



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

Татјана Бошковић Матић

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

Докторска дисертација

**Ментор:**

др сци. мед. Гордана Тончев, редовни професор

Крагујевац, 2019. године

*Олује чине да храстови пуштају дубље корење.*

*Џорџ Херберт (1863-1931.)*

## Идентификациона страница докторске дисертације

<b><i>I. Аутор</i></b>
Име и презиме: Татјана Бошковић Матић
Датум и место рођења: 13.12.1971. године, Крагујевац
Садашње запослење: - Специјалиста неурологије, Начелник Одељења за цереброваскуларне болести, Клиника за неурологију, КЦ Крагујевац - Истр приправник, Факултет медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
<b><i>II. Докторска дисертација</i></b>
Наслов: <b>Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга</b>
Број страница: 75
Број слика: 15
Број библиографских података: 92
Установа и место где је рад израђен: Клиника за неурологију, Клинички центар, Крагујевац
Научна област (УДК): Медицина, Неурологија
Ментор: Проф. др Гордана Тончев
<b><i>III. Оцена и одбрана</i></b>
Датум пријаве теме: 14.09.2016. године
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-260/15 од 08.03.2017.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата: 1. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник 2. Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан 3. Проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације: 1. Проф. др Александар Ђукић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Патолошка физиологија, председник 2. Проф. др Владимир Јањић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, члан 3. Проф. др Евица Динчић, ванредни професор Медицинског факултета Војномедицинске академије Универзитета одбране у Београду за ужу научну област Неурологија, члан
Датум одбране дисертације:

## САДРЖАЈ

САЖЕТАК .....	5
SUMMARY (Abstract).....	7
ЗАХВАЛНИЦА.....	9
1. УВОД.....	11
1.1. Етиологија и патолошке промене код болести малих крвних судова мозга.....	11
1.2. Епидемиологија болести малих крвних судова мозга .....	13
1.3. Клиничка слика болести малих крвних судова мозга.....	14
1.4. Когнитивни поремећаји код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга	15
1.5. Депресивност код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга.....	17
1.6. Метаболички синдром .....	18
1.7. Метаболички синдром и болест малих крвних судова мозга.....	19
1.8. Метаболички синдром и когнитивно слабење .....	20
1.9. Метаболички синдром и депресија.....	22
1.10. Утицај метаболичког синдрома на расположење и когнитивну способност.....	23
код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга.....	23
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ .....	25
2.1. Основни циљ .....	25
2.2. Хипотезе .....	25
3. МЕТОДОЛОГИЈА.....	26
3.1. Врста студије .....	26
3.2. Популација која је истраживана .....	26
3.3. Поступак са пацијентима .....	26
3.4. Варијабле праћене у студији.....	27
3.5. Снага студије и величина узорка.....	28
3.6. Статистичка обрада података .....	29
4. РЕЗУЛТАТИ .....	30
5. ДИСКУСИЈА.....	44
6. ЗАКЉУЧЦИ .....	48
ПРИЛОЗИ	
Кључна документацијска информатика .....	59
Key words documentation .....	62
Биографски подаци аутора.....	65
Списак објављених радова.....	65
Образац 1. Изјава аутора о оригиналности докторске дисертације .....	67
Образац 2. Изјава аутора о искоришћавању докторске дисертације.....	68
Бекова скала депресивности (БДИ) .....	70
Монтреалска скала когниције.....	74
Радови који су били услов за пријаву завршене докторске дисертације .....	75

## САЖЕТАК

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **SUMMARY (Abstract)**

**INTRODUCTION:** Disease of the small blood vessels of the brain involves several clinical syndromes that are caused by the wall damage or obstruction of small blood vessels within the brain tissue. It is responsible for about 20-30% of all strokes. The disease is diagnosed exclusively neuroradiologically, that is, by magnetic resonance imaging of the endocranium, where lacunar (single or multiple) infarcts in the grey matter or confluent lesions in the white matter are visualized. It is clinically manifested by neurological symptoms and cognitive dysfunctions, but also by so-called soft neurological signs, which may be asymptomatic or with scarce symptoms that patients often neglect. The presence of depression is not uncommon in these patients. One of the potential factors for the development of diseases of the small blood vessels of the brain is the metabolic syndrome, although the results so far are scarce and inconsistent.

**OBJECTIVES AND HYPOTHESES OF THE STUDY:** The primary objective of the study is to investigate the simultaneous effect of brain small-vessels disease and metabolic syndrome on cognitive functioning and mood.

**MATERIAL AND METHODS:** The study was conducted in patients hospitalized at the Clinic for Neurology in Kragujevac in the period from February 2<sup>nd</sup> 2017 to December 31<sup>st</sup> 2017 where neuroradiologically the disease of the small blood vessels was confirmed (magnetic resonance imaging of the endocranium). There were 49 adult patients with small brain blood vessels disease (24 with lacunar infarctions and 25 with ischemic, hyper intense white matter lesions). The control group consisted of 25 neurological patients with neat endocranial magnetic resonance imaging, of similar sex and age.

Given the observational nature of the study, patients were treated according to local guidelines and clinical methods not associated with this study but which are part of the routine care of neurological patients at the Clinical Center Kragujevac. Following the admission of patients to the Clinic for Neurology of the Clinical Center Kragujevac, the following procedures were performed:

Day One: physical examination, neurological examination, measurement of vital parameters (pulse, arterial blood pressure, body temperature, body weight, body height and waist size), electrocardiogram;

The second to the seventh day: Magnetic resonance imaging of the endocranium, blood sampling for biochemical analyzes: serum lipid level, uric acid level, reactive protein C

level and oral glucose loading (OGTT) test with glycemia and insulinemia measurement immediately after the consumption of the test meal, after 30 and 120 minutes).

The thirtieth Day (+/- 5 days): Assessment of cognitive function Montreal Scalmocognition as well as assessment of the presence and severity of depressive symptoms using the Beck Depression Rating Scale.

The Montreal Scale (Montreal Cognition Assessment - English version, English name "Montreal Cognitive Assessment") was used for the assessment of cognition, designed and developed by the neurologist Dr. Ziad Nasreddineca with his associates (58)(59). The questionnaire covers examination of attention, concentration, memory, executive functions, language, visual-constructive abilities, conceptualization, computation and orientation. It is simple and fast to perform, it takes ten minutes to realize it. Functions examined in the study: attention, concentration, orientation, memory, abstract thinking, verbal fluency.

The Beck Depression Assessment Questionnaire (English name "Beck Depression Inventory") which is filled by the patient was used to assess depression. The time required to complete this questionnaire was five to ten minutes. Beck's questionnaire is the most commonly used scale for assessing the severity of depression symptoms in both daily clinical work and research.

**RESULTS AND CONCLUSION:** This thesis has shown that the disease of the small blood vessels of the brain is accompanied by impaired cognitive ability and depressive symptoms, where patients with lacunar infarctions have poorer cognition and more pronounced depressive symptoms than patients with hyper intense lesions of the white matter. Also, patients with small blood vessel brain disease who also have metabolic syndrome are more depressed and less cognitively able than patients with small blood vessel brain disease but no metabolic syndrome.

**KEY WORDS:** small blood vessel disease, metabolic syndrome, cognitive impairment, depression.



## ЗАХВАЛНИЦА

*Велику захвалност дугујем свом ментору проф. др Гордани Тончев на свеукупном залагању, пруженом знању и саветима, подрици и стрпљењу током израде докторске дисертације.*

*Свима који су на било који начин допринели изради овог рада, срдечно се захваљујем.*

*Посебно се захваљујем својој породици на разумевању и подрици коју су ми пружили свих ових година и помогли да остварим свој циљ.*

*Татјана Бошковић Матић*

## 1. УВОД

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

### **1.1. Етиологија и патолошке промене код болести малих крвних судова мозга**

У основи клиничке слике болести малих крвних судова мозга налазе се микротромбозе и микроемболије ситних крвних судова, које изазивају оштећење крвно-мождане баријере и развој инфламације око оштећених крвних судова, доводећи даље до демјелинизације и оштећења неурона. Укупан проток крви кроз захваћене регије можданог ткива опада, па неурони и потпорне ћелије трпе због недовољне оксигенације (4). Микротромбозе и микроемболије настају због дегенеративних промена у зидовима

малих крвних судова, које се могу сврстати у три групе: артериосклероза/атеросклероза малих крвних судова, артериолосклероза и липохијалиноза (5). Поред наведених промена услед микротромбоза и микроемболија, оштећења настају и због поремећаја функционисања крвно-мождане баријере (6). Са старошћу и дуготрајним присуством хипертензије крвоток у мозгу губи способност ауторегулације, тј. не може да се прилагођава променама крвног притиска, који због крутости зидова великих артерија има велику разлику између систолне и дијастолне вредности. Повећани дијастолни притисак, уз повећан пулсни, а тиме и систолни притисак, доводи до убрзања протока крви кроз артериоле мозга. Убрзан проток са под повишеним притиском оштећује ендотел крвно-мождане баријере и повећава њену пропустљивост. Услед повећане пропустљивости крвно-мождане баријере инфламаторне ћелије из крви доспевају у možдано ткиво, развијајући даље процес инфламације и оштећења нервног ткива.

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

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

Око 30% пацијената са болешћу малих крвних судова мозга има генетску основу за развој таквог поремећаја. Најчешћи облик генетских поремећаја су моногенске болести, код којих мутација само једног гена проузрокује низ догађаја који се завршава васкуларним оштећењима у мозгу (9). Једна од најзначајнијих мутација је на гену NOTCH3 са хромозома 19q1, који кодира NOTCH3 трансмембрански рецептор, укључен у диференцијацију артерија и ремоделирање глатких мишићних ћелија из зида артерија. Болест се у овом случају наслеђује аутозомно-доминантно, и њена учесталост је око 2-5 оболелих на 100,000 становника. Особе са овом мутацијом имају рани почетак болести, са субкортикалним можданим ударима (после којих заостају лакуне), са мигреном са ауром, васкуларном деменцијом и са поремећајима расположења. Други гени код којих су мутације такође повезане са раним и тежим облицима болести малих крвних судова мозга (и ови облици се наслеђују моногенски, неки доминантно, неки рецесивно) су: HTRA1, COL4A1, COL4A2, TREX1, FOXC1, PITX2, SECER1, и CTSA.

## 1.2. Епидемиологија болести малих крвних судова мозга

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

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

стране, примећено је да коришћење лекова који снижавају ниво липида у крви смањује ризик од настанка ове болести (релативно смањење ризика је 85%) (11).

### 1.3. Клиничка слика болести малих крвних судова мозга

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

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

Веома честе пратеће болести код ових пацијената су хипертензија, хиперхолестеролемија, дијабетес, обољење бубрега, злоупотреба дувана, алкохола и супстанци са вазопресорним дејством (кокаин, амфетамин, метамфетамин и др.). Хипертензија се може сматрати не само фактором ризика за настанак болести малих крвних судова мозга, већ једним од проузроковача патолошких промена на крвним судовима, који је у директној корелацији са клиничким испољавањима.

#### **1.4. Когнитивни поремећаји код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга**

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

Код болести малих крвних судова мозга не страдају све когнитивне функције подједнако, већ клиничка слика код конкретног пацијента зависи од дистрибуције патолошких промена у централном нервном систему. Могући синдроми когнитивних поремећаја се могу класификовати у два основна типа: (1) меморијски тип, који се карактерише ослабљеном меморијом, отежаним обављањем практичних задатака, проблемима са говором и губитком способности да се сензорни (пре свега визуелни) утисци разумеју и препознају; (2) извршни тип, код кога страдају извршне функције (то су функције које обезбеђују да физичке и менталне активности доведу до остварења задатог циља – планирање, пажња, способност апстрактног мишљења, радна меморија, флексибилност, способност одређивања циља за одређену активност), па су пацијенти ментално успорени и јављају се промене личности (15). Меморијски тип когнитивног синдрома је последица оштећења задњих асоцијативних региона кортекса, и карактеристичан је за Алзхајмерову деменцију, док је извршни тип углавном везан за оштећења у предњим зонама кортекса.

Извршни тип когнитивних поремећаја се јавља релативно рано у току болести малих крвних судова мозга, тако да пацијенти не могу да контролишу своје понашање и емоције, и нису у стању да искористе комплексне информације и поставе стратешке циљеве. Овакве промене су праћене симптомима депресије, више него код других типова когнитивних поремећаја. Губитак извршних функција релативно брзо доводи

пацијенте у стање зависности од других особа, па чак и до неопходности институционализације (16). Примећено је и да рани почетак болести малих крвних судова мозга (пре 65. године живота) знатно чешће доводи до извршног типа когнитивног оштећења, са фокусирањем лезија у предњим деловима великог мозга. Код раног почетка болести број и волумен лезија су веома велики, али је одлагање амилоида у можданом ткиву минимално, што је управо обрнуто код касног почетка болести.

Дијагноза когнитивних поремећаја код болести малих крвних судова мозга се поставља најчешће употребом посебних упитника, који су претходно проверени у клиничкој пракси. Монреалска скала процене когнитивног функционисања је један од најпрецизнијих инструмената за ову сврху, који се показао бољим од Мини-ментал скале. Коришћењем Батерије тестова за когнитивну процену могуће је разликовати когнитивни поремећај код болести малих крвних судова од оног код Алзхајмерове деменције (17): пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга имају више оштећен изговор а мање ослабљено препознавање, док пацијенти са Алзхајмеровом деменцијом имају веће оштећење меморије и слабије баратају са појмовима.

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

## **1.5. Депресивност код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга**

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

Пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга обично имају групу психијатријских поремећаја у којој су увек депресивни синдроми, а веома често и губитак мотивације и интереса (апатија), емоционална тупост, иритабилност и поремећаји сна. Примећено је да се депресивни симптоми чешће јављају код осталих патолошких супстрата болести малих крвних судова, него код хиперинтензивних лезија беле масе, које су праћене пре свега апатијом (24). Ипак, у Ротердамској студији (25) на 3799 учесника је показано да су и хиперинтензивне лезије беле масе и лакунарни инфаркти били повезани како са депресивним симптомима, тако и са већом учесталешћу депресивних обољења. С друге стране, микрокрварења су била повезана



само са већом учесталашћу депресивних обољења, и то када су била лоцирана у дубоким и инфратенторијалним регијама мозга.

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

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

## 1.6. Метаболички синдром

Метаболички синдром (други називи: синдром ИКС, синдром инсулинске резистенције, Reaven – ов синдром и "смртоносни квартет") је стање које обухвата резистенцију на инсулин (или нетолеранцију глукозе), гојазност абдоминалног типа, хипертензију и дислипидемију са атерогеним потенцијалом. Према консензусу већине међународних и националних ендокринолошких удружења, дијагноза метаболичког синдрома се може поставити ако пацијент испуњава најмање три следећа критеријума: обим струка изнад 102 центиметра код мушкараца и 88 центиметара код жена, триглицериди у плазми  $\geq 1.7$  mmol/L, HDLхолестерол  $< 1.0$  mmol/L код мушкараца и  $< 1.3$  mmol/L код жена, повишен крвни притисак ( $\geq 130$  систолни, или  $\geq 85$  дијастолни) и повишен ниво глукозе у гладовању  $> 5.5$  mmol/L (уместо повишених вредности наведених параметара може се узети као испуњен критеријум ако особа узима лекове за

одговарајући поремећај, нпр. нормалан крвни притисак уз антихипертензивну терапију) (29). Метаболички синдром повећава ризик од настанка кардиоваскуларних обољења, хроничног обољења бубрега и дијабетеса (30). Процењује се да је преваленција метаболичког синдрома у Европи 41% код мушкараца и 38% код жена. Фактори ризика за настанак метаболичког синдрома су позитивна породична анамнеза, пушење, гојазност, ексцесивно гледање телевизије, слаба физичка активност, старост, постменопауза, конзумација алкохола и заслађених напитака, коришћење антипсихотика друге генерације или антиретровирусних лекова.

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

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

### **1.7. Метаболички синдром и болест малих крвних судова мозга**

Метаболички синдром је у више студија повезан са развојем болести малих крвних судова мозга. У кохортној студији на 934 испитаника којима је рађена магнетна резонанца ендокранијума два пута, са размаком од 10 година, Dearborn и сарадници (32) су пронашли везу између метаболичког синдрома и болести малих артерија мозга, при чему таква повезаност није могла да се докаже за параметре метаболичког синдрома појединачно: ниво инсулина у серуму, инсулинска резистенција и индекс телесне масе. Метаболички синдром је у тој студији био повезан са лакунарним променама, али не и са хиперинтензитетним променама беле масе. Иако се могло

очекивати да је хипертензија у оквиру метаболичког синдрома узрок лакунарних промена, статистичка анализа је показала супротно, и истакла значај нивоа HDL-а. Насупрот резултатима Dearborn-ове студије, Zhang и сарадници (33) су код 246 пацијената са акутним можданим ударом демонстрирали постојање јаке повезаности метаболичког синдрома и хиперинтензитета беле масе (прилагођени однос шанси 7.6, енгл. "*adjusted odds ratio*"), при чему поједине компоненте метаболичког синдрома нису биле независно повезане за променама у белој маси. Јапанска студија (34) на 1151-ом испитанику је показала значајну везу између метаболичког синдрома и свих облика оштећења мозга забележених на магнетној резонанцији: лакунарних лезија, перивентрикуларних хиперинтензитетних лезија и лезија беле масе. Од компоненти метаболичког синдрома, само је хипертензија била повезана са све три врсте лезија мозга, док је дислипидемија била удружена само са субкортикалним оштећењима беле масе, а повишена гликемија само са перивентрикуларним хиперинтензитетним лезијама. Врло слични резултати су добијени када су тражени неурорадиолошки супстрати болести малих крвних судова мозга код млађих пацијената са дијабетесом тип 1 (просечна старост је била 40 година, 191 испитаник) (35). Болест малих крвних судова мозга је била далеко чешћа код особа са дијабетесом тип 1 него код здравих контрола: 35% напрема 10% ( $P = 0.005$ ) без обзира на патолошки тип, 24% напрема 3.3% ( $P = 0.008$ ) је имало микрокрварења, 17% напрема 6.7% ( $P = 0.182$ ) је имало хиперинтензитетне промене беле масе, и 2.1% напрема 0% ( $P = 1.000$ ) је имало лакуне. Систолни крвни притисак је једини независно од осталих карактеристика метаболичког синдрома био удружен болешћу малих крвних судова мозга.

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

## **1.8. Метаболички синдром и когнитивно слабљење**

Значајан број студија је показао да кардиоваскуларна и цереброваскуларна обољења имају сличне, ако не и идентичне, факторе ризика (37). Међу поменутиим факторима посебно се истиче метаболички синдром, који преко хијалинозе и артериолосклерозе доводи до оштећења можданог ткива и слабљења когниције.

Недавни систематски преглед 25 опсервационих студија које су се бавиле поремећајем когниције код особа са метаболичким синдромом није могао да донесе дефинитиван закључак због велике хетерогености резултата и недостатака у дизајну прегледаних студија, и препоручио је даља истраживања тог питања (38). Прошле године је објављена студија пресека из Казахстана (39) која је испитала појаву когнитивног опадања код особа са метаболичким синдромом. На узорку од 639 пацијената ослабљена когниција је утврђена код 4.1% помоћу Мини-ментал теста; мултиноминалном логистичком регресијом је потом доказано да су метаболички синдром у целини, и неке његове компоненте појединачно (сistolна хипертензија, дијастолна хипертензија, хипергликемија и хиперхолестеролемија), значајно повезани са слабљењем когниције. Поред тога што су укупни скорови на упитницима за мерење когниције снижени код особа са метаболичким синдромом, то је случај и са скоровима за поједине домене когниције, као што су извршне функције, пажња и брзина реаговања, и визуелно-конструктивна способност (40). Дуготрајна лонгитудинална студија у Сингапуру са 1519 учесника (41), просечне старости  $64.9 \pm 6.8$ , од којих су 64.8% ( $n = 984$ ) биле жене, је такође пронашла значајну везу између метаболичког синдрома и когнитивног слабљења. Особе са метаболичким синдромом су имале за 41% већу шансу да им се смање когнитивне способности, оне са дислипидемијом за 48%, а особе са дијабетесом 184% већу шансу. Метаболички синдром је још много више утицао на прогресију когнитивног слабљења до деменције, јер су особе са тим синдромом и већ ослабљеном когницијом имале 4.25 пута већу шансу да постану дементне од оних које су имале само проблем са когницијом, а не и метаболички синдром.

Могући механизам којим метаболички синдром доводи до ослабљене когниције започиње појачаним уласком глукозе (због хипергликемије) у ендотелне ћелије, периците и астроците (42). Повећана концентрација глукозе унутар ових ћелија подстиче интензивно ћелијско дисање на митохондријама, настанак слободних кисеоничних радикала и оксидативни стрес. Оксидативни стрес активира NF- $\kappa$ B, активаторски протеин-1 (AP-1), и STAT путеве(43), што доводи до повећане синтезе инфламаторних цитокина (44). Додатно и лептин, који је повишен код гојазности у оквиру метаболичког синдрома, активира инфламаторне ћелије да синтетишу и ослобађају инфламаторне медијаторе. Слободни радикали који настају услед појачаног ћелијског дисања оштећују ендотелне ћелије, а за та оштећења се везују тромбоцити и фибриноген, стварајући микротромбе и последичну исхемију. Услед исхемије страдају

неурони, а тиме се ствара морфолошка основа за слабљење когниције. Очигледно је да се развија спирала сукцесивних оштећења централног нервног система услед позитивне повратне спреге инфламације, оксидативног стреса и повећане пропустљивости крвно мождане баријере.

## 1.9. Метаболички синдром и депресија

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

Механизам којим метаболички синдром утиче на појаву депресивних симптома још увек није сасвим јасан, али се сматра да се добрим делом одвија преко имуног система. Код оба обољења је имуни систем претерано активиран, па се у крвоток појачано ослобађају инфламаторни медијатори, који даље погоршавају стање оболелог (49) кроз стварање слободних радикала (кисеоничних и азотних) који оштећују панкреасне ћелије, неуроне и ендотелне ћелије. Поред имуног система, у развоју и метаболичког система, и депресије, важне улоге имају поремећаји у функционисању аутономног нервног система, тромбоцита, ендотела, хормона лептина и грелина, и хипоталамо-хипофизно-надбубрежне осовине (50). Ниједан од поменутих поремећаја

није увек присутан у патогенези депресије код метаболичког синдрома (као што је недавно показано да се депресија може развити и ако је хипоталамо-хипофизно-надбубрежна осовина искључена (51)), већ највероватније делују адитивно, појачавајући ефекте један другом.

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

### **1.10. Утицај метаболичког синдрома на расположење и когнитивну способност код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга**

Док је когнитивно слабљење одавно уочено као последица различитих обољења крвних судова мозга, укључујући и болест малих крвних судова, тек спорадично се истиче адитивно (конвергентно) штетно дејство болести крвних судова и метаболичког синдрома на когнитивну способност одраслих особа, посебно старих (53). Патолофизиолошки гледано, метаболички синдром највероватније доводи до додатног нарушавања крвно-мождане баријере услед нагомилавања слободних радикала у ендотелним ћелијама и перичитима, као и до појачања артериосклерозе и артериолосклерозе због хипертензије и хиперлипидемије, што све заједно оштећује неуроне и општу когнитивну способност оболеле особе (54). Ипак, у досадашњој медицинској литератури недостају клинички докази који би потврдили претпостављено адитивно штетно дејство метаболичког синдрома и болести малих крвних судова на когницију.

Недавно је уочено у студијама на глодарима да метаболички синдром подстиче активност NADPH оксидазе и смањује активност синтазе азот монооксида у ендотелним ћелијама, што има за последицу хипертрофију церебралних артериола и губитак њихове способности да се прилагођавају вазодилатацијом када је то потребно. Промене

у церебралним артериолама доводе до исхемије možданог ткива, што код човека резултује између осталог и депресивним симптомима (55). Студија еквивалената депресивности код C57 мишева (тест суспензије мишева за реп, тест присилног пливања) (56) је показала да животиње са дијабетесом имају израженију болест малих крвних судова мозга и депресивни еквивалент него оне без дијабетеса, што индиректно указује на адитивно дејство метаболичког синдрома и болести малих крвних судова на депресивност. Међутим, слично као и када је у питању когнитивна способност, још увек нема публикованих клиничких студија које би потврдиле адитивно дејство метаболичког синдрома и болести малих крвних судова мозга на депресију и депресивне симптоме.

## 2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

### 2.1. Основни циљ

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

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

### 2.2. Хипотезе

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



### 3. МЕТОДОЛОГИЈА

#### 3.1. Врста студије

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

#### 3.2. Популација која је истраживана

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

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

#### 3.3. Поступак са пацијентима

С обзиром на опсервациони карактер студије, са пацијентима је поступано према локалним смерницама и клиничким путевима који нису повезани са овом студијом, већ представљају део рутинске неге неуролошких болесника у Клиничком центру

Крагујевац. По пријему пацијената на Клинику за неурологију Клиничког центра Крагујевац обављали су се следећи поступци:

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

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

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

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

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

### **3.4. Варијабле праћене у студији**

Претпостављене независне и збуњујуће варијабле праћене у студији су биле: (1) основне демографске карактеристике пацијента - животна доб, пол, највиши завршени степен образовања; (2) витални параметри(пулс, артеријски крвни притисак, телесна температура, телесна маса, телесна висина и обим струка) и параметри из електрокардиограма (уз трансформацију у категоријску варијаблу: патолошки или нормалан); (3) биохемијске анализе: ниво липида у крвној плазми, мокраћна киселина у

серуму, Ц - реактивни протеин и орални тест оптерећења глукозом (ОГТТ) са одређивањем гликемије и инсулинемије одмах по уношењу тест оброка, после 30 и 120 минута).

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

### 3.5. Снага студије и величина узорка

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

#### $\chi^2$ tests - Goodness-of-fittests: Contingency tables

<b>Analysis:</b>	A priori: Computer equired sample size	
<b>Input:</b>	Effectsize w	= 0.4143269
	$\alpha$ errprob	= 0.05
	Power (1- $\beta$ errprob)	= 0.8
	Df	= 2
<b>Output:</b>	Noncentralityparameter $\lambda$	= 9.7850065
	Critical $\chi^2$	= 5.9914645
	Total samplesize	= 57
	Actualpower	= 0.8064705

У студији је укупно учествовало 74 испитаника и то 49 пацијената у испитиваној групи (25 са лакунарним инфарктима и 24 са лезијама беле масе) и 25 испитаника у контролној групи, и уз пронађене разлике у учесталости когнитивног поремећаја по

групама (оптимална гранична вредност на Монреалској скали је 25) (66) у овој студији (100% лакунарне лезије, 83% хиперинтензивне лезије беле масе и 38% контролна група) остварена снага студије је била 0.786. Прорачун остварене снаге студије је приказан ниже:

**$\chi^2$  tests - Goodness-of-fittestests: Contingency tables**

<b>Analysis:</b>	Post hoc: Computer achieved power	
<b>Input:</b>	Effectsize w	= 0.3550811
	$\alpha$ errprob	= 0.05
	Total samplesize	= 74
	Df	= 2
<b>Output:</b>	Noncentralityparameter $\lambda$	= 9.3301115
	Critical $\chi^2$	= 5.9914645
	Power (1- $\beta$ errprob)	= 0.7863405

### 3.6. Статистичка обрада података

Статистичка анализа је рађена у програмском пакету SPSS (верзија 18.0, SPSS Inc.Chicago, IL). Примарно су подаци описани мерама централне тенденције (средњом вредношћу и медијаном) и мерама варијабилности (стандардна девијација и опсег), када су у питању континуалне варијабле, а учесталошћу и процентима када су у питању категоријске варијабле. За поређење средњих вредности континуираних варијабли коришћени су Студентов т-тест или анализа варијансе (ANOVA), односно алтернативни непараметријски тестови (Ман-Витнијев У тест и Крускал-Волисоване параметарска анализа варијансе, енглески називи "Mann–Whitney U test" и "*Kruskal–Wallis one-way analysis of variance*") (67)(68) уколико резултати не прате нормалну расподелу, што ће бити утврђено помоћу тестова Колмогоров-Смирнов (енгл. "*Kolmogorov–Smirnov test*") (69) и Шапиро-Вилк (енгл. "*Shapiro–Wilktest*") (70). Разлика између процентуалне заступљености између група је испитивана  $\chi^2$  тестом. Утицај студијских варијабли на скорове Монреалске скале и Бековог упитника је испитиван мултиваријантном линеарном регресијом (71). Статистички значајним сматрали су се сви резултати где је вероватноћа нулте хипотезе мања од 5% ( $p < 0.05$ ). Сви статистички прорачуни су приказани табеларно и графички.

## 4. РЕЗУЛТАТИ

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

Пошто подаци нису били нормално дистрибуирани, вредности континуалних варијабли су приказане помоћу медијане и опсега, док су вредности категоријских варијабли приказане као учесталости и проценти. Значајност разлике између студијских група је испитана помоћу Kruskal-Wallis-ове непараметарске анализе варијансе, док су категоријске варијабле поређене помоћу  $\chi^2$  квадрат теста – таблица контингенције.

Тридесетог дана хоспитализације пацијенти су били тестирани Монреалским упитником за процену когнитивне способности (Montreal Cognitive Assessment): медијана скорова (са опсегом у загради) је била 19.0 (15.0 – 23.0), 21.0 (18.0 – 27.0) и 26.0 (21.0 – 30.0), за групу пацијената са лакунарним инфарктима, за групу са хиперинтезивним лезијама беле масе и за контролну групу, по редоследу. Разлике између група су биле значајне према Kruskal-Wallis непараметарској анализи варијансе ( $p = 0.000$ ), а поређења између сваког могућег пара студијских група спроведена Mann-Whitney тестом су показала да су све групе биле значајно различите једна од друге ( $p = 0.000$ ) (слика 1. и табеле 3, 4. и 5).

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

	Тестови нормалности						
	Врста исхемијске лезије мозга	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
		Вредност теста	df	p	Вредност теста	df	p
Старост	Лакунарни инфаркти	,176	25	,045	,945	25	,194
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,124	24	,200*	,963	24	,505
	Контролна група	,159	25	,102	,916	25	,042
Пулс	Лакунарни инфаркти	,199	25	,012	,939	25	,138
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,128	24	,200*	,949	24	,254
	Контролна група	,141	25	,200*	,967	25	,558
Систолни притисак уммHg	Лакунарни инфаркти	,117	25	,200*	,955	25	,329
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,135	24	,200*	,940	24	,167
	Контролна група	,117	25	,200*	,964	25	,491
Дијастолни притисак уммHg	Лакунарни инфаркти	,164	25	,080	,977	25	,814
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,154	24	,144	,950	24	,266
	Контролна група	,116	25	,200*	,957	25	,357
Телесна температура	Лакунарни инфаркти	,372	25	,000	,631	25	,000
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,537	24	,000	,211	24	,000
	Контролна група	,135	25	,200*	,956	25	,335
Гликемија	Лакунарни инфаркти	,234	25	,001	,852	25	,002
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,127	24	,200*	,945	24	,215
	Контролна група	,112	25	,200*	,965	25	,518
Уреа у серуму	Лакунарни инфаркти	,172	25	,054	,941	25	,160
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,111	24	,200*	,980	24	,893
	Контролна група	,180	25	,036	,857	25	,002
Креатинин у серуму	Лакунарни инфаркти	,159	25	,105	,953	25	,297
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,204	24	,011	,894	24	,016
	Контролна група	,118	25	,200*	,960	25	,420
С-реактивни протеин у серуму	Лакунарни инфаркти	,363	25	,000	,506	25	,000
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,093	24	,200*	,988	24	,990
	Контролна група	,130	25	,200*	,925	25	,067
Мокраћна киселина у серуму	Лакунарни инфаркти	,233	25	,001	,878	25	,006
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,159	24	,117	,958	24	,400
	Контролна група	,233	25	,001	,897	25	,016

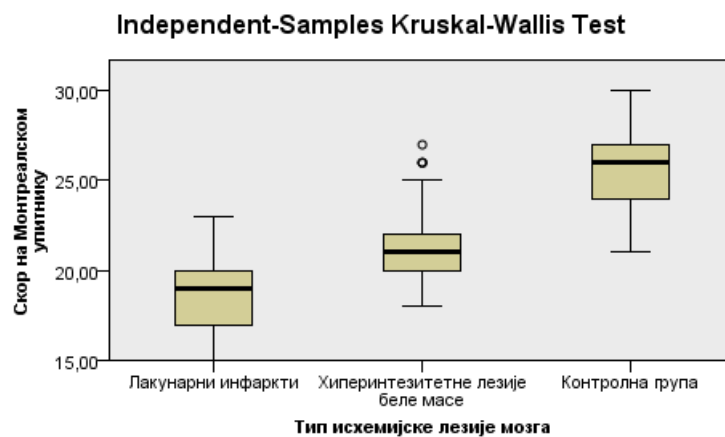
Број еритроцита ( $\times 10^{12} / L$ )	Лакунарни инфар.	,428	25	,000	,348	25	,000
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,152	24	,162	,945	24	,212
	Контролна група	,153	25	,134	,944	25	,188
Број леукоцита ( $\times 10^9 / L$ )	Лакунарни инфаркти	,190	25	,020	,903	25	,022
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,257	24	,000	,850	24	,002
	Контролна група	,138	25	,200*	,938	25	,135
Број тромбоцита ( $\times 10^9 / L$ )	Лакунарни инфаркти	,166	25	,073	,903	25	,022
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,119	24	,200*	,944	24	,196
	Контролна група	,154	25	,128	,933	25	,103
Скор на Бековим упитнику за депресивност	Лакунарни инфаркти	,196	25	,015	,928	25	,077
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,163	24	,101	,908	24	,031
	Контролна група	,226	25	,002	,851	25	,002
Скор на Монтреалској скали за процену когниције	Лакунарни инфаркти	,167	25	,069	,961	25	,440
	Хиперинтензивне лезије беле масе	,251	24	,000	,850	24	,002
	Контролна група	,179	25	,037	,955	25	,322

**Табела 2.** Карактеристике студијског узорка  
према врстама исхемијске лезије мозданог ткива.

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

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

\* значајна разлика



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

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



**Табела 3.** Резултати поређења скорова на Монреалској скали за процену когнитивне способности између групе са лакунарним инфарктима и контролне групе.

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

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

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

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

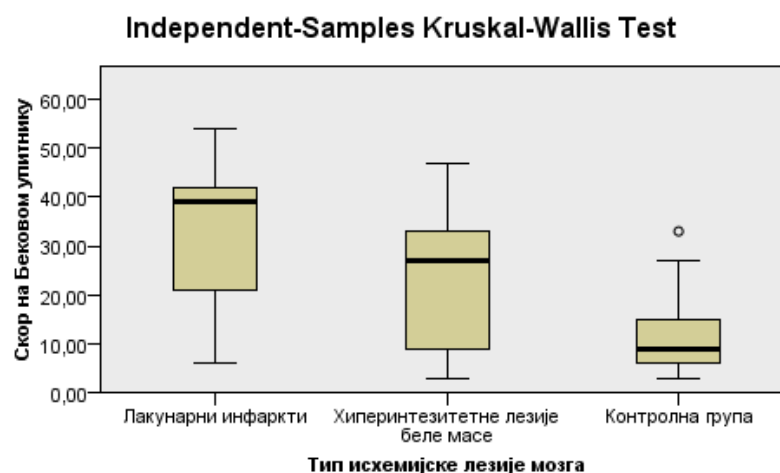
<b>Вредност теста</b>	
	Скор на Монреалској скали
Mann-Whitney U	77,000
Wilcoxon W	377,000
Z	-4,498
p-вредност (двострани тест)	,000

**Табела 5.** Резултати поређења скорова на Монреалској скали за процену когнитивне способности између групе са хиперинтезитетним лезијама беле масе и групе са лакунарним инфарктима.

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

<b>Вредност теста</b>	
	Скор на Монреалској скали
Mann-Whitney U	119,000
Wilcoxon W	444,000
Z	-3,663
p-вредност (двострани тест)	,000

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



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

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

**Табела 6.** Резултати поређења скорова на Бековом упитнику за процену депресивности између групе са лакунарним инфарктима и групе са хиперинтезитетним лезијама беле масе.

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

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

**Табела 7.** Резултати поређења скорова на Бековом упитнику за процену депресивности између групе са хиперинтезитетним лезијама беле масе и контролне групе.

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

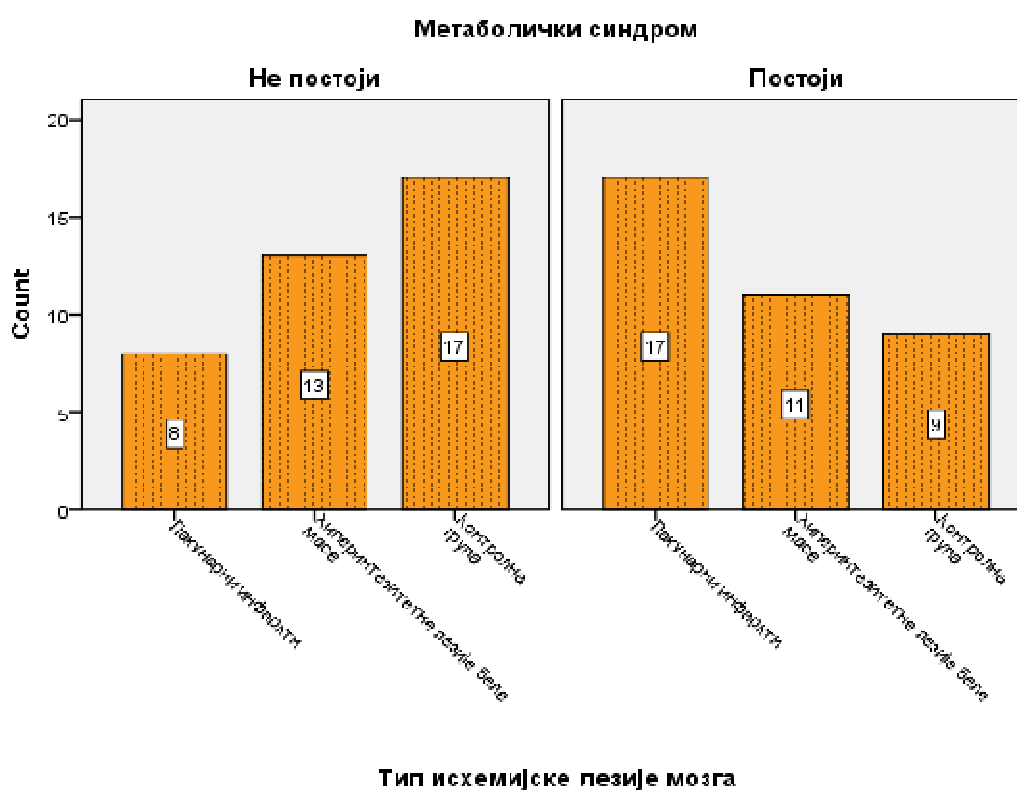
<b>Вредност теста</b>	
	Скор на Бековом упитнику за процену депресивности
Mann-Whitney U	150,000
Wilcoxon W	475,000
Z	-3,026
p-вредност (двострани тест)	,002

**Табела 8.** Резултати поређења скорова на Бековом упитнику за процену депресивности између групе са лакунарним инфарктима и контролне групе.

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

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

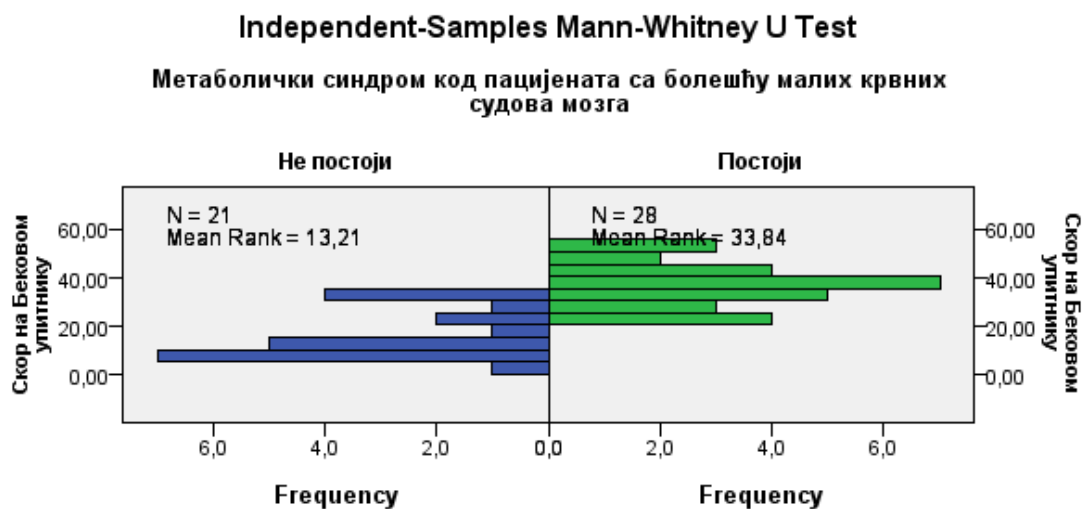
Присуство метаболичког синдрома код учесника у студији је испитивано једнократно од 2. до 7. дана хоспитализације. Метаболички синдром је био присутан код 17 пацијената са лакунарним инфарктами (68%), код 11 пацијената са хиперинтезитетним оштећењима беле мождане масе (46%) и код 9 пацијената из контролне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



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

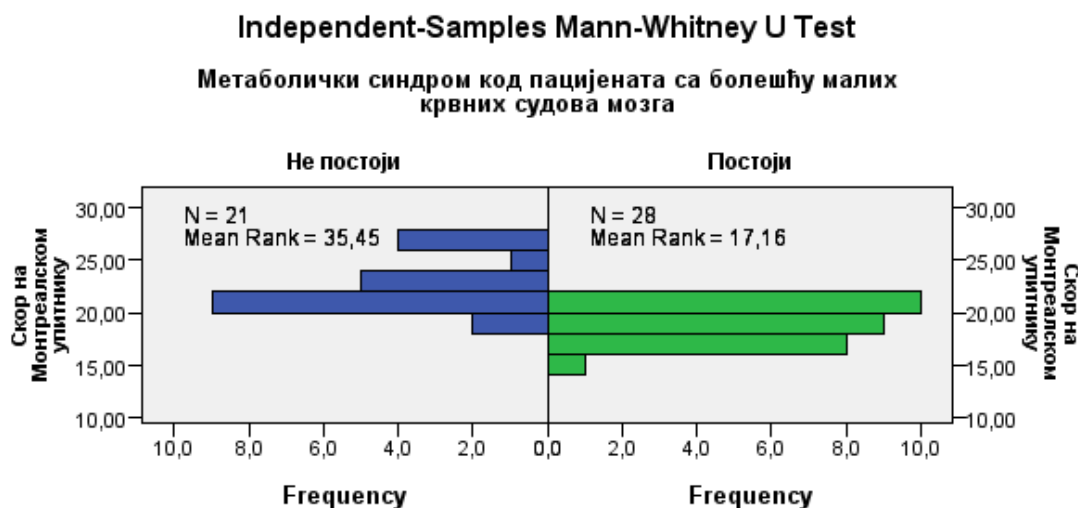
Метаболички синдром код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга је био удружен са вишим скором на Бековом упитнику за процену депресивности: пацијенти са метаболичким синдромом су имали медијану скорa од 39.0 (21.0 – 54.0), а они без метаболичког синдрома 15.0 (3.0 – 33.0). Разлика у скоровима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

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



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

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

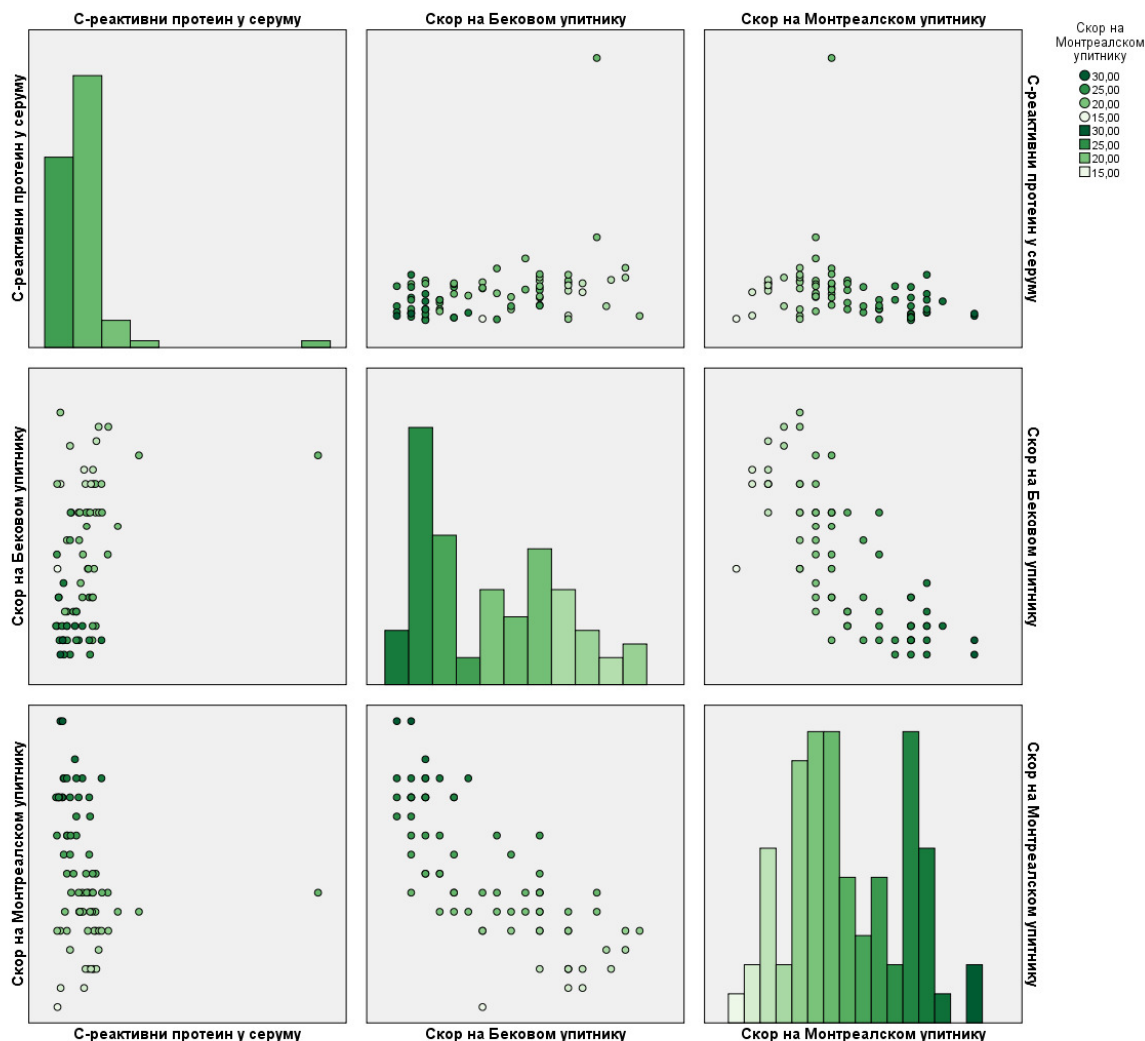


<b>Total N</b>	49
<b>Mann-Whitney U</b>	513,500
<b>Wilcoxon W</b>	744,500
<b>Test Statistic</b>	513,500
<b>Standard Error</b>	48,918
<b>Standardized Test Statistic</b>	4,487
<b>Asymptotic Sig. (2-sided test)</b>	,000

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

Да би се испитало који фактори утичу на скор Монреалске скале за процену когнитивне способности употребљена је мултиваријантна линеарна регресија. Модел мултиваријантне линеарне регресије је формиран помоћу поступка постепене елиминације варијабли које немају значајан утицај на зависну варијаблу (енглески назив метода је "*backward deletion*") и на крају је укључи опет варијабли (врста болести малих крвних судова мозга, метаболички синдром, ниво С-реактивног протеина у серуму, присуство синусног ритма и скор на Бековој скали за процену депресивности)

са врло високим коефицијентом детерминације: прилагођени  $R^2$  је износио 0.781. За примену ове мултиваријантне линеарне регресије били су испуњени сви неопходни услови: линеарна веза између независних и зависне варијабле, нормална дистрибуција разлика између предвиђених и опсервираних вредности зависне варијабле, непостојање мултиколинеарности (Фактор инфлације варијансе је био мањи од 2.3 за све независне варијабле, а коефицијенти корелације између независних варијабли ни и једном случају нису били виши од 0.57) и хомосцедастичност (на дводимензионалном  $x/y$  графику, енглески назив "scatterplot", разлика између предвиђених и опсервираних вредности и предвиђених вредности није било карактеристичних правилности). Значајан утицај на скор Монреалске скале за процену когнитивне способности су показали врста болести малих крвних судова мозга (В коефицијент 2.283 [95% интервал поверења од 1.657 до 2.909],  $p = 0.000$ ), метаболички синдром (В коефицијент - 1.111 [95% интервал поверења од - 0.171 до - 2.051],  $p = 0.021$ ), синусни ритам (В коефицијент 1.093 [95% интервал поверења од 0.147 до 2.049],  $p = 0.024$ ), концентрација С-реактивног протеина у серуму (В коефицијент 0.041 [95% интервал поверења од 0.002 до 0.079],  $p = 0.038$ ) и скор на Бековом упитнику (В коефицијент - 0.105 [95% интервал поверења од - 0.064 до - 0.145],  $p = 0.000$ ). Овакав резултат значи да пацијенти са лезијама беле мождане масе имају већи скор на Монреалској скали од пацијената са лакунарним инфарктима за 2.283, а да пацијенти без болести малих крвних судова мозга имају додатно већи скор Монреалске скале за 2.283 у односу на пацијенте са лезијама беле масе. Такође, метаболички синдром слаби когнитивну способност на Монреалској скали за 1.111 поена, а скор на Бековом упитнику за сваки свој поен смањује скор на Монреалском упитнику за 0.105. Протективни ефекат у погледу когнитивне способности имају синусни ритам, који повећава скор Монреалског упитника за 1.093, и концентрација С-реактивног протеина у серуму, која за сваки милиграм по литру повећава скор Монреалске скале за 0.041. Наведене повезаности континуалних независних варијабли и скор на Монреалској скали за процену когнитивне способности су приказане и на слици 6.



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

Да би се испитало који фактори утичу на скор Бековог упитника за процену депресивности употребљена је мултиваријантна линеарна регресија. Модел мултиваријантне линеарне регресије је формиран помоћу поступка постепене елиминације варијабли које немају значајан утицај на зависну варијаблу (енглески назив метода је "backward deletion") и на крају је укључио четири варијабле (сistolни крвни притисак, број леукоцита, присуство синусног ритма и скор на Монреалском упитнику за процену когнитивне способности) са врло високим коефицијентом детерминације: прилагођени  $R^2$  је износио 0.678. За примену ове мултиваријантне линеарне регресије били су испуњени сви неопходни услови: линеарна веза између



независних и зависне варијабле, нормална дистрибуција разлика између предвиђених и опсервираних вредности зависне варијабле, непостојање мултиколинearности (Фактор инфлације варијансе је био мањи од 1.3 за све независне варијабле, а коефицијенти корелације између независних варијабли ни у једном случају нису били виши од 0.73) и хомосцедастичност (на дводимензионалном  $x/y$  графику, енглески назив "scatterplot", разлика између предвиђених и опсервираних вредности и предвиђених вредности није било карактеристичних правилности). Значајан утицај на скор Бековог упитника за процену депресивности су показали постојање синусног ритма (В коефицијент 7.572 [95% интервал поверења од 3.046 до 12.097],  $p = 0.001$ ), систолни крвни притисак (В коефицијент 0.186 [95% интервал поверења од 0.016 до 0.355],  $p = 0.032$ ), број леукоцита (В коефицијент 1.366 [95% интервал поверења од 0.349 до 2.383],  $p = 0.009$ ) и скор Монреалске скале за процену когнитивне способности (В коефицијент - 2.791 [95% интервал поверења од - 2.196 до - 3.387],  $p = 0.000$ ). Овакав резултат значи да пацијенти са синусним ритмом имају већи скор на Бековој скали од пацијената фибрилацијом или флатером преткомора за 7.572, а да сваки милиметар живиног стуба систолног крвног притиска повећава скор на Бековој скали депресивности за 0.186. Депресивности доприноси и број леукоцита, јер свака милијарда ( $10^9$ ) леукоцита по литру крви више повећава скор Бекове скале за 1.366. С друге стране, виши скор на Монреалској скали делује протективно у погледу депресивности, јер за сваки свој поен смањује скор на Бековом упитнику за 2.791. Наведене повезаности континуалних независних варијабли и скова на Монреалској скали за процену когнитивне способности су приказане и на слици 7.



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

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

## 5. ДИСКУСИЈА

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

Тачан механизам како метаболички синдром доприноси слабљењу когнитивне способности још увек није познат, али се већина студија објављених у научним часописима слаже да овај синдром додатно оштећује капиларе и мале артериоле у мозгу, што резултује лезијама беле мождане масе и губитком раније успостављених веза између различитих делова коре великог мозга (72). Хипертензија и хиперлипопротеинемија, саставни делови метаболичког синдрома, повећавају пермеабилност крвних судова, нарушавају крвно-мождану баријеру, и доводе до екстравазације протеина, што даље компромитује оксигенацију и исхрану неурона. Инсулинска резистенција смањује реактибилност цереброваскуларних судова, што хипотетички додатно смањује когнитивну способност пацијента. Сви наведени процеси су интензивнији у присуству оксидативног стреса (73) или инфламације (72), међутим у овој студији повишена концентрација С-реактивног протеина није била удружена са смањеном когнитивном способношћу, већ је чак деловала и протективно. Пацијенти са болешћу малих крвних судова већ имају компромитовану микроциркулацију, са проширеним периваскуларним просторима испуњеним отпадним протеинима (74). У којој мери метаболички синдром додатно погоршава такву ситуацију још увек није сасвим јасно, али се поред погоршања микроциркулације као важан механизам когнитивног пропадања код метаболичког синдрома наводи оштећење холинергичких путева у централном нервном систему (75). Недавно је утврђено за холинергичке

путеве да имају значајну улогу у супресији процеса инфламације, како у периферним ткивима, тако и у централном нервном систему. За многе инхибиторе ацетилхолинестеразе (галантамин, донепезил, ривастигмин) је показано у претклиничким студијама да ублажавају неуроинфламацију и побољшавају когнитивну способност (76).

Повезаност депресије и метаболичког синдрома је била примећена у многим студијама, са доказима да је почетни корак у развоју депресије индукција хроничне инфламације због неуропатије коју изазива метаболички синдром, инхибиције имуног система и поремећаја функције тромбоцита и ендотела (77). Слободни кисеонични и азотни радикали који се ослобађају за време неуроинфламације оштећују микроциркулацију у мозгу, доводе до смрти неурона и поремећаја виших можданих функција, укључујући и контролу расположења. У студији која је основа ове тезе пораст броја леукоцита је повећавао тежину депресије на Бековој скали, а повишен крвни притисак, који је једна од компоненти метаболичког синдрома, је такође био удружен са вишим депресивним скором. Тиме је потврђен директан утицај метаболичког синдрома на погоршање депресивности код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга. Како су друге студије показале да болест малих крвних судова мозга сама по себи погоршава депресију, није изненађујуће да та два фактора делују синергистички, тј. да пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга и метаболичким синдромом имају теже облике депресије него пацијенти код којих болест малих крвних судова мозга није праћена метаболичким синдромом (78).

Резултате ове студије који се односе на сепаратне ефекте метаболичког синдрома и болести малих крвних судова мозга на когнитивну способност и депресивност треба узети са резервом, јер постоји могућност преклапања симптома између депресије и когнитивне слабости. Пацијенти у тешкој депресији могу да покажу нижи скор на скалама процене когнитивне способности (укључујући Монреалску скалу) због реверзибилног когнитивног слабљења изазваног тежином депресије, што даје лажну слику псеудодеменције (79). С друге стране, одређени степен когнитивне слабости може да омете процену степена депресивности помоћу упитника какав је Беков, јер пацијенти имају мању способност да разумеју питања или да се сете одговора, или једноставно не могу да се довољно концентришу да обаве задатак попуњавања упитника(80). Студија Мајер-а и сарадника (81) је додатно нагласила потребу да се буде опрезан у интерпретацији промена у когницији и расположењу код пацијената са болешћу малих крвних судова мозга и метаболичким синдромом, јер је

показала да је слабије когнитивно функционисање код пацијената са деменцијом било повезано са већом учесталošћу и већом тежином депресивних симптома, као што су апатија, иритабилност, поремећај циклуса спавање - будно стање и промена апетита. У нашој студији је виши скор депресивности био повезан са нижим когнитивним скором, и обрнуто, виши когнитивни скор је био повезан са нижим скором депресивности, што говори у прилог идеје да когнитивни и депресивни поремећаји могу маскирати један другог.

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

Потенцијално конфликтни резултат ове студије се односи на ефекат синусног ритма на когнитивни и депресивни поремећај: синусни ритам је повезан како са вишим когнитивним скором, тако и са вишим депресивним скором, што значи да делује протективно на когницију, а штетно на депресивност. Одраније је познато да су атријална фибрилација и флатер повезани са слабљењем когнитивне способности, највероватније због тзв. „тихих инфаркта мозга“, тј. лакунарних инфаркта који настају без изражене неуролошке симптоматологије, а услед мањих емболија (84). Атријална фибрилација је удружена и са општим проинфламаторним стањем организма, што такође доприноси слабљењу когниције (85). С друге стране, док није доказано да атријална фибрилација и флатер повећавају ризик од депресивности, неколико опсервационих студија је показало да код особа са депресијом атријална фибрилација настаје чешће, пре свега зато што антидепресиви које пацијенти узимају делују проаритмогено (86)(87). Изостанак протективног дејства синусног ритма на депресивност опсервиран у овој студији сугерише да депресивност доприноси појави атријалне фибрилације, али да веза у супротном смеру највероватније не постоји.

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

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

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

На основу резултата ове студије могу се донети следећи закључци:

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke Vasc Neurol*. 2016 Sep; 1(3):83–92.
2. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 Aug;12(8):822–38.
3. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech*. 2009 Jun; 2(5–6):231–7.
4. Zhang A-J, Yu X-J, Wang M. The clinical manifestation and pathophysiology of cerebral small vessel disease. *Neurosci Bull*. 2010 Jun;26(3):257–64.
5. Grinberg LT, Thal DR. Vascular pathology in the aged human brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010 Mar;119(3):277–90.
6. Cuadrado-Godia E, Dwivedi P, Sharma S, Santiago AO, Gonzalez JR, Balcells M, et al. Cerebral Small Vessel Disease: A Review Focusing on Pathophysiology, Biomarkers, and Machine Learning Strategies. *J Stroke [Internet]*. 2018 Sep 30 [cited 2019 Jun 1];20(3):302–20. Available from: <http://www.j-stroke.org/journal/view.php?number=242>
7. Matsusue E, Sugihara S, Fujii S, Ohama E, Kinoshita T, Ogawa T. White matter changes in elderly people: MR-pathologic correlations. *Magn Reson Med Sci MRMS Off J Jpn Soc Magn Reson Med*. 2006 Jul;5(2):99–104.
8. Thal DR, Ghebremedhin E, Orantes M, Wiestler OD. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Dec;62(12):1287–301.
9. Rutten-Jacobs LCA, Rost NS. Emerging insights from the genetics of cerebral small - vessel disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 Jan 8;
10. Han F, Zhai F-F, Wang Q, Zhou L-X, Ni J, Yao M, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population – Based Sample.



- J Stroke [Internet]. 2018 May [cited 2019 May 26];20(2):239–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6007292/>
11. Gyanwali B, Shaik MA, Tan BY, Venketasubramanian N, Chen C, Hilal S. Risk Factors for and Clinical Relevance of Incident and Progression of Cerebral Small Vessel Disease Markers in an Asian Memory Clinic Population. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;67(4):1209–19.
  12. Issac TG, Chandra SR, Christopher R, Rajeswaran J, Philip M. Cerebral Small Vessel Disease Clinical, Neuropsychological, and Radiological Phenotypes, Histopathological Correlates, and Described Genotypes: A Review [Internet]. *Journal of Geriatrics*. 2015 [cited 2019 Jun 1]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jger/2015/564870/>
  13. Alber J, Alladi S, Bae H-J, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCID): Knowledge gaps and opportunities. *Alzheimers Dement N Y N*. 2019;5:107–17.
  14. Verdelho A, Madureira S, Moleiro C, Ferro JM, Santos CO, Erkinjuntti T, et al. White matter changes and diabetes predict cognitive decline in the elderly: the LADIS study. *Neurology*. 2010 Jul 13;75(2):160–7.
  15. Wallin A, Román GC, Esiri M, Kettunen P, Svensson J, Paraskevas GP, et al. Update on Vascular Cognitive Impairment Associated with Subcortical Small-Vessel Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2018;62(3):1417–41.
  16. Jokinen H, Kalska H, Ylikoski R, Madureira S, Verdelho A, van der Flier WM, et al. Longitudinal cognitive decline in subcortical ischemic vascular disease - the LADIS Study. *Cerebrovasc Dis BaselSwitz*. 2009;27(4):384–91.
  17. Salvadori E, Poggesi A, Valenti R, Pracucci G, Pescini F, Pasi M, et al. Operationalizing mild cognitive impairment criteria in small vessel disease: the VMCI – Tuscany Study. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2016 Apr;12(4):407–18.
  18. Liu Y, Dong Y-H, Lyu P-Y, Chen W-H, Li R. Hypertension-Induced Cerebral Small Vessel Disease Leading to Cognitive Impairment. *Chin Med J (Engl)*. 2018 Mar 5;131(5):615–9.

19. Huijts M, Duits A, Staals J, Kroon AA, de Leeuw PW, van Oostenbrugge RJ. Basal ganglia enlarged perivascular spaces are linked to cognitive function in patients with cerebral small vessel disease. *Curr Neurovasc Res*. 2014 May;11(2):136–41.
20. Ding J, Sigurðsson S, Jónsson PV, Eiriksdóttir G, Meirelles O, Kjartansson O, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology*. 2017 May 30;88(22):2089–97.
21. Wang J, Wu X, Lai W, Long E, Zhang X, Li W, et al. Prevalence of depression and depressive symptoms among outpatients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Aug 23 [cited 2019 Jun 2];7(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5640125/>
22. National Collaborating Centre for Mental Health. Depression: The Treatment and Management of Depression in Adults (Updated Edition). In: NICE Clinical Guidelines, No 90 [Internet]. British Psychological Society; 2010 [cited 2019 Jun 2]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63740/>
23. Pike H. Depressive symptoms linked to social media use are higher among girls. *BMJ* [Internet]. 2019 Jan 4 [cited 2019 Jun 2];364:l73. Available from: <https://www.bmj.com/content/364/bmj.l73>
24. Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, Barrick TR, Morris RG, Husain M, et al. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural change and functional outcomes. *Brain J Neurol*. 2015 Dec;138(Pt 12):3803–15.
25. Direk N, Perez HS, Akoudad S, Verhaaren BFJ, Niessen WJ, Hofman A, et al. Markers of cerebral small vessel disease and severity of depression in the general population. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 30;253:1–6.
26. Rensma SP, van Sloten TT, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018;90:164–73.
27. Liang Y, Chen Y-K, Mok VC-T, Wang D-F, Ungvari GS, Chu WC-W, et al. Cerebral Small Vessel Disease Burden Is Associated With Poststroke Depressive Symptoms: A 15-Month Prospective Study. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2018

- Feb 28 [cited 2019 Jun 2];10. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5835754/>
28. Brookes RL, Herbert V, Lawrence AJ, Morris RG, Markus HS. Depression in small-vessel disease relates to white matter ultrastructural damage, not disability. *Neurology* [Internet]. 2014 Oct 14 [cited 2019 Jun 2];83(16):1417–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206159/>
29. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20;120(16):1640–5.
30. Harris MF. The metabolic syndrome. *Aust Fam Physician*. 2013 Aug;42(8):524–7.
31. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018 Feb;36(1):14–20.
32. Dearborn JL, Schneider ALC, Sharrett AR, Mosley TH, Bezerra DC, Knopman DS, et al. Obesity, insulin resistance and incident small vessel disease on MRI: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke J Cereb Circ* [Internet]. 2015 Nov [cited 2019 Jun 2];46(11):3131–6. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624467/>
33. Zhang Z, Zhang W-L, Li J, Xiao M-J. Metabolic Syndrome is Associated with White Matter Hyperintensity in Stroke Patients. *Brain Impair* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Jun 2];18(3):277–83. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/brain-impairment/article/metabolic-syndrome-is-associated-with-white-matter-hyperintensity-in-stroke-patients/058244DD3B326A7AFB8D8ABB20E0D2E4>
34. Bokura Hirokazu, Yamaguchi Shuhei, Iijima Kenichi, Nagai Atsushi, Oguro Hiroaki. Metabolic Syndrome Is Associated With Silent Ischemic Brain Lesions. *Stroke* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Jun 2];39(5):1607–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/STROKEAHA.107.508630>
35. Thorn LM, Shams S, Gordin D, Liebkind R, Forsblom C, Summanen P, et al. Clinical and MRI Features of Cerebral Small-Vessel Disease in Type 1 Diabetes.

- Diabetes Care [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2019 Jun 2];42(2):327–30. Available from: <http://care.diabetesjournals.org/content/42/2/327>
36. Wang M, Norman JE, Srinivasan VJ, Rutledge JC. Metabolic, inflammatory, and microvascular determinants of white matter disease and cognitive decline. *Am J Neurodegener Dis* [Internet]. 2016 Nov 30 [cited 2019 Jun 2];5(5):171–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5218857/>
  37. Leritz EC, McGlinchey RE, Kellison I, Rudolph JL, Milberg WP. Cardiovascular Disease Risk Factors and Cognition in the Elderly. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2011 Oct;5(5):407–12.
  38. Assuncao N, Sudo FK, Drummond C, de Felice FG, Mattos P. Metabolic Syndrome and cognitive decline in the elderly: A systematic review. *PLoS ONE* [Internet]. 2018 Mar 26 [cited 2019 Jun 5];13(3). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5868841/>
  39. Madenbay K, Shalkharova Z, Shalkharova Z, Nuskabayeva G, Sadykova K. Association between components of metabolic syndrome and cognitive dysfunction: cross-sectional study among the population of the turkestan region. *Georgian Med News*. 2018 May;(278):114–20.
  40. Exalto LG, van der Flier WM, van Boheemen CJM, Kappelle LJ, Vrenken H, Teunissen C, et al. The metabolic syndrome in a memory clinic population: relation with clinical profile and prognosis. *J Neurol Sci*. 2015 Apr 15;351(1–2):18–23.
  41. Ng TP, Feng L, Nyunt MSZ, Feng L, Gao Q, Lim ML, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Mild Cognitive Impairment and Progression to Dementia: Follow-up of the Singapore Longitudinal Ageing Study Cohort. *JAMA Neurol*. 2016 Apr;73(4):456–63.
  42. Van Dyken P, Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood-Brain Barrier. *Front Neurosci*. 2018;12:930.
  43. Wang J, Li G, Wang Z, Zhang X, Yao L, Wang F, et al. High glucose-induced expression of inflammatory cytokines and reactive oxygen species in cultured astrocytes. *Neuroscience*. 2012 Jan 27;202:58–68.

44. Elmarakby AA, Sullivan JC. Relationship between oxidative stress and inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Cardiovasc Ther.* 2012 Feb;30(1):49–59.
45. Franik G, Krysta K, Witkowska A, Dudek A, Krzystanek M, Madej P. The impact of sex hormone and metabolic markers on depressive symptoms and cognitive functioning in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2019 May 19;1–5.
46. Kohn JN, Cabrera Y, Dimitrov S, Guay-Ross N, Pruitt C, Shaikh FD, et al. Sex-specific roles of cellular inflammation and cardiometabolism in obesity-associated depressive symptomatology. *Int J Obes* 2005. 2019 May 14;
47. Brailean A, Curtis J, Davis K, Dregan A, Hotopf M. Characteristics, comorbidities, and correlates of atypical depression: evidence from the UK Biobank Mental Health Survey. *Psychol Med.* 2019 May 2;1–10.
48. Virtanen M, Ferrie JE, Akbaraly T, Tabak A, Jokela M, Ebmeier KP, et al. Metabolic Syndrome and Symptom Resolution in Depression: A 5-Year Follow-Up of Older Adults. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(1):e1–7.
49. Martinac M, Pehar D, Karlović D, Babić D, Marcinko D, Jakovljević M. Metabolic syndrome, activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in depressive disorder. *Acta Clin Croat.* 2014 Mar;53(1):55–71.
50. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr.* 2014 Aug;19(4):293–304.
51. Scharnholz B, Gilles M, Marzina A, Kommer M, Lederbogen F, Wudy SA, et al. Do depressed patients with out activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) system have metabolic disturbances? *Psychoneuroendocrinology.* 2014 Jan;39:104–10.
52. Rihmer Z, Purebl G, Faludi G, Halmy L. [Association of obesity and depression]. *Neuropsychopharmacol Hung Magy Pszichofarmakologiai Egyesulet Lapja Off J Hung Assoc Psychopharmacol.* 2008 Oct;10(4):183–9.
53. Ferrer I. Cognitive impairment of vascular origin: neuropathology of cognitive impairment of vascular origin. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1–2):139–49.

54. Jellinger KA. Pathology and pathophysiology of vascular cognitive impairment. A critical update. *Panminerva Med.* 2004 Dec;46(4):217–26.
55. McCarty MF. NADPH Oxidase Activity in Cerebral Arterioles Is a Key Mediator of Cerebral Small Vessel Disease-Implications for Prevention. *Healthc Basel Switz.* 2015 Apr 15;3(2):233–51.
56. Guan Z-F, Zhou X-L, Zhang X-M, Zhang Y, Wang Y-M, Guo Q-L, et al. Beclin-1-mediated autophagy may be involved in the elderly cognitive and affective disorders in streptozotocin-induced diabetic mice. *Transl Neurodegener.* 2016;5:22.
57. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961 Jun;4:561–71.
58. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005 Apr;53(4):695–9.
59. Wu C, Dagg P, Molgat C. Measuring stability of cognitive impairment in inpatients with schizophrenia with alternate forms of the Montreal Cognitive Assessment during acute hospitalization. *PsychiatryRes.* 2017;258:299–304.
60. Gavrilovic A, Toncev G, BoskovicMatic T, Vesic K, IlicZivojinovic J, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizure control and EEG abnormalities on cognitive impairment in drug-resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg.* 2019 Feb 8;
61. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology.* 1998;31(3):160–8.
62. Wu P-C. Longitudinal Measurement Invariance of Beck Depression Inventory-II in Early Adolescents. *Assessment.* 2017 Apr;24(3):337–45.
63. Staekenborg SS, Koedam ELGE, Henneman WJP, Stokman P, Barkhof F, Scheltens P, et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia: contribution of cerebrovascular disease compared with medial temporal lobe atrophy. *Stroke.* 2009 Apr;40(4):1269–74.
64. Faul F, Erdfelder E, Lang A-G, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007 May;39(2):175–91.

65. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang A-G. Statistical power analyse using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods*. 2009 Nov;41(4):1149–60.
66. Milani SA, Marsiske M, Cottler LB, Chen X, Striley CW. Optimal cutoffs for the Montreal Cognitive Assessment vary by race and ethnicity. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit* [Internet]. 2018 Nov 3 [cited 2019 Jun 8];10:773–81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6247398/>
67. Chan Y, Walmsley RP. Learning and understanding the Kruskal-Wallis one-way analysis-of-variance-by-ranks test for differences among three or more independent groups. *Phys Ther*. 1997 Dec;77(12):1755–62.
68. Wu P, Han Y, Chen T, Tu XM. Causal inference for Mann-Whitney-Wilcoxon ranksum and other nonparametric statistics. *Stat Med*. 2014 Apr 15;33(8):1261–71.
69. Vetter TR. Fundamentals of Research Data and Variables: The Devil Is in the Details. *Anesth Analg*. 2017;125(4):1375–80.
70. Rochon J, Gondan M, Kieser M. To test or not to test: Preliminary assessment of normality when comparing two independent samples. *BMC Med Res Methodol*. 2012 Jun 19;12:81.
71. Dang S, Chaudhury S, Lall B, Roy PK. Assessing assumptions of multivariate linear regression framework implemented for directionality analysis off MRI. *Conf Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc IEEE Eng Med Biol Soc Annu Conf*. 2015;2015:2868–71.
72. Panza F, Frisardi V, Capurso C, Imbimbo BP, Vendemiale G, Santamato A, et al. Metabolic syndrome and cognitive impairment: current epidemiology and possible underlying mechanisms. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;21(3):691–724.
73. Yates KF, Sweat V, Yau PL, Turchiano MM, Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Sep;32(9):2060–7.
74. Brown R, Benveniste H, Black SE, Charpak S, Dichgans M, Joutel A, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018 Sep 1;114(11):1462–73.

75. Martinelli I, Tomassoni D, Moruzzi M, Traini E, Amenta F, Tayebati SK. Obesity and Metabolic Syndrome Affect the Cholinergic Transmission and Cognitive Functions. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(6):664–76.
76. Chang EH, Chavan SS, Pavlov VA. Cholinergic Control of Inflammation, Metabolic Dysfunction, and Cognitive Impairment in Obesity-Associated Disorders: Mechanisms and Novel Therapeutic Opportunities. *Front Neurosci*. 2019;13:263.
77. Marazziti D, Rutigliano G, Baroni S, Landi P, Dell’Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr*. 2014 Aug;19(4):293–304.
78. Tiemeier H. Biological risk factors for late life depression. *Eur J Epidemiol*. 2003;18(8):745–50.
79. Morimoto SS, Kanellopoulos D, Manning KJ, Alexopoulos GS. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 May;1345:36–46.
80. O’Shea E, Hopper L, Marques M, Gonçalves-Pereira M, Woods B, Jelley H, et al. A comparison of self and proxy quality of life ratings for people with dementia and their carers: a European prospective cohort study. *Aging Ment Health*. 2018 Nov 1;1:1–9.
81. Majer R, Simon V, Csiba L, Kardos L, Frecska E, Hortobágyi T. Behavioural and Psychological Symptoms in Neurocognitive Disorders: Specific Patterns in Dementia Subtypes. *Open Med Wars Pol*. 2019;14:307–16.
82. Efimova NY, Chernov VI, Efimova IY, Lishmanov YB. Influence of antihypertensive therapy on cerebral perfusion in patients with metabolic syndrome: relationship with cognitive function and 24-h arterial blood pressure monitoring. *Cardiovasc Ther*. 2015 Aug;33(4):209–15.
83. Mulvahill JS, Nicol GE, Dixon D, Lenze EJ, Karp JF, Reynolds CF, et al. Effect of Metabolic Syndrome on Late-Life Depression: Associations with Disease Severity and Treatment Resistance. *J Am Geriatr Soc*. 2017 Dec;65(12):2651–8.
84. Madhavan M, Graff-Radford J, Piccini JP, Gersh BJ. Cognitive dysfunction in atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Dec;15(12):744–56.



85. Rivard L, Khairy P. Mechanisms, Clinical Significance, and Prevention of Cognitive Impairment in Patients With Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2017;33(12):1556–64.
86. Fenger-Grøn M, Vestergaard M, Pedersen HS, Frost L, Parner ET, Ribe AR, et al. Depression, antidepressants, and the risk of non-valvular atrial fibrillation: A nationwide Danish matched cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Jan; 26(2):187–95.
87. Almuwaqqat Z, Jokhadar M, Norby FL, Lutsey PL, O’Neal WT, Seyerle A, et al. Association of Antidepressant Medication Type With the Incidence of Cardiovascular Disease in the ARIC Study. *J Am Heart Assoc.* 2019 Jun 4;8(11):e012503.
88. Vintimilla R, Hall J, Johnson L, O’Bryant S. The relationship of CRP and cognition in cognitively normal older Mexican Americans: A cross-sectional study of the HABLE cohort. *Medicine (Baltimore).* 2019 May;98(19):e15605.
89. Tegeler C, O’Sullivan JL, Bucholtz N, Goldeck D, Pawelec G, Steinhagen-Thiessen E, et al. Their inflammatory markers CRP, IL-6, and IL-10 are associated with cognitive function—data from the Berlin Aging Study II. *Neurobiol Aging.* 2016 Feb;38:112–7.
90. Palta P, Xue Q-L, Deal JA, Fried LP, Walston JD, Carlson MC. Interleukin-6 and C-Reactive Protein Levels and 9-Year Cognitive Decline in Community-Dwelling Older Women: The Women’s Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2015 Jul;70(7):873–8.
91. Schram MT, Euser SM, de Craen AJM, Witteman JC, Frölich M, Hofman A, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc.* 2007 May;55(5):708–16.
92. Grabovčić I, Savić G. The presence and influence of some risk factors on stroke and occurrence of speech and language disorders. *Timočki medicinski glasnik.* 2016; 41(3):190-195.

**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Кључна документацијска информатика**

Редни број - РБ	
Идентификациони број - ИБР	
Тип документације – ТД	Монографска публикација
Тип записа – ТП	Текстуални штампани материјал
Врста рада – ВР	Докторска дисертација
Аутор – АУ	Татјана Бошковић Матић
Ментор – МН	Проф. др Гордана Тончев
Наслов рада – НР	Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга
Језик публикације - ЈП	Српски
Језик извода – ЈИ	Српски / Енглески
Земља публикавања – ЗП	Србија
Уже географско подручје - УГП:	Србија
Година – ГО	2019.
Издавач - ИЗ	Ауторски репринт
Место и адреса – МС	34000 Крагујевац, Светозара Марковића 69
Физички опис рада – ФО	Дисертација има 75 страница, садржи 6 поглавља, 7 слика, 8 табела, 92 референце
Научна област - НО	Медицина
Научна дисциплина – ДИ	Неурологија
Предметна одредница / кључне речи – ПО	болест малих крвних судова, метаболички синдром, когнитивни поремећаји, депресивност
УДК	
Чува се - ЧУ	У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

## Важна напомена - ВН

## Извод - ИД

Болест малих крвних судова мозга подразумева неколико клиничких синдрома који проистичу из оштећења зида или зачепљења малих крвних судова унутар možданог ткива. Удружена је са факторима ризика као што су хипертензија, дислипидемија, дијабетес, гојазност, исхемијска болест срца, пушење и злоупотреба алкохола. Један од потенцијалних фактора ризика за настанак болести малих крвних судова мозга је метаболички синдром. Болест се клинички манифестује неурошким симптомима, когнитивним дисфункцијама и депресијом.

Истраживање је спроведено код пацијената који су хоспитализовани на Клиници за неурологију КЦ Крагујевцу у периоду од 01.02.2017. до 31.12.2017. године, код којих је неурорадиолошки потврђена болест малих крвних судова (магнетном резонанцом ендокранијума). Било је укључено 49 одраслих болесника са болешћу малих крвних судова мозга (24 са лакунарним инфарктима и 25 са исхемијским, хиперинтензивним лезијама беле масе). Контролну групу чинило је 25 неуролошких пацијената са уредним налазом на магнетној резонанци ендокранијума, сличног пола и старости. Са пацијентима је поступано према локалним смерницама и клиничким путевима који нису повезани са овом студијом, већ представљају део рутинске неге неуролошких болесника у Клиничком центру Крагујевац.

Резултати приказани у овом раду указују да је болест малих крвних судова мозга праћена слабљењем когнитивне способности и депресивним симптомима, при чему пацијенти са лакунарним инфарктима имају слабију когницију и израженије депресивне симптоме од пацијената са хиперинтензивним лезијама беле možдане масе. Такође, пацијенти са болешћу малих крвних судова мозга који имају и метаболички синдром су више депресивни и мање когнитивно

способни од пацијената са болешћу малих крвних судова мозга, али без метаболичког синдрома.

Датум прихватања теме

од стране НН већа - ДП

01.03.2017

Датум одбране - ДО

Чланови комисије – КО

**Проф. др Александар Ђукић - председник,**

Редовни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област  
Патолошка физиологија

**Проф. др Владимир Јањић - члан,**

Ванредни професор Факултета медицинских наука  
Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област  
Психијатрија

**Проф. др Евица Динчић - члан**

Ванредни професор Медицинског факултета  
Војномедицинске академије Универзитета одбране у  
Београду за ужу научну област Неурологија

**UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC**  
**FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC**

**Key words documentation**

Accession Number - ANO	
Identification number - NO	
Document type - DT	Monographic publication
Type of record – TR	Textual material, printed
Contens code - CC	Ph.D. Thesis
Author – AU	Tijana Bošković Matić
Menthor - MN	Prof. dr Gordana Točev
Title – TI	Cognitive dysfunctions and metabolic syndrome in disease of the small blood vessels of the brain
Language of text – LT	Serbian
Language of abstract – LA	Serbian / English
Country of publication – CP	Serbia
Locality of publication - LP:	Serbia
Publication year - PY	2019.
Publication place – PP	34000 Kragujevac, Svetozara Markovica 69
Physical description – PD	Thesis contains 75 pages, 6 chapters, 7 graphs, 8 tables and 92 literature references
Scietific field – SF	Medicine
Scientific discipline - SD	Neurology
Subjest / Key words - SKW	Cerebral small vessels disease,metabolic syndrome,cognitive dysfunctions and depression
UDC	
Holding data – HD	Library of faculty of Medical Sciences, 34000 Kragujevac
Note - N	

## Abstract - AB

Disease of the small blood vessels of the brain involves several clinical syndromes arising from damage to the wall or obstruction of the small blood vessels inside the brain tissue. It is associated with risk factors such as hypertension, dyslipidemia, diabetes, obesity, ischemic heart disease, smoking and alcohol abuse .One of the potential risk factors for developing cerebral small vessels disease is the metabolic syndrome. The disease is clinically manifested by neurological symptoms, cognitive dysfunctions and depression. The study was conducted in patients hospitalized at the Kragujevac Clinic for Neurology in the period from 01.02.2017. to 31.12.2017, in which neuroradiologically confirmed disease of the small blood vessels (magnetic resonance imaging of the endocranium). There were 49 adult patients with small cerebral blood vessels disease (24 with lacunar infarctions and 25 with ischemic, hyper intense white mass lesions). The control group consisted of 25 neurological patients with neat endocranial magnetic resonance imaging, of similar sex and age. Patients were treated according to local guidelines and clinical pathways not associated with this study, but are part of the routine care of neurological patients at the Clinical Center Kragujevac. The results presented in this paper indicate that cerebral small vessels disease is accompanied by impaired cognitive ability and depressive symptoms, whereby patients with lacunar infarctions have poorer cognition and more severe depressive symptoms than patients with hyper intensive white brain lesions. Also, patients with cerebral small vessels disease who also have metabolic syndrome are more depressed and less cognitively able than patients with cerebrovascular disease but no metabolic syndrome.

Accepted by the Scientific

Board on – ASB

01.03.2017.

Defended on – DE:

Thesis defend Board

members – DB

**Prof dr Aleksandar Đukić** - President of the Commission,  
Profesor at the Faculty of Medical Sciences, University of  
Kragujevac for the scientific field of Pathophysiology

**Prof dr Vladimir Janjić** - committee member,  
Profesor at the Faculty of Medical Sciences, University of  
Kragujevac for the scientific field of Psychiatry

**Prof dr Evica Dinčić** - committee member  
Professor at the Faculty of Medicine,  
Military Medical Academy, University of Defence  
for the scientific field of Neurology

## Биографски подаци аутора

Др **Татјана Бошковић Матић** рођена је 13.децембра 1971. године у Крагујевцу, где је завршила основну и средњу школу. Уписала је Медицински факултет у Крагујевцу 1990. године и на истом дипломирала 1997. године, са средњом оценом 8,37. Лекарски стаж је обавила у Клиничком центру Крагујевац и положила стручни испит 1998. године. Годину дана је радила као стручни сарадник Медицинског факултета на Клиници за неурологију.

Од 1999. године је запослена на Клиници за неурологију, Клиничког центра Крагујевац, када је и започела специјализацију из Неурологије. Исту је завршила 2003. године на Медицинском факултету у Београду. Начелник је Одељења за цереброваскуларне болести, усмерена на лечење ових болести и аутор радова на ову тему.

Докторске академске студије уписала је на Факултету Медицинских наука у Крагујевцу, смер Неуронауке, ужа научна област Неурологија. Усмени докторски испит је положила у октобру 2013.године. Тема докторске дисертације: „Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга“, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Члан је Лекарске коморе Србије и Друштва неуролога Србије. Говори енглески језик.

## Списак објављених радова

1. Tatjana Bošković Matic, Gordana Toncev, Aleksandar Gavrilović, Dejan Aleksić.  
Suffering from cerebral small vessel disease with and without metabolic syndrome,  
Open Med. 2019; 14: 479-484 - M23
2. Gavrilovic A, Toncev G, Boskovic Matic T, Vesic K, Ilic Zivojinovic J, Gavrilovic J.  
Impact of epilepsy duration, seizures control and EEG abnormalities on cognitive  
impairment at drug resistant epilepsy patients. Acta Neurol Belg 2019, DOI  
10.1007/s13760-019-01090-x- M23



3. Toncevic G, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, Boskovic Matic T, Gavrilovic A, Toncevic S, Drulovic J, Pekmezovic T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology*. 2011;37(2):102-6 - M21
4. Gavrilovic A, Miletic-Drakulic S, Boskovic-Matic T, Vesic K, Aleksic D, Gavrilovic J. EEG abnormalities as diagnostic and prognostic factor for encephalitis. *Ser J Exp Clin Res* 17 (3): 225-229 - M51
5. Boskovic Matic T, Gavrilovic A, Simovic S, Aleksic D, Vesic K, Azanjac Arsic A, Toncevic S, Miletic Drakulic S. Specific polymorphism 4G/ 5G gene for PAI-1 as a possible cause of cerebral venous thrombosis: a case report. *Ser J Exp Clin Res* 2017; 18 (2): 169-173. - M51
6. A. Azanjac, G. Tončev, K. Vesić, A. Gavrilović, T. Bosković Matic, S. Miletic Drakulić. The clinical outcome and therapy in patient with double seronegative Myasthenia gravis. *Ser J Exp Clin Res* 2014; 15 (1): 43-45. - M52
7. K. Vesić, A. Gavrilović, T. Bošković Matic, A. Azanjac. Miller Fisher syndrome. *Medicinski časopis* 2013; 47(3): 153-155. - M53
8. A. Azanjac, A. Gavrilović, T. Bošković Matic, K. Vesić. Gliomatosis cerebri. *Medicinski časopis* 2014; 48 (1): 41-43. - M53
9. Милетић Дракулић С., Гавриловић А., Бошковић Матић Т. Клиничке и електрофизиолошке карактеристике ретробулбарног неуритиса. *Медицински часопис* 2011; 4: 27-31. - M53
10. Татјана Бошковић Матић, Гордана Тончев, Светлана Милетић Дракулић, Зорица Кнежевић и Александар Гавриловић. Ефикасност фибринолитичке терапије у пацијената са акутним исхемичним можданим ударом. *Медицински часопис*. 2010;2:15-19. - M53
11. Петровић М, Тончев Г, Бошковић – Матић Т, Гавриловић А., Минић Ж.. МЕЛАС синдром – приказ једног болесника, *Медицински часопис*, 2011;2:32-35 - M53

**Образац 1.****ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Татјана Бошковић Матић, изјављујем да докторска дисертација под насловом: **Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга** која је одбрањена на Факултету медицинских наука 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 Крагујевцу \_\_\_\_\_, године,

Татјана Бошковић Матић

потпис аутора:

**Образац 2.****ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Татјана Бошковић Матић,

- дозвољавам
- не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом: **Когнитивни поремећаји и метаболички синдром код болести малих крвних судова мозга** која је одбрањена на Факултету медицинских наука 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 дозвољавам<sup>1</sup>

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

---

<sup>1</sup> 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.

- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу, \_\_\_\_\_ године,

Татјана Бошковић Матић

потпис аутора:

---

<sup>2</sup> 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/>

## Бекова скала депресивности (БДИ)

У овом упитнику дате су групе различитих стања. Пажљиво прочитајте сваку, а затим изаберите једно стање из сваке групе које најбоље описује како сте се осећале током последње две недеље, укључујући и данас. Заокружите број испред стања које сте изабрали. Уколико Вам у некој групи подједнако одговара неколико стања, заокружите свако од њих, али обавезно детаљно прочитајте свако стање из сваке групе пре него што се одлучите.

### 1.

- 0 Нисам тужна
- 1 Тужна сам
- 2 Тужна сам све време и не могу да се отресем тог осећања
- 3 Толико сам тужна или несрећна да то не могу да поднесем

### 2.

- 0 Нисам посебно обесхрабрена у односу на будућност
- 1 Обесхрабрена сам у односу на будућност
- 2 Осећам да немам чему да се надам
- 3 Осећам да ми је будућност безнадежна и да ствари не могу да се поправе

### 3.

- 0 Не осећам се промашено
- 1 Осећам се промашено више него просечан човек
- 2 Кад размишљам о свом животу, све што видим је мноштво промашаја
- 3 Осећам да сам потпуно промашен човек

### 4.

- 0 Осећам задовољство у свему као и раније
- 1 Не уживам више у стварима као раније
- 2 Више немам правога задовољства ни у чему
- 3 Осећам незадовољство и досаду у свему

**5.**

- 0 Не осећам неку посебну кривицу
- 1 Осећам кривицу доста често
- 2 Углавном се осећам кривом
- 3 Осећам кривицу стално

**6.**

- 0 Не осећам да сам кажњена
- 1 Осећам да ћу можда бити кажњена
- 2 Очекујем да будем кажњена
- 3 Осећам да сам кажњена

**7.**

- 0 Не осећам да сам разочарана сама собом
- 1 Разочарана сам сама собом
- 2 Згађена сам над собом
- 3 Мрзим саму себе

**8.**

- 0 Не осећам се гором од других
- 1 Критична сам у односу на своје слабости и грешке
- 2 Стално кривим себе због својих грешака
- 3 Кривим себе због свега лошег што се догоди

**9.**

- 0 Не размишљам да се убијем
- 1 Размишљам о самоубиству, али то не бих учинила
- 2 Волела бих да се убијем
- 3 Убила бих се да имам прилике да то учиним

**10.**

- 0 Не плачем чешће него обично
- 1 Плачем више него раније
- 2 Стално плачем
- 3 Раније сам могла да плачем, али сад више не могу иако осећам потребу

**11.**

- 0 Не осећам да сам раздражљивија него обично
- 1 Раздражљива сам и узнемирам се лакше него пре
- 2 Непрекидно сам раздражена
- 3 Више ме уопште не иритирају ствари које би ме раније иритирале

**12.**

- 0 Нисам изгубила интересовање за друге људе
- 1 Мање се интересујем за друге људе него раније
- 2 Углавном сам изгубила интересовање за друге људе
- 3 Потпуно сам изгубила интересовање за друге људе

**13.**

- 0 У стању сам да доносим одлуке као и раније
- 1 Одлажем доношење одлука чешће него раније
- 2 Имам већих потешкоћа у доношењу одлука него раније
- 3 Уопште нисам у стању да доносим одлуке

**14.**

- 0 Не осећам да изгледам лошије него раније
- 1 Забринута сам да изгледам старо и непривлачно
- 2 Осећам сталне промене у свом спољашњем изгледу  
које ме чине непривлачном
- 3 Верујем да сам ружна

**15.**

- 0 Могу да радим добро као и раније
- 1 Морам да уложим посебан напор да бих нешто започела
- 2 Морам да улажем веома много напора да бих било шта урадила
- 3 Уопште нисам у стању да радим

**16.**

- 0 Спавам добро као и обично
- 1 Не спавам више тако добро
- 2 Будим се сат-два раније него обично и тешко ми је да поново заспим
- 3 Будим се неколико сати раније него обично и  
више уопште нисам у стању да заспим

**17.**

- 0 Не замарам се више него обично
- 1 Лакше се замарам него раније
- 2 Замара ме готово све што радим
- 3 Сувише сам уморна да бих било шта радила

**18.**

- 0 Апетит ми није слабији него обично
- 1 Апетит ми више није тако добар као пре
- 2 Имам врло слаб апетит
- 3 Уопште више немам апетит

**19.**

- 0 У последње време нисам губила на тежини
- 1 Изгубила сам на тежини више од 2,5 кг
- 2 Изгубила сам на тежини више од 5 кг
- 3 Изгубила сам на тежини више од 7,5 кг

**20.**

- 0 Не бринем о свом здрављу више него обично
- 1 Забрињавају ме телесни симптоми као што су разни болови, лоше варење, затвор
- 2 Веома ме брине моје физичко стање, тако да ми је тешко да мислим о другим стварима
- 3 Толико ме брине моје физичко стање да ни о чему другом не размишљам

**21.**

- 0 Нисам приметила да се у последње време мање интересујем за секс
- 1 Мање сам заинтересована за секс него пре
- 2 Много мање се интересујем за секс
- 3 Потпуно сам изгубила интересовање за секс

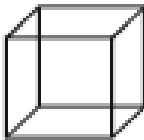
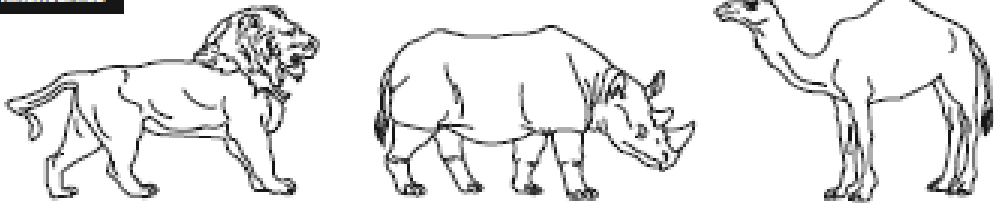


## Монтреалска скала когниције

МОНТРЕАЛСКА ПРОЦЕНА КОГНИЦИЈЕ  
MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MoCA)

ИМЕ: \_\_\_\_\_  
Образовање: \_\_\_\_\_  
Пол: \_\_\_\_\_

Датум рођења: \_\_\_\_\_  
ДАТУМ: \_\_\_\_\_

<b>ВИЗУЕЛНОПРОСТОРНЕ/ИЗВРШНЕ</b>		 Прорисајте кубу!		Нацртајте CAT (погледајте и десно) (3 поена)		Поени _____/5
		<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/> Облик <input type="checkbox"/> Бројеви <input type="checkbox"/> Казалице	_____/5	
<b>ИМЕНОВАЊЕ</b>				<input type="checkbox"/>		_____/3
<b>МЕМОРИЈА</b>	Прочитајте листу речи, испитаник их мора поновити. Направите 2 покушаја. Испитајте присећање речи након 5 минута.	<input type="checkbox"/> ЛИЦЕ <input type="checkbox"/> СОМОТ <input type="checkbox"/> ЦРКВА <input type="checkbox"/> ЗУМЕЛУЛ <input type="checkbox"/> ЦРВЕН				
<b>ПАМЋА</b>	Прочитајте листу бројева (1 број/сек). Испитаник треба да их понови редом [ ] 2 1 8 5 4 Испитаник треба да их понови обрнутим редом [ ] 7 4 2					_____/2
	Прочитајте слова са листе. Испитаник треба да узме рупом сваки пут кад чује слово А. Без поена за резултат > 3 релаксе. [ ] ФБАЦМНААЈКЛБАФАКДЕАААЈАМОФААБ					_____/1
	Сређено одређање по 7 поени од 100 [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4 или 5 тачних резултата: 3 п, 2 или 3 тачна: 2 п, 1 тачан: 1 п, 0 тачних: 0 п.					_____/3
<b>ЈЕЗИК</b>	Понављајте: Ја знам само то да је данас Јован на реду да помаже. [ ] Мачка се увек крила испод кауча кад су пси били у соби. [ ]					_____/2
	Флуентност / Наведите у једној минути што је могуће више речи које почињу на слово Ф [ ] (N > 11 речи)					_____/1
<b>АБСТРАКТНО МИШЉЕЊЕ</b>	Сличност између нпр. банана – поморанџа – воће [ ] воз – бицикл [ ] сат-поџир					_____/2
<b>ОДНОСНО ПРАСЕЊАЊЕ</b>	Присећање речи БЕЗ ПОМОЋИ са подготвицом за категорију ванструктурни избор подготвице	<input type="checkbox"/> ЛИЦЕ <input type="checkbox"/> СОМОТ <input type="checkbox"/> ЦРКВА <input type="checkbox"/> ЗУМЕЛУЛ <input type="checkbox"/> ЦРВЕН	<input type="checkbox"/> Поени са припремама без подготвице		_____/5	
<b>ОПЦИОНАЛНО</b>						
<b>ОРИЕНТАЦИЈА</b>	<input type="checkbox"/> датум [ ] дан [ ] месец [ ] година [ ] установа [ ] град					_____/6
© Z. Alameddine MD Верзија 7.1 www.mocatest.org Нормалан резултат > 26/30						<b>УКУПНО</b> _____/30 Додате 1 поен за < 10 година школе

Српски превод i obrada: Dr. V. Kijavici Испитивач: \_\_\_\_\_

**Радови који су били услов за пријаву  
завршене докторске дисертације**

1. **Tatjana Bošković Matic**, Gordana Toncev, Aleksandar Gavrilović, Dejan Aleksić. Suffering from cerebral small vessel disease with and without metabolic syndrome, *Open Med.* 2019; 14: 479-484. - M23
2. Gavrilovic A, Toncev G, **Boskovic Matic T**, Vesic K, Ilic Zivojinovic J, Gavrilovic J. Impact of epilepsy duration, seizures control and EEG abnormalities on cognitive impairment at drug resistant epilepsy patients. *Acta Neurol Belg* 2019, DOI 10.1007/s13760-019-01090-x. - M23
3. Toncev G, Miletic Drakulic S, Knezevic Z, **Boskovic Matic T**, Gavrilovic A, Toncev S, Drulovic J, Pekmezovic T. Prevalence of multiple sclerosis in the Serbian district Sumadija. *Neuroepidemiology.* 2011; 37 (2): 102-6. - M21

## Research Article

Tatjana Bošković Matić\*, Gordana Toncev, Aleksandar Gavrilović, Dejan Aleksić

# Suffering from cerebral small vessel disease with and without metabolic syndrome

<https://doi.org/10.1515/med-2019-0051>

received April 1, 2019; accepted May 1, 2019

**Keywords:** cerebral small vessel disease; cognitive impairment; depression; metabolic syndrome

**Abstract:** Background: Cerebral small vessel disease (CSVD) and metabolic syndrome were separately associated with cognitive impairment and depression. However, whether metabolic syndrome adds to cognitive impairment and depression in patients who already have CSVD remained unanswered.

**Objective:** The aim of our study was to investigate the association of metabolic syndrome with cognitive impairment and depression in patients with CSVD who have lacunar lesions or white matter hyperintensities.

**Methods:** This prospective cohort study was conducted at Neurology Clinic, Clinical Center, Kragujevac, Serbia. Main outcomes of the study were cognitive assessment, and assessment of depression among hospitalized patients with or without CSVD.

**Results:** The study included 74 inpatients, 25 of them having lacunary infarctions, 24 with the white matter hyperintensities, and 25 control patients without CSVD. The CSVD was accompanied by impairment of cognition and depression, the patients with lacunary lesions being more cognitively impaired and more depressive than the patients with the white matter hyperintensities. The patients with CSVD who also had metabolic syndrome were more cognitively impaired and depressed than the patients with CSVD alone.

**Conclusions:** In conclusion, our study showed that metabolic syndrome is associated with further worsening of already impaired cognition and existing depression in patients with CSVD.

\*Corresponding author: Tatjana Bošković Matić, Clinical Center Kragujevac, Clinic of neurology, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Serbia, tel +381 34 505195, E-mail: stmatic@ptt.rs

Gordana Toncev, Aleksandar Gavrilović, Dejan Aleksić, University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, and Clinical Center, Kragujevac, Serbia

## 1 Introduction

Cerebral small vessel disease (CSVD) could be defined as a set of signs, symptoms and changes in the brain morphology that is caused by damage of perforating cerebral arterioles, capillaries or venules [1]. Although some patients with CSVD have so-called “silent” brain lesions, almost 45% will eventually develop dementia, and a variety of neurological symptoms could also be expected. The most frequent findings on brain imaging are subcortical lacunar lesions and white matter hyperintensities, while small bleedings, widened perivascular spaces and brain atrophy could also be seen [2]. Prevalence of the CSVD in persons older than 50 years is rather high, and a recent study found that among the stroke-free neurological patients 14.5% had lacunary lesions, 65.4% deep white matter hyperintensity, and 10.6% cerebral microbleeds [3].

Metabolic syndrome, defined as co-occurrence of insulin resistance (and/or glucose intolerance), obesity, hypertension and dyslipidemia with atherogenic potential [4], was associated with lacunar lesions, but not with progression of white matter hyperintensities in some studies [5]. It was shown that the use of lipid-lowering drugs decreases incidence of lacunar lesions [6], and hypertension was proven as an independent risk factor for emergence of the CSVD [7]. The CSVD was strongly associated with cognitive impairment and depression [8], as well as type 2 diabetes mellitus with cognitive impairment [9]. Although a majority of previous studies involving CSVD focused on motor impairment and mortality, cognitive decline also contributes to overall functional impairment of the patients, further decreasing their capability to perform usual activities of daily living and making them more dependent on the others [10]; it was recently shown that depression is the most important predictor of poor functional outcome in patients with CSVD [11]. However,

whether metabolic syndrome adds to cognitive impairment and depression in patients who already have CSVD remained unanswered in current medical literature.

The aim of our study was to investigate the association of metabolic syndrome with cognitive impairment and depression in patients with CSVD who have lacunar lesions or white matter hyperintensities.

## 2 Methods

This prospective cohort study was conducted at Neurology Clinic, Clinical Center, Kragujevac, Serbia, a tertiary care, government-funded hospital, from February the 1<sup>st</sup>, 2017 to December the 31<sup>st</sup>, 2017. The inclusion criteria for the study were as the following: age over 18 years, initial admittance to the Intensive Care Unit (ICU) of the Neurology Clinic, hospitalized for more than 30 days and examined by the Nuclear Magnetic Resonance (NMR) head scan for signs of CSVD. The patients were excluded if they had diabetes mellitus, were taking medication that may influence cognition or mood, had a hereditary and acquired disorders of hemostasis, had a systemic diseases of connective tissue and if the protocol was violated. The study sample was consecutive, i.e. all patients who satisfied inclusion, and did not have exclusion criteria within the study period were enrolled. Main outcomes of the study were assessment of cognition and depression among the study patients. The study was approved by the Ethics Committee of Clinical Center, Kragujevac, and conducted according to the Good Clinical Practice and Declaration of Helsinki about experimentation on human subjects. The patients signed the informed consent form prior to the enrollment.

Heart rate, systolic and diastolic blood pressure, body temperature, weight, height and waist circumference were measured on admission to the hospital. On the 2<sup>nd</sup> – 7<sup>th</sup> day of hospitalization the NMR head scan was made, serum lipoproteins, uric acid, C-reactive protein, glucose and insulin levels were measured, and oral glucose tolerance test was performed. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [12] and Beck's Depression Inventory (BDI) [13] were used to estimate cognition and mood on the 30<sup>th</sup> day of the current hospitalization. The MoCA is 30-point test specifically designed to detect vascular cognitive impairment, which needs 30 minutes to be administered. It makes assessment of the following domains of cognition: the short-term memory, visuospatial ability, attention, concentration, and working memory, orientation in time and place, language, phonemic fluency, and verbal

abstraction. The BDI is a 21-question self-administered scale for assessment of depression severity. There are three domains of depression assessed by the BDI: cognitive-affective, performance, and somatic symptoms. It is used to assess depression in a variety of settings, including outpatients and inpatients. A patient score on the BDI may range from 0 (no depression) to 63 (the most severe depression).

Type of the data distribution was tested by the Shapiro-Wilks test, and non-parametric statistical tests were used for comparisons if the normality was not confirmed. Continuous variables were described by median and range, and categoric ones by rates and percentages. Significance of differences in values of continuous variables between the study groups (defined according to the presence and type of the brain lesions) was tested by the Kruskal-Wallis analysis of variance, with post-hoc pairwise comparisons using the Mann-Whitney U test. The differences in rates of categorical variables were tested by the Chi-square test. Influences of the study variables on the BDI and the MoCA scores achieved by the patients were investigated by multivariate linear regression. The differences were considered significant if probability of zero-hypothesis was less than 0.05. All calculations were performed by the Statistical Program for Social Sciences (SPSS), version 18.

## 3 Results

The study included 74 inpatients, 25 of them having lacunar infarctions, 24 with white matter hyperintensities, and 25 control patients without CSVD, as confirmed by Nuclear Magnetic Resonance imaging of the brain on 2<sup>nd</sup> – 7<sup>th</sup> day of hospitalization. The patients from the control group were admitted to the ICU due to head injury without brain damage (8 pts), status epilepticus (11 pts), herniated intervertebral disc with functional deficit (5 pts) and Guillain-Barre syndrome (2 pts). Characteristics of the study groups are shown in Table 1.

On the 30<sup>th</sup> day of hospitalization the study patients were tested by the Montreal Cognitive Assessment: median scores (with range in parenthesis) were 19.0 (15.0 – 23.0), 21.0 (18.0 – 27.0) and 26.0 (21.0 – 30.0), achieved by the patients with lacunar infarctions, with the white matter hyperintensities and by the control patients, respectively. The difference between the groups was significant according to the Kruskal-Wallis analysis of variance ( $p = 0.000$ ), and pairwise comparisons between the groups by the

**Table 1.** Characteristics of the study sample, divided according to the type of brain ischemic lesions. Being not normally distributed, values of the continuous variables are presented as median with range, while values of categorical variables are shown as rates and percentages. Significance of difference among the study groups in values of continuous variables was tested by Kruskal-Wallis nonparametric analysis of variance, while the categorical variables were compared by Chi-square test.

Variable	Patients with lacunary infarctions (n=25)	Patients with the white matter hyperintensities (n=24)	Control patients (n=25)	p-value
Age (years)	72.0 (66.0 – 79.0)	70.5 (64.0 – 77.0)	60.0 (33.0 – 70.0)	0.000*
Sex (male/total)	11/25 (44%)	12/24 (50%)	13/25 (52%)	0.887
Heart rate on admission (bpm)	68 (60 – 88)	71.5 (60 – 89)	65 (47 – 83)	0.010*
Systolic blood pressure on admission (mmHg)	140 (120 – 167)	147 (132 – 172)	134 (120 – 153)	0.001*
Diastolic blood pressure on admission (mmHg)	90 (65 – 110)	87.5 (68 – 105)	80 (66 – 95)	0.115
Body temperature on admission (oC)	36.3 (36 – 37.3)	36.3 (36 – 36.8)	36.4 (35.9 – 36.7)	0.475
Patients with sinus rhythm/total	19/25 (76%)	16/24 (67%)	21/25 (84%)	0.368
Serum level of glucose on 2nd – 7th day (mM)	5.9 (4.8 – 7.1)	5.8 (4.8 – 6.3)	5.8 (4.8 – 7.2)	0.550
Serum level of carbamide on 2nd – 7th day (mM)	8.7 (6.7 – 12.0)	7.7 (5.2 – 11.1)	6.3 (4.3 – 10.1)	0.000*
Serum level of creatinine on 2nd – 7th day (mM)	83.0 (63.0 – 100.0)	88.0 (70.0 – 110.0)	69.0 (45.0 – 90.0)	0.000*
C-reactive protein in serum on 2nd – 7th day (mg/L)	16.2 (4.5 – 95.7)	15.0 (4.4 – 25.6)	7.8 (4.0 – 16.9)	0.000*
Serum level of uric acid on 2nd – 7th day (mM)	269.0 (132.0 – 658.0)	365.0 (112.0 – 589.0)	256.0 (123.0 – 546.0)	0.084
Red cell count on 2nd – 7th day (x 10 <sup>12</sup> /L)	4.25 (3.12 – 4.97)	4.36 (3.56 – 4.89)	4.56 (3.88 – 4.98)	0.079
White cell count on 2nd – 7th day (x 10 <sup>9</sup> /L)	6.9 (4.8 – 14.6)	7.2 (4.5 – 13.1)	6.9 (4.7 – 9.8)	0.269
Platelet count on 2nd – 7th day (x 10 <sup>9</sup> /L)	278.0 (189.0 – 369.0)	280.5 (196.0 – 385.0)	358.0 (178.0 – 456.0)	0.009*

\* significant difference

Mann-Whitney test showed that all groups were significantly different from each other ( $p = 0.000$ ) (Figure 1).

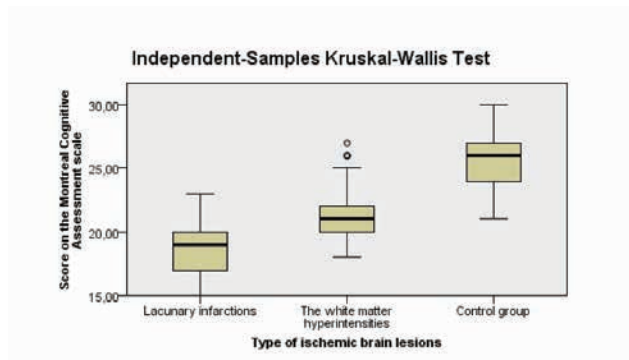
The study patients were also tested by the Beck's Depression Inventory on the 30<sup>th</sup> day of hospitalization: median scores (with range in parenthesis) were 39.0 (6.0 – 54.0), 27.0 (3.0 – 47.0) and 9.0 (3.0 – 33.0), achieved by the patients with lacunary infarctions, with the white matter hyperintensities and by the control patients, respectively. The difference between the groups was significant according to the Kruskal-Wallis analysis of variance ( $p = 0.000$ ), and pairwise comparisons between the groups by the Mann-Whitney test showed that all groups were significantly different from each other ( $p = 0.018$ ) (Figure 2).

Presence of metabolic syndrome among the study patients was tested on the 2<sup>nd</sup> – 7<sup>th</sup> day of hospitalization. It was present in 17 patients with lacunary infarctions (68%), in 11 patients with the white matter hyperintensities (46%), and in 9 patients from control group (36%).

However, the difference in rates of metabolic syndrome among the study groups was not significant ( $p = 0.054$ ).

Metabolic syndrome in patients with CSVD was accompanied with higher score on Beck's Depression Inventory: the patients with metabolic syndrome achieved median score of 39.0 (21.0 – 54.0), and those without the metabolic syndrome 15.0 (3.0 – 33.0). The difference in scores was highly significant according to the Mann-Whitney U test ( $p = 0.000$ ). On the contrary, the scores on the Montreal Cognitive Assessment were significantly lower in the CSVD patients with metabolic syndrome than in those without: 19.0 (15.0 – 21.0) vs. 21.0 (19.0 – 27.0), respectively ( $p = 0.000$ ).

When the Montreal Cognitive Assessment score was chosen for the outcome variable in multivariate linear regression, the model constructed with backward deletion included five variables (presence and type of the ischemic brain lesions, metabolic syndrome, C-reactive protein level in serum, presence of sinus rhythm and the BDI score) and



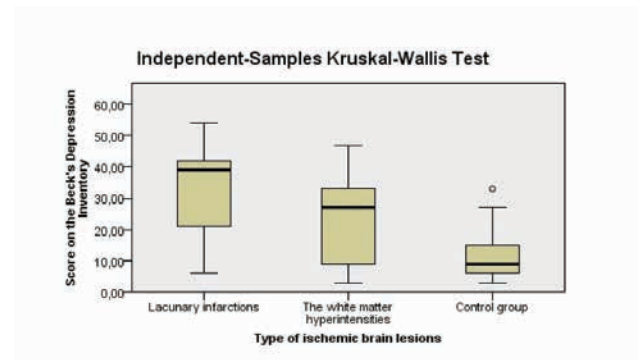
**Figure 1.** Median scores on the Montreal Cognitive Assessment scale with interquartile range achieved by patients with various types of ischemic brain lesions on the 30<sup>th</sup> day of hospitalization.

showed very good fit: the adjusted R square was 0.781. Significant influence on the MoCA score was demonstrated for presence and type of ischemic brain lesions (B coefficient 2.283 [95% confidence interval from 1.657 to 2.909],  $p = 0.000$ ), metabolic syndrome (B coefficient - 1.111 [95% confidence interval from - 0.171 to - 2.051],  $p = 0.021$ ), sinus rhythm (B coefficient 1.093 [95% confidence interval from 0.147 to 2.049],  $p = 0.024$ ), C-reactive protein in serum (B coefficient 0.041 [95% confidence interval from 0.002 to 0.079],  $p = 0.038$ ) and BDI score (B coefficient - 0.105 [95% confidence interval from - 0.064 to - 0.145],  $p = 0.000$ ).

When the Beck's Depression Inventory score was chosen for the outcome variable in multivariate linear regression, the model constructed with backward deletion included four variables (white cell count, systolic blood pressure, presence of sinus rhythm and Montreal Cognitive Assessment score) and showed satisfactory fit: the adjusted R square was 0.678. Significant influence on the Beck's Depression Inventory score was demonstrated for sinus rhythm (B coefficient 7.572 [95% confidence interval from 3.046 to 12.097],  $p = 0.001$ ), systolic blood pressure (B coefficient 0.186 [95% confidence interval from 0.016 to 0.355],  $p = 0.032$ ), white cell count (B coefficient 1.366 [95% confidence interval from 0.349 to 2.383],  $p = 0.009$ ) and the Montreal Cognitive Assessment score (B coefficient - 2.791 [95% confidence interval from - 2.196 to - 3.387],  $p = 0.000$ ).

## 4 Discussion

Our study showed that CSVD was accompanied by the impairment of cognition and depression, the patients with lacunary lesions being more cognitively impaired and more depressive than the patients with the white matter hyperintensities. The patients with the CSVD who also



**Figure 2.** Median scores on the Beck's Depression Inventory with interquartile range achieved by patients with various types of ischemic brain lesions on the 30<sup>th</sup> day of hospitalization.

had metabolic syndrome were further more cognitively impaired and depressive than the patients with the CSVD, but free from metabolic syndrome. The multivariate analysis confirmed that metabolic syndrome, when present in a patient with the CSVD, further decreases the MoCA score for 1.11 points.

The exact mechanisms on how metabolic syndrome may contribute to cognitive impairment are still unknown, but available evidence points that it causes damage of capillaries and small arterioles, with consequent injury of white matter and loss of previously established connections in brain cortex [14]. Hypertension and hyperlipoproteinemia within the framework of the metabolic syndrome increase vascular permeability and cause protein extravasation, further compromising oxygenation and nutrition of neurons. Insulin resistance may impair cerebrovascular reactivity, which also could hypothetically contribute to cognitive deficit. These processes are more intense in the presence of oxydative stress [15] or inflammation [14]; however, in our study increased C-reactive protein levels were not associated with decreased cognition. The patients with CSVD have already compromised microcirculation in the brain, characterised by widened perivascular space loaded with waste proteins [16], but whether and how it may be related to cognitive decline remains to be established in future studies. For the time being, and based on the results of our study, we could only claim that patients having both the CSVD and metabolic syndrome show more severe cognitive impairment and depressive symptoms than those having only CSVD, or controls, when measured on the 30<sup>th</sup> day of hospitalization.

Association of depression and metabolic syndrome was demonstrated in many studies, and there is certain evidence that initial step is induction of chronic inflammation by metabolic syndrome through neuropathy, impairment of the immune system, and disfunction of



platelets and endothelium [17]. Free oxygen and nitrogen radicals and cytokines released during the inflammation cause damage of microcirculation in the brain, leading to eventual death of neurons and disturbance of numerous higher cerebral functions, including mood disorders. Indeed, in our study each additional thousand of white cells per cubic millimeter increased score of the BDI reached by a CSVD patient for 1.3 points, and each additional mmHg of systolic blood pressure bore 0.19 points on the same scale. Since the CSVD was also noted to cause or worsen depression in other studies [18], it is not surprising that in our study the two factors acted synergistically, and the patients with both the CSVD and metabolic syndrome were more depressed than the patients with only CSVD.

Our results about effects of metabolic syndrome and CSVD to cognition and depression separately should be taken with reserve, because there is possibility of overlapping symptoms between cognitive impairment and depression. Severely depressed patients may score worse on scales for cognitive assessment including the MoCA due to reversible cognitive impairment [19], giving false picture of pseudodementia. On the other hand, certain degree of cognitive impairment may bias assessment of depressive symptoms, including that made by the BDI, through hindering the capacity of understanding the questions properly and of correct recollection of memories for the answers, or just simply not being able to concentrate long enough for a task [20]. The study of Majer et al [21] further underlined necessity to be cautious when interpreting changes in cognition and mood of patients with metabolic syndrome and CSVD, as it demonstrated that worse cognitive functions in patients with dementia were related to higher frequency and greater severity of symptoms related to depression, like apathy, irritability, sleep-wake cycle dysfunctions and changes of appetite.

Metabolic syndrome additionally contributes to development of cognitive decline and depression in patients with CSVD, impairing indirectly overall functional capabilities of the patients, and making them more dependent. Timely and appropriate (according to current guidelines) treatment of metabolic syndrome may prevent or postpone its complications, including cognitive decline [14] [22] and depression [23]. Although this was not shown in the subset of patients with both CSVD and metabolic syndrome, it seems plausible that early treatment of metabolic syndrome in patients with CSVD would result with better functional outcome, and therefore decrease the burden of dependence on carers and society in general.

Our study has several limitations that may question the results and the conclusions drawn. First, the study was uniconcentric, which allow for introduction of bias driven by

local practices; we tried to control it by strict following of national guidelines for hospital treatment of cerebrovascular diseases. Second, the study sample was small, and the study was not powered enough to reveal some subtle differences between the study groups, raising issue of possible false negative results. Our study was cross-sectional, with only one measurement of cognition and depression, what precluded capturing of their changes in time; therefore no causative relations and generalizable conclusions should be drawn from the presented results until they receive confirmation from future cohort studies of sufficient size and duration.

In conclusion, our study showed that metabolic syndrome is associated with further worsening of already impaired cognition and existing depression in patients with the CSVD. Further studies should reveal whether intensive treatment of metabolic syndrome in patients with the CSVD may stop or even reverse cognitive impairment or progression of depression.

**Conflict of interest statement:** Authors state no conflict of interest

## References

- [1] Shi Y., Wardlaw J.M. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease, *Stroke Vasc. Neurol.*, 2016, 1, 83–92
- [2] Baker J.G., Williams A.J., Ionita C.C., Lee-Kwen P., Ching M., Miletich R.S. Cerebral small vessel disease: cognition, mood, daily functioning, and imaging findings from a small pilot sample. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord. Extra.*, 2012, 2, 169–179
- [3] Han F., Zhai F.F., Wang Q., Zhou L.X., Ni J., Yao M., et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample, *J. Stroke*, 2018, 20, 239–246
- [4] Huang P.L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis. Model. Mech.*, 2009, 2, 231–237
- [5] Dearborn J.L., Schneider A.L.C., Sharrett A.R., Mosley T.H., Bezerra D.C., Knopman D.S., et al. Obesity, Insulin Resistance, and Incident Small Vessel Disease on Magnetic Resonance Imaging: Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*, 2015, 46, 3131–3136
- [6] Gyanwali B., Shaik M.A., Tan B.Y., Venketasubramanian N., Chen C., Hilal S. Risk Factors for and Clinical Relevance of Incident and Progression of Cerebral Small Vessel Disease Markers in an Asian Memory Clinic Population. *J. Alzheimers Dis. JAD.*, 2019, 67, 1209–1219
- [7] Hilal S., Mok V., Youn Y.C., Wong A., Ikram M.K., Chen C.L.H. Prevalence, risk factors and consequences of cerebral small vessel diseases: data from three Asian countries. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2017, 88, 669–674

- [8] Rensma S.P., van Sloten T.T., Launer L.J., Stehouwer C.D.A. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2018, 90, 164–173
- [9] Chornenkyy Y., Wang W.X., Wei A., Nelson P.T. Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus are distinct diseases with potential overlapping metabolic dysfunction upstream of observed cognitive decline. *Brain Pathol. Zurich Switz.*, 2019, 29, 3–17
- [10] Mok V., Wong A., Lam W., Fan Y., Tang W., Kwok T., et al. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2004, 75, 560–566
- [11] Hollocks M.J., Brookes R., Morris R.G., Markus H.S. Associations between the Brief Memory and Executive Test (BMET), Activities of Daily Living, and Quality of Life in Patients with Cerebral Small Vessel Disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc. JINS.*, 2016, 22, 561–569
- [12] Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2005, 53, 695–699
- [13] Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M., Mock J., Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch. Gen. Psychiatry.*, 1961, 4, 561–571
- [14] Panza F., Frisardi V., Capurso C., Imbimbo B.P., Vendemiale G., Santamato A., et al. Metabolic syndrome and cognitive impairment: current epidemiology and possible underlying mechanisms. *J. Alzheimers Dis. JAD.*, 2010, 21, 691–724
- [15] Yates K.F., Sweat V., Yau P.L., Turchiano M.M., Convit A. Impact of metabolic syndrome on cognition and brain: a selected review of the literature. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2012, 32, 2060–2067
- [16] Brown R., Benveniste H., Black S.E., Charpak S., Dichgans M., Joutel A., et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc. Res.*, 2018, 114, 1462–1473
- [17] Marazziti D., Rutigliano G., Baroni S., Landi P., Dell'Osso L. Metabolic syndrome and major depression. *CNS Spectr.*, 2014, 19, 293–304
- [18] Tiemeier H. Biological risk factors for late life depression. *Eur. J. Epidemiol.*, 2003, 18, 745–750
- [19] Morimoto S.S., Kanellopoulos D., Manning K.J., Alexopoulos G.S. Diagnosis and treatment of depression and cognitive impairment in late life. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2015, 1345, 36–46
- [20] O'Shea E., Hopper L., Marques M., Gonçalves-Pereira M., Woods B., Jelley H., et al. A comparison of self and proxy quality of life ratings for people with dementia and their carers: a European prospective cohort study. *Aging Ment. Health*, 2018, 1–9
- [21] Majer R., Simon V., Csiba L., Kardos L., Frecska E., Hortobágyi T. Behavioural and Psychological Symptoms in Neurocognitive Disorders: Specific Patterns in Dementia Subtypes. *Open Med. Wars Pol.*, 2019, 14, 307–316
- [22] Efimova N.Y., Chernov V.I., Efimova I.Y., Lishmanov Y.B. Influence of antihypertensive therapy on cerebral perfusion in patients with metabolic syndrome: relationship with cognitive function and 24-h arterial blood pressure monitoring. *Cardiovasc. Ther.*, 2015, 33, 209–215
- [23] Mulvahill J.S., Nicol G.E., Dixon D., Lenze E.J., Karp J.F., Reynolds C.F., et al. Effect of Metabolic Syndrome on Late-Life Depression: Associations with Disease Severity and Treatment Resistance. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2017, 65, 2651–2658