Vitamin D deficiency in India: prevalence, causalities and interventions. *Nutrients* 2014;6(2):729-75.

- Geng HH, Wang XW, Fu RL, Jing MJ, Huang LL, Zhang Q, et al. The Relationship between C-Reactive Protein Level and Discharge Outcome in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Environ Res Public Health* 2016;13(7). pii: E636.
- Ginde AA, Liu MC, Camargo CA. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the U.S. population, 1988–2004. *Arch. Intern Med* 2009;169:626-32.
- Giri A, Edwards TL, LeGrys VA, Lorenz CE, Funk MJ, Schectman R, Heiss G, Robinson JG, Hartmann KE. Subclinical hypothyroidism and risk for incident ischemic stroke among postmenopausal women. *Thyroid* 2014;24(8):1210-7.
- Glize B, Cressot V, Delleci C, Bobin M, Nozere A, Joseph PA, Dehail P. Functional impact of 25 OH vitamin D deficiency for stroke patients. *Ann Phys Rehabil Med* 2011;54(S1):e90.
- Goeggel Simonetti B, Mono ML, Huynh-Do U, Michel P, Odier C, Sztajzel R, et al. Risk factors, aetiology and outcome of ischaemic stroke in young adults: the Swiss Young Stroke Study (SYSS). *J Neurol* 2015 Jun 12. [Epub ahead of print].
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, Appel JB, Braun LT, Chaturvedi S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(2):517-84. Erratum in: *Stroke* 2011;42(2):e26.
- Goodwin RD, Devanand DP. Stroke, depression, and functional health outcomes among adults in the community. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008;21(1):41-6.
- Göthe F, Enache D, Wahlund LO, Winblad B, Crisby M, Lökk J, Aarsland D. Cerebrovascular diseases and depression: epidemiology, mechanisms and treatment. *Panminerva Med* 2012;54(3):161-70.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström LE, Ueland et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *JAMA* 1997;277:1775-1781.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32(11):2559-66.

- Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1048-51.
- Grosse GM, Tryc AB, Dirks M, Schuppner R, Pflugrad H, Lichtinghagen R, et al. J The temporal dynamics of plasma fractalkine levels in ischemic stroke: association with clinical severity and outcome. *Neuroinflammation* 2014;11:74.
- Guessous I, Bochud M, Bonny O, Burnier M. Calcium, vitamin D and cardiovascular disease. *Kidney Blood Press Res* 2011;34:404-17.
- Guo Y, Yan S, Zhang S, Zhang X, Chen Q, Liu K, Liebeskind DS, Lou M. Lower serum calcium level is associated with hemorrhagic transformation after thrombolysis. *Stroke* 2015;46(5):1359-61.
- Gupta A, Prabhakar S, Modi M, Bhadada SK, Kalaivani M, Lal V, Khurana D. Effect of Vitamin D and calcium supplementation on ischaemic stroke outcome: a randomised controlled open-label trial. *Int J Clin Pract* 2016;70(9):764-70.
- Hackett ML, Köhler S, T O'Brien J, Mead GE. Neuropsychiatric outcomes of stroke. *Lancet Neurol* 2014;13(5):525-34.
- Hackett ML, Yapa C, Parag V, Anderson CS. Frequency of depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke* 2005;36(6):1330-40.
- Haddad EH, Berk LS, Kettering JD, Hubbard RW, Peters WR. Dietary intake and biochemical, hematologic, and immune status of vegans compared with nonvegetarians. *Am J Clin Nutr* 1999;70:S586–S593.
- Han B, Lyu Y, Sun H, Wei Y, He J. Low serum levels of vitamin D are associated with post-stroke depression. *Eur J Neurol* 2015;22(9):1269-74.
- Heaney RP. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency. *Am J Clin Nutr* 2004;80:S1706-9.
- Hankey GJ, Eikelboom JW, Yi Q, Lees KR, Chen C, Xavier D, et al. Antiplatelet therapy and the effects of B vitamins in patients with previous stroke or transient ischaemic attack: a post-hoc subanalysis of VITATOPS, a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11(6):512-20.
- Hata J, Kiyohara Y. Epidemiology of stroke and coronary artery disease in Asia. *Circ J*

2013;77(8):1923-32.

He Y, Li Y, Chen Y, Feng L, Nie Z. Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24(11):1158-65.

Hermann DM, Bassetti CL. Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009;73:1313–1322.

Herson PS, Palmateer J, Hurn PD. Biological sex and mechanisms of ischemic brain injury. *Transl Stroke Res* 2013;4(4):413-9.

Hill MD. Stroke and diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol* 2014;126:167-74.

Hodis HN, Mack WJ, Dustin L, Mahrer PR, Azen SP, Detrano R, et al. High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Stroke* 2009;40(3):730-6.

Holmes M, Rathbone J, Littlewood C, Rawdin A, Stevenson M, Stevens J, Archer R, Evans P, Wang J. Routine echocardiography in the management of stroke and transient ischaemic attack: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014;18(16):1-176.

Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2002;288(16):2015-22.

House AA, Eliasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine A, Dresser GK, Spence JD. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1603–9.

Huang Y, Jing J, Zhao XQ, Wang CX, Wang YL, Liu GF, et al. High-sensitivity C-reactive protein is a strong risk factor for death after acute ischemic stroke among Chinese. *CNS Neurosci Ther* 2012;18(3):261-6.

Huo Y, Li J, Qin X, Huang Y, Wang X, Gottesman RF, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313(13):1325-35.

Isabel C, Calvet D, Mas JL Stroke prevention. *Presse Med* 2016;45(12 Pt 2):e457-e471.

Ishitsuka K, Kamouchi M, Hata J, Fukuda K, Matsuo R, Kuroda J, et al. High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes:

- Fukuoka Stroke Registry. *Hypertension* 2014;63(1):54-60.
- Jackson CA, Mishra GD. Depression and risk of stroke in midaged women: a prospective longitudinal study. *Stroke* 2013;44:1555-60.
- Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:1163-70.
- Jeon SB, Kang DW, Kim JS, Kwon SU. Homocysteine, small-vessel disease, and atherosclerosis: an MRI study of 825 stroke patients. *Neurology* 2014;83(8):695-701.
- Jia Q, Zhao X, Wang C, Wang Y, Yan Y, Li H et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry. *Stroke* 2011;42(10):2758-62.
- Jiang B, Chen Y, Yao G, Yao C, Zhao H, Jia X, et al. Effects of differences in serum total homocysteine, folate, and vitamin B12 on cognitive impairment in stroke patients. *BMC Neurol* 2014;14(1):217.
- Jodzio K, Biechowska D. Wisconsin card sorting test as a measure of executive function impairments in stroke patients. *Appl Neuropsychol* 2010;17(4):267-77.
- Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, Hietanen M. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol* 2015 Jun 4. [Epub ahead of print].
- Joseph LN, Babikian VL, Allen NC, Winter MR. Risk factor modification in stroke prevention: The experience of a stroke clinic. *Stroke* 1999;30(1):16-20.
- Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke* 2012;43(9):2526-34.
- Kalita J, Kumar G, Bansal V, Misra UK. Relationship of homocysteine with other risk factors and outcome of ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111(4):364-7.
- Kamouchi M, Matsuki T, Hata J, Kuwashiro T, Ago T, Sambongi Y, et al. Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 2011;42(10):2788-94.

- Kang J, Ko Y, Park JH, Kim WJ, Jang MS, Yang MH, et al. Effect of blood pressure on 3-month functional outcome in the subacute stage of ischemic stroke. *Neurology* 2012;79(20):2018-24.
- Kapoor A, Lanctôt KL, Bayley M, Kiss A, Herrmann N, Murray BJ, Swartz RH. "Good Outcome" Isn't Good Enough: Cognitive Impairment, Depressive Symptoms, and Social Restrictions in Physically Recovered Stroke Patients. *Stroke* 2017 Apr 24. pii: STROKEAHA.117.016728. [Epub ahead of print].
- Karabudak E, Kiziltan G, Cigerim N. A comparison of some of the cardiovascular risk factors in vegetarian and omnivorous Turkish females. *J Hum Nutr Diet* 2008;21:13–22.
- Karch A, Thomas SL. Autoimmune thyroiditis as a risk factor for stroke: a historical cohort study. *Neurology* 2014;82(18):1643-52.
- Keene KL, Chen WM, Chen F, Williams SR, Elkhatib SD, Hsu FC, et al. Genetic Associations with Plasma B12, B6, and Folate Levels in an Ischemic Stroke Population from the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Trial. *Front Public Health* 2014;2:112.
- Kelemen LE. Associations of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with carotid intima media thickness among South Asian, Chinese and European Canadians. *Atherosclerosis* 2004;176: 361–370.
- Kernan WN, Inzucchi SE, Sawan C, Macko RF, Furie KL. Obesity: a stubbornly obvious target for stroke prevention. *Stroke* 2013;44:278-86.
- Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(7):2160-236
- Kidd PM. Integrated brain restoration after ischemic stroke--medical management, risk factors, nutrients, and other interventions for managing inflammation and enhancing brain plasticity. *Altern Med Rev* 2009;14(1):14-35.
- Kienreich K, Grubler M, Tomaschitz A, Schmid J, Verheyen N, Rutters F, et al. Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease. *Indian J Med Res* 2013;137(4):669-79.

- Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol* 2010;4(1):35-41.
- Kokmen E, Whisnant J, O'Fallon W, Chu C-P, Beard C. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960–1984). *Neurology* 1996;46(1):154–9.
- Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, Oleröd G, Lindahl A, Landin-Wilhelmsen K. Normocalcaemic, vitamin D sufficient hyperparathyroidism - high prevalence and low morbidity in the general population A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2015 May 18. doi: 10.1111/cen.12819. [Epub ahead of print].
- Krivosíková Z, Krajcovicová-Kudlácková M, Spustová V, Stefíková K, Valachovicová M, Blazíček P, Němcová T. The association between high plasma homocysteine levels and lower bone mineral density in Slovak women: The impact of vegetarian diet. *Eur J Nutr* 2010;49:147-53.
- Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother* 2012;12(2):199-208.
- Kulshreshtha A, Anderson LM, Goyal A, Keenan NL. Stroke in South Asia: a systematic review of epidemiologic literature from 1980 to 2010. *Neuroepidemiology*. 2012;38(3):123-9.
- Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, et al. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke - Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism* 2014;63(9):1093-103.
- Kwon HM, Lee YS, Bae HJ, Kang DW. Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke. *Stroke* 2014;45(3):871-3.
- Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke

- Association. *Stroke* 2014;45(1):315-53.
- Lackland DT, Voeks JH, Boan AD. Hypertension and stroke: an appraisal of the evidence and implications for clinical management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2016;14(5):609-16.
- Lasek-Bal A, Puz P, Kazibutowska Z. Elevated factor VIII level and stroke in patients without traditional risk factors associated with cardiovascular diseases. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2013;9:847-52.
- Lawes CM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:776–785.
- Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.
- Lee SH, Heo SH, Kim JH, Lee D, Lee JS, Kim YS, et al. Effects of uric acid levels on outcome in severe ischemic stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator. *Eur Neurol* 2014;71(3-4):132-9.
- Lei C, Wu B, Ma Z, Zhang S, Liu M. Association of moyamoya disease with thyroid autoantibodies and thyroid function: a case-control study and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2014;21(7):996-1001.
- Lehotský J, Tothová B, Kovalská M, Dobrota D, Beňová A, Kalenská D, Kaplán P. Role of Homocysteine in the Ischemic Stroke and Development of Ischemic Tolerance. *Front Neurosci* 2016;10:538. eCollection 2016.
- Leonards CO, Schneider HJ, Liman TG, Fiebach JB, Endres M, Ebinger M. Thyroid-stimulating hormone, white matter hyperintensities, and functional outcome in acute ischemic stroke patients. *Cerebrovasc Dis Extra* 2014;4(1):61-8.
- Levenson JL. Psychiatric Issues in Neurology, Part I: Stroke. *Primary Psychiatry* 2007;14(9):37-40.
- Levine DA, Walter JM, Karve SJ, Skolarus LE, Levine SR, Mulhorn KA. Smoking and mortality in stroke survivors: can we eliminate the paradox? *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;23(6):1282-90.
- Li Y, Cai Y, Zhao M, Sun J. Risk factors between intracranial-extracranial atherosclerosis and anterior-posterior circulation stroke in ischaemic stroke. *Neurol*

- Res 2017;39(1):30-35.
- Li Y, Cao LL, Liu L, Qi QD. Serum levels of homocysteine at admission are associated with post-stroke depression in acute ischemic stroke. *Neurol Sci* 2017a Feb 18. doi: 10.1007/s10072-017-2848-2. [Epub ahead of print].
- Li YC. Molecular mechanism of vitamin D in the cardiovascular system. *J Investig Med* 2011;59:868-71.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature* 2011;473(7347):317-25.
- Liu L, Zhan L, Wang Y, Bai C, Guo J, Lin Q, Liang D, Xu E. Metabolic syndrome and the short-term prognosis of acute ischemic stroke: a hospital-based retrospective study. *Lipids Health Dis* 2015;14:76.
- Lorenzl S, Vogeser M, Müller-Schunk S, Pfister HW. Clinically and MRI documented funicular myelosis in a patient with metabolic vitamin B12 deficiency but normal vitamin B12 serum level. *J Neurol* 2003;250(8):1010-1.
- Lucke-Wold BP, Turner RC, Lucke-Wold AN, Rosen CL, Huber JD. Age and the metabolic syndrome as risk factors for ischemic stroke: improving preclinical models of ischemic stroke. *Yale J Biol Med* 2012;85(4):523-39.
- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-774.
- Mahoney F, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:2.
- Majumdar V, Prabhakar P, Kulkarni GB, Christopher R. Vitamin D status, hypertension and ischemic stroke: a clinical perspective. *J Hum Hypertens* 2015 Mar 26. doi: 10.1038/jhh.2015.10. [Epub ahead of print]
- Man B, Fu YP. Concurrent stenoses: A common etiology of stroke in Asians. *World J Clin Cases* 2014;2(6):201-5.
- Manabe Y, Kono S, Tanaka T, Narai H, Omori N. High blood pressure in acute ischemic stroke and clinical outcome. *Neurol Int* 2009;1(1):e1.

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34(28):2159-219.
- Manolescu BN, Oprea E, Farcasanu IC, Berteanu M, Cercasov C. Homocysteine and vitamin therapy in stroke prevention and treatment: a review. *Acta Biochim Pol* 2010;57(4):467-77.
- Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy. *Am J Psychiatry* 1990;147(1):22–30.
- Men X, Li J, Zhang B, Zhang L, Li H, Lu Z. Homocysteine and C-reactive protein associated with progression and prognosis of intracranial branch atheromatous disease. *PLoS One* 2013;8(9):e73030.
- Menken M, Munsat TL, Toole JF. The global burden of disease study: implications for neurology. *Arch Neurol* 2000;57(3):418-20.
- Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, Creager MA, Eckel RH, Elkind MS, Fornage M, Goldstein LB, Greenberg SM, Horvath SE, Iadecola C, Jauch EC, Moore WS, Wilson JA; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45(12):3754-832.
- Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, et al. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol* 2015 Sep 14. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2115. [Epub ahead of print]
- Mishiro K, Imai T, Sugitani S, Kitashoji A, Suzuki Y, Takagi T, et al. Diabetes mellitus aggravates hemorrhagic transformation after ischemic stroke via mitochondrial defects leading to endothelial apoptosis. *PLoS One* 2014;9(8):e103818.
- Mizrahi EH, Fleissig Y, Arad M, Adunsky A. Plasma homocysteine level and functional

- outcome of patients with ischemic stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86(1):60-3.
- Modi M, Prabhakar S, Majumdar S, Khullar M, Lal V, Das CP. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for ischemic stroke: an Indian scenario. *Neurol India* 2005;53(3):297-301; discussion 301-2.
- Moghaddasi M, Mamarabadi M, Mirzadeh S, Freydoonnejad AA, Razjouyan H. Homocysteine, vitamin B12 and folate levels in Iranian patients with ischemic stroke. *Neurol Res* 2010;32(9):953-6.
- Mons U, Müezzinler A, Gellert C, Schöttker B, Abnet CC, Bobak M et al. Impact of smoking and smoking cessation on cardiovascular events and mortality among older adults: meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies of the CHANCES consortium. *BMJ* 2015;350:h1551.
- Nabavi SF, Turner A, Dean O, Sureda A, Mohammad S. Post-stroke depression therapy: where are we now? *Curr Neurovasc Res.* 2014;11(3):279-89.
- Nanetti L, Vignini A, Raffaelli F, Giulietti A, Bartolini M, Perozzi C et al. Homocysteine and oxidative stress in acute stroke. *Advances in Bioscience and Biotechnology* 2013;4:15-23.
- Narasimhan S, Balasubramanian P. Role of Vitamin D in the Outcome of Ischemic Stroke- A Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017;11(2):CC06-CC10.
- Nave AH, Lange KS, Leonards CO, Siegerink B, Doehner W, Landmesser U, Steinhagen-Thiessen E, Endres M, Ebinger M. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic stroke: A meta-analysis. *Atherosclerosis* 2015;242(2):496-503.
- Norman EJ. Urinary methylmalonic acid/creatinine ratio: a gold standard test for tissue vitamin B12 deficiency. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(9):1158-9.
- Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM, Farstad M, Vollset SE. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997;337:230-236.
- Obeid R, Jung J, Falk J, Herrmann W, Geisel J, Friesenhahn-Ochs B, et al. Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes. *Biochimie* 2013;95(5):1056-61.

- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (The Interstroke Study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112–123.
- O'Keefe LM, Conway SE, Czap A, Malchoff CD, Benashski S, Fortunato G, et al. Thyroid hormones and functional outcomes after ischemic stroke. *Thyroid Res* 2015;8:9.
- Okereke OI, Singh A. The role of vitamin D in the prevention of late-life depression. *J Affect Disord* 2016;198:1-14.
- O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients* 2010;2(3):299-316
- Olsson T, Viitanen M, Asplund K, Eriksson S, Hagg E. Prognosis after stroke in diabetic patients. A controlled prospective study. *Diabetologia* 1990;33:244-249.
- Omrani HQ, Shandiz EE, Qabai M, Chaman R, Fard HA, Qaffarpoor M. Hyperhomocysteinemia, folate and B12 vitamin in Iranian patients with acute ischemic stroke. *ARYA Atheroscler* 2011;7(3):97-101.
- Orgiazzi J. Thyroid autoimmunity. *Presse Med* 2012;41(12 P 2):e611-25.
- Otto CM, Bonow RO. Valvular heart disease. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012:chap 66.
- Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics* 2011;8(3):319-29.
- Ozbalkan Z, Efe C, Cesur M, Ertek S, Nasiroglu N, Berneis K, et al. An update on the relationships between rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;212:377-82.
- Paci M, Nannetti L, D'Ippolito P, Lombardi B. Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011;47(1):19-23.
- Paik JM, Curhan GC, Sun Q, Rexrode KM, Manson JE, Rimm EB, Taylor EN. Calcium supplement intake and risk of cardiovascular disease in women. *Osteoporos Int* 2014;25(8):2047-56.
- Pan A, Sun Q, Okereke OI, Rexrode KM, Hu FB. Depression and risk of stroke

- morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011;306(11):1241-9.
- Park GY, Im S, Lee SJ, Pae CU. The Association between Post-Stroke Depression and the Activities of Daily Living/Gait Balance in Patients with First-Onset Stroke Patients. *Psychiatry Investig* 2016;13(6):659-64.
- Park KY, Chung PW, Kim YB, Moon HS, Suh BC, Won YS, et al. Serum Vitamin D Status as a Predictor of Prognosis in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2015;40(1-2):73-80.
- Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, Noonan K, Crewther DP, Linden T. Homocysteine as a potential biochemical marker for depression in elderly stroke survivors. *Food Nutr Res* 2012;56.
- Patel KK, Arnold SV, Chan PS, Tang Y, Pokharel Y, Jones PG, Spertus JA. Personalizing the Intensity of Blood Pressure Control: Modeling the Heterogeneity of Risks and Benefits From SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017 Apr;10(4).
- Pavlović A, Pavlović D, Aleksić V, Sternić N. Vascular dementia: facts and controversies. *Srp Arh Celok Lek* 2013 Mar-Apr;141(3-4):247-55.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke* 2013;44(10):2821-8.
- Павловић Д. Дијагностички тестови у неуропсихологији. Београд, 2003.
- Павловић ДМ. Неуропсихологија са основама бихевиоралне неурологије. Београд: Калиграф, 2011.
- Павловић ДМ. Неуропсихологија, бихевиорална неурологија и неуропсихијатрија. Београд: Орион Арт, 2012а.
- Павловић ДМ. Неурологија. Београд: Орион Арт, 2012б.
- Pavlović DM, Pavlović AM, Lačković M. Hashimoto encephalopathy – neurological and psychiatric perspective. *Arch Biol Sci* 2009;61(3):383-394.
- Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*

- Neurol 2009;8(11):1006–18.
- Perini F, Galloni E, Bolgan I, Bader G, Ruffini R, Arzenton E. Elevated plasma homocysteine in acute stroke was not associated with severity and outcome: stronger association with small artery disease. *Neurol Sci* 2005;26(5):310–18.
- Perry IJ, Refsum H, Morris RW, Ebrahim SB, Ueland PM, Shaper AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet* 1995;346(8987):1395–8.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes : a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000;31(5):1062–8.
- Pieters B, Staals J, Knottnerus I, Rouhl R, Menheere P, Kessels A, Lodder J. Periventricular white matter lucencies relate to low vitamin B12 levels in patients with small vessel stroke. *Stroke* 2009;40(5):1623–6.
- Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol* 2009;6:621–30.
- Planton M, Peiffer S, Albucher JF, Barbeau EJ, Tardy J, Pastor J, et al. Neuropsychological outcome after a first symptomatic ischaemic stroke with 'good recovery'. *Eur J Neurol* 2012;19(2):212–9.
- Pniewski J, Chodakowska-Zebrowska M, Woźniak R, Stepień K, Stafiej A. Plasma homocysteine level and the course of ischemic stroke *Acta Neurobiol Exp* 2003;63:127–30.
- Pohjasvaara T, Mäntylä R, Salonen O, Aronen HJ, Ylikoski R, Hietanen M, Kaste M, Erkinjuntti T. How complex interactions of ischemic brain infarcts, white matter lesions, and atrophy relate to poststroke dementia. *Arch Neurol* 2000;57(9):1295–300.
- Potter K, Lenzo N, Eikelboom JW, Arnold LF, Beer C, Hankey GJ. Effect of long-term homocysteine reduction with B vitamins on arterial wall inflammation assessed by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis* 2009;27(3):259–65.
- Prabhakar P, Majumdar V, Kulkarni GB, Christopher R. Genetic variants of vitamin D

- receptor and susceptibility to ischemic stroke. *Biochem Biophys Res Commun* 2015;456(2):631-6.
- Prentice A. Vitamin D deficiency: a global perspective. *Nutr Rev* 2008;66(10 Suppl 2):S153-64.
- Qu B, Qu T. Causes of changes in carotid intima-media thickness: a literature review. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;13:46.
- Quinn TJ, Gallacher J, Deary IJ, Lowe GD, Fenton C, Stott DJ. Association between circulating hemostatic measures and dementia or cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *J Thromb Haemost* 2011;9(8):1475-82.
- Rabi-Žikić T, Divjak I, Jovičević M, Semnic M, Slankamenac P, Žarkov M, Žikić M. The effect of post stroke depression on functional outcome and quality of life. *Acta Clin Croat* 2014;53:294-301.
- Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. *Scott Med J* 1957;2:200-15.
- Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* 2006;136(6 Suppl):1731S-1740S.
- Refsum H, Yajnik CS, Gadkari M, Schneede J, Vollset SE, Orning L, et al. Hyperhomocysteinemia and elevated methylmalonic acid indicate a high prevalence of cobalamin deficiency in Asian Indians. *Am J Clin Nutr* 2001;74:233-41.
- Rehni AK, Liu A, Perez-Pinzon MA, Dave KR. Diabetic aggravation of stroke and animal models. *Exp Neurol* 2017;292:63-79.
- Reina SA, Llabre MM, Allison MA, Wilkins JT, Mendez AJ, Arnan MK, et al. HDL cholesterol and stroke risk: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;243(1):314-9.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale (GDS) for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-9.
- Ren W, Gu Y, Zhu L, Wang L, Chang Y, Yan M, et al. The effect of cigarette smoking on vitamin D level and depression in male patients with acute ischemic stroke. *Compr Psychiatry* 2016;65:9-14.

- Richards M, Brayne C. What do we mean by Alzheimer's disease? *BMJ* 2010;341(7778):865–7.
- Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry* 2016;173(3):221-31.
- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics—2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18–e209.
- Rosamond WD, Folsom AR, Chambless LE, Wang C-H, McGovern PG, Howard G, Copper LS, Shahar E. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *Stroke* 1999;30:736-743.
- Sabeen S, Holroyd S. Vitamin B12 and Psychiatric Illness. *Annals of Long-Term Care* 2009;17(3):12:20.
- Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44(7):2064-89.
- Sadana P, Coughlin L, Burke J, Woods R, Mdzinarishvili A. Anti-edema action of thyroid hormone in MCAO model of ischemic brain stroke: Possible association with AQP4 modulation. *J Neurol Sci* 2015;354(1-2):37-45.
- Sachdev P, Brodaty H, Valenzuela M, Lorentz L, Looi J, Berman K, Ross A, Wen W, Zagami A. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(5):275–83.
- Saposnik G. Meta analysis suggests that folic acid supplementation does not reduce risk of stroke, but there may be some benefit when given in combination with vitamins B6 and B12 and in primary prevention. *Evid Based Med* 2010;15:168–170.
- Saposnik G. The role of vitamin B in stroke prevention: a journey from observational studies to clinical trials and critique of the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS). *Stroke* 2011 Mar;42(3):838-42.

- Saposnik G, Ray JG, Sheridan P, McQueen M, Lonn E; Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 Investigators. Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial. *Stroke* 2009;40(4):1365-72.
- Saver JL. Optimal end points for acute stroke therapy trials: best ways to measure treatment effects of drugs and devices. *Stroke* 2011;42(8):2356-62.
- Savva GM, Stephan BC; Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke* 2010;41(1):e41-6.
- Schalinske KL, Smazal AL. Homocysteine imbalance: a pathological metabolic marker. *Adv Nutr* 2012;3(6):755-62.
- Scherbakov N, Haeusler KG, Doehner W. Ischemic stroke and heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Failure* 2015;2:1-4
- Schneede J, Ueland PM. Novel and established markers of cobalamin deficiency: Complementary or exclusive diagnostic strategies. *Semin Vasc Med* 2005;5:140-155.
- Schneider AL, Lutsey PL, Selvin E, Mosley TH, Sharrett AR, Carson KA, et al. Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur J Neurol*. 2015 May 12. doi: 10.1111/ene.12731. [Epub ahead of print]
- Sharma R, Sharma TK, Kaushik GG, Sharma S, Vardey SK, Sinha M. Subclinical hypothyroidism and its association with cardiovascular risk factors. *Clin Lab* 2011;57(9-10):719-24.
- Shi D, Xia T, Feng H, Cheng Q. Evaluating the diagnostic value of vWF:Ag, D-D and FDP in patients with acute cerebral infarction using ROC curves. *Exp Ther Med* 2014a;7(6):1573-1577.
- Shi Z, Zhang X, Chen Z, Liebeskind DS, Lou M. Elevated thyroid autoantibodies and intracranial stenosis in stroke at an early age. *Int J Stroke* 2014b;9(6):735-40.
- Shoab MA, Shehata MA, Taema KM, Hammouda MA. CRP in cerebrovascular stroke: Prognostic implications *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*

2014;2(1):43-52.

Siasos G, Tsigkou V, Kokkou E, Oikonomou E, Vavuranakis M, Vlachopoulos C, et al. Smoking and atherosclerosis: mechanisms of disease and new therapeutic approaches. *Curr Med Chem* 2014;21(34):3936-48.

Siket MS, Edlow J. Transient Ischemic Attack: An Evidence-Based Update. *Emergency Medicine Practice* 2013;15(1):1-26.

Singer DE, Albers GW, Dalen JE, Fang MC, Go AS, Halperin JL, Lip GY, Manning WJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(suppl):546S–592S.

Skilbeck CE, Wade DT, Hewer RL, Wood VA. Recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:5-8.

Soni M, Kos K, Lang IA, Jones K, Melzer D, Llewellyn DJ. Vitamin D and cognitive function. *Scand J Clin Lab Invest* 2012;243 (Suppl):79-82.

Spence JD. Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res* 2016;36(2):109-16.

Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency, *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1290e1297.

Staii A, Mirocha S, Todorova-Koteva K, Glinberg S, Jaume JC. Hashimoto thyroiditis is more frequent than expected when diagnosed by cytology which uncovers a pre-clinical state. *Thyroid Res* 2010;3(1):11.

Stabler SP. Clinical practice. Vitamin B12 deficiency. *N Engl J Med* 2013;368(2):149-60.

Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M; DACH-LIGA Homocystein e.V. DACH-LIGA homocystein (german, austrian and swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(11):1392-403.

Stanger O, Herrmann W, Pietrzik K, Fowler B, Geisel J, Dierkes J, Weger M. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in

- cardiovascular and thrombotic diseases. *Z Kardiol* 2004;93(6):439-53.
- Strong K, Mathers C, Bonita R. Preventing stroke: saving lives around the world. *Lancet Neurol* 2007;6(2):182–187.
- Sun Q, Pan A, Hu FB, Manson JE, Rexrode KM. 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis. *Stroke* 2012;43 :1470-7.
- Sundar U, Ghuge V. Lacunar Syndromes--Where is the Lesion? *J Assoc Physicians India* 2015;63(6):41-4.
- Swarowska M, Janowska A, Polczak A, Klimkowicz-Mrowiec A, Pera J, Slowik A, Dziedzic T. The sustained increase of plasma fibrinogen during ischemic stroke predicts worse outcome independently of baseline fibrinogen level. *Inflammation* 2014;37(4):1142-7.
- Tabas I, Williams KJ, Boren J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation* 2007;116:1832–1844.
- Tang C-Z, Zhang Y-L, Wang W-S, Li W-G, Shi J-P: Elevated serum levels of neopterin at admission predicts depression after acute ischemic stroke: a 6-month follow-up study. *Mol Neurobiol* 2016 Jul;53(5):3194-204.
- Tang CZ, Zhang YL, Wang WS, Li WG, Shi JP. Serum Levels of High-sensitivity C-Reactive Protein at Admission Are More Strongly Associated with Poststroke Depression in Acute Ischemic Stroke than Homocysteine Levels. *Mol Neurobiol* 2016 May;53(4):2152-60.
- The VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:855–65
- Towfighi A, Arshi B, Markovic D, Ovbiagele B. Homocysteine-lowering therapy and risk of recurrent stroke, myocardial infarction and death: the impact of age in the VISIP trial. *Cerebrovasc Dis* 2014;37(4):263-7.
- Tsivgoulis G, Psaltopoulou T, Wadley VG, Alexandrov AV, Howard G, Unverzagt FW, et al. Adherence to a Mediterranean diet and prediction of incident stroke. *Stroke*.

2015;46:780–785.

Tu WJ, Zhao SJ, Liu TG, Yang DG, Chen H. Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke. *Neurol Res* 2013;35(9):912-21.

Turetsky A, Goddeau RP Jr, Henninger N. Low Serum Vitamin D Is Independently Associated with Larger Lesion Volumes after Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24(7):1555-63.

Tuttolomondo A, Maida C, Maugeri R, Iacopino G, Pinto A. Relationship between diabetes and ischemic stroke: analysis of diabetes-related risk factors for stroke and of specific patterns of stroke associated with diabetes mellitus. *J Diabetes Metab* 2015;6(5):1000544.

van Dalen JW, van Charante EPM, Nederkoorn PJ, van Gool WA, Richard E. Poststroke apathy. *Stroke* 2013;44(3):851–60.

VanGilder RL, Davidov DM, Stinehart KR, Huber JD, Turner RC, Wilson KS, et al. C-reactive protein and long-term ischemic stroke prognosis. *J Clin Neurosci* 2014;21(4):547-53.

Verstraeten S, Mark R, Sitskoorn M. Motor and Cognitive Impairment after Stroke: A Common Bond or a Simultaneous Deficit? *Stroke Research & Therapy* 2016;1:1:1.

VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9(9):855-65.

von Bornstädt D, Kunz A, Endres M. Impact of particulate matter exposition on the risk of ischemic stroke: epidemiologic evidence and putative mechanisms. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;34:215–20.

Wakisaka Y, Ago T, Kamouchi M, Kuroda J, Matsuo R, Hata J, et al. Plasma S100A12 is associated with functional outcome after ischemic stroke: Research for Biomarkers in Ischemic Stroke. *J Neurol Sci* 2014;340(1-2):75-9.

Waldmann A, Koschizke JW, Leitzmann C, Hahn A. German vegan study: Diet, life-style factors, and cardiovascular risk profile. *Ann Nutr Metab* 2005;49:366-72.

- Wang C, Han L, Wu Q, Zhuo R, Liu K, Zhao J, et al. Association between homocysteine and incidence of ischemic stroke in subjects with essential hypertension: a matched case-control study. *Clin Exp Hypertens* 2015;20:1-6.
- Wang Y, Ji H, Tong Y, Zhang ZB. Prognostic value of serum 25-hydroxyvitamin D in patients with stroke. *Neurochem Res* 2014;39(7):1332-37.
- Weimar C, Ziegler A, König IR, Diener HC. Predicting functional outcome and survival after acute ischemic stroke. *J Neurol* 2002;249(7):888-95.
- Welsh-Bohmer KA, Morgenlander JC. Determining the cause of memory loss in the elderly: from in-office screening to neuropsychological referral. *Postgrad Med* 1999;106:99-128.
- Weng WC, Huang WY, Su FC, Chien YY, Wu CL, Lee TH, Peng TI. Less favorable neurological recovery after acute stroke in patients with hypercholesterolemia. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115(8):1446-50.
- WHO MONICA Project Investigators. The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease). *J Clin Epidemiol* 1988;41:105-114.
- Winbeck K, Poppert H, Etgen T, Conrad B, Sander D. Prognostic relevance of early serial C-reactive protein measurements after first ischemic stroke. *Stroke* 2002;33:2459-2464.
- Wolf P, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke* 1991;22:312-318.
- Wollenweber FA, Zietemann V, Gschwendtner A, Opherck C, Dichgans M. Subclinical hyperthyroidism is a risk factor for poor functional outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2013;44(5):1446-8.
- Wong CW. Vitamin B12 deficiency in the elderly: is it worth screening? *Hong Kong Med J* 2015;21(2):155-64.
- Wouts L, Oude Voshaar RC, Bremmer MA, Buitelaar JK, Penninx BW, Beekman AT. Cardiac disease, depressive symptoms, and incident stroke in an elderly population. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(5):596-602.
- Wu D, Wang L, Teng W, Huang K, Shang X. Correlation of post-stroke fatigue with

- glucose, homocysteine and functional disability. *Acta Neurol Scand* 2015;131(6):400-4.
- Wu XQ, Ding J, Ge AY, Liu FF, Wang X, Fan W. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke. *Eur J Intern Med* 2013;24(4):362-7.
- Wu W, Huo X, Zhao X, Liao X, Wang C, Pan Y, Wang Y, Wang Y; TIMS-CHINA investigators.. Relationship between Blood Pressure and Outcomes in Acute Ischemic Stroke Patients Administered Lytic Medication in the TIMS-China Study. *PLoS One* 2016 Feb 1;11(2):e0144260.
- Wu XQ, Ding J, Ge AY, Liu FF, Wang X, Fan W. Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke. *Eur J Intern Med* 2014;25(1):e15.
- Xu T, Zhang JT, Yang M, Zhang H, Liu WQ, Kong Y, et al. Dyslipidemia and outcome in patients with acute ischemic stroke. *Biomed Environ Sci* 2014;27(2):106-10.
- Xu XY, Li WY, Hu XY. Alteration of Thyroid-Related Hormones within Normal Ranges and Early Functional Outcomes in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Int J Endocrinol* 2016;2016:3470490.
- Yang XY, Gao S, Ding J, Chen Y, Zhou XS, Wang JE. Plasma D-dimer predicts short-term poor outcome after acute ischemic stroke. *PLoS One* 2014;9(2):e89756.
- Yaseen Z, Chowdhury D, Shantaram M, Agarwal S, Sheela K. Prognostic Significance of Plasma Homocysteine and Malondialdehyde in Patients with Acute Ischemic Stroke *Int J Pharma Res Health Sci* 2015;3 (3):727-36.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982-1983;17(1):37-49.
- Youssef MY, Mojiminiyi OA, Abdella NA. Plasma concentrations of C-reactive protein and total homocysteine in relation to the severity and risk factors for cerebrovascular disease. *Transl Res* 2007;150(3):158-63.
- Yuan H, Zhang N, Wang C, Luo BY, Shi Y, Li J, et al. Factors of Hamilton Depression Rating Scale (17 items) at 2 weeks correlated with poor outcome at 1 year in patients with ischemic stroke. *Neurol Sci* 2014;35(2):171-7.

- Yuan W, Shi ZH.. The relationship between plasma D-dimer levels and outcome of Chinese acute ischemic stroke patients in different stroke subtypes. *J Neural Transm* 2014;121(4):409-13.
- Yue W, Xiang L, Zhang YJ, Ji Y, Li X. Association of serum 25-hydroxyvitamin D with symptoms of depression after 6 months in stroke patients. *Neurochem Res* 2014;39(11):2218-24
- Zi WJ, Shuai J. Plasma D-dimer levels are associated with stroke subtypes and infarction volume in patients with acute ischemic stroke. *PLoS One* 2014;9(1):e86465.
- Zittermann A, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2012;95 :91-100.
- Zhang P, Huang Z, Gui Y, Zhu B, Yan H, Niu X, et al. Correlation between levels of serum homocystein, high sensitivity C-reactive protein and subtypes of large artery atherosclerosis ischemic stroke. *Life Sci J* 2013;10(1):3145-3149
- Zhong C, Lv L, Liu C, Zhao L, Zhou M, Sun W, et al. High homocysteine and blood pressure related to poor outcome of acute ischemia stroke in chinese population. *PLoS One* 2014;9(9):e107498.
- Elmadfa I, Singer I. Vitamin B-12 and homocysteine status among vegetarians: a global perspective. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1693S– 8S.

9. ПРИЛОЗИ

9.0

Табела 8.1. Интеркорелације мера хуморалних васкуларних фактора (хомоцистеин, витамин В12 и витамин D), когнитивних и функционалних скала у три временске тачке мерења

		ХОМОЦИСТЕИН		
		на пријему	3 месеца	6 месеци
хомоцистеин	на пријему	1	.735**	.675**
	3 месеца	.845**	1	.854**
	6 месеци	.740**	.875**	1
		ВИТАМИН В12		
		на пријему	3 месеца	6 месеци
витамин В12	на пријему	1	.772**	.613**
	3 месеца	.822**	1	.845**
	6 месеци	.712**	.869**	1
		ВИТАМИН D		
		на пријему	3 месеца	6 месеци
витамин D	на пријему	1	.761**	.515**
	3 месеца	.791**	1	.797**
	6 месеци	.548**	.731**	1
		MMSE		
		на пријему	3 месеца	6 месеци
MMSE	на пријему	1	.752**	.652**
	3 месеца	.765**	1	.873**
	6 месеци	.675**	.924**	1
		Go-no-go		
		на пријему	3 месеца	6 месеци
Go-no-go	на пријему	1	.606**	.439**
	3 месеца	.667**	1	.898**
	6 месеци	.503**	.899**	1
		GDS		
		на пријему	3 месеца	6 месеци
GDS	на пријему	1	.799**	.794**
	3 месеца	.801**	1	.890**
	6 месеци	.794**	.882**	1
		Barthel Index		
		на пријему	3 месеца	6 месеци
Barthel Index	на пријему	1	.949**	.931**
	3 месеца	.974**	1	.951**
	6 месеци	.830**	.859**	1
		mRS		

		на пријему	3 месеца	6 месеци
Mrs	на пријему	1	.838**	.833**
	3 месеца	.841**	1	.912**
	6 месеци	.826**	.953**	1
NIHSS				
		на пријему	3 месеца	6 месеци
NIHSS	на пријему	1	.935**	.843**
	3 месеца	.936**	1	.935**
	6 месеци	.852**	.969**	1

Напомена: у сваком доњем троуглу су приказани Пирсонови коефицијенти корелације, а у горњем Спирманови коефицијенти корелације; * $p < .05$; ** $p < .01$.

9.1 Кључна документацијска информатика

Универзитет у Крагујевцу

Факултет медицинских наука

Редни број:

РБ

Идентификациони број:

ИБР

Тип документације: Докторска дисертација

ТД

Тип записа:Штампан

ТЗ

Врста рада: Докторска дисертација

ВР

Аутор: Мердин Маркишић

АУ

Ментор/коментор: др сци мед Драган М. Павловић редовни професор

МН

Наслов рада:

Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај

НР

Језик публикације: Српски

ЛП

Језик извода: Српски

ЛИ

Земља публикавања: Србија

ЗП

Уже географско подручје: Централна Србија

УГП

Година:2017

ГО

Издавач: Факултет медицинских наука

ИЗ

Место и адреса: Крагујевац

МС

Физички опис рада:

Ова докторска дисертација је написана на 187 страна.

Поред насловне и садржаја, рад садржи следећа поглавља:

1. Увод (30 страна),
2. Циљеви рада (2 стране),
3. Болесници и методе (16 страна),
4. Резултати (23 стране),
5. Дискусија (29 страна),
6. Закључци (8 страна),
7. Скраћенице (2 стране),
8. Прилози (11 страна) и
9. Литература (29 стране)

Рад садржи 67 табела, а у поглављу Литература цитирано је 198 библиографских јединица из домаћих и иностраних стручних публикација.

ФО

Научна област: Неуронауке

Научна дисциплина: Медицина

ДИ

Предметна одредница/ кључне речи исхемијски мождани удар, фактори ризика

ПО

УДК

Чува се: Факултет Медицинских Наука

ЧУ

Важна напомена:

МН

Извод:ИД

Исхемијски мождани удар (ИМУ) је трећи водећи узрок смртности у свету, а најзаступљенији узрок инвалидитета. Познавање узрока ИМУ и прогностичких фактора је веома значајно.

Болесници и методе. Испитивано је 50 консекутивних болесника са ИМУ код којих су одређивани ређи хуморални фактори ризика: витамини Б12 и Д, хомоцистеин и тиреоидни хормони) после ИМУ) и функционални статус болесника помоћу В1, модификовани Ранкинов скор, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) као и когнитивни статус путем Мини Ментал теста (Mini Mental State Examination - MMSE), Теста фронталних функција „Иди-не иди“ као и Геријатријске скале депресивности, 3 до 6 месеци после исхемијског можда удара.

Резултати. У студији је било више жена него мушкараца са ИМУ што се може посматрати као артефакт мале групе, док је животно доба било у складу са другим студијама, односно жене су биле старије од мушкараца. Вредности крвног притиска, гликемија, липида и Ц-реактивног протеина (CRP) су показала статистички значајно снижење, а калцијума повишење после ИМУ.

Виши нивои хомоцистеина значајно позитивно корелишу са депресивношћу и неповољнијим исходом, а негативно са егзекутивним функцијама функционалним исходом. Вредности витамина В12 су показале статистички значајан пораст у периоду праћења што је позитивно корелисало са исходом и функционалношћу, когницијом, а негативно са депресијом. Витамин Д је позитивно корелисао са егзекутивним функцијама и функционалношћу. Налазе фолне киселине и тиреоидних хормона је тешко тумачити због непоузданости метода одређивања. Д димер је негативно корелисао са когнитивним мерама, а позитивно са депресивношћу. CRP је негативно корелисао са мерама исхода и функције.

Закључак. Веома је значајна веза односно удруженост више васкулних фактора ризика. У нашем истраживању је показан значај утицаја ређих хуморалних фактора ризика али и удружености чешћих и „ређих“ фактора. У сваком појединачном случају, намеће се потреба процене мултиплих фактора ризика и њиховог удруженог утицаја на

појаву ИМУ.

Кључне речи: исхемијски мождани удар, витамин Б12, витамин Д, тиреоидни хормони, функционални исход, когниција

Датум прихватања теме од стране ННВ: 21.05.2014. год

ДП

Датум одбране:

ДО

Чланови комисије-КО:

1. Проф. Др Гордана Тончев, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, председник

2. Проф. др Светлана Милетић Дракулић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Неурологија, члан

3. Проф. др Мирослава Живковић, редовни професор Медицинског Факултета Универзитета у Нишу, за научну област Неурологија, члан

9.2. Key words documentation University of Kragujevac FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Accession number:

ANO

Identification number:

INO

Documentation type: PhD Dissertation

DT

Type of record: Printed

TR

Contents code: PhD Dissertation

CC

Author: Merdin Markišić

AU

Menthor/co-mentor: Prof dr Dragan M. Pavolović

MN

Title:

Rarer humoral risk factors for ischaemic stroke and their prognostic significance

TI

Language of text: Serbian

LT

Language of abstract: Serbian

Country of publication:

CP

Locality of publication: Central Serbia

LP

Publication year: 2017

PY

Publisher: Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac

PU

Publication place: Kragujevac

PP

Physical description

This dissertation is written in 187 pages .

In addition to the title and content, dissertation contains the following chapters:

1. Introduction (30 pages) 2. Objectives (2 pages), 3. Patients and methods (16 pages) 4. Results (23 pages), 5. Discussion (29 pages) 6. Conclusions (8 pages) 7. Abbreviations (2 pages) 8. Appendices (11 pages) 9. Literature (29 pages).

The work contains 67 tables, and the literature cited section 198 bibliographic units of local and international professional publications .

PD

Scientific field: Neuroscience

SF

Scientific discipline: Medicine

SD

Subject/key words: ischaemic stroke, risk factors

SKW

UDC

Holding data: Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac

Note:

N

Abstract: AB

Introduction. Ischemic stroke (IS) is the third leading mortality cause in the world and the most common cause of disability. Knowing the risk factors and prognostic factors of ischemic stroke is very important.

Patients and methods. We studied 50 consecutive patients with IS to assess levels of humoral rare vascular risk factors: vitamins B12 and D, homocysteine and thyroid hormones after IMU and functional status of patients using Brthel Index, modified Rankin Score, the National Institutes of Health Stroke Scale and cognitive status through the Mini Mental State Examination, a test of frontal function "Go-No Go" as well as the Geriatric Depression Scale, 3 and 6 months after IS.

Results. In the study, there were more women than men with IS what can be seen as artifact of the small groups, whereas age was consistent with other studies, where the women were older than men. Blood pressure, blood glucose, lipids and C-reactive protein (CRP)

showed a statistically significant reduction, and calcium elevation after the IS.

Homocysteine significantly positively correlated with depression and unfavorable outcome, and negatively with executive functions and functional outcome. Vitamin B12 showed a statistically significant increase in the monitoring period, which positively correlated with the outcome and functionality, cognition, and negatively with depression. Vitamin D positively correlated with executive functions and functional status. Folic acid and thyroid hormones are difficult to interpret because of the unreliability of the methods of determination. D dimer negatively correlated with cognitive measures, and positively with depression. CRP negatively correlated with outcome measures and functions.

Conclusion. There is a significant association of vascular risk factors. Our research has shown the importance of influence of rarer humoral risk factors but also an association of more frequent and "rarer" factors. In each case, there is a need to assess multiple risk factors and their combined impact on the occurrence of IS.

Key words: ischemic stroke, vitamin B12, vitamin D, thyroid hormones, functional outcome, cognition.

Accepted by the Scientific Board on: 21.05.2014 god

ASB

Defended on:

DE

Thesis defended board

(Degree/name/surname/title/faculty)

DB

1. Associate Professor, Prof.dr Gordana Toncev, M.D, Ph.D Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, president

2. Assistant Professor, Svetlana Miletic Drakulic Faculty of Medical Sciences University of Kragujevac, member

3. Full Professor Miroslava Zivkovic, Faculty of Medical Sciences University of Nis, member

Биографија

Др Мердин Ш. Маркишић је рођен у Плаву 1968. године, Медицински факултет завршио је у Нишу 1997. године. Лекарски стаж је обавио у Дому здравља у Плаву након чега је положио државни испит. Специјализацију из Неурологије завршио је на Институту за Неурологију КЦ Србије у Београду 2004 године. Од тада ради као неуролог у Општој Болници Беране где је постављен за шефа одсека за Неурологију. Такође предаје неуропсихијатрију и анатомију у Средњој медицинској школи у Плаву. Изабран је за место асистента на Високој Медицинској школи у Беранама и то за предмете Геријатрија и Психијатрија. Диплому о завршеном усавршавању из клиничке електроенцефалографије стекао је у току 2006. године на Одсеку за Епилепсије и клиничку неурофизиологију Института за ментално здравље у Београду. Сертификат из Васкуларне ултрасонографије добио је од Центра за научна истраживања удружења за Васкуларну медицину Србије и Црне Горе у Крагујевцу. Диплому из Електромионеурографије добио је у Нишу 2014 год.

Аутор је и коаутор више објављених стручних радова.

Библиографија

1. Markisic MS, Markisic MS, Markisic SB, Pavlovic DM. Recidivant neuroboreeliosis: case report. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research 2013;13(4):151-156.
2. Pavlović DM, Pavlović AM, Markišić MŠ, Lačković MM, Božić MM. Mind your eyes, watch your mind – vitamin A and the nervous system. Arch Biol Sci 2014;66 (4):1585-90.
3. Pavlović DM, Markišić MŠ, Pavlović AM. Vitamin C in neuropsychiatry. Literature review. Ser J Exp Clin Res 2015;16 (2):157-161.
4. Markišić M, Pavlović AM, Pavlović DM. The Impact of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels on functional outcome after first-ever ischaemic stroke. Research Article. BioMed Research International. Article ID 5489057. Received 11 January 2017; Revised 4 March 2017; Accepted 9 March 2017.

Рад на сци листи:

Markišić M, Pavlović AM, Pavlović DM. The Impact of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels on functional outcome after first-ever ischaemic stroke. Research Article. BioMed Research International. Article ID 5489057. Received 11 January 2017; Revised 4 March 2017; Accepted 9 March 2017.

Образац 1

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Мердин Маркишић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

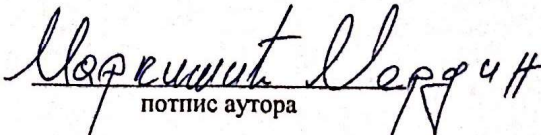
Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов прогностички значај

која је одбрањена на Медицинском Факултету Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Беранама, 7.10.2017. године,


потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Мердин Маркишић,

дозвољавам

не дозвољавам

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

Ређи хуморални фактори ризика за исхемијски мождани удар и њихов
прогностички значај

која је одбрањена на Медицинском Факултету

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

Овом Изјавом такође

дозвољавам

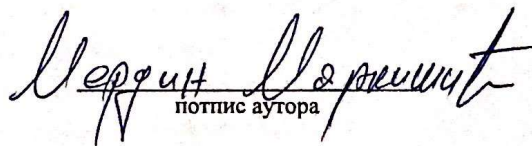
не дозвољавам¹

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

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

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

У Беранама _____, 7.10.2017. године,


потпис аутора

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

Research Article

The Impact of Homocysteine, Vitamin B12, and Vitamin D Levels on Functional Outcome after First-Ever Ischaemic Stroke

Merdin Markišić,¹ Aleksandra M. Pavlović,² and Dragan M. Pavlović³

¹General Hospital, Unit of Neurology, Svetog Save Street No. 33, Berane, Montenegro

²Faculty of Medicine, University of Belgrade, Neurology Clinic, Clinical Center of Serbia, Dr. Subotica Street No. 6, 11 000 Belgrade, Serbia

³Faculty for Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Visokog Stevana Street No. 2, 11 000 Belgrade, Serbia

Correspondence should be addressed to Dragan M. Pavlović; dpavlovic53@hotmail.com

Received 11 January 2017; Revised 4 March 2017; Accepted 9 March 2017; Published 23 March 2017

Academic Editor: Vida Demarin

Copyright © 2017 Merdin Markišić et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

We explored the relationship between acute ischaemic stroke (IS) early functional outcome and serum levels of homocysteine, vitamin B12, and D in a noninterventional prospective clinical study. We enrolled 50 patients with first-ever IS and performed laboratory tests and functional assessment at three time points: on admission and three and six months after stroke. Modified Rankin Scale (mRS), NIHSS scale, and Barthel index (BI) scores were assessed in all participants by trained examiner blinded to laboratory data. Patients did not receive treatment that might alter laboratory data. Admission NIHSS correlated with homocysteine levels ($r = 0.304$, $p < 0.05$), B12 level ($r = -0.410$, $p < 0.01$), and vitamin D levels ($r = -0.465$, $p < 0.01$). Functional outcome measures (BI and mRS) did not significantly correlate with homocysteine and vitamin D3 levels at 3 and 6 months. However, a positive correlation with vitamin B12 levels was detected for BI both at 3 and 6 months and mRS at 6 months. Higher serum vitamin B12 levels were associated with better functional outcome at follow-up.

1. Introduction

Stroke remains the third leading cause of death after heart diseases and malignancies and the most frequent cause of disability in people after 60 years of age worldwide, in spite of extensive research and introduction of preventive measures [1, 2]. Ischaemic stroke (IS) is mostly preventable and risk factors are similar both in developed and in undeveloped countries [3]. Treatable conditions comprise around 90% of all risk factors, including arterial hypertension, diabetes mellitus, cardiac diseases, cigarette smoking, obesity, hyperlipidemia, physical inactivity, alcohol overuse, unhealthy diet, psychosocial stress, and depression [3, 4]. Although extensive, this list is not complete and new potentially treatable factors contributing to stroke risk are emerging continuously: hyperhomocysteinemia, vitamin B12 and vitamin D deficiencies, thyroid dysfunctions, and others [5]. There is also evidence that adequate management of vascular risk factors may be beneficial for functional outcome after stroke [5, 6].

Hyperhomocysteinemia increases the likelihood of stroke and is mostly dependent on folic acid (vitamin B9), vitamin B12, and vitamin B6 serum levels [7, 8]. Intestinal absorption of many food constituents decreases with aging and is probably one of the factors influencing vitamin deficiencies and hyperhomocysteinemia, although genetic polymorphisms may also contribute to metabolic disturbances [9]. It has been shown that homocysteine levels above 10.2 micromol/l (mcmol/l) double the risk of stroke [10], while with homocysteine levels above 20 mcmol/l the risk is fourfold [11]. Supplementation with vitamins B9, B12, and B6 appears to decrease the homocysteine levels and potentially contributes to stroke prevention although direct evidence is lacking [12, 13].

Vitamin B12 deficiency can be detected in 10–40% of the general population and may contribute to stroke and cognitive decline [14, 15]. Serum B12 levels may not be sufficient measures of B12 status but should be supported with homocysteine and methyl malonic serum levels [15]. Also,

cut-off scores of vitamin B12 blood levels can be misleading as there is a wide discrepancy among experts setting the normal values in the range between 100 pmol/l and 350 pmol/l [16]. Vitamin B12 deficiency can be disclosed via elevated serum homocysteine levels at first and only later with decreased serum levels of vitamin B12; homocysteine levels should be kept in the safe range with continuous supplementation, bearing in mind that even B12 levels within the normal range can be associated with an increased risk of stroke twofold [14].

Vitamin D deficiency has been associated with a proinflammatory state that induces blood vessels injury but is also in relation to other vascular risk factors such as obesity, insulin resistance, autoimmunity, dyslipidemia, and oxidative stress [17–19]. Vitamin D deficiency has been related to an increased risk for stroke [18, 20]. In a cohort study from Hong Kong, in participants 45 years of age or older, a low vitamin D level was associated with increased risk of IS. The lowest risk was found at 25(OH)D levels between 70 and 80 nmol/l [21], while the optimal blood level is estimated to range from 75 to 100 nmol/l (30 to 40 ng/ml) [22]. Vitamin D status is influenced by at least another vascular risk factor, smoking, showing that the interplay of various risk factors is an important issue that should be addressed in stroke patients [23].

Previous studies investigated mainly vitamins role in secondary stroke prevention rarely focusing on potential impact on functional outcome after stroke, also eligible for an early intervention [24]. Hyperhomocysteinemia higher than 10 mcmol/l has been reported to be a risk factor for early poststroke neurological deterioration after 7 days, probably through neurotoxicity and epithelium injury in the vessel wall [25]. Low vitamin D status has also been suggested to be a risk factor for worse stroke prognosis and poor functional outcome [26]. Our study was designed to investigate the relationship between IS and serum status of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D and go further to assess the importance of these correctable factors during the functional recovery three and six months after stroke, the time of the most evident improvement in stroke survivors.

2. Methods

2.1. Participants. Our study was a noninterventional prospective clinical study with 50 consecutive patients with acute IS, admitted to regional hospital in Berane, Montenegro. None of the patients were treated with rtTPA since it is not available in our hospital. Patients were assessed at the baseline and reassessed three and six months after stroke. Inclusion criteria comprised first-ever IS, age between 18 and 90 years, no previous injury to the central nervous system, and any other acute or chronic incapacitating medical disease. Only patients who survived the whole study period were included in the final analysis. Scales assessing neurological deficit and functional status and blood analyses were administered on admission and after three and six months after acute IS. Exclusion criteria for the study comprised previously known vitamin D and B12 deficiency and/or hyperhomocysteinemia or vitamin supplement therapy for other indications. Patients were treated for stroke risk factors and secondary stroke

prevention as per current guidelines [27, 28]. Local Ethic Committee approved the study.

2.2. Neuroimaging. Computerized tomography of the brain was used to exclude hemorrhagic stroke and confirm diagnosis of IS.

2.3. Functional Measures. In our study, standard functional measures were used:

- (i) Modified Rankin Scale (mRS) [29, 30]
- (ii) NIHSS scale [31, 32]
- (iii) Barthel index (BI) [33].

Evaluation was performed by trained examiner who was blinded to laboratory test results.

2.4. Blood Analysis. On all three visits morning fasting blood was drawn for determination of homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels.

2.5. Statistics. Along with descriptive statistics/measures, data was analyzed with independent samples *t*-test, Friedman test, and Wilcoxon test (for post hoc comparison), as well as Pearson correlation, using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows Version 16.0.

Follow-up 3- and 6-month analyses with mRS and BI as outcomes were adjusted for age and initial NIHSS.

3. Results

In our study group 22 (44%) participants were male and 28 (56%) female. Mean age was 71.96 ± 11.39 , ranging between 45 and 90 years. Mean age was 72.79 ± 9.92 for females and 70.86 ± 13.28 for males, with no significant differences between sexes ($p > 0.05$). Clinical presentation comprised 25 (50%) cases with left-sided hemiparesis, 12 (24%) with right-sided hemiparesis, 10 (20%) with left-sided hemiplegia, and 3 (6%) with right-sided hemiplegia. Scores on NIHSS, BI and mRS are shown in Table 1. Admission NIHSS ranged from 5 to 22, mean 14 ± 7 . According to the score on NIHSS, patients neurological deficit significantly improved over time of follow-up, which was also reflected in BI and mRS scores, that remained stable after 3-month follow-up visit.

Regarding laboratory data, homocysteine levels decreased and vitamin B12 and D levels increased during the follow-up (Table 2). Mean values of all parameters were within the pathological range.

Admission NIHSS correlated with homocysteine levels ($r = 0.304$, $p < 0.05$), B12 level ($r = -0.410$, $p < 0.01$), and vitamin D levels ($r = -0.465$, $p < 0.01$).

After adjustment for age and baseline NIHSS, serum homocysteine levels did not correlate with BI and mRS score at 3- and 6-month follow-up visit. However, correlation with BI at 6 months was at the level of statistical trend ($p = 0.064$) (Table 3).

Vitamin B12 levels significantly positively correlated with BI at 3 and 6 months and negatively with mRS levels at 6 months, after adjustment for age and NIHSS level. However,

TABLE 1: NIHSS and functional scales (BI, mRS) at all time-points. Post hoc: Wilcoxon sign-rank test (Bonferroni correction).

	Admission	At 3 months	At 6 months	<i>p</i> value	
NIHSS	14 ± 7	12 ± 7	11 ± 7	<0.001	A, B, C
BI	72 ± 15	74 ± 16	75 ± 20	<0.001	A, B, C
mRS	4 ± 1	3 ± 1	3 ± 1	<0.001	A, B

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale, BI: Barthel index, and mRS: Modified Rankin Scale.

A: admission versus at 3 months, B: admission versus at 6 months, and C: at 3 months versus at 6 months.

TABLE 2: Serum homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels at all time-points. Post hoc: Wilcoxon sign-rank test (Bonferroni correction).

	Admission	At 3 months	At 6 months	<i>p</i> value	
Homocysteine	12.6 ± 3.7	11.6 ± 3.0	10.9 ± 3.0	<0.001	A, B, C
Vitamin B12	155.4 ± 70.9	179.6 ± 71.9	206.6 ± 79.0	<0.001	A, B, C
Vitamin D	30.2 ± 9.0	39.9 ± 12.9	52.2 ± 18.7	<0.001	A, B, C

A: admission versus at 3 months, B: admission versus at 6 months, and C: at 3 months versus at 6 months.

TABLE 3: Correlations of laboratory variables with BI and mRS corrected for age and initial NIHSS.

		After 3 months	After 6 months
Homocysteine	BI	-.239	-.275
	mRS	.182	.231
B12	BI	.392**	.375**
	mRS	-.275	-.342*
Vitamin D	BI	.031	.193
	mRS	.049	-.231

Note. **p* < 0.01. ***p* < 0.05.

correlation with mRS at 3 months was at the level of statistical trend (*p* = 0.064) (Table 3).

No correlation was detected between vitamin D levels and BI and mRS at both time points, after adjustment for age and baseline stroke severity (Table 3).

4. Discussion

Results of study indicate significant association between serum homocysteine, vitamin B12, and vitamin D status and IS baseline severity. Also, a significant association was detected between vitamin B12 levels and parameters of early functional outcome after stroke. Since our patients did not receive any intervention except for standard secondary stroke prevention measures according to the current guidelines, we cannot conclude that vitamin supplementation and homocysteine reduction were associated with alteration of stroke outcome [27, 28]. However, early intervention may be of most importance as functional improvement after IS was noted to be most prominent in the first six months [34].

Homocysteine levels were decreasing in our IS patients during the period of observation compared to baseline levels. Our patients were not treated during the period of the study with vitamin supplementation that has been shown to reduce homocysteinemia and whether this is the result of diet changes is difficult to assess [13, 35]. Study of Wu and coworkers (2014) [36] showed that hyperhomocysteinemia in the first 72 hours after IS has negative prognostic impact on functional outcome after 6, 12, and 18 months, according to

the scores on NIHSS, mRS, and BI. In this study elevated homocysteine levels were defined as >15 μmol/l [36]. In our study hyperhomocysteinemia only correlated with worse functional outcome measured with BI at 6 months after stroke but at the level of statistical trend. Results of the Cilostazol in Acute Ischaemic Stroke Treatment (CAIST) study found homocysteinemia to be significant risk for early worsening of neurological status in first seven days after stroke [25]. In study by Mizrahi et al. (2005), no correlation between homocysteine level and functional outcome was detected when the Functional Independence Measure (FIM) tool was used [37], which could reflect the problem of different study designs and methodology for functional status assessment between different studies. Data on longer poststroke follow-up period are available from the study by Lee and coauthors showed that 18 months after IS patients with high homocysteine levels had significantly lower BI and higher NIHSS and mRS scores [35]. Interestingly, higher homocysteine group also had higher rate of reinfarction than the lower homocysteine group [36]. The fatigue scale score correlated with higher homocysteine serum level and lower BI as well [38].

In the study of Youssef and coworkers [39] homocysteine and C-reactive protein (CRP) levels significantly correlated with prognosis of cerebrovascular disease according to NIHSS and mRS scores. Similar results were obtained in the study of Tu and coauthors, who found that a high-sensitivity CRP and homocysteine were independent predictors of short-term outcome and mortality after IS, adjusted for age and NIHSS score [40]. In a retrospective study, Men and

coworkers [41] reported an independent predictive value of elevated homocysteine and CRP after IS with unfavorable outcome after a month. Our analysis adjusted for age and baseline stroke severity showed that 6 months after a stroke BI scores negatively correlated with homocysteine levels at the level of statistical trend, with higher BI scores associated with lower homocysteine levels.

In the substudy of the Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE 2) study, a significant reduction of homocysteine levels due to supplementation with 2.5 mg of folic acid, 50 mg of vitamin B6, and 1 mg of vitamin B12 every day during five years led to significant lowering of stroke incidence in patients with cardiovascular risk factors [42]. Although reduced risk of nonfatal stroke was noted, homocysteine lowering did not influence the outcome 7 days after stroke according to the mRS score [42]. A meta-analysis published in 2010 confirmed effects of vitamin B supplementation on lowering the serum homocysteine levels but did not demonstrate a major effect in averting stroke [35, 43].

Most of the studies indicated that the risk of stroke diminishes significantly only with homocysteine levels lower than 10 $\mu\text{mol/L}$ [44–46]. Also, all-cause mortality from elevated homocysteine significantly decreased only when levels are less than 9 $\mu\text{mol/L}$ [46]. According to other data, atherosclerotic risk was elevated if serum homocysteine levels were $\geq 6.3 \mu\text{mol/L}$ [47]. Additional data are available from the study by Hodis and coworkers, reporting that longstanding supplementation with high doses of B vitamins slows the progression of subclinical carotid atherosclerosis in people with homocysteine levels above 9 $\mu\text{mol/L}$ [48].

Intriguing finding is that vitamin B12 and D serum levels increased during the period of follow-up in our cohort, and no supplementation was offered to the patients. This could be secondary to dietary changes but our study was not designed to assess this.

An important correlation was found between vitamin B12 levels and functional status at all time points after stroke. A discrepancy between extracellular markers and intracellular biochemical reactions of vitamin B12 has been noted, with serum levels being significantly higher than cellular levels [49]. Consequently, apparently normal vitamin B12 serum level can be found in patients with vitamin B12 deficiency. The earliest marker of deficiency is low holotranscobalamin level followed by dysfunction of intracellular enzymes, followed by elevation of methylmalonic acid and homocysteine levels [49, 50]. In our group higher vitamin B12 levels correlated significantly with higher BI and lower mRS indicating better functional status, and the relationship remained significant 3 and 6 months after stroke. These findings disclose importance of vitamin B12 screening in stroke population.

There is some evidence that vitamin D deficiency is associated with an increased risk for vascular diseases and it also increases general mortality [19, 51]. In the study by Park and coworkers [19] only minority (13.6%) of patients had optimal vitamin D levels of $\geq 75 \text{ nmol/l}$ at the time of stroke. A recent French study [52] also showed that vitamin D deficiency is very frequent in IS patients. On admission, our patients exhibited statistically significant correlation between vitamin D and NIHSS scores, indicating less deficit in patients

with higher vitamin D serum levels. Supporting this is a finding from study by Turetsky and authors who detected by neuroimaging study of infarct volume that low vitamin D levels at the time of admission correlated with more tissue loss [53].

Mean baseline vitamin D levels remained decreased in our IS cohort. We failed to detect any correlation between vitamin D levels and functional outcome after stroke when analysis was adjusted for age and baseline NIHSS. Some researchers reported better outcome measured with BI in patients with higher vitamin D serum levels after three months [19]. Interestingly, an increased mortality one year after stroke in patients with low vitamin D levels on admission was registered, particularly in patients younger than 75 years of age [53].

There are some limitations of our study. Study group comprised small number of participants and therefore results should be interpreted with caution. This is a longitudinal registry of closely followed up patients with no missing data but with no control group involved. Since only surviving patients were included in the final analysis, we did not account for the competing mortality. We performed adjustment for age and baseline NIHSS data, but the p values were not adjusted for multiple testing.

5. Conclusion

Our findings indicate that serum homocysteine, vitamin B12, and vitamin D levels are associated with baseline first-ever stroke severity but also contribute to some extent to IS prognosis in early period after stroke. There is some evidence that early detection and management of these laboratory parameters may contribute both to primary and to secondary stroke prevention but whether interventions aimed at reducing homocysteine levels and increasing vitamin B12 and D levels would improve IS outcome remains to be elucidated in larger multicenter intervention studies.

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgments

This article is partially financed by the Ministry of Science, Republic of Serbia, Project nos. 175033 and 175022.

References

- [1] J. L. Levenson, "Psychiatric issues in neurology, part I: stroke," *Primary Psychiatry*, vol. 14, no. 9, pp. 37–40, 2007.
- [2] A. Bunevicius, G. Iervasi, and R. Bunevicius, "Neuroprotective actions of thyroid hormones and low-T3 syndrome as a biomarker in acute cerebrovascular disorders," *Expert Review of Neurotherapeutics*, vol. 15, no. 3, pp. 315–326, 2015.
- [3] M. J. O'Donnell, D. Xavier, L. Liu et al., "Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study," *The Lancet*, vol. 376, no. 9735, pp. 112–123, 2010.

- [4] L. B. Goldstein, C. D. Bushnell, R. J. Adams et al., "Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association," *Stroke*, vol. 42, no. 2, pp. 517–584, 2011.
- [5] G. W. Petty, R. D. Brown Jr., J. P. Whisnant, J. D. Sicks, W. M. O'Fallon, and D. O. Wiebers, "Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence," *Stroke*, vol. 31, no. 5, pp. 1062–1068, 2000.
- [6] L. N. Joseph, V. L. Babikian, N. C. Allen, and M. R. Winter, "Risk factor modification in stroke prevention: the experience of a stroke clinic," *Stroke*, vol. 30, no. 1, pp. 16–20, 1999.
- [7] K. L. Keene, W. M. Chen, F. Chen et al., "Genetic associations with plasma B12, B6, and folate levels in an ischemic stroke population from the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) trial," *Frontiers in Public Health*, vol. 2, article 112, 2014.
- [8] Y. He, Y. Li, Y. Chen, L. Feng, and Z. Nie, "Homocysteine level and risk of different stroke types: a meta-analysis of prospective observational studies," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 24, no. 11, pp. 1158–1165, 2014.
- [9] L. E. Kelemen, S. S. Anand, R. A. Hegele et al., "Associations of plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism with carotid intima media thickness among South Asian, Chinese and European Canadians," *Atherosclerosis*, vol. 176, no. 2, pp. 361–370, 2004.
- [10] I. M. Graham, L. E. Daly, H. M. Refsum et al., "Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease The European Concerted Action Project," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 277, pp. 1775–1781, 1997.
- [11] O. Nygård, J. E. Nordrehaug, H. Refsum, P. M. Ueland, M. Farstad, and S. E. Vollset, "Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease," *The New England Journal of Medicine*, vol. 337, no. 4, pp. 230–236, 1997.
- [12] B. Pieters, J. Staals, I. Kottnerus et al., "Periventricular white matter lucencies relate to low vitamin B12 levels in patients with small vessel stroke," *Stroke*, vol. 40, no. 5, pp. 1623–1626, 2009.
- [13] G. Saposnik, "The role of vitamin B in stroke prevention: a journey from observational studies to clinical trials and critique of the VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS)," *Stroke*, vol. 42, no. 3, pp. 838–842, 2011.
- [14] E. J. Norman, "Urinary methylmalonic acid/creatinine ratio: a gold standard test for tissue vitamin B12 deficiency," *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 47, no. 9, pp. 1158–1159, 1999.
- [15] J. D. Spence, "Metabolic vitamin B12 deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke," *Nutrition Research*, vol. 36, no. 2, pp. 109–116, 2016.
- [16] R. Aparicio-Ugarriza, G. Palacios, M. Alder, and M. González-Gross, "A review of the cut-off points for the diagnosis of vitamin B12 deficiency in the general population," *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 53, no. 8, pp. 1149–1159, 2015.
- [17] A. S. Dusso and M. Tokumoto, "Defective renal maintenance of the vitamin D endocrine system impairs vitamin D renoprotection: a downward spiral in kidney disease," *Kidney International*, vol. 79, no. 7, pp. 715–729, 2011.
- [18] K. Kienreich, M. Grübler, A. Tomaschitz et al., "Vitamin D, arterial hypertension & cerebrovascular disease," *Indian Journal of Medical Research*, vol. 137, no. 4, pp. 669–679, 2013.
- [19] K.-Y. Park, P.-W. Chung, Y. B. Kim et al., "Serum vitamin D status as a predictor of prognosis in patients with acute ischemic stroke," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 40, no. 1-2, pp. 73–80, 2015.
- [20] Q. Sun, A. Pan, F. B. Hu, J. E. Manson, and K. M. Rexrode, "25-hydroxyvitamin D levels and the risk of stroke: a prospective study and meta-analysis," *Stroke*, vol. 43, no. 6, pp. 1470–1477, 2012.
- [21] R. Y. Leung, Y. Han, C. W. Sing et al., "Serum 25-hydroxyvitamin D and the risk of stroke in Hong Kong Chinese," *Thrombosis and Haemostasis*, vol. 117, no. 1, pp. 158–163, 2017.
- [22] A. Zittermann, S. Iodice, S. Pilz, W. B. Grant, V. Bagnardi, and S. Gandini, "Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 95, no. 1, pp. 91–100, 2012.
- [23] W. Ren, Y. Gu, L. Zhu et al., "The effect of cigarette smoking on Vitamin D level and depression in male patients with acute ischemic stroke," *Comprehensive Psychiatry*, vol. 65, pp. 9–14, 2016.
- [24] VITATOPS Trial Study Group, "B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITamins to prevent stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial," *Lancet Neurology*, vol. 9, no. 9, pp. 855–865, 2010.
- [25] H.-M. Kwon, Y.-S. Lee, H.-J. Bae, and D.-W. Kang, "Homocysteine as a predictor of early neurological deterioration in acute ischemic stroke," *Stroke*, vol. 45, no. 3, pp. 871–873, 2014.
- [26] B. Daubail, A. Jacquin, J.-C. Guillard et al., "Serum 25-hydroxyvitamin D predicts severity and prognosis in stroke patients," *European Journal of Neurology*, vol. 20, no. 1, pp. 57–61, 2013.
- [27] W. N. Kernan, B. B. Ovbiagele, H. R. Black et al., "Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association," *Stroke*, vol. 45, no. 7, pp. 2160–2236, 2014.
- [28] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee and ESO Writing Committee, "Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 25, no. 5, pp. 457–507, 2008.
- [29] J. Rankin, "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60: II. Prognosis," *Scottish Medical Journal*, vol. 2, no. 5, pp. 200–215, 1957.
- [30] R. Bonita and R. Beaglehole, "Modification of rankin scale: recovery of motor function after stroke," *Stroke*, vol. 19, no. 12, pp. 1497–1500, 1988.
- [31] J. L. Saver, "Optimal end points for acute stroke therapy trials: best ways to measure treatment effects of drugs and devices," *Stroke*, vol. 42, no. 8, pp. 2356–2362, 2011.
- [32] F. A. Wollenweber, V. Zietemann, A. Gschwendtner, C. Opherke, and M. Dichgans, "Subclinical hyperthyroidism is a risk factor for poor functional outcome after ischemic stroke," *Stroke*, vol. 44, no. 5, pp. 1446–1448, 2013.
- [33] M. Paci, L. Nannetti, P. D'Ippolito, and B. Lombardi, "Outcomes from ischemic stroke subtypes classified by the Oxfordshire Community Stroke Project: a systematic review," *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, vol. 47, no. 1, pp. 19–23, 2011.
- [34] C. E. Skilbeck, D. T. Wade, R. L. Hewer, and V. A. Wood, "Recovery after stroke," *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 46, no. 1, pp. 5–8, 1983.
- [35] M. Lee, K.-S. Hong, S.-C. Chang, and J. L. Saver, "Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis," *Stroke*, vol. 41, no. 6, pp. 1205–1212, 2010.

- [36] X.-Q. Wu, J. Ding, A.-Y. Ge, X. Wang, and W. Fan, "Acute phase homocysteine related to severity and outcome of atherothrombotic stroke—reply," *European Journal of Internal Medicine*, vol. 25, no. 1, p. e15, 2014.
- [37] E. H. Mizrahi, Y. Fleissig, M. Arad, and A. Adunsky, "Plasma homocysteine level and functional outcome of patients with ischemic stroke," *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, vol. 86, no. 1, pp. 60–63, 2005.
- [38] D. Wu, L. Wang, W. Teng, K. Huang, and X. Shang, "Correlation of post-stroke fatigue with glucose, homocysteine and functional disability," *Acta Neurologica Scandinavica*, vol. 131, no. 6, pp. 400–404, 2015.
- [39] M. Y. Z. Youssef, O. A. Mojiminiyi, and N. A. Abdella, "Plasma concentrations of C-reactive protein and total homocysteine in relation to the severity and risk factors for cerebrovascular disease," *Translational Research*, vol. 150, no. 3, pp. 158–163, 2007.
- [40] W.-J. Tu, S.-J. Zhao, T.-G. Liu, D.-G. Yang, and H. Chen, "Combination of high-sensitivity C-reactive protein and homocysteine predicts the short-term outcomes of Chinese patients with acute ischemic stroke," *Neurological Research*, vol. 35, no. 9, pp. 912–921, 2013.
- [41] X. Men, J. Li, B. Zhang, L. Zhang, H. Li, and Z. Lu, "Homocysteine and C-reactive protein associated with progression and prognosis of intracranial branch atheromatous disease," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 9, Article ID e73030, 2013.
- [42] G. Saposnik, J. G. Ray, P. Sheridan, M. McQueen, and E. Lonn, "Homocysteine-lowering therapy and stroke risk, severity, and disability: additional findings from the HOPE 2 trial," *Stroke*, vol. 40, no. 4, pp. 1365–1372, 2009.
- [43] G. Saposnik, "Meta analysis suggests that folic acid supplementation does not reduce risk of stroke, but there may be some benefit when given in combination with vitamins B6 and B12 and in primary prevention," *Evidence-Based Medicine*, vol. 15, no. 6, pp. 168–170, 2010.
- [44] O. Stanger, W. Herrmann, K. Pietrzik et al., "DACH-LIGA homocystein (German, Austrian and Swiss homocysteine society): consensus paper on the rational clinical use of homocysteine, folic acid and B-vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases: guidelines and recommendations," *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, vol. 41, no. 11, pp. 1392–1403, 2003.
- [45] D. Faeh, A. Chiolerio, and E. Paccaud, "Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about it?" *Swiss Medical Weekly*, vol. 136, no. 47–48, pp. 745–756, 2006.
- [46] H. Refsum, E. Nurk, A. D. Smith et al., "The Hordaland Homocysteine Study: a community-based study of homocysteine, its determinants, and associations with disease," *Journal of Nutrition*, vol. 136, supplement 6, pp. 1731S–1740S, 2006.
- [47] Homocysteine Studies Collaboration, "Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis," *The Journal of the American Medical Association*, vol. 288, no. 16, pp. 2015–2022, 2002.
- [48] H. N. Hodis, W. J. Mack, L. Dustin et al., "High-dose B vitamin supplementation and progression of subclinical atherosclerosis: a randomized controlled trial," *Stroke*, vol. 40, no. 3, pp. 730–736, 2009.
- [49] R. Obeid, J. Jung, J. Falk et al., "Serum vitamin B12 not reflecting vitamin B12 status in patients with type 2 diabetes," *Biochimie*, vol. 95, no. 5, pp. 1056–1061, 2013.
- [50] S. P. Stabler, "Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency," *Journal of the American Geriatrics Society*, vol. 43, no. 11, pp. 1290–1297, 1995.
- [51] A. L. C. Schneider, P. L. Lutsey, E. Selvin et al., "Vitamin D, vitamin D binding protein gene polymorphisms, race and risk of incident stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study," *European Journal of Neurology*, vol. 22, no. 8, pp. 1220–1227, 2015.
- [52] B. Daubail, A. Jacquin, J.-C. Guillard et al., "Association between serum concentration of vitamin D and 1-year mortality in stroke patients," *Cerebrovascular Diseases*, vol. 37, no. 5, pp. 364–367, 2014.
- [53] A. Turetsky, R. P. Goddeau Jr., and N. Henninger, "Low serum vitamin D is independently associated with larger lesion volumes after ischemic stroke," *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, vol. 24, no. 7, pp. 1555–1563, 2015.