



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Вишња Ј. Бањац Баљак

**ЗНАЧАЈ ОДРЕЂИВАЊА ВИТАМИНА *D* КОД
ЗАВИСНИКА ОД АЛКОХОЛА СА
КОГНИТИВНИМ ДЕФИЦИТОМ**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2023. године



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Višnja J. Banjac Baljak

**THE IMPORTANCE OF VITAMIN *D* SERUM
LEVELS IN ALCOHOL DEPENDANTS WITH
COGNITIVE DEFICIENCY**

Doctoral Dissertation

Kragujevac, 2023

Идентификациона страница докторске дисертације

Аутор
Име и презиме: Вишња Бањац Баљак
Датум и место рођења: 21.11.1976. Бањалука, Босна и Херцеговина
Садашње запослење: специјалиста психијатрије, Клиника за психијатрију, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бањалука, Босна и Херцеговина
Докторска дисертација
Наслов: Значај одређивања витамина <i>D</i> код зависника од алкохола са когнитивним дефицитом
Број страница: 126
Број слика: 3
Број библиографских података: 357
Установа и место где је рад израђен: Клиника за психијатрију, Универзитетски клинички центар Републике Српске, Бањалука, Босна и Херцеговина
Научна област (УДК): Медицина/Неуронауке
Ментор: проф. др Горан Михајловић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу
Оцена и одбрана
Датум пријаве теме: 18.4.2018.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-15/39 од 22.1.2019.
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњеност услова кандидата: 1. Проф. др Мирјана Јовановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник; 2. Проф. др Срђан Миловановић, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан; 3. Доц. др Оливера Миловановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Клиничка фармација, члан.
Комисија за оцену и одбрану докторске дисертације: 1. Доц. др Бранимир Радмановић, доцент Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Психијатрија, председник; 2. Проф. др Драган Миловановић, редовни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан 3. Доц. др Чедо Миљевић, доцент Медицинског факултета Универзитета у Београду за ужу научну област Психијатрија, члан;
Датум одбране дисертације:

Identification page of the doctoral dissertation

Author
Name and surname: Visnja Banjac Baljak
Date and place of birth: November 21, 1976, Banjaluka, Bosnia and Herzegovina
Current employment: Psychiatrist, Clinic of psychiatry, University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banjaluka, Bosnia and Herzegovina
Doctoral Dissertation
Title: The importance of vitamin D serum levels in alcohol dependants with cognitive deficiency
No. of pages: 126
No. of images: 3
No. of bibliographic data: 357
Institution and place of work: Clinic of psychiatry, University Clinical Center of the Republic of Srpska, Banjaluka, Bosnia and Herzegovina
Scientific area (UDK): Medicine/Neuroscience
Mentor: Prof. dr. Goran Mihajlovic, Full Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac
Grade and Dissertation Defense
Topic Application Date: April 18, 2018
Decision number and date of acceptance of the doctoral: IV-03-15/39; January 22, 2019
Commission for evaluation of the scientific merit of the topic and the eligibility of the candidate: 1. Prof. dr. Mirjana Jovanovic, Full Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Psychiatry, president; 2. Prof. dr. Srdjan Milovanovic, Associate Professor of Faculty of Medicine, University of Belgrade, for the narrower scientific field of Psychiatry, member; 3. Doc. dr. Olivera Milovanovic, assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Clinical Pharmacy, member.
Commission for evaluation and defense of doctoral: 1. Doc. dr. Branimir Radmanovic, assistant professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Psychiatry, president; 2. Prof. dr. Dragan Milovanovic, Full Professor of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, for the narrower scientific field of Pharmacology and toxicology, member; 3. Doc. dr. Cedo Miljevic, assistant professor of Faculty of Medicine, University of Belgrade, for the narrower scientific field of Psychiatry, member.
Date of Dissertation Defense:

Ова докторска дисертација резултат је оригиналног ауторског рада који је за циљ имао испитивање утицаја витамина D на когницију код зависника од алкохола.

*Велику захвалност дугујем свом ментору, **проф. др Горану Михајловићу** на указном повјерењу, на несебичној помоћи, подрици и сугестијама приликом израде докторске дисертације.*

*Посебно желим да се захвалим **проф. др Славици Ђукић-Дејановић**, што је у датом тренутку пружила драгоцјену помоћ.*

*За бројне идеје и сугестије захвалност дугујем **проф. др Лани Нежић** и **проф. др Нери Зивлак-Радуловић**.*

И на крају, захваљујем се свом бастиону, својој породици. Мом сину и супругу, који су утицали на то да писање овог рада буде мало дуже, али да живот буде далеко љепши. Мојој мајци и сестри за љубав, разумијевање и подршку. Мом оцу који би био неизмјерно поносан на све постигнуто, а нарочито на мамино жуто пиле.

Вишиња Бањац Баљак

САЖЕТАК

Увод: Тачан механизам како алкохол проузрокује оштећење когниције још увек није довољно разјашњен. Спроведене су студије које утврђују однос између алкохолизма и витамина *D*. У овим студијама добијени су различити резултати који истичу потребу даљих истраживања.

Циљ: Циљ овог рада је испитивање корелације између нивоа витамина *D* у серуму и нивоа когнитивног оштећења код зависника од алкохола, те индиректно процјењивање потенцијалног значаја витамина *D* у етиопатогенези тог когнитивног дефицита.

Метод: Истраживање је дизајнирано као клиничко истраживање по типу серије случајева код $N=132$ испитаника. Испитиване групе су чинили зависници од алкохола (са и без когнитивног дефицита) и контролна група здравих испитаника. Психијатријске скале процјене (Монтреалски тест за процјену когниције-*MoCa* и Аденбрукова ревидирана когнитивна скала - *ACE-R*) су кориштене за процјену когнитивног статуса. За одређивање статуса витамина *D* се мјерила концентрација укупног витамина *D* у серуму.

Резултати: У нашем истраживању просјечна вриједност витамина *D* у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом је била 13.7 ± 9.4 (ng/ml), у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита 19.5 ± 11.2 (ng/ml), те у контролној групи 19.9 ± 11.1 (ng/ml) ($p=0.022$). Утврђена је позитивна корелација код свих група испитаника између нивоа витамина *D* у серуму и укупног скорa на *MoCa* тесту ($p=0.016$) и укупног скорa на *ACE-R* скали ($p=0.004$).

Закључак: Витамин *D* дефицијенција је утврђена у све три групе испитаника. Веза између дефицијенције витамина *D* и когнитивног функционисања је присутна, међутим, код зависника од алкохола та корелација није значајна.

Кључне речи: алкохолизам, когнитивни дефицит, дефицијенција витамина *D*, Монтреалски тест за процјену когниције и Аденбрукова ревидирана когнитивна скала

ABSTRACT

Background: There are still not enough findings to elucidate on how exactly alcohol use impairs cognitive abilities. Some studies have shown that there is a link between alcohol intake and vitamin D levels, but these findings are inconsistent so further research is needed.

Aim: The aim of this study was to investigate the association between serum vitamin D levels and cognitive impairment in alcohol-dependent individuals to elucidate a potential etiopathogenesis in cognitive status in alcoholism.

Methods: Case control study was carried out including total of n=132 respondents with the medical history of alcoholism, and healthy volunteers. We employed The Montreal Cognitive Assessment (MoCa) and Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (*ACE-R*) screening tools for cognitive status assessment, and serum vitamin D levels analysis.

Results: Significant difference ($p=0.022$), was determined among vitamin D levels in the alcohol-dependent group with cognitive deficiency 13.7 ± 9.4 (ng/ml), in the alcohol-dependent group without cognitive deficiency 19.5 ± 11.2 (ng/ml) and in healthy controls 19.9 ± 11.1 (ng/ml). Furthermore, vitamin D levels were significantly differed across all groups based on MoCa ($p=0.016$) and *ACE-R* ($p=0.004$) scores.

Conclusion: All three groups exhibited vitamin D deficiency. A significant correlation was found between vitamin D deficiency and cognitive impairment, but it yielded no significant difference in alcohol-dependent individuals.

Keywords: alcohol dependence, cognitive deficiency, vitamin D deficiency, Montreal Cognitive Assessment, Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
1.1. Дефиниција алкохолизма	1
1.2. Историјат алкохолизма.....	1
1.3. Поремећаји повезани са употребом алкохола као глобални јавно - здравствени проблем	2
1.4. Класификација менталних поремећаја повезаних са алкохолом	2
1.4.1. Међународна класификација болести, 10. ревизија МКБ - 10	3
1.4.2. Дијагностички и статистички приручник за менталне поремећаје, пето издање, DSM-5 класификација	5
1.4.3. Неурокогнитивни поремећаји (<i>Neurocognitive disorders</i>)	8
1.5. Метаболизам алкохола у организму	10
1.5.1. Фармаколошки ефекти алкохола.....	10
1.6. Неуробиологија болести зависности.....	12
1.7. Алкохолизам и когнитивна оштећења	14
1.8. Витамин <i>D</i>	15
1.8.1. Витамин <i>D</i> у природи	15
1.8.2. Метаболизам витамина <i>D</i>	17
1.8.2.1. Витамин <i>D</i> рецептор.....	18
1.8.3. Оптимална количина витамина <i>D</i> у организму	19
1.8.4. Дефицит витамина <i>D</i> као глобални јавно - здравствени проблем	19
1.8.5. Дејства витамина <i>D</i> у организму.....	21
1.8.5.1. Дејство витамина <i>D</i> у мозгу.....	21
1.9. Алкохолизам, алкохолом узроковани когнитивни поремећаји и витамин <i>D</i>	22
1.9.1. Непознанице у односу на витамин <i>D</i> и алкохолом узроковане поремећаје.....	23
2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	24
2.1. Циљеви студије	24
2.2. Хипотезе студије.....	24
3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ.....	25
3.1. Врста студије	25

3.2. Студијска популација	25
3.2.1. Узорковање студијске популације	25
3.3. Поступак истраживања.....	26
3.3.1. Инструменти клиничко - психијатријске процјене	27
3.3.2. Узорковање крви.....	28
3.4. Варијабле које се мјере у студији.....	29
3.5. Статистичка обрада података	29
4. РЕЗУЛТАТИ.....	30
4.1. Социо-демографске карактеристике испитаника	30
4.2. Животне навике испитаника.....	32
4.3. Антропометријске карактеристике испитаника.....	37
4.4. Мускуло-скелетни статус.....	38
4.5. Адиктолошка обиљежја испитаника.....	39
4.6. Врста примјењене терапије.....	43
4.7. Лабораторијски параметри	44
4.8. Анализа витамина <i>D</i>	45
4.9. Анализа витамина <i>D</i> у зависности од клиничких карактеристика болести (адиктолошких обиљежја).....	47
4.10. Анализа витамина <i>D</i> у зависности од врсте примјењене терапије	54
4.11. Анализа витамина <i>D</i> у зависности од животних навика испитаника	55
4.12. Анализа витамина <i>D</i> у зависности од антропометријских карактеристика испитаника	61
4.13. Анализа витамина <i>D</i> у зависности од мускуло-скелетног статуса испитаника	62
4.14. Анализа витамина <i>D</i> у зависности од лабораторијских параметара испитаника.....	63
4.15. Вишеструка линеарна регресиона анализа.....	68
4.16. Когнитивни статус испитаника	69
4.17. Корелација витамина <i>D</i> са когнитивним статусом испитаника	71
5. ДИСКУСИЈА.....	75
5.1. Демографске особине испитиване популације	75
5.2. Животне навике испитиване популације, антропометријске карактеристике и мускуло- скелетни статус, лабораторијски параметри	78
5.3. Адиктолошка обиљежја и примјењени психофармаци код испитиване популације.....	87

5.4. Витамин <i>D</i> и алкохолем узроковани когнитивни поремећаји код испитиване популације	94
5.5. Ограничења студије.....	99
6. ЗАКЉУЧАК	100
7. ЛИТЕРАТУРА.....	102

1. УВОД

1.1. Дефиниција алкохолизма

Алкохолизам је хронична, рецидивирајућа болест, која се карактерише жудњом да се настави са употребом алкохола упркос сазнању о посљедицама на тјелесно или психичко здравље, губитком контроле над количином или временом узимања алкохола, толеранцијом, психичком и физичком зависношћу и апстиненцијалним синдромом (Америчка психијатријска удруга. Дијагностички и статистички приручник за душевне поремећаје, пето издање, 2014). Нема јасне и опште прихваћене дефиниције. Већина дефиниција садржи три основне карактеристике алкохолизма: 1. дуготрајно и прекомјерено пијење; 2. психичку и физичку зависност; 3. здравствене и социјалне компликације. Према дефиницији Свјетске здравствене организације (СЗО) из 1951. године „Алкохоличар је особа која прекомјерено узима алкохолна пића, код које су се развила психичка и физичка зависност од алкохола и која показује душевни поремећај или такве поремећаје понашања који указују на оштећеност физичког и психичког здравља, односа са другима и поремећај социјалног стања“ (Роровић V, 2015).

1.2. Историјат алкохолизма

Ријеч алкохол је арапског порекла („Ал-кохл“) и значи „Врло фин“. Међутим, производња алкохола је постојала много прије од настанка арапске културе. Људи су прије више хиљада година дошли до сазнања да се процесом врења добијају алкохолна пића. У старом Египту, 5000 година прије нове ере, многи сиромашни Египћани су добијали пиво умјесто новчане награде за свој рад. У Индији, између 3000. и 2000. године прије нове ере, правило се пиће „сура“, које се добијало из пиринча. У старој Грчкој први пут се правила медовина. Први опис дестилације датира из 800. године нове ере (арапски изум). Први описи алкохолом проузрокованих поремећаја нађени су на писаним документима из старог Вавилона, Египта, Грчке и Рима. Хипократ је писао да је „пијанство самовољно изазивање лудила“. Спартанци су још прије 3000 година по наредби краља одсецали ноге онима који су се опијали. У 19. вијеку љекари су прописивали алкохолна пића у терапији многих болести. Морнари су пили пиво за превенцију скорбута. Први назив „алкохолизам“ („*alcoholismus chronicus*“) уводи *Magnus Huss*, шведски љекар 1849. године. Прве акције против пијења алкохола биле су за вријеме индустријске револуције. Базирале су се на моралистичком приступу (навика, порок). Најстарији писани документ о алкохолним пићима код Срба је писмо краља Владислава из 13. вијека. У Душановом законику, члан 166. се односио на кажњавање алкохоличара који учине неко прекршајно или кривично дјело (Nikolić D, 2007). У Сједињеним Америчким Државама (САД) 1935. године се јављају прве групе анонимних алкохоличара, јер се дошло до спознаје да се у групи много лакше подноси емоционална тензија и одржава апстиненција. Послије другог свјетског рата појавом психофармаколошке револуције која доноси битне промјене унутар психијатрије, јављају се нове наде у лијечењу алкохолизма.

Раних педесетих година 20. вијека у САД-у се почиње са примјеном „Минесота модела“, који представља основу савременог третмана алкохолизма. Свјетска здравствена организација 1968. године у Међународну класификацију болести МКБ-8 уводи алкохомом проузроковане менталне поремећаје. До краја 60-тих година 20. вијека у лијечењу алкохолизма се примјењивао индивидуални приступ, а од тада породични приступ. Дакле, кроз историју у терапији алкохолизма је примјењиван: медицински модел (до 1960. године), социјални модел (1960-1980. године) и од 1980. године до данас системски модел (Torre R, 2006; Popović V, 2015).

1.3. Поремећаји повезани са употребом алкохола као глобални јавно - здравствени проблем

Свјетска здравствена организација наглашава да је алкохол један од три водећа проблема у области јавног здравља. Посљедице злоупотребе алкохола и алкохолне зависности огледају се како на плану соматског здравља, тако и на пољу породичне и социјалне дисфункционалности (World Health Organization, 2012). Према СЗО процјењује се да широм свијета око 2.3 милијарде људи конзумира алкохолна пића, а око 237 милиона мушкараца и 46 милиона жена има дијагностиковану злоупотребу или зависност од алкохола. Највиша преваленција ових поремећаја је међу мушкарцима и женама у Европи (14.8 % и 3.5 %) и у региону Сјеверне и Јужне Америке (11.5 % и 5.1%). Према подацима из 2016. године, у свијету алкохол узрокује 3 милиона смрти (5.3 % од укупног броја) и губитак 132.6 милиона (5.1 % од укупног броја) *disability-adjusted life years- DALY* (*DALY*- је мјера укупне штете болести, а изражава се као број година изгубљених због лошег здравственог стања, инвалидитета или преране смрти). У 2016. години широм свијета од свих смртних случајева повезаних са конзумацијом алкохола, повреде су биле узрок у 28.7 % случајева, док су неуропсихијатријски поремећаји везани за пијење алкохола одговорни за 49 % од укупног броја *DALY*-ја. Посебан проблем јесте повећање алкохолне интоксикације међу младим људима. Широм свијета више од четвртине свих адолесцената узраста од 15-19 година тренутно пије што чини 155 милиона адолесцената. Стопе преваленције тренутног пијења су највише међу адолесцентима у Европи (43.8 %), региону Америка (38.2 %) и региону западног Пацифика (37.9 %) (World Health Organization, 2018).

1.4. Класификација менталних поремећаја повезаних са алкохомом

Дијагностика представља комплексан процес који обухвата коришћење дијагностичких критеријума важећих класификационих система, пажљиво узете податке од пацијента и његове околине, лабораторијске анализе, детаљну психијатријску, психолошку, неурофизиолошку и соматску експлорацију, као и примјену других метода. Данас нема јединствене дефиниције зависности од алкохола, већ постоје дијагностички критеријуми, који треба да се испуне да би се неко стање дијагностиковало као болест зависности.

Дијагностички критеријуми су јединствени за зависност од алкохола, дрога и других психоактивних супстанци. Према СЗО зависност се дефинише на сљедећи начин: „Зависност је стање периодичне или континуиране интоксикације, проузроковане узимањем природних или синтетичких дрога.“ Зависност би подразумијевала скуп физичких, бихејвиоралних и когнитивних феномена код којих употреба неке супстанце за особу добија већи значај него други обрасци понашања који су претходно имали већу вриједност. Истовремено корисник супстанце развија психичку и/или физичку зависност и оштећење здравља на психичком, соматском и социјалном нивоу (Marić J, 2005).

Дијагностички критеријуми Свјетске здравствене организације – *ICD-10 (The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders)* и Америчке психијатријске асоцијације *DSM - 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition)* за злоупотребу и зависност од супстанци представљају референтне оквире.

Обје класификације описују четири патолошка облика узимања алкохола:

- а) акутну интоксикацију алкохолом;
- б) проблематично (ризично) узимање алкохола;
- в) штетну употребу алкохола (абузус);
- г) зависност од алкохола (као континуирану или епизодичну употребу алкохола-дипсоманија) (World Health Organization, 1992; American Psychiatric Association 2013).

Постоје и бројни инструменти, скале и упитници који на основу различитих биопсихосоцијалних показатеља покушавају да измјере степен злоупотребе и зависности од појединих супстанци. У склопу психолошко-психијатријске експлорације користе се и психолошки тестови као дијагностички метод којим се оцјењује ментално стање пацијента. Психолошки тестови се дијеле на:

- а) тестове способности- који се користе за утврђивање интелигенције, за утврђивање психомоторних способности, за оцјену појединих психичких функција;
- б) тестове личности – који се користе за сагледавање црта личности, за откривање извјесних несвјесних конфликта и других садржаја потиснутих у несвјесно, али и за оцјену различитих других својстава личности;
- в) специјализовани тестови - користе се циљано за испитивање појединих психичких функција и одређених клиничких синдрома, а осим тога примјењују се и скале за процјену депресије и анксиозности, за испитивање психоза, али и скале за утврђивање когнитивних дефицита нпр. *Mini-mental State Examination (MMSE)*, Ревидирана Аденбрукова когнитивна скала (*ACE- R*), *MoCa* тест (“Монтреалска процјена когниције”) итд. (Marić J, 2005).

1.4.1. Међународна класификација болести, 10. ревизија МКБ - 10 (*The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders*)

Према десетој ревизији Међународне класификације болести и удружених здравствених проблема (МКБ-10), синдром зависности је скуп физиолошких, бихејвиоралних и когнитивних феномена, критеријума.

Болести зависности се дијагностикују ако се у периоду од годину дана код једне особе констатује три или више од шест сљедећих феномена:

1. Јака и упорна жеља или осјећање принуде за узимањем алкохола;

2. Отежано се успоставља контрола над понашањем око узимања алкохола (у смислу почетка, завршетка и дозе). Алкохол се узима у већим количинама или у дужим периодима него што је то намјеровано;
3. Апстиненцијални синдром након смањења количине или престанка узимања алкохола. И поновна употреба алкохола да би се олакшали или избјегли апстиненцијални симптоми;
4. Пораст толеранције, потреба за значајним повећањем количине алкохола да би се достигли исти ефекти који су се раније јављали при нижим дозама. За зависнике у одмаклој фази болести са ирверзибилним оштећењима је карактеристичан пад толеранције;
5. Прогресивно занемаривање алтернативних задовољстава и интересовања. Важне социјалне, професионалне и рекреативне активности се напуштају или редуцирају. За набавку и узимање алкохола за опоравак од претходне интоксикације је потребно све више времена;
6. Наставља се са употребом алкохола упркос сазнању о непосредно штетним посљедицама по здравље.

Облик и тежина болести се процјењују у зависности од социјалних, психичких и физичких посљедица као блага, средња и тешка зависност, а уз примјену стандардизованих тестова. Болести зависности се према међународној класификацији болести МКБ-10, сврставају у менталне поремећаје означене великим словом Ф и бројевима од 10 до 19, док посљедња бројка (од 0 до 9) прецизније означава клиничко стање.

Ф10 – Ф19: Ментални и бихејвиорални поремећаји настали као посљедица употребе психоактивних супстанци (ПАС):

Ф10 – алкохол

Ф11 – опијати

Ф12 – канабиноиди

Ф13 – хипнотици

Ф14 – кокаин

Ф15 – стимуланси

Ф16 – халуциногени

Ф17 – дуван

Ф18 – испарљиви растварачи

Ф19 – мјешовите и друге ПАС

Ф1х.0 – акутна интоксикација

Ф1х.1 – штетна употреба (абузус)

- Ф1х.2 – синдром зависности (адикција)
- Ф1х.3 – апстиненцијални синдром
- Ф1х.4– апстиненцијални синдром са делиријумом
- Ф1х.5 – психотични поремећај
- Ф1х.6 – синдром амнезије
- Ф1х.7– резидуални и одложени психотични поремећај
- Ф1х.8 – други ментални поремећаји и поремећаји понашања
- Ф1х.9 – неспецифични ментални поремећаји и поремећај понашања (МКБ-10, 1992).

1.4.2. Дијагностички и статистички приручник за менталне поремећаје, пето издање, DSM- 5 класификација (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition - Substance-Related and Addictive Disorders*)

Основна карактеристика поремећаја који настају због употребе супстанце је кластер когнитивних, бихејвиоралних и физиолошких симптома који указују на то да особа наставља да узима супстанцу упркос значајним проблемима везаним за њену употребу. Поремећаји који се јављају због коришћења супстанци могу да се испоље у широком распону тежине од благих до тешких, а на основу броја симптома које обухватају критеријуми. На основу опште процјене тежине, као благи поремећај се карактерише онај код којег постоје два до три симптома, умјерен је са четири до пет симптома и тешки са шест или више симптома. Англосаксонска литература користи два различита појма „dependence“ и „addictio“. „Dependence“ се преводи као зависност и развија се када се неурони адаптирају на дејство алкохола или других психоактивних супстанци и нормално функционишу само у њиховом присуству. Када се супстанца не узима, долази до реакција које чине апстиненцијалну кризу. У Оксфордском рјечнику се термин „addiction“ између осталог, преводи и као „лоша навика“ и „преданост нечему“. Зависност настаје као посљедица промјена у центру за задовољство. Тако да је могуће да се код једне особе развије зависност без развоја лоших навика („addiction“), док скоро по правилу адикција прати и зависност. Са аспекта ових тумачења, „dependence“ би терминолошки одговарало физичкој зависности, а адикција психичкој. Дакле, зависност подразумева физичку и психичку зависност. Психичка зависност настаје уходавањем патофизиолошких механизма, који укључујући неспецифичне системе поткрепљивања усмјеравају ка фиксирању жеље, потребе и сталном тражењу супстанце, што опет одређује понашање зависника. Физичка зависност се развија усљед специфичних интеракција супстанце са нормалним метаболичким процесима и процесима неуротрансмисије и настаје прилагођавањем система неуротрансмисије на нову девијантну, метаболичку хомеостазу. Одликује се развојем толеранције и појавом апстиненцијалних симптома при наглом

укидању уноса супстанце, услед неадекватног укључивања нормалних механизма трансмисије на измјењене рецепторске структуре.

Синдром прекида – је нови термин који користе амерички аутори, да означе пролазне апстиненцијалне знакове и симптоме који се повлаче након ординирања адекватне медикације.

Ријеч „*addiction*“ (адикција) се не примјењује као дијагностички термин у овој класификацији, иако је у општој употреби у многим земљама да опише озбиљне проблеме који се јављају као последица компулзивне употребе супстанце. Поремећај проузрокован употребом супстанце („*substance use disorder*“) је више неутралан израз и користи се да опише широк спектар поремећаја, од благог облика до тешког, релапсирајућег, услед хроничног узимања супстанце. Неки љекари ће одлучити да користе ријеч адикција („*addiction*“) да би описали екстремније случајеве, али ријеч је изостављена из званичне *DSM- 5* класификације због своје неизвјесне дефиниције и потенцијално негативне конотације (Америчка психијатријска удруга. Дијагностички и статистички приручник за душевне поремећаје, пето издање, 2014).

Дијагностички критеријуми акутне интоксикације алкохолом (пролазно стање измјењеног нивоа свијести, когниције, перцепције, емоције и понашања настало врло брзо после употребе алкохола) према *DSM- 5* класификацији подразумевају:

А. Недавни унос алкохола;

Б. Клинички значајно проблематично понашање или психолошке промјене (нпр. неодговарајуће сексуално или агресивно понашање, лабилно расположење, оштећено расуђивање) које се развило током или непосредно након узимања алкохола;

Ц. Један (или више) од сљедећих знакова или симптома развијају се током или непосредно након узимања алкохола:

1. неразумљив говор,
2. поремећена координација,
3. нестабилан ход,
4. нистагмус,
5. оштећење пажње или памћења,
6. ступор или кома;

Д. Ови знакови или симптоми се не могу приписати другом медицинском стању и другом психичком поремећају, укључујући интоксикацију са другом супстанцом.

Дијагностички критеријуми злоупотребе (абзус) односно зависности (dependence) од алкохола према *DSM- 5* класификацији подразумевају:

А. Маладаптивно понашање као последица употребе алкохола, које води клинички значајним оштећењима или субјективним проблемима, ако су присутни најмање 2 од сљедећих критеријума унутар 12 мјесеци:

1. алкохол се често узима у већим количинама и током дужег раздобља него што је то била првобитна намјера;

2. постоји трајна жеља да се алкохол употреби, уз безуспјешан напор да се употреба прекине или да се контролише узимање алкохола;
3. највећи дио времена проводи се у активностима везаним за набавку алкохола, употребу алкохола или опоравку од његових ефеката;
4. жудња или јака жеља односно осјећај принуде да се узме алкохол;
5. поновљено узимање алкохола које води редукцији извршења главних социјалних обавеза (на послу, школи или код куће);
6. наставља се са узимањем алкохола и поред сазнања о постојању трајног и поновљеног психичког и физичког проблема, који је вјероватно изазван или погоршан употребом алкохола;
7. напуштају се или запостављају важне социјалне, радне или рекреативне активности због употребе алкохола;
8. понављана употреба алкохола у ситуацијама када је то опасно по живот (нпр. вожња аутомобилом или управљање машином под дејством алкохола);
9. поновљени проблеми са законом, због употребе алкохола;
10. настављање са узимањем алкохола упркос сталним проблемима у породичном, социјалном и интерперсоналном функционисању;
11. толеранција, одређена на темељу једног од следећег:
 - а) потреба за знатно већим количинама алкохола како би се постигао жељени ефекат,
 - б) знатно смањење ефекта иако се и даље узима иста количина алкохола;
12. апстиненција, ако се јавља као једно од следећег:
 - а) прекидом узимања алкохола или његовим значајним редуковањем настаје карактеристичан апстиненцијални синдром,
 - б) поновним узимањем алкохола или сродне супстанце како би се ублажили или избјегли симптоми апстиненције.

Дијагностички критеријуми алкохолног апстиненцијалног синдрома према DSM-5 класификацији подразумевају:

А. Престанак (или смањење) узимања алкохола које је било изразито и дуготрајно;

Б. Два (или више) од следећег што се развија унутар неколико сати до неколико дана после прекида (или смањења) узимања алкохола описаног у Критеријуму А:

1. аутономна хиперактивност (нпр. знојење или пулс већи од 100 у минути),
2. појачан тремор руку,
3. несаница,
4. мучнина или повраћање,
5. пролазне визуелне, тактилне или слушне халуцинације или илузије,
6. психомоторна агитација,
7. анксиозност,
8. генерализовани клоничко-тонички грчеви;

Ц. Знакови или симптоми из Критеријума Б могу изазвати клинички значајну патњу или оштећење у друштвеним, професионалним, односно другим важним областима функционисања;

Д. Ови знакови или симптоми се не могу приписати другом медицинском стању и другом психичком поремећају болести укључујући интоксикацију или апстиненцијални синдром проузрокован другом супстанцом (Америчка психијатријска удруга. Дијагностички и статистички приручник за душевне поремећаје, пето издање, 2014).

1.4.3. Неурокогнитивни поремећаји (*Neurocognitive disorders*)

Неурокогнитивни поремећаји према *DSM-5* обухватају групу поремећаја код којих се примарни клинички дефицит налази у когнитивној функцији и који су првенствено стечени. Овдје се ради о синдромима којима је могуће одредити патологију, а често и етиологију у подлози. *DSM-5* препознаје велики и благи неурокогнитивни поремећај. Донесени су и дијагностички критеријуми за те синдроме, а након њих и дијагностички критеријуми за различите етиолошке подтипове.

Велики неурокогнитивни поремећај

А. Докази о значајно смањеној когницији у односу на ранији ниво извођења у једној или више когнитивних домена (комплексна пажња, извршна функција, учење и памћење, језик, перцептивно-моторичка и социјална когниција) на основу:

1. забринутости особе, упућеног извора хетероподатака или клиничара да је когнитивна функција значајно смањена, и
2. значајног оштећења когнитивног извођења, по могућности документованог стандардним неуропсихолошким тестирањем, или ако тога нема, другом квантитативном клиничком процјеном.

Б. Ови когнитивни дефицити ометају способност независног обављања свакодневних активности (тј. у најмању руку потребна је помоћ при обављању свакодневних активности попут плаћања рачуна или узимања лијекова);

Ц. Ови когнитивни дефицити се не појављују искључиво у контексту делиријума;

Д. Ови когнитивни дефицити се не могу боље објаснити другим психичким поремећајем (нпр. велики депресивни поремећај, шизофренија).

Благи неурокогнитивни поремећај

А. Докази о умјерено смањеној когницији у односу на ранији ниво извођења у једној или више когнитивних домена (комплексна пажња, извршна функција, учење и памћење, језик, перцептивно-моторичка и социјална когниција) на основу:

1. забринутости особе, упућеног извора хетероподатака или клиничара да је когнитивна функција умјерено смањена, и

2. умјереног оштећења когнитивног извођења, по могућности документованог стандардним неуропсихолошким тестирањем, или ако тога нема, другом квантитативном клиничком процјеном.

Б. Ови когнитивни дефицити не ометају независно обављање свакодневних активности (тј. сложених свакодневних активности попут плаћања рачуна или узимања лијекова, ипак за њихово обављање потребни су већи напор, компензацијске стратегије);

Ц. Ови когнитивни дефицити се не појављују искључиво у контексту делиријума;

Д. Ови когнитивни дефицити се не могу боље објаснити другим психичким поремећајем (нпр. велики депресивни поремећај, шизофренија).

Велики или благи неурокогнитивни поремећај проузрокован психоактивном супстанцом/ лијеком (алкохол)

А. Задовољени су критеријуми за велики или благи неурокогнитивни поремећај;

Б. Ова неурокогнитивна оштећења се не појављују искључиво током делиријума и перзистирају изван уобичајеног трајања интоксикације и акутног апстиненцијалног синдрома;

Ц. Укључена ПАС или лијек и трајање и опсег узимања способни су произвести ово неурокогнитивно оштећење;

Д. Временски ток овог неурокогнитивног дефицита у складу је са временом узимања ПАС или лијека и апстиненције (нпр. оштећења остају стабилна или се побољшавају након периода апстиненције);

Е. Овај неурокогнитивни поремећај не може се приписати неком другом здравственом стању или се боље објаснити неким другим психичким поремећајем.

Преваленција ових стања није позната. За узимање алкохола, стопа благог неурокогнитивног дефицита средњег трајања је око 30-40 % у прва два мјесеца апстиненције. Благи неурокогнитивни дефицит може перзистирати посебно у оних који нису постигли стабилну апстиненцију све до након 50. године. Велики неурокогнитивни дефицит је риједак и може бити резултат конкомитантног нутритивног дефицита, као код амнестичко-конфабулаторног неурокогнитивног дефицита проузрокованог алкохол. Ранији почетак узимања алкохола може водити до оштећења у каснијем неуралном развоју (нпр. каснији стадијуми сазријевања фронталних кругова), што може имати ефекта на социјалну когницију и на неурокогнитивне способности. Код неурокогнитивног дефицита проузрокованог алкохол могућ је адитивни ефекат старења и оштећења мозга проузрокованог алкохол. Ризични фактори за неурокогнитивни дефицит проузрокован алкохол укључују: старију доб, дуже узимање и перзистентну употребу након 50. године живота, дуготрајне нутритивне дефиците, болести јетре, васкуларне ризичне факторе и кардиоваскуларне и цереброваскуларне болести (Америчка психијатријска удруга. Дијагностички и статистички приручник за душевне поремећаје, пето издање, 2014).

1.5. Метаболизам алкохола у организму

Молекула етанола, хемијске формуле C_2H_5OH , мала је хидрофилна молекула које се брзо апсорбује из гастроинтестиналног система и прелази у крв. У крви концентрација алкохола врх достиже након 30 до 90 минута те врло лако продире у ћелије, нарочито ћелије нервног система (Thaller V et al., 2002). Апсорпцију успорава присуство хране у желуцу, а повећава концентрација алкохола у пићу и присуство угљен диоксида и бикарбоната. Уз исту конзумирану количину алкохола жене постижу вишу концентрацију у крви. Концентрација алкохола у крви слична је концентрацији алкохола у већини тјелесних ткива, осим у масном ткиву. Већи постотак тјелесне масноће доводи до више концентрације алкохола у крви. Концентрација алкохола већа је у ликвору него у крви, што само показује о дејству алкохола на мозак (Thaller V et al., 2002; Katzung B et al., 2011; Popović V, 2015). Већина конзумираног алкохола (више од 90 %) метаболизира се у јетри, док се мањи дио излучује плућима и мокраћом. Позната су два главна метаболичка пута разградње етанола у ацеталдехид. Први је главни метаболички пут помоћу алкохол дехидрогеназе (*ADH*), цитоплазматског ензима јетре. *ADH* метаболизам у мањем дијелу се дешава и у желуцу. Током претварања етанола ствара се вишак коензима никотинамид аденин динуклеотид (*NADH*) који придоноси метаболичким поремећајима у склопу алкохолизма али и акутног тровања алкохол. Засићењем *ADH* система метаболизам етанола пребацује се на *MEOS* систем (систем микрозомских ензима за оксидацију алкохола – цитохром *P450*) састављен од ензима *CYP 3A4*, *1A2* те *2E1*. Код зависника од алкохола долази до индукције *MEOS* активности који увелико утиче на метаболизам ксенобиотика и важних ендогених молекула. Даљим се метаболизмом ацеталдехид помоћу алдехид дехидрогеназе преводи у сирћетну киселину. Она се даље метаболизира до ацетил-коензима А те ћелијским дисањем до угљен диоксида и воде. Инхибицијом овога ензима зауставља се оксидација ацеталдехида што доводи до његовог накупљања и појаве неугодних симптома у виду мучнине, повраћања, вртоглавице, главобоље, те црвенила у лицу (Katzung B et al., 2011). Омјер концентрација алкохола у крви и издахнутом ваздуху, мокраћи и слини константан је и због тога се на основу њега може утврдити концентрација у крви: а) мокраћа:крв = 1.2:1; б) слина : крв = 1.12 : 1; в) алвеоларни ваздух : крв = 2100 : 1 (Thaller V et al., 2002).

1.5.1. Фармаколошки ефекти алкохола

Фармаколошки ефекти алкохола огледају се на кардиоваскуларном систему, регулацији тјелесне температуре, гастроинтестиналном систему, бубрезима, респирацији и централном нервном систему (ЦНС). Умјерене количине алкохола узрокују лагано пролазно убрзање рада срца и вазодилатацију, посебно на кожи (црвенило лица), а велике количине узрокују пораст церебралног протока крви и смањење церебралне похране кисеоника. Изразити пад тјелесне температуре могу изазвати велике количине алкохола депримирајући централни механизам за регулацију тјелесне температуре, а до периферне вазодилатације и знојења довешће умјерена конзумација. Жестока алкохолна пића узрокују упалу желучане слузнице

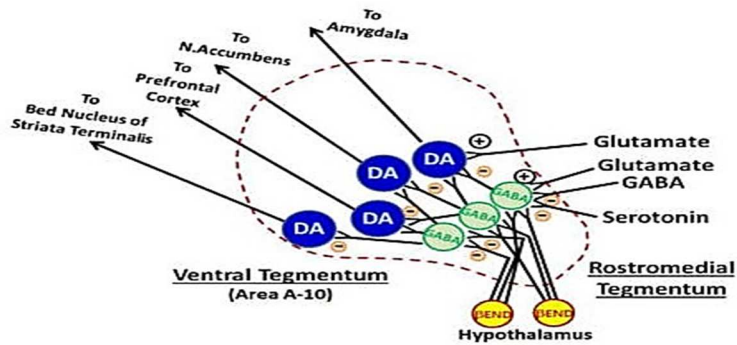
и ерозивни гастритис. Алкохол има диуретски ефекат пропорционалан концентрацији алкохола у крви и јавља се када концентрација расте. Ефекти алкохола на мозак зависе од количине и брзине повећања концентрације алкохола у крви. Концентрација од 3‰ до 5‰ је тешка интоксикација те узрокује поремећај свијести и хипотермију, уз могућност јављања хипогликемије и епилептичких напада. Редовни потрошачи алкохолних пића постају толерантни на утицај алкохола на ЦНС и могу имати високу концентрацију алкохола у крви без јасних знакова интоксикације, а код нетолерантних потрошача висока концентрација може довести до слабљења рефлекса, респираторне депресије, хипотензије, хипотермије и понекад смрти. Алкохол је неспецифично психоактивно средство које мијења функцију неуротрансмитора и рецептора. Из тога разлога ефекти алкохола могу бити:

1. *анксиолитички ефекат* – настаје као посљедица појачане активности на ГАБА (гама-аминобутерна киселина) рецепторе (главни инхибиторски неуротрансмитер), „награђујући“ ефекат који потенцијално појачава даље пијење, доприноси развоју психичке зависности;
2. *стимулативни/еуфорични ефекат* – настаје повећаним отпуштањем допамина, позитивно испуњење уз осјећај еуфорије и награде, доприноси развоју психичке зависности;
3. *анестетички ефекат* – настаје као посљедица инхибиторног дјеловања на НМДА (*N-metil-D-aspartat*) рецепторе за глутамат (главни ексцитаторни неуротрансмитер), подстиче анестезију и амнезију које у случају тешке депресије испуњавају „задовољством“ или „отупљују“ трауматска сјећања, доприноси развоју физичке зависности.

Неуроадаптација (адаптивне промјене у мозгу) је посљедица хроничног пијења алкохола, те објашњава три главна критеријума за дефинисање зависности од алкохола: толеранцију на алкохол, физичку зависност и психичку зависност (Thaller V et al., 2002; Thaller V et al., 2004). Толеранција (подношљивост) је најчешћи одговор на поновљену примјену алкохола и дефинише се као смањење одговора на алкохол после његове поновне примјене. Другима ријечима, зависна особа мора да уноси све веће и веће дозе јер претходне мање дозе немају више ефекта. То се јавља због поремећаја преноса надражаја у ЦНС-у. У току развоја алкохолизма у односу на толеранцију разликује се неколико фаза: а) привикавање на алкохол - лагани пораст толеранције; б) алкохолизам - постигнута толеранција дуго остаје непромјењена; в) завршна фаза алкохолизма - пад толеранције. Физичку зависност карактерише „прилагођено“ стање организма, које се после престанка уношења алкохола манифестује физичким поремећајима. Ако се примјена алкохола нагло обустави настаје апстиненцијални синдром. Поријекло апстиненцијалног синдрома је посљедица уклањања алкохола и хиперактивности ЦНС-а због реадаптације. Психичка зависност означава способност алкохола да изазове код особе неодољиву жељу или жудњу за поновним коришћењем алкохола. Сматра се да је та особина алкохола посљедица повишене концентрације допамина у екстрацелуларном простору нуклеус акумбенса (Thaller V et al., 2004).

1.6. Неуробиологија болести зависности

Крајем 20. и почетком 21. вијека снажан напредак и развој технологије довео је до тога да се прецизније може регистровати и пратити активност одређених дијелова ЦНС-а. У истраживањима *National Institute on Drug Abuse (NIDA)* у САД, које је у посљедњим деценијама нарочито подстакла *Nora Volkow*, пуно нових сазнања је добијено *neuroimaging* техникама. Један од посебно значајних центара за разумијевање механизма који леже у основама хемијских и нехемијских зависности су тзв. *Reward circuits* или мреже, центри за награду (Blum K et al., 2014). Основне мождане структуре које учествују у „награђивању“ су вентрална тегментална ареа са пројекцијама у нуклеус акумбенса, амигдале и префронтални кортекс. Ове структуре чине мезокортиколимбички допамински систем (*Слика 1а и 1б*). Понављан унос психоактивних супстанци доводи до серије неуроадаптивних промјена у функционисању различитих неуроналних кругова у мозгу који су укључени у процесе учења, памћења, мотивације, контроле понашања и дезинхибиције. Резултат је појачан и дуготрајан доживљај награде који је везан за узимање ПАС, али и свих пратећих појава, те слабљење доживљаја награде које изазивају уобичајени природни поткрепљивачи (храна, сексуалне активности, социјалне активности и сл.). Неуротрансмитери који учествују у стварању задовољства и зависности су: инхибиторни (ГАБА) и ексцитаторни (допамин, норадреналин и серотонин). Систем награде има два дијела: 1. усходни (реактивни) систем награђивања – ПАС дјелује на вентралну тегменталну ареу, одакле допамински неурони иду до амигдале, а одатле до нуклеус акумбенса, са посљедичним импулсивним предузимањем акције (узимање ПАС); 2. нисходни (рефлективни) систем награђивања- неурони иду од префронталног кортекса до нуклеус акумбенса (регулација импулсивности, контрола понашања и контрола емоција), што доводи до формирања коначног одговора (да ли да се настави потрага за супстанцом или не). Одговор овог система награде је или краткорочна награда (ПАС) или дугорочна награда (друга животна задовољства). Код дугогодишњих зависника долази до атрофије фронталног режња, а самим тим и до слабљења нисходне регулације. У почетку узимања ПАС доминира допаминергичка трансмисија, а потом због промјена у префронталном кортексу глутаматергичка трансмисија. Када говоримо о механизму дјеловања алкохола, нема специфичних рецептора у мозгу преко којих дјелује, већ утиче на промјену пропустљивости цјелокупне неуронске мембране. Алкохол стимулише ГАБА рецепторе (повећавајући улазак јона хлора у ћелију) и доводи до повећања ГАБЕ-е и допамина, такође повећава и концентрацију ендорфина у мозгу, а путем НМДА рецептора инхибира глутамат. У почетку присутни пораст ГАБЕ-е и смањење глутамата доводи до анксиолитичке и седације. Временом, компензаторним механизмом, смањује се број ГАБА рецептора, а повећава се број НМДА рецептора, што води толеранцији и развоју апстиненцијалне кризе након прекида узимања алкохола (Nutt D, 2013; Nutt D & Nestor L, 2013).

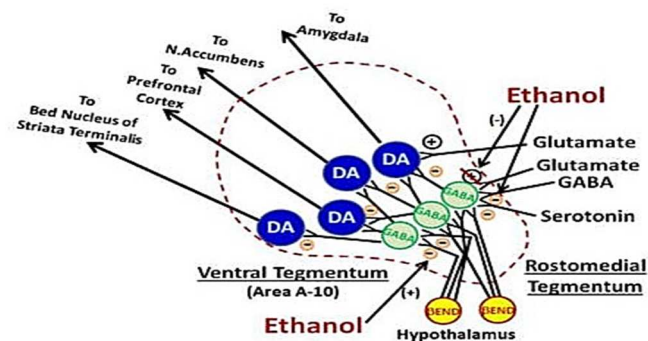


A

*Amygdala- Амигдала; N. Accumbens – Нуклеус акумбенс; Prefrontal Cortex- Префронтални кортекс; Bed Nucleus of Striata Terminalis- Субкортикално лимбичко једро које се протеже дуж влакана стрија терминалис; DA- Допамин; GABA – Гама аминокбутерна киселина; Ventral Tegmentum (Area A- 10)- Вентарални тегментум (Ареа А-10); Glutamate- Глутамат; Serotonin- Серотонин; Rostomedial Tegmentum – Ростромедијални тегментум; Hypothalamus- Хипоталамус

Слика 1а - Допаминергички неурони као сигнали награде

Допаминергичке пројекције из вентралног тегментума (*ventralna tegmentalna area, VTA*), према *nucleus accumbensu (NAc)*, тј., мезолимбички пут, који представља централну компоненту система награде. Допаминергички неурони у *VTA* шаљу пројекције према *NAc*, *amigdali*, префронталном кортексу и другим лимбичким структурама. Опијатни пептиди (бета – ендорфин) који се отпуштају из хипоталамуса инхибирају активност *VTA* ГАБА-ергичких интернеурона и повећавају активност *VTA* допаминергичких неурона.



B

*Amygdala- Амигдала; N. Accumbens – Нуклеус акумбенс; Prefrontal Cortex- Префронтални кортекс; Bed Nucleus of Striata Terminalis- Субкортикално лимбичко једро које се протеже дуж влакана стрија терминалис; DA- Допамин; GABA – Гама аминокбутерна киселина; Ventral Tegmentum (Area A- 10)- Вентарални тегментум (Ареа А-10); Glutamate- Глутамат; Serotonin- Серотонин; Rostomedial Tegmentum – Ростромедијални тегментум; Ethanol- Етанол; Hypothalamus- Хипоталамус

Слика 1б - Утицај алкохола на пројекције допаминергичких неурона

Алкохол повећава отпуштање хипоталамичких опијатних пептида те даљом инхибицијом ГАБА интернеурона води према појачаном допаминергичком отпуштању преко овог дисинхибицијског механизма. Истовремено, етанол може инхибирати НМДА рецепторе смањујући ексцитацијски сигнал према *VTA* ГАБА-ергичким интернеуронима, што даље дисинхибира *VTA* допаминергичку активност.

Модификовано према Tabakoff B, Hoffman PL. *The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history*, 2013.

1.7. Алкоголизам и когнитивна оштећења

Пролонгиран унос веће количине алкохола доводи до адаптације организма на алкохол и функционалних, касније и органских промјена ЦНС-а, који се феноменолошки манифестују синдромом зависности од алкохола (Роровић V, 2015). С обзиром на његову превентивилну природу, традиционално алкоголизам није дефинисан као неуродегенеративна болест (Simon Alex Marshall SA et al., 2016). Ипак, код зависника од алкохола присутне су структурне промјене мозга, нарочито смањење бијеле масе, смањење броја нервних ћелија (повећање апоптозе, смањење пролиферације нервних ћелија, оштећење неуронске мреже) и неуродегенерација (Sutherland GT et al., 2014). Упркос бројним истраживањима неуротоксичних ефеката алкохола на претклиничким моделима (Aronne MP et al., 2011; Zhao YN et al., 2013), и у клиничким истраживањима (Alfonso-Loeches S et al., 2013; Yang JY et al., 2014), механизам како алкохол узрокује неуродегенерацију је нејасан (Orio L et al., 2018). Један такав механизам који је у посљедње вријеме привукао пажњу јесте утицај ексцесивног конзумирања алкохола на неуроимуни систем, а посебно на микроглију (Simon Alex Marshall SA et al., 2016). Испитивањем можданих структура код зависника од алкохола претпостављено је да прекомјерено конзумирање алкохола доводи до микроглијалне активације (микроглија постаје преактивна и ослобађа проинфламаторне медијаторе) и индукције неуроинфламације, нарушава се процес неурогенезе, то даље може да интерферира са ослобађањем и хиперактивношћу неуротрансмитера (глутамат), губитком неурона и оштећењем когниције (Ridley NJ et al., 2013; Yang JY et al., 2014; Orio L et al., 2018). Иако се алкохомом проузрокована активација микроглије прије сматра маркером него узроком неуродегенерације, алкохомом активиран имуни систем је веома важан у развоју неуропатолошких и понашајних образаца у алкоголизму и то би се могло посматрати као “неуроинфламаторни модел” алкоголизма (Manzardo AM et al., 2016). Употреба, злоупотреба алкохола и зависност од алкохола су удружени са когнитивним оштећењем. Когнитивна оштећења се виђају током алкохолне интоксикације али могу да се јаве и током апстиненције. Постоје и научно доказане чињенице да опијање има негативне ефекте на неурокогницију код адолесцената и млађих одраслих особа, посебно што се тиче егзекутивних функција и меморије (Venkataraman A et al., 2016; Orio L et al., 2018). Иако постоји дискрепанца у вези са преваленцијом когнитивних оштећења код зависника од алкохола, најблаже форме когнитивног оштећења су документоване у 50% -80% зависника од алкохола (González-Reimers E et al., 2014; Bae H et al., 2014). Когнитивне функције које су посебно погођене су: учење нових вјештина, визуелно-просторна способност, извршна

функција (планирање и капацитет за апстрактну обраду информација) и аспекти пажње, док вербалне способности обично остану нетакнуте (Donoghue K et al. 2016). *DSM-5* критеријуми сугеришу да конзумирање алкохола може довести до мањих и већих когнитивних поремећаја и специфични критеријуми за алкохолном проузроковану деменцију су предложени (Almeida OP et al., 2014). Претклиничка истраживања су показала да је акутни апстиненцијални синдром значајан фактор у изазивању дефицита меморије. Ови подаци указују да неуротоксичност, за коју се зна да се јавља током апстиненцијалног синдрома, може имати одређену улогу у накнадним когнитивним дефицитима код зависника од алкохола (Lukoyanov NV et al., 1999; Farr SA et al., 2005). Хронична прекомјерена конзумација алкохола може проузроковати оштећење хипокампуса, узрокујући когнитивна оштећења, оштећење у темпоралном режњу, слично као код Алцхајмерове деменције (Han C et al., 2015). Алкохолна деменција је у САД-у на другом мјесту као узрок свих деменција, одмах иза Алцхајмерове болести. Чак и у одсуству деменције, когнитивни дефицити као што су повишена импулсивност и оштећење извршних функција (нпр. доношење одлука) су нађени код многих зависника од алкохола (Donoghue K et al. 2016).

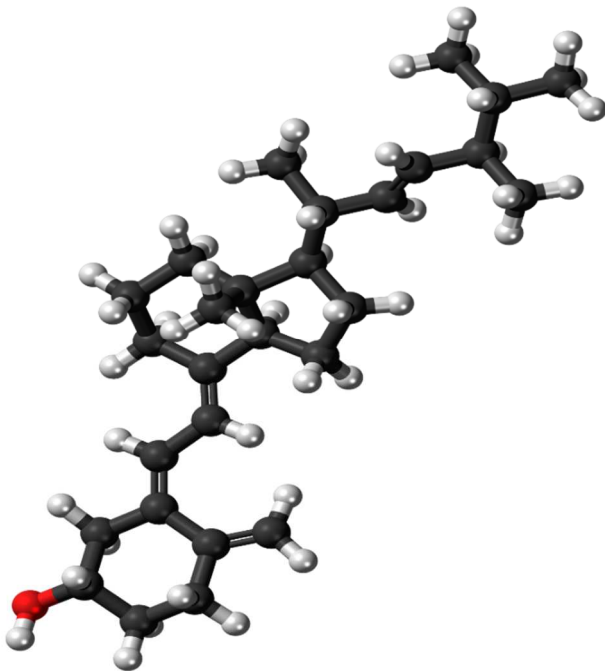
1.8. Витамин D

Витамин D је витамин из групе липосолубилних витамина који се уназад више деценија налази у фокусу научних истраживања услед великог броја ефеката које остварује у људском организму. Првобитна испитивања улоге витамина D започета још почетком 20. вијека су указивала на значај овог витамина у минерализацији и развоју скелетног система. Даљим спровођењем бројних експерименталних и клиничких студија у различитим популационим структурама је доказана повезаност са другим патолошким стањима (Hossein-nezhad et al., 2013; Autier et al., 2014; Milovanović O, 2015). О развоју витамина D може се издвојити неколико кључних научних открића: њемачки физичар *Huldschinsky* је 1919. године утврдио корисно дејство излагања ултравиолетном зрачењу дјецe обољеле од рахитиса; 1922. године *Elmer McCollum* је вршећи експеримент на пацовима обољелим од рахитиса показао да рибље уље садржи одређени фактор који утиче на превенцију и лијечење рахитиса и додијелио му назив витамин D; *Adolf Windaus* је изоловао 3 облика: D1, D2 и D3 (1928. године је добио Нобелову награду за хемију за свој рад на трансформацији холестерола у витамин D); *Hector de Luca* са сарадницима је (1968-1971.) открио и описао пут синтезе у организму и повезаност са паратхормоном у одржавању хомеостазе калцијума; *Mark Haussler* је 1975. године открио рецептор за витамин D (Naumović N, 2010; Milovanović O, 2015; Ristić S, 2017).

1.8.1. Витамин D у природи

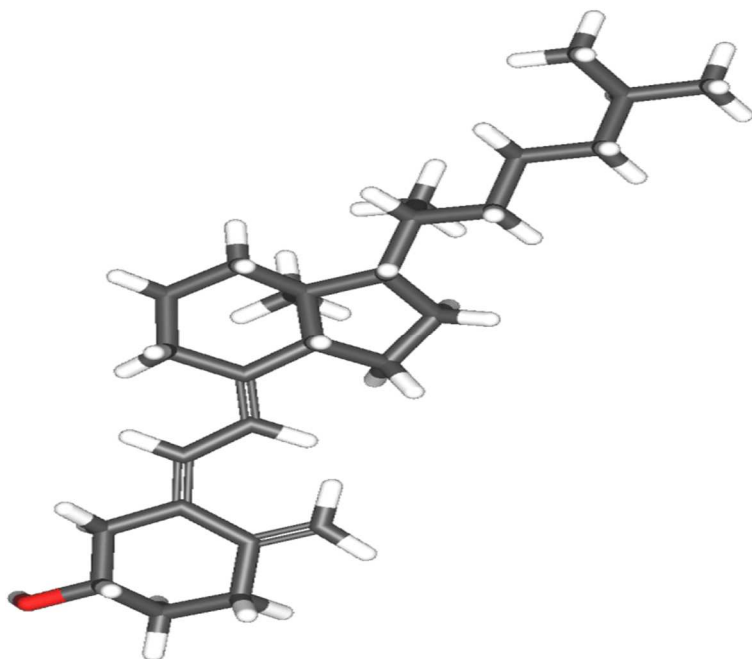
Витамин D је секостероидни молекул, растворљив у мастима. Под термином витамин D подразумејева се више различитих форми једињења који су деривати холестерола, а од којих најзначајнији физиолошки ефекат остварују двије форме: витамин D2

(ергокалциферол), који је биљног поријекла (Слика 2) и витамин *D*3 (холекалциферол), који је животињског поријекла (Слика 3) (Janковић SM, 2011). Неке намирнице су природно богате витамином *D*, највише витамина *D* налази се у морској риби (лосос, скуша, туњевина, сардине), јунећој јетри, жуманцу јајета, сувом воћу, зеленом лиснатом поврћу, хљебу од цијелог зрна жита, пахуљицама житарица, док се велики проценат намирница контролисано обогаћује (фортификаује) витамином *D* и то најчешће млијеко, сир, маргарин и пудинг (Naumović N, 2010; Zeljić K et al., 2013; Ristić S, 2017). Синтеза витамина *D* у кожи зависи од доби, пигментације, спољних фактора (годишње доба, удаљеност од екватора, итд.). *D* витамин из хране, или настао под дејством ултравиолетних зрака, не може да проузрокује интоксикацију организма. Његова је главна улога регулација метаболизма калцијума у костима и зубној цаклини, те регулација фосфатног метаболизма. Довољна количина витамина *D* повезује се с мањим ризиком од аутоимуних болести (дијабетес мелитус тип I, мултипла склероза, Кронова болест, итд.), те мањим ризиком и од кардиоваскуларних болести и инфекција (туберкулоза, бактеријске инфекције) (Ascherio A et al., 2010; Laktašić Žerjavić N i sar., 2011; Berg JM et al., 2013).



* Извор слике: Karl Harrison 3DChem.com

Слика 2. Хемијска структура витамина *D*2 – ергокалциферола



*Извор слике: vitamin D, wikipedia

Слика 3. Хемијска структура витамина D_3 – холекалциферола

1.8.2. Метаболизам витамина D

Независно од тога да ли је унесен храном или настаје ендогено, биосинтеза активног облика витамина D укључује двије успјешне оксидације, једну у јетри, а другу у бубрезима (Mrandzou G et al., 2016). Витамин D који је унесен храном апсорбује се путем хиломикрона у лимфу, затим улази у циркулацију гдје се веже на протеин *VDBP* (eng. *vitamin D binding protein*) (Laktašić Žerjavić N i sar., 2011). Међутим, 80-90% потребних количина витамина D добија се путем коже. У кожи се витамин D производи из 7-дехидрохолестерола под утицајем ултравиолетних (УВ) Б зрака таласне дужине 270–300 nm, уз највећу продукцију при експозицији свјетлости таласне дужине 295–297 nm. Ова таласна дужина свјетлости јавља се свакодневно у тропским крајевима, у умјереном климатском појасу током лjeta, док се у арктичкој зони практично не јавља. Изомеризацијом преко низа међупродуката, у стратуму спиносуму и стратуму басале епидерма добија се витамин D_3 -холекалциферол, облик који се отпушта у циркулацију. Дио витамина D_3 се депонује у адипоцитима, док се други дио активира у јетри и бубрезима (Grzanka K & Kucharz EJ, 2004; Ristić S, 2017). У митохондријама јетре се дешава прва хидроксилација холекалциферола и то додавањем хидроксилне групе на позицији 25-С атома уз присутност цитохрома $P450$ и уз помоћ ензима 25-хидроксилазе. Тако настаје 25 хидроксихолекалциферол 25(OH)D или калцидиол. Овај облик витамина D представља главну циркулишућу форму и мјери се у серуму да бисмо дефинисали статус витамина D . Полуживот 25(OH)D је (2-3 седмице). У циркулацији калцидиол је везан за α -глобулин, транспортује се до митохондрија проксималних тубула бубрега гдје се врши друга хидроксилација на позицији 1-С атома,

ензимом 1α -хидроксилазом. Након друге хидроксилације настаје 1,25 дихидроксихолекалциферол 1,25(OH)₂D₃ или калцитриол. Калцитриол је метаболички активна форма витамина *D* и само у датом хемијском облику може вршити физиолошке функције. Полуживот и концентрација калцитриола у крви далеко су нижи у односу на калцидиол те се стога калцидиол и користи као индикатор статуса витамина *D* (Fraser DR & Kodicek E, 1970; Zeljić K et al., 2013; Ristić S, 2017). Након отпуштања у циркулацију калцитриол се везује за транспортни протеин-витамин *D* везујући протеин (*VDBP*). Ген за *VDBP* налази се на хромозому 4q11q13 (Head JF et al., 2002; Verboven C et al., 2002). Када је ријеч о катаболизму витамина *D*, централно мјесто заузима ензим 24-хидроксилаза која има улогу у деградацији 25(OH)D и 1,25(OH)₂D₃. Додавањем хидроксилне групе на 24-С атом калцидиола односно калцитриола настаје 24,25(OH)₂D₃ и 1,24,25(OH)₃D₃, који су значајно мање активни у поређењу са активном формом витамина *D* (Deeb K et al., 2007; Ristić S, 2017). Синтеза калцитриола, тј. активација витамина *D* регулисана је његовом концентрацијом, механизмом негативне повратне спреге, али и паратхормоном (*PTH*), те калцијумовим јонима (Ca^{2+}) преко инхибирања синтезе *PTH* и активности 1α -хидроксилазе. Ниске концентрације калцитриола потичу дјеловање 1α -хидроксилазе тј. реакције активације док високе концентрације калцитриола потичу дјеловање 24-хидроксилазе и његову инактивацију. Концентрације калцијума у крви утичу на дјеловање паратиреоидних жлијезда те индиректно на активацију витамина *D*. Када су концентрације калцијума у крви ниске, паратиреоидне жлијезде стимулисане су на секрецију *PTH* што доводи до хидроксилације калцидиола у калцитриол у бубрезима, тј. активације витамина *D*. Активацијом витамина *D* постпјешује се апсорпција калцијума у цријевима. Повећане количине калцијума сигнализирају паратиреоидним жлијездама на смањено лучење *PTH* (Khunmiri SJ et al., 2016). *PTH* и 1,25(OH)₂D активирају остеокласте одговорне за ресорпцију калцијума из костију (EFSA, 2016).

1.8.2.1. Витамин *D* рецептор

Иницијално је витамин *D* рецептор (*VDR*) откривен у танком цријеву, сматрало се да има улогу искључиво у метаболизму калцијума и фосфора. Сада је познато да је *VDR* присутан у ћелијама костију, мишића, масти, срца, коже, танког и дебелог цријева, бубрега, мозга, простате, гонада и дојки, β ћелијама ендокриног панкреаса, Т-лимфоцитима и Б - лимфоцитима, моноцитима и дендритичним ћелијама. Управо оваква дистрибуција, у ткивима која нису везана за хомеостазу калцијума и фосфора, побудила је интересовање за друге функције витамина *D*. *VDR*, познат и као *NR1H1* (*nuclear receptor subfamily 1, group 1, member 1*), је нуклеарни рецептор и транскрипциони фактор. Ген који кодира *VDR* налази се на 12q13.11. *VDR* има висок афинитет и специфичност за витамин *D*. Сва дејства витамина *D* посредована су *VDR*-ом. Због такве локације рецептора, витамин *D* има плеотропне ефекте и не дјелује као други витамини само на биохемијске процесе, већ регулише транскрипцију великог броја гена и синтезу ћелијских протеина (Marušić G i sar., 2013; Ristić S, 2017).

1.8.3. Оптимална количина витамина *D* у организму

Количина витамина *D* који се уноси у организам мјери се у интернационалним јединицама (IU). Препоруке из *Institute of Medicine (IOM)* и *European Food Safety Authority (EFSA)* за адекватан дневни унос витамина *D* су: 400 IU/дан за дјецу до годину дана старости; за узраст од 1-18 година, за труднице и дојиље, те одрасле особе до 65 година старости дневни унос би требао бити 600 IU/дан; а за одрасле преко 75 година старости 600 - 800 IU/дан (Institute of Medicine, 2011; EFSA, 2016). Препоруке из *Endocrine Society* из 2011. године за адекватан дневни унос витамина *D* су: 400 -1000 IU/дан за дјецу до годину дана старости и за узраст од 1-18 година; за труднице и дојиље 600-2000 IU/дан; одрасле особе до 65 година старости дневни унос би требао бити 600 - 2000 IU/дан; за одрасле преко 75 година старости 800-2000 IU/дан (Endocrine Society clinical practice guideline, 2011; Bouillon R, 2017; Holick MF, 2017). Не препоручује се уношење више од 4000 IU/дан према препоруци *IOM* (Institute of Medicine, 2011). Са овим вриједностима се слаже и *Endocrine Society* када су у питању дјеца, међутим, за одрасле особе по овим препорукама горња граница адекватног уноса износи 10 000 IU/дан (поготово када се ради о гојазним одраслим особама, којима је потребно 2-3 пута више витамина *D*, да би се лијечила и превенирала дефицијенција витамина *D*) (Holick MF, 2017). Ниво витамина *D* се добија мјерењем 25(OH)*D* у серуму (калцидиол), који је депо форма витамина *D* са знатно дужим полуживотом (Rathi N & Rathi A, 2011). Препоруке за дефинисање инсуфицијенције и дефицијенције витамина *D* дао је панел експерата испред *Endocrine Society* 2011. године. Ниво витамина *D* испод 20 ng/ml (испод 50 nmol/l) се сматра дефицијенцијом витамина *D*, од 21 до 29 ng/ml (50 до 75 nmol/l) се сматра инсуфицијенцијом, а нормалне вриједности су ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l) за максимално здравље мускулоскелетног система. Ову препоруку су прихватили и *National Osteoporosis Foundation*, *International Osteoporosis Foundation*, *American Association for Clinical Endocrinologists*, and the *American Geriatric Society* (Endocrine Society clinical practice guideline, 2011; Holick MF, 2017). Токсичност усљед узимања витамина *D* се јавља веома ријетко и настаје послје неколико мјесеци давања високих доза. Нежељени ефекти се могу очекивати код нивоа витамина *D* у крви преко 60 ng/ml (>150 nmol/L) (Heaney RP, 2008; Ross AC et al., 2011). Узимање 50 000 IU повећава концентрацију витамина *D* на око 150 ng/ml, манифестује се хиперкалцемијом, хиперфосфатемијом, прекомјерном супресијом лучења *PTH* и екстраскелетним калцификацијама (бубрези, миокард, залисци, зид крвних судова) (Holick MF, 2007; Ristić S, 2017).

1.8.4. Дефицит витамина *D* као глобални јавно - здравствени проблем

Новији епидемиолошки подаци показују да око 14 % свјетске популације има неадекватне нивое витамина *D* (Lerner PP et al., 2018). Витамин *D* дефицијенција и инсуфицијенција представљају глобални јавно - здравствени проблем који погађа око милијарду дјеце и одраслих широм свијета (Holick MF, 2017; Duarte C et al., 2020).

Током претходне двије декаде неколико популационих епидемиолошких истраживања је идентификовало високу преваленцију дефицијенције витамина *D* у различитим дијеловима

свијета (Looker AC et al., 2002; Rockell JE et al., 2006; Ginde AA et al., 2009; Greene-Finestone LS et al., 2011; Daly RM et al., 2012; Hirani V et al., 2013; Liu X et al., 2018). Недавна студија која је примјењивала витамин *D* програм стандардизације података из различитих европских популација ($n=55.844$) је указала на свеукупну преваленцију дефицијенције витамина *D* од 40.4 % (Cashman KD et al., 2016). Висок проценат заступљености недостатка витамина *D* се најчешће објашњава исхраном сиромашном овим витамином, слабом изложеношћу сунчевом зрачењу, али и употребом крема за заштиту од сунца, које у високој мјери могу инхибирати процес синтезе витамина *D* (Dusso A et al., 2005; Naumović N, 2010; Ristić S, 2017). С обзиром на чињеницу да је сунчево зрачење основни покретач синтезе витамина *D* у кожи, ниво калцидиола у серуму показује сезонско варирање, при чему је највиша концентрација забиљежена код особа током љетњег периода, а најнижа зими и у току раног прољећа (Berry D & Hyyrönen E, 2011; Ristić S, 2017). Залихе витамина *D* се смањују са старењем, а посебно током зиме. Сматра се да је стварање витамина *D* у кожи током зимских мјесеци неадекватно. Разлог томе лежи у томе што се са повећањем географске ширине смањује количина УВБ зрачења и појављују се сезонске варијације у УВБ зрачењу. Висока учесталост његовог недостатка је јавно - здравствени проблем који се може кориговати адекватном примјеном витамина *D* (Forrest KY & Stuhldreher WL, 2011; Ristić S, 2017). Интересантно је напоменути да је уочено постојање етничких/расних разлика у нивоу витамина *D* у серуму, па тако особе афричког поријекла имају око два пута нижи ниво калцидиола у поређењу са особама европског поријекла (Garland C et al., 2004; Roff A & Taylor Wilson R, 2008; Ristić S, 2017). Ово се објашњава чињеницом да меланин може смањити синтезу витамина *D* у кожи будући да је компететиван са 7-дехидрохолестеролом за сунчеве фотоне. Људи свјетлије пути имају мање меланина у кожи него људи тамније пути. С обзиром да свјетлија кожа садржи мање меланина потребно је и краће излагање сунчевим УВБ зракама за синтезу витамина *D*. С друге стране, особама тамније пути потребно је 6 пута дуже излагање сунчевим УВБ зракама за синтезу једнаке количине витамина *D* (Rajakumar K et al., 2007). Препознати су и специфични фактори ризика и популацијске групе код којих се може очекивати појава недостатка витамина *D*. То су: особе које се ријетко излажу сунцу, носе заштитну одјећу и користе средства за заштиту од сунца, особе тамне пути, претиле особе, особе које узимају лијекове који утичу на метаболизам витамина *D*, хоспитализовани пацијенти, институционално смјештене особе, особе старије доби, труднице (Vranešić Bender D i sar., 2016). Недостатак витамина *D* изазива рахитис и остеомалацију због поремећаја минерализације костију (Holick MF, 2002). Такође, код бројних болести могу се очекивати ниске концентрације витамина *D* у крви, нарочито код остеопорозе, малапсорпције различите етиологије, аутоимунних болести, акутних и хроничних болести бубрега и јетре, малигних, неуролошких, ендокриних и психијатријских болести (Vranešić Bender D i sar., 2016). Све је више података о улози недостатка витамина *D* у развоју дијабетеса мелитуса типа II, дислипидемије и хипертензије (Kavaric S et al., 2013; Ristić S, 2017). Већа инциденца кардиоваскуларних болести са повећањем географске ширине се доводи у везу са витамином *D*. Сматра се да културолошки фактори, обичаји (начин одијевања, излагање сунцу) и алиментарне навике могу промијенити зависност нивоа витамина *D* од географске ширине (Holick MF, 2002; Ristić S, 2017). Надаље, новији подаци указују на то да је пропадање когнитивних функција у старијих особа повезано с ниским концентрацијама витамина *D*, али засада није доказано да давање надомјесне терапије то побољшава (Vranešić Bender D i sar., 2016).

1.8.5. Дејства витамина *D* у организму

Витамин *D* је есенцијални чинилац хомеостазе калцијума и фосфора, пролиферације, диференцијације и апоптозе ћелија, имунске и хормонске регулације и других процеса у организму (Kesby JP et al., 2011). Ванскелетни ефекти витамина *D* објашњавају се присуством *VDR* рецептора у већини ткива и органа у организму. Осим присуства *VDR*, једна од потенцијалних теорија за настанак овако широког спектра дејства је да, након што серумска концентрација 25(ОН)D достигне вриједност >30 ng/ml, постоји довољно супстрата за локалну продукцију активног хормона 1,25(ОН)2D3 у кожи, колону, простати, плућима и другим ткивима, а данас је познато да наведени облик витамина *D* посједује способност дешифровања генетских информација за више од 200 гена. Због тога је његов оптималан ниво у тијелу човјека веома значајан за здравље дјете, одраслих и старих људи (Radlovic N et al., 2012; Ristić S, 2017). Прва асоцијација улоге витамина *D* је потицање апсорпције калцијума и фосфата у цријевима, потицање реапсорпције калцијума у каналићима бубрега, те инхибирање лучења *PTH*. Међутим, његове улоге далеко су веће од самог утицаја на хомеостазу калцијума и *PTH*. Улоге витамина *D* које нису повезане с калцијумом обухватају диференцијацију и антипролиферацију ћелија коштане сржи, утичући на здравље костију. Такође, постоје научни докази утицаја витамина *D* на имунитет, ћелије коже, те на епителне ћелије простате, оварија и дојки (DeLuca HF, 2004). Улоге витамина *D* у кожи су бројне и најчешће се одвијају кроз *VDR* рецепторе у ћелијама коже. Витамин *D* заједно с калцијумом потпомаже диференцијацију епидермалних ћелија коже, кератиноцита, који кожи дају еластичност и чврстоћу, али учествују и у циклусу раста косе. Стварањем дуголанчаних гликозилцерамида и липида витамин *D* утиче на пропустљивост коже, а активацијом одређених рецептора у ћелијама коже витамин *D* подстиче имунитет на одбрану од штетних микроорганизама преко синтезе антимицробних пептида кателицидина. Осим антимицробних особина, кателицидин има улогу и у зарастању рана. *In vitro* студије су показале да витамин *D* може штитити од штетног утицаја сунчевог зрачења стварањем протеина који штите ћелије од слободних радикала у најдубљем слоју коже (Bikle DD, 2012; Mostafa WZ & Hegazy RA, 2015). Улога витамина *D* на епителне ћелије оварија, простате, дојки и дебелог цријева повезана је са регулацијом генске активности преко витамин *D* рецептора потицањем апоптозе туморских ћелија, заустављања ћелијског циклуса тумора, сузбијања фактора раста који потичу метастазирање тумора, те регулације аутофагоцитозе која омогућава ћелијама преживљавање у стању стреса (Moukayed M & Grant WB, 2013).

1.8.5.1. Дејство витамина *D* у мозгу

Витамин *D* рецептори (*VDRs*) су присутни у централном нервном систему (ЦНС), а неурони имају способност синтезе 1,25-дихидроксиолекалциферола активног облика витамина *D* (Panwar B et al. 2016). У периоду развоја људског мозга, витамин *D* регулише диференцијацију неурона, неуротрофичке факторе, штити од инфламације, помаже развој перисилвијске говорне арее и развој говора (Whitehouse AJ et al., 2012). Утичући на рад

дорзолатералне фронталне коре повезан је са егзекутивним функцијама. Код адолесцената давање витамина *D* не само да нормализује снижене вриједности у серуму, већ доводи и до мјерљивог побољшања егзекутивних функција и самопроцјене менталног здравља (Annweiler C et al., 2012). Такође, велика шпанска проспективна студија испитивала је везу између концентрације витамина *D3* у серуму мајки и неуропсихолошког развоја дјете. Већа концентрација витамина *D3* у серуму мајки је била повезана са бољим менталним и психомоторним развојем дјете (Morales E et al., 2012). Путем многих гена, витамин *D* утиче на неуропротекцију, нервне факторе расте (неуротрофин 3, *nerve growth factor- NGF*, *glial cell line-derived neurotrophic factor-GDNF*), синтезу азот оксида, заштиту крвних судова мозга и рад холин ацетилтрансферазе, која је одговорна за синтезу ацетилхолина, ГАБА-ергичку трансмисију и синтезу катехоламина, као и на имунске и запаљенске процесе у мозгу (Balion C et al., 2012, Wrzosek M et al., 2013). Витамин *D* такође регулише хомеостазу калцијума у мозгу што омогућава ослобађање неуротрансмитера (глутамат, аспартат) из нервних завршетака у синаптичку пукотину, дјелује заштитно против екситотоксичности и оксидације, те аутолизе (Dong XX et al., 2009). Витамин *D* супримира проинфламаторне цитокине (интерферон, интерлеукин-2, интерлеукин-6, α -фактор туморске некрозе-*TNF α*) и стимулише продукцију антиинфламаторних цитокина (интерлеукин-10) (Wrzosek M et al., 2013).

1.9. Алкохолизам, алкохолем узроковани когнитивни поремећаји и витамин *D*

Недвосмислено је показано да постоји повезаност витамина *D* и нервног система, а посљедично, и менталних функција. Сазнања о важности витамина *D* за функционисање људског мозга се гомилају. Префронтални и цингуларни кортекс, хипокампус и хипоталамус су посебно богати *VDR* рецепторима и ензимом 1 α -хидроксилазом (Eyles DW et al., 2005; Ristić S, 2017). Спроведене су студије које утврђују однос између менталних поремећаја и витамина *D*. У овим студијама добијени су различити резултати који истичу потребу даљих истраживања (Kjærgaard M et al., 2011; Anglin RE et al., 2013; Panwar B et al., 2016; Ristić S, 2017; Lerner PP et al., 2018). Утицај витамина *D* је истраживан у различитим менталним поремећајима: депресији, шизофренији, аутизму, Алцхајмеровој болести, другим когнитивним поремећајима, алкохолизму (Anglin RE et al., 2013; Lerner PP et al., 2018). Доступна истраживања о корелацији између алкохолизма и витамина *D* су још увијек контроверзна. Tardelli и сарадници су у ревијалном чланку нашли хетерогене резултате, са подједнаким бројем публикација које говоре у прилог и позитивне и негативне корелације између употребе алкохола и дефицијенције витамина *D* (Neurane SP et al., 2013; Tardelli VS et al., 2017). Позитивна корелација је нађена у новијим истраживањима која су рађена на великом броју испитаника, међутим, ова истраживања су користила секундарне податке из популационих студија, те су испитивали различите варијабле укључујући ниво витамина *D* у серуму и конзумирање алкохола. Ипак, показала су најбољу конзистентност када је у питању методологија и величина узорка (Bertrand KA et al., 2012; Khaw KT et al., 2014; Knekt P et al., 2014; Tardelli VS et al., 2017). С друге стране, негативна корелација је уочена у старијим истраживањима која су се базирала на специфичној популацији испитаника (испитивање нивоа витамина *D* у популацији зависника од алкохола у односу на независнике) и имала су малу величину узорка (Devgun

MS et al., 1980; Børneboe GE et al., 1988; Tardelli VS et al., 2017). Нека истраживања сугеришу да је дефицијенција витамина *D* код зависника од алкохола посљедица редукованог излагања свјетлости, сиромашне исхране, алкохолом узрокованог оштећења јетре и малапсорпције (Wilkens Knudsen A et al., 2014; Quintero-Platt G et al., 2015; Carlson CR Jr et al., 2017), док друге студије које су нашле позитивну корелацију између употребе алкохола и витамина *D* сматрају да тачан биохемијски механизам није познат (Lee K et al., 2012; Choi EY et al., 2012; Larose TL et al., 2014; Gorter EA et al., 2016). Посљедњих година већина експерименталних и клиничких истраживања су показала да дефицијенција витамина *D* за 2.4 пута повећава ризик од когнитивног оштећења (Nimitphong H & Holick MF, 2011; Etgen T et al., 2012; Annweiler C et al., 2014; Lerner PP et al., 2018). Надаље, неуропсихолошке студије су показале да је највећи утицај витамина *D* на егзекутивне функције нарочито на промјену менталног сета и ажурирање информација (Annweiler C et al., 2012). Већина истраживања је испитивала корелацију између дефицијенције витамина *D* и когнитивних оштећења код старије популације, а врло мало истраживања је рађено на млађој популацији. Позитивна корелација између витамина *D* и когнитивног оштећења је потврђена у једном истраживању у популацији особа од 30 година старости (Darwish H et al., 2015). Мета-анализа 12 опсервационих студија је показала умјерену повезаност епизодичног памћења и израженију повезаност егзекутивних функција са нижим вриједностима витамина *D* у серуму (Annweiler C et al., 2013). У мета-анализи заснованој на 37 студија је закључено да су ниже вриједности витамина *D* у корелацији са слабијим когнитивним функционисањем и већим ризиком од Алцхајмерове деменције. Ниже концентрације витамина *D* корелирају са падом когнитивних функција не само код дементних већ и код недементних особа (Balion C et al., 2012). С друге стране, у британским студијама из 2011. године није пронађена веза између когниције и статуса витамина *D* код адолесцената (Tolppanen AM et al., 2011a), као ни код одраслих или старијих особа (Tolppanen AM et al., 2011b). Још једна студија није потврдила корелацију између ниских вриједности витамина *D* и когниције, а обухватила је три различите старосне групе (адолесценти, одрасли и старије особе) (McGrath J et al., 2007).

1.9.1. Непознанице у односу на витамин *D* и алкохолом узроковане поремећаје

У цјелини питање праве природе везе витамина *D* и алкохолом узрокованих поремећаја још увијек је недовољно разјашњено. Није јасно да ли постојање алкохолом узрокованих поремећаја примарно одређује дефицит витамина *D* (нпр. поремећаји нутриције, физичка активност, боравак на отвореном простору и друго) или, супротно, ниске концентрације овог витамина доприносе патофизиолошким механизмима развоја алкохолизма. Такође, остаје недовољно познато да ли и у којој мјери примјена одговарајуће психотропне медијације, утиче на поремећаје хомеостазе витамина *D* (Milovanovic DR et al., 2010; Ristić S, 2017). Наведене чињенице указују на потребу даљих истраживања у овој области која треба усмјерити на утврђивање узрока недостатка витамина *D* и његову улогу у унапрјеђењу здравственог стања зависника од алкохола (Ristić S, 2017; Tardelli VS et al., 2017), те и потенцијалну улогу у етиопатогенези алкохолом узрокованих когнитивних поремећаја.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

2.1. Циљеви студије

Општи циљ истраживања је да се покаже могући значај витамина *D* у етиопатогенези когнитивног дефицита код зависника од алкохола.

Посебни циљеви истраживања:

1. Утврђивање серумске концентрације витамина *D* у испитиваним групама:

- зависници од алкохола у апстиненцији без когнитивног дефицита
- зависници од алкохола у апстиненцији са когнитивним дефицитом
- здрави испитаници

2. Утврђивање разлике концентрације витамина *D*, а у зависности од различитих праћених варијабли:

- пола испитаника,
- година старости,
- клиничких карактеристика,
- врсте примјењене терапије.

3. Утврђивање корелације нивоа витамина *D* код испитаника са когнитивним статусом.

2.2. Хипотезе студије

Хипотеза 1. Постоји значајна корелација у учесталости и тежини когнитивног дефицита код зависника од алкохола у апстиненцији са нивоом витамина *D* у серуму.

Хипотеза 2. Постоји значајна разлика у нивоу витамина *D* у серуму код зависника од алкохола у апстиненцији, са и без когнитивног дефицита и здравих испитаника.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

3.1. Врста студије

Истраживање је дизајнирано као клиничко истраживање по типу серије случајева. Поступак истраживања је обављен у периоду од октобра 2019. године до марта 2020. године на Клиници за психијатрију и Заводу за клиничку лабораторијску дијагностику, Универзитетског клиничког центра Републике Српске (УКЦ РС) и Заводу за трансфузијску медицину Републике Српске.

3.2. Студијска популација

Студијску популацију су чинили: зависници од алкохола, који су укључени у третман алкохолизма на одсјеку за алкохолизам, Клинике за психијатрију, УКЦ РС у Бањалуци и здрави испитаници. Испитаници су прије укључења потписали образац сагласности за учешће у истраживању, у складу са важећом регулативом Добре клиничке праксе (*Good Clinical Practice-GCP*) и Хелсиншке декларације и претходним одобрењем Етичког одбора Универзитетског клиничког центра Републике Српске под евиденционим бројем (01-9-371-2/18) од 5.7.2018. године. Након потписивања обрасца сагласности за учешће у истраживању, испитаници су се сагласили да буду хоспитализовани на одсјеку за алкохолизам један болнички дан, у току којег су се урадиле све предвиђене процедуре у планираном истраживању. Прије хоспитализације су потписали стандардни образац УКЦ РС за пристанак на хоспитализацију.

3.2.1. Узорковање студијске популације

Цјелокупан узорак испитаника је био подијељен у двије групе (испитивана - састоји се из двије подгрупе и контролна), старосне доби изнад 18 година, оба пола. На почетку истраживања прецизно је дефинисано које карактеристике испитиване популације узети као критеријуме за укључивање, а које као критеријуме за искључивање из студије. Испитивану групу су чинили зависници од алкохола који су у даљем току истраживања били подијељени у двије подгрупе: а) прву подгрупу су чинили зависници од алкохола код којих није дијагностикован когнитивни дефицит; б) другу подгрупу су чинили зависници од алкохола код којих је дијагностикован когнитивни дефицит. Подјела на ове двије подгрупе је била изведена на основу клиничког прегледа (по процјени специјалисте психијатра) и примјене инструмената клиничке процјене: *MoCa* теста - „Монтреалска процјена когниције“ (укупни резултат испод 26 бодова је узет као *cut off score*) и ревидиране Аденбрукове когнитивне скале *ACE-R* (укупни резултат испод 82 бода је узет као *cut off score*). Контролну групу су чинили здрави испитаници, добровољни даваоци крви Завода за трансфузијску медицину Републике Српске.

Критеријуми за укључивање у истраживање су били: пацијенти са клинички и дијагностички доказаном дијагнозом зависности од алкохола (на основу дијагностичких критеријума МКБ-10 класификације), који су укључени у третман алкохолизма, у апстиненцији су најмање мјесец дана и најмање 5 година је дужина узимања алкохола (временски период који прође од почетка злоупотребе алкохола до развијања зависности од алкохола). Критеријуми за искључивање из истраживања су били: недавна краниоцеребрална траума, неуродегенеративна обољења; цереброваскуларна обољења; малигна обољења свих система и органа; акутне и хроничне инфективне, инфламаторне и аутоимунске болести; тежа кардиоваскуларна обољења (декомпензована срчана обољења); хронична обољења респираторног система; акутно или хронично хепатично обољење (цироза јетре, хепатична енцефалопатија); акутно или хронично ренално обољење; злоупотреба других психоактивних супстанци; пацијенти са психијатријским поремећајима као што су психозе из схизофреног спектра, сумануте психозе, поремећаји расположења, пацијенти са деменцијом или другим тежим органским обољењима мозга; болести ендокриног система; болести крви; остеоопороза и остеомалација; употреба суплемената витамина *D* и калцијума; лијекови који утичу на метаболизам витамина *D* и калцијума; придржавање специјалних дијететских режима исхране; гладовање; анорексија; употреба допинг средстава односно анаболика; употреба хормонске терапије; гравидитет и лактација; самоиницијативно одустајање испитаника од даљег учешћа у студији. Према укључујућим и искључујућим критеријумима, укључивање у студију је било спроведено постепено, од првог дана истраживања па до дана када је постигнут укупни број испитаника, а сходно прорачуну величине студијског узорка.

3.3. Поступак истраживања

На почетку истраживања примјеном полуструктурисаног психијатријског упитника од испитаника су узети релевантни подаци за истраживање: а) лични подаци; б) медицинска историја (подаци о евентуалном амбулантном или ранијем хоспиталном психијатријском лијечењу; лична и породична анамнеза; фармаколошка терапија - анксиолитици, антидепресиви, стабилизатори расположења, антипсихотици, коју користе у периоду апстиненције); в) основне социо-демографске карактеристике испитаника; г) животне навике испитаника (у исхрани, излагању сунцу, физичким активностима); антропометријске карактеристике (индекс тјелесне масе – *BMI*); мускуло-скелетни статус (продужено лежање, породична историја остеоопорозе, анамнеза малих траума и фрактура); д) адиктолошка обиљежја (дужина узимања алкохола, просјечна дневна доза алкохола, старост у вријеме првог контакта са алкохолом, број прекида у узимању алкохола, трајање најдуже апстиненције, постојање претходних алкохолних делиријума); ђ) испитаници су прије спровођења самог истраживања били тестирани уринским тест тракама за мониторинг алкохолне апстиненције; е) спроведено је тестирање са инструментима клиничко - психијатријске процјене; ж) узети су узорци крви за лабораторијску анализу.

3.3.1. Инструменти клиничко - психијатријске процјене

Инструменти клиничко - психијатријске процјене који су кориштени у истраживању су: *MoCa* тест (*Montreal – Cognitive Assessment*) и Аденбрукова ревидирана когнитивна скала (*Adenbrooke' s Cognitive Examination – ACE-R*). Тестирање са оба наведена инструмента процјене је било спроведено у току 24 сата од пријема на одсјек за алкохолизам.

MoCa тест (“Монтреалска процјена когниције”) је тест за брзу процјену когниције (Nasreddine ZS et al., 2005). У истраживању је кориштена српска верзија теста Монтреалска процјена когниције 7.1. *MoCa* је новији тест, дизајниран 1996. године као клинички инструмент за детекцију благог когнитивног поремећаја и/или ране деменције. Тест обухвата домене пажње и концентрације, извршне функције, меморију, језик, визуоконструктивне способности, концептуализацију, рачунање и оријентацију. Тест почиње задатком алтернираног повезивања бројева и слова (по пет), те копирањем коцке и онда цртањем сата. Са ових задатака за процјену визуелнопросторних и егзекутивних функција прелази се на задатак именовања. Слиједи тест меморије, који се састоји од два покушаја понављања пет двосложних ријечи средње фреквентности употребе, па тестирање пажње које се састоји од задатака са понављањем бројева истим, а затим обрнутим редом, теста вигилности, и теста одузимања по седам. Тест језичких функција се састоји од понављања реченица и теста фонетске флуентности. Апстрактно мишљење се тестира тражењем сличности између парова као што су: банана-поморанца, воз-бицикл и сат-лењир, након чега слиједи задатак одгођеног присјећања пет двосложних ријечи из горе описаног теста меморије. *MoCa* се завршава провјером оријентације (датум, мјесец, година, дан у недјељи, мјесто, установа). Укупан могући број бодова је 30, с тим што се резултат од 26 и више бодова сматра нормалним. Испитаницима који имају мање од 12 година школе се укупном збиру додаје један бод. Укупни резултат испод 26 бодова указује на когнитивни дефицит (Клјајевић V, 2009).

Ревидирана Аденбрукова когнитивна скала (*ACE- R*) је широко прихваћена као глобална скала когниције с обзиром на високу специфичност и сензитивност (Mioshi E et al., 2006). У истраживању је кориштена оригинална верзија теста преведена на српски језик. *ACE- R* обухвата *MMSE - Mini-mental State Examination* (оријентација у времену и простору, непосредно понављање и одложено присјећање три ријечи, са уметнутом дистракцијом серијског одузимања, извршавање троструког вербалног налога, понављање фразе, читање написаног налога и његово извршавање, писање реченице и прецртавање слике укрштених петоуглова) и тест цртања сата. У оквиру *ACE- R* раде се и тестови вербалне флуентности, као и задаци који се односе на присјећање, језичке функције и видно - просторне функције. Процјењује се постигнуће у 5 субскорова: пажња и оријентација (временска и просторна оријентација, упамћивање три ријечи, серијско одузимање 100-7, максимални скор 18 бодова), краткорочно и дугорочно памћење и рекогниција (присјећање три ријечи, памћење имена, презимена и адресе, максимални скор 26 бодова), вербална флуентност (фонемска и категоријална, максимални скор 14 бодова), језик (максимални скор 26 бодова) и видно - просторне функције (прецртавање, цртање сата и перцепција, максимални скор 16 бодова). Укупни максимални скор за *ACE- R* је 100 бодова. Резултат испод 82 бода указује на когнитивни дефицит.

3.3.2. Узорковање крви

Узорци крви за лабораторијску анализу су се узимали за одређивање стандардних лабораторијских параметара и истраживачког параметра. Стандардни лабораторијски параметри који су се одређивали су: седиментација крви, комплетна крвна слика, стандардни биохемијски параметри (Аспартат аминотрансфераза – *AST*; Аланин аминотрансфераза – *ALT*; Гама глутамилтрансфераза – *GGT*; серумске концентрације калијума, натријума, калцијума, фосфора, магнезијума, урее и креатинина). Истраживачки параметар који се одређивао је било мјерење концентрације витамина *D* у серуму. Узорковање крви се вршило у току 24 сата од пријема на одсјек за алкохолизам, тј. сваком испитанику је у раним јутарњим часовима, око 7:00 часова, наште, венепункцијом било узето по 20 ml крви (узимао се један узорак крви, а потом је из узорка крви за одређивање стандардних параметара био издвојен узорак од 5 ml за одређивање истраживачког параметра). Контролна група испитаника је дала узорак крви приликом добровољног давања крви. Крв за одређивање нивоа витамина *D* у серуму се прикупљала у нехепаринизираним епруветама уз одвајање серума центрифугирањем. Узорци су били центрифугирани 10 минута на 3000 обртаја након чега су били чувани на -80 °C до извођења анализе. Мјерење серумске концентрације витамина *D* било је вршено електрохемилуминесцентном имунометодом на комерцијалном тесту *Elecsys 2010*. Користио се витамин *D* укупни тест, који је намјењен за квантитативно одређивање нивоа укупног 25(OH)*D* у људском серуму. Он рефлектује укупни витамин *D* укључујући витамин *D3* синтетисан у кожи те витамине *D2* и *D3* поријеклом из узете хране и додатака прехране. *Elecsys 2010* је електрохемилуминесцентна имунометода намијењена за употребу у *Elecsys* и *Cobas e 411* имуно анализаторима. Принцип методе базира се на компетитивном везању протеина. Укупно трајање теста износи 27 минута, а чине га три инкубације. У првој инкубацији узорак се претретира с 2 реагенса, услед чега долази до ослобађања витамина *D* од *VDBP* (*Vitamin D - binding protein*). Настао узорак се инкубира с *VDBP* обиљеженим рутенијем и тако настаје комплекс витамина *D* и рутенијем обиљеженог *VDBP*-а. У трећој инкубацији након додавања витамина *D* обиљеженог биотином и стрептавидином обиљежених микрочестица, долази до везивања комплекса биотином обиљеженог витамина *D* и рутенијем обиљеженог *VDBP*-а за чврсту фазу услед интеракције биотина и стрептавидина. Реакцијска смјеса се аспирира у мјерне ћелије у којима су микрочестице магнетски заробљене на површини електроде, а слободне супстанце се преселе у *ProCell/ProCell M*. Примјена напона на електроди индуцира хемилуминесцентну емисију која се мјери фотомултипликатором, након чега се ради калибрација резултата (*Roche Diagnostics, Mannheim, Germany*). Биохемијске анализе су биле спроведене од стране специјалисте медицинске биохемије. Најнижи детекциони ниво је био 3,00 ng/ml (7,5 nmol/l). Дефинисани *cut-off* за дефицијенцију витамина *D* је ниво витамина *D* испод 20 ng/ml (испод 50 nmol/l), за инсуфицијенцију ниво од 21 до 29 ng/ml (50 до 75 nmol/l), док су нормалне вриједности витамина *D* ≥ 30 ng/ml тј. ≥ 75 nmol/l (Endocrine Society clinical practice guideline, 2011; Bouillon R, 2017; Holick MF, 2017; Lips P et al., 2019).

3.4. Варијабле које се мјере у студији

Варијабле кориштене у овом студијском истраживању су:

1. Основне социо-демографске карактеристике испитаника: животна доб, пол, брачни статус, занимање;
2. Животне навике испитаника: пушачки статус, навике у исхрани, излагању сунцу, физичкој активности; индекс тјелесне масе – *BMI*; мускуло-скелетни статус;
3. Адиктолошка обиљежја - утврђена на основу анамнезе или хетероанамнезе;
4. Зависници од алкохола који су укључени у третман алкохолизма – утврђени су на основу дијагностичких критеријума МКБ-10 класификације и клиничког прегледа;
5. Примјењена терапија за лијечење алкохолизма;
6. Одређивање нивоа укупног витамина *D* у серуму;
7. Одређивање нивоа електролита и *AST*, *ALT* и *GGT* у серуму;
8. Степен когнитивног оштећења – утврђен на основу структурисаног клиничког интервјуа, МКБ -10 класификације, *MoCa* теста (“Монтреалска процена когниције”) и ревидиране Аденбрукове когнитивне скале (*ACE- R*).

3.5. Статистичка обрада података

Подаци прикупљени и добијени спроведеним истраживањем су унијети у компјутерску базу након чега су анализирани. У статистичкој обради података су кориштене методе дескриптивне и аналитичке статистике. Након одређивања дистрибуције добијених података кориштењем *Kolmogorov-Smirnov* и *Shapiro-Wilk* тестова користио се адекватан приказ путем аритметичке средине са стандардном девијацијом и распоном вриједности или путем медијане са интерквartilним распоном уз кориштење непараметријских или параметријских тестова (Студент *t*, *Mann-Whitney U*, једносмјерна анализа варијансе *ANOVA*). Одређивање утицаја појединих независних варијабли је спроведено кориштењем коефицијента корелације (*Pearson r* или *Spearman rho*), док је ефекат независних варијабли одређен кориштењем мултиваријантне регресионе анализе. Категоријске варијабле су приказане путем апсолутног броја и процента уз кориштење *Pearson* хи-квадрат теста за одређивање евентуалних разлика између посматраних скупина. Резултати свих тестова су сматрани статистички сигнификантним уз $p < 0,05$ или на нивоу поузданости од 95%. Анализа је спроведена кориштењем статистичког пакета *IBM Statistics SPSS v 23.0*. Добијени резултати су приказани табеларно и графички у дијелу Резултати.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Социо-демографске карактеристике испитаника

Табела 1. Социо-демографске карактеристике испитаника

Основне карактеристике	Број испитаника (%)			Укупно (N=132)	p*
	Алк.+КД	Алк. без КД	Здрави испитаници		
Пол Мушки женски	26 (78.8) 7 (21.2)	26 (78.8) 7 (21.2)	54 (81.8) 12 (18.2)	106 (80.3) 26 (19.7)	0.909
Просјечна старост ±SD	53.64±3.9	50.73±7.7	50.47±4.8	51.33±5.6	0.023**
Брачно стање У браку Разведени Самци Удовац/ица	13 (9.8) 5 (3.8) 13 (9.8) 2 (1.5)	16 (12.1) 10 (7.6) 6 (4.5) 1 (0.8)	44 (33.3) 4 (3.0) 16 (12.1) 2 (1.5)	73 (55.3) 19 (14.4) 35 (26.5) 5 (3.8)	0.014
Школска спрема Основна школа Средња школа Факултет	14 (10.6) 17 (12.9) 2 (1.5)	6 (4.5) 24 (18.2) 3 (2.3)	1 (0.8) 59 (44.7) 6 (4.5)	21 (15.9) 100 (75.8) 11 (8.3)	0.000
Радни статус Незапослени Запослени Пензионер	12 (36.4) 12 (36.4) 9 (27.3)	20 (60.6) 9 (27.3) 4 (12.1)	5 (7.6) 59 (89.4) 2 (3.0)	37 (28.0) 80 (60.6) 15 (11.4)	0.000
Материјално стање Испод просјека Просјечно Изнад просјека	12 (36.4) 20 (60.6) 1 (3.0)	8 (24.2) 23 (69.7) 2 (6.1)	1 (1.5) 54 (81.8) 11 (16.7)	21 (15.9) 97 (73.5) 14 (10.6)	0.000
Средина Рурална Урбана	12 (9.1) 21 (15.9)	8 (6.1) 25 (18.9)	10 (7.6) 56 (42.4)	30 (22.7) 102 (77.3)	0.058

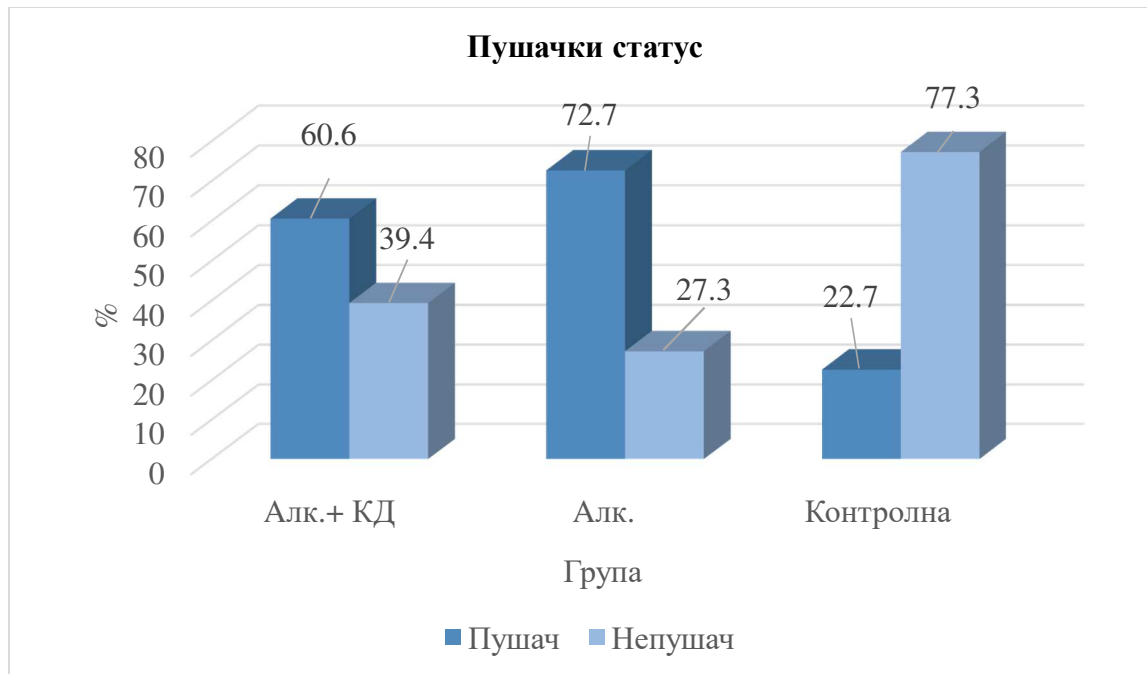
Алк. + КД-зависници од алкохола са когнитивним дефицитом; Алк. без КД- зависници од алкохола без когнитивног дефицита; * Хи-квадрат тест; ** ANOVA тест.

У испитивану популацију су била укључена 132 испитаника. Цјелокупан узорак испитаника је био подијељен у двије групе (испитивана и контролна група), старосне доби изнад 18 година, оба пола. Испитивана група је у даљем току истраживања била подијељена у двије подгрупе: прву подгрупу су чинили зависници од алкохола код којих није дијагностикован когнитивни дефицит, док су другу подгрупу чинили зависници од алкохола код којих је дијагностикован когнитивни дефицит.

У табели 1. су приказане социо-демографске карактеристике испитаника (пол, старост, брачно стање, едукативни ниво, радни статус, материјални статус, средина). Уочава се да су у свим групама били више заступљени испитаници мушког пола и то у групи Алк.+КД 26 или 78.8%, у групи Алк. 26 или 78.8% те у контролној групи 54 или 81.8%. Статистичка анализа указује да не постоји сигнификантна разлика у дистрибуцији испитаника у односу на пол у испитиваним групама ($p=0.909 > 0.05$). Просјечна старост испитаника је била 51.33 година. Статистичком анализом је установљена значајна разлика у старости између испитиваних група (Алк.+КД, Алк. и здрави испитаници), а просјечна старост испитаника у групи Алк.+КД је била 53.64, испитаника у групи Алк. је била 50.73, а у групи здравих испитаника је била 50.47 ($p=0.023 < 0.05$). *Post-hoc* анализа (*Bonferonni* корекција) је утврдила постојање статистички значајне разлике између сљедећег пара података: Алк.+КД vs. контролна ($p < 0.05$). Када се узме у обзир брачни статус у контролној групи је највећи број испитаника у браку 44 (33.3%) и највећи је број самаца 16 (12.1%), док је највећи проценат разведених у групи Алк. 10 (7.6%). Установљена је статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на брачни статус ($p=0.014 < 0.05$). Посматрајући едукативни ниво у испитиваним групама највећи број испитаника који имају завршену само основну школу је у групи Алк.+КД 14 (10.6%), док је највећи број испитаника који имају средњу стручну спрему у контролној групи (59 или 44.7%), такође највећи број испитаника са високом стручном спремом је у контролној групи испитаника (6 или 4.5%). Постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника у односу на степен образовања према испитиваним групама ($p=0.000 < 0.05$). У односу на радни статус највећи број испитаника који су у пензији је у групи Алк.+КД (9 или 27.3%) док је највећи број испитаника који су незапослени у групи Алк. (20 или 60.6%). Највећи број испитаника који су у радном односу је у контролној групи испитаника (59 или 89.4%). Утврђена је статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника у односу на радни статус према испитиваним групама ($p=0.000 < 0.05$). Највећи број испитаника који су своје материјално стање оцијенили испод просјека је у групи Алк.+КД (12 или 36.4%) док је највећи број испитаника који су своје материјално стање оцијенили као просјечно (54 или 81.8%) и изнад просјека (11 или 16.7%) у контролној групи. Постоји статистички значајна разлика у дистрибуцији испитаника у односу на материјално стање према испитиваним групама ($p=0.000 < 0.05$). Испитаници који живе у руралној средини су били најбројнији у Алк.+КД групи (12 или 9.1%), док је највећи број испитаника из контролне групе из урбане средине (56 или 42.4%). Статистичка анализа показује да не постоји значајна разлика у дистрибуцији испитаника у односу на средину у којој живе према испитиваним групама ($p=0.058 > 0.05$).

4.2. Животне навике испитаника

Графикон 1. Пушачки статус испитаника



У графикону 1. је приказан пушачки статус испитаника. Статистичка анализа показује да је постојала значајна разлика у дистрибуцији испитаника у односу на пушачки статус у испитиваним групама ($\chi^2=26.756$; $df=2$; $p<0.001$). У контролној групи је највећи проценат непушача (51 или 77.3 %), док је највећи проценат пушача у групи Алк. (24 или 72.7%), уз висок проценат пушача и у групи Алк.+КД (20 или 60.6%).

Табела 2. Навике испитаника у исхрани

Навике у исхрани	Алк.+КД	Алк.	Контролна	F**	p***
	$\bar{x}\pm SD^*$	$\bar{x}\pm SD$	$\bar{x}\pm SD$		
Колико често седмично попијете чашу млијека?	3.9±2.8	4.6±2.5	4.8±2.4	1.513	0.224
Колико често седмично једете сир?	3.5±2.8	3.3±2.7	4.0±2.5	0.813	0.446
Колико често седмично уносите месо?	6.0±1.8	5.8±1.6	6.3±1.3	1.569	0.212
Колико често мјесечно једете рибу?	3.4±5.0	3.5±3.5	3.2±2.3	0.159	0.853
Колико често седмично једете јаја?	4.1±3.3	3.1±2.1	2.5±1.3	6.245	0.003
Колико често мјесечно једете пасуљ?	5.1±2.9	4.9±2.4	3.0±1.9	11.349	0.001
Колико често седмично једете коштуничаво воће?	0.9±2.0	1.1±2.1	2.7±2.5	9.298	0.001
Колико често седмично једете хљеб?	2.5±0.8	2.3±0.9	2.0±0.9	3.686	0.028

$\bar{x}\pm SD^*$ - средња вриједност и стандардна девијација; F** - количник средњих квадрата;

*** једносмјерна анализа варијансе (ANOVA *тест*)

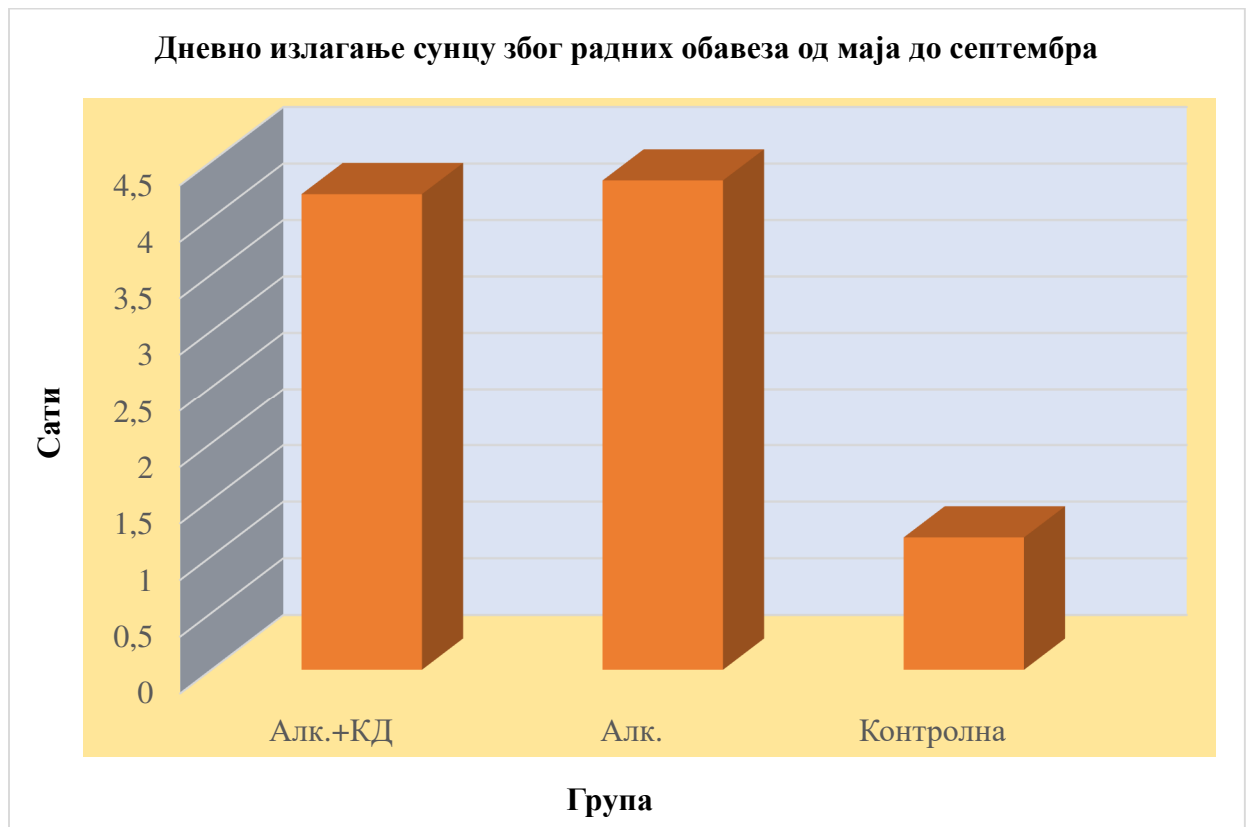
У табели 2. су приказане навике испитаника у исхрани. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама (*mean±SD*). Статистички сигнификантне разлике између група су забиљежене у случају конзумирања слједећих намирница: јаја, пасуља, коштуничавог воћа и хљеба. *Post-hoc* анализа (*Bonferonni* корекција) је утврдила постојање статистички значајних разлика између слједећих парова података: конзумирање јаја – Алк.+КД vs. контролна ($p<0.05$); конзумирање пасуља – Алк.+КД vs. контролна ($p<0.001$) и Алк. vs. контролна ($p<0.001$); конзумирање коштуничавог воћа – Алк.+КД vs. контролна ($p<0.001$) и Алк. vs. контролна ($p<0.05$); Конзумирање хљеба – Алк.+КД vs. контролна ($p<0.001$) и Алк. vs. контролна ($p<0.05$).

Графикон 2. Дневно излагање сунцу због сунчања или рекреативних активности



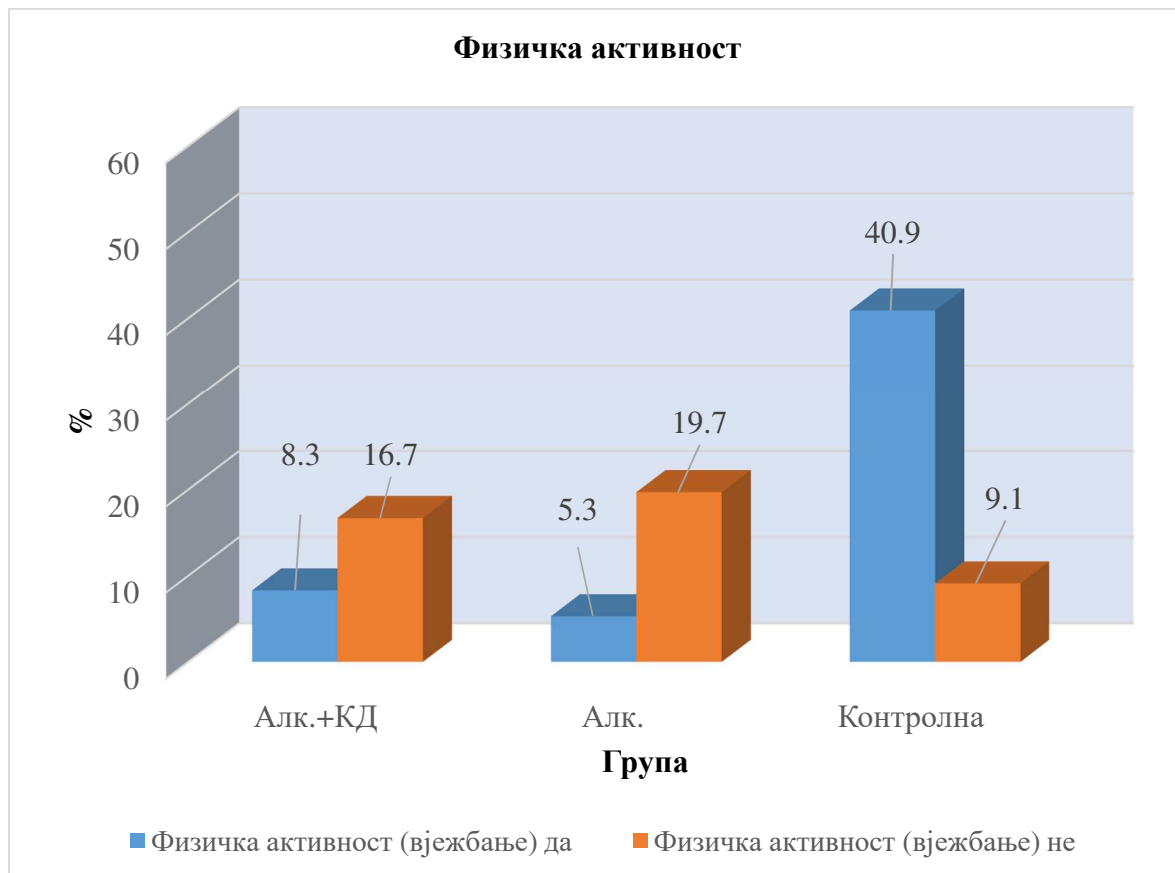
Графикон 2. приказује просјечно дневно излагање сунцу због сунчања или рекреативних активности у све три групе испитаника, у периоду од маја до септембра. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама (*mean*±*SD*). Просјечно дневно излагање сунцу у групи Алк.+КД је било 0.8 ± 1.4 сати, у групи Алк. 0.9 ± 2.2 сати, те у контролној групи 2.1 ± 1.7 сати. Ова разлика је и статистички високо значајна ($F=8.287$; $p<0.001$). *Post-hoc* анализа (*Bonferonni* корекција) је утврдила постојање статистички значајних разлика између сљедећих парова података: Алк.+КД vs. контролна ($p<0.001$) и Алк. vs. контролна ($p<0.001$).

Графикон 3. Дневно излагање сунцу због радних обавеза



Графикон 3. приказује просјечно дневно излагање сунцу због радних обавеза у све три групе испитаника, у периоду од маја до септембра. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). Просјечно дневно излагање сунцу у групи Алк.+КД је било 4.2 ± 3.5 сати, у групи Алк. 4.3 ± 3.8 сати, те у контролној групи 1.2 ± 1.6 сати. Ова разлика је и статистички високо значајна ($F=20.633$; $p < 0.001$). *Post-hoc* анализа (*Bonferonni* корекција) је утврдила постојање статистички значајних разлика између сљедећих парова података: Алк.+КД vs. контролна ($p < 0.001$) и Алк. vs. контролна ($p < 0.001$).

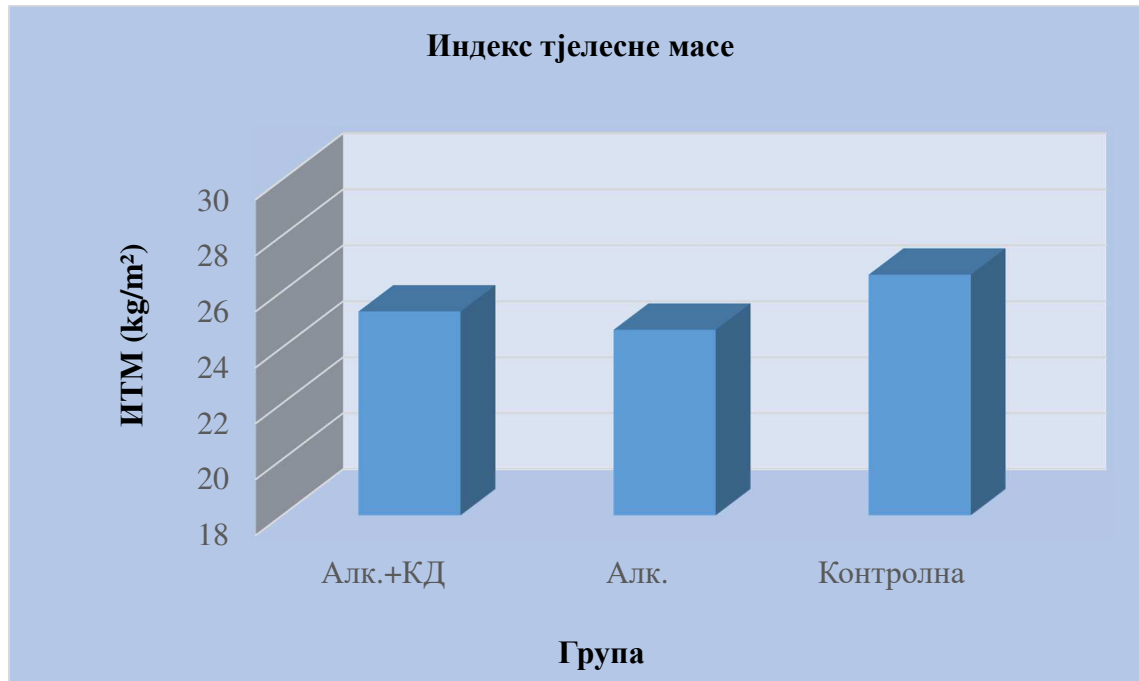
Графикон 4. Физичка активност испитаника (вјежбање)



Графикон 4. приказује седмичну физичку активност испитаника. Током седмице физички је активно укупно 54.5% испитаника. Највећи је проценат из контролне групе испитаника (40.9%). Најмање су активни испитаници у групи Алк. (19.7%). Утврђена је статистички значајна разлика у испитиваним групама у односу на физичку активност ($\chi^2=40.578$; $df=2$; $p<0.000$).

4.3. Антропометријске карактеристике испитаника

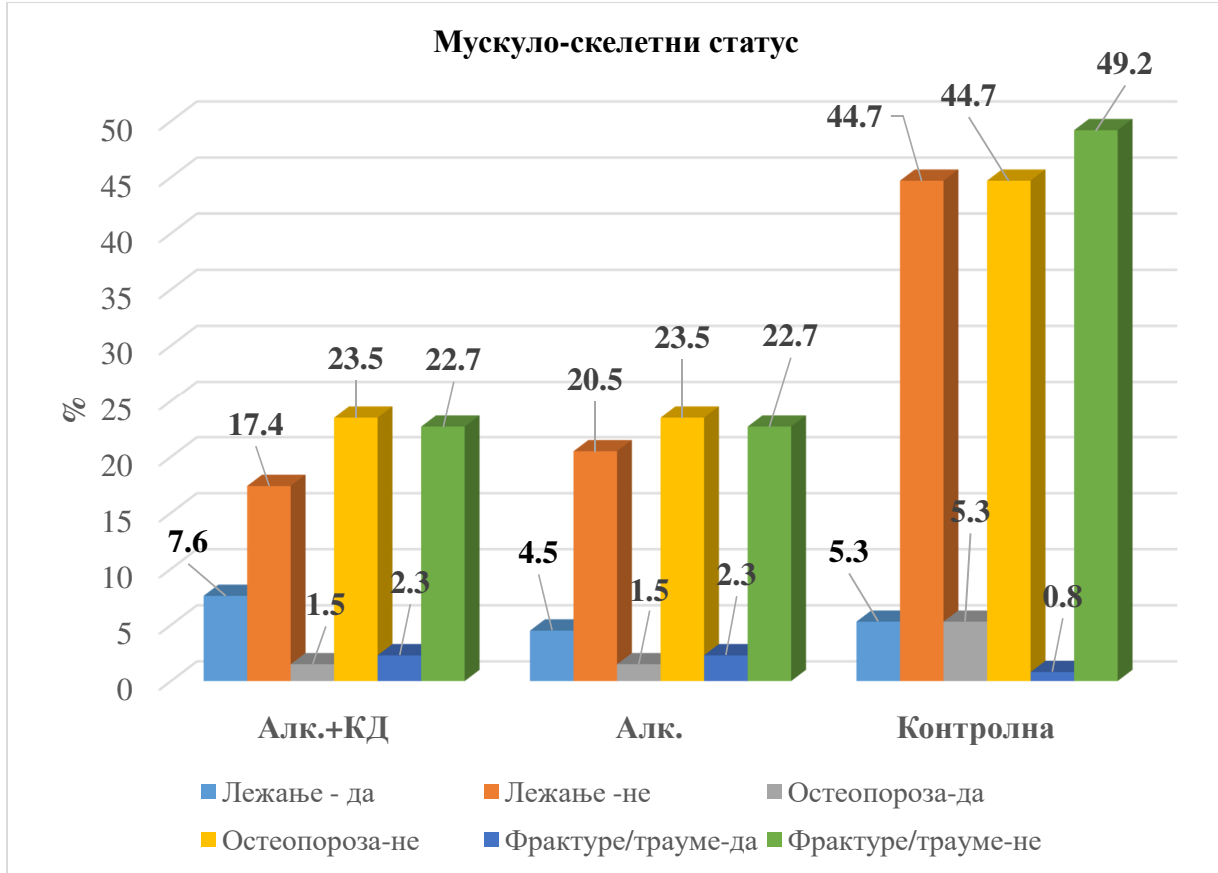
Графикон 5. Индекс тјелесне масе испитаника



Графикон 5. приказује антрополошко обиљежје тј. индекс тјелесне масе (*Body mass index – BMI*) испитаника. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама (*mean ± SD*). Просјечни индекс тјелесне масе у групи Алк.+КД је износио 25.3 ± 5.3 , у групи Алк. 24.6 ± 4.0 , те у контролној групи 26.6 ± 3.6 . Просјечна вриједност *BMI* показује да је највећи број испитаника нешто изнад горње границе за нормалну тјелесну тежину, те је нешто већи удио испитаника са повишеном тјелесном тежином у групи Алк.+КД и контролној групи. Статистичка анализа показује да није постојала значајна разлика у дистрибуцији испитаника у односу на индекс тјелесне масе ($F=2.740$; $p=0.068$).

4.4. Мускуло-скелетни статус

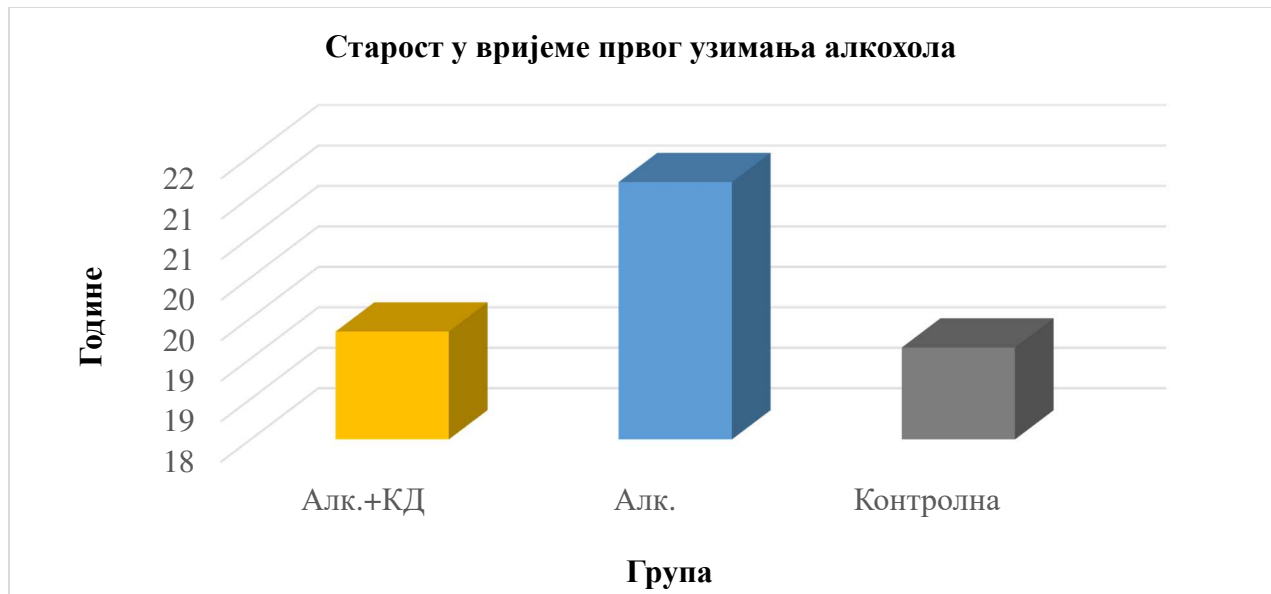
Графикон 6. Мускуло-скелетни статус испитаника



Графикон 6. приказује мускуло-скелетни статус испитаника. Већи дио дана у лежању проводи укупно 17.4% испитаника. Највише испитаника је из групе Алк.+КД 10 (7.6%). Није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на лежање ($\chi^2=5.950$; $df=2$; $p=0.051$). Постојање мањих фрактура/траума у анамнези је навело укупно 7 (5.4%) испитаника. Није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на постојање мањих фрактура/траума у анамнези ($\chi^2=3.771$; $df=2$; $p=0.152$). Породичну историју остеопорозе је навело укупно 11 (8.3%) испитаника. Није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на породичну историју остеопорозе ($\chi^2=0.893$; $df=2$; $p=0.640$).

4.5. Адиктолошка обиљежја испитаника

Графикон 7. Старост у вријеме првог узимања алкохола



Графикон 7. приказује старост испитаника у вријеме првог узимања алкохола. Просјечна старост у вријеме првог узимања алкохола у групи Алк.+ КД је била 19.3 ± 4 година, у групи Алк. 21.2 ± 6.3 година, те у контролној групи 19.1 ± 3.2 година. Ова разлика није статистички значајна ($F=2.589$; $p=0.079$).

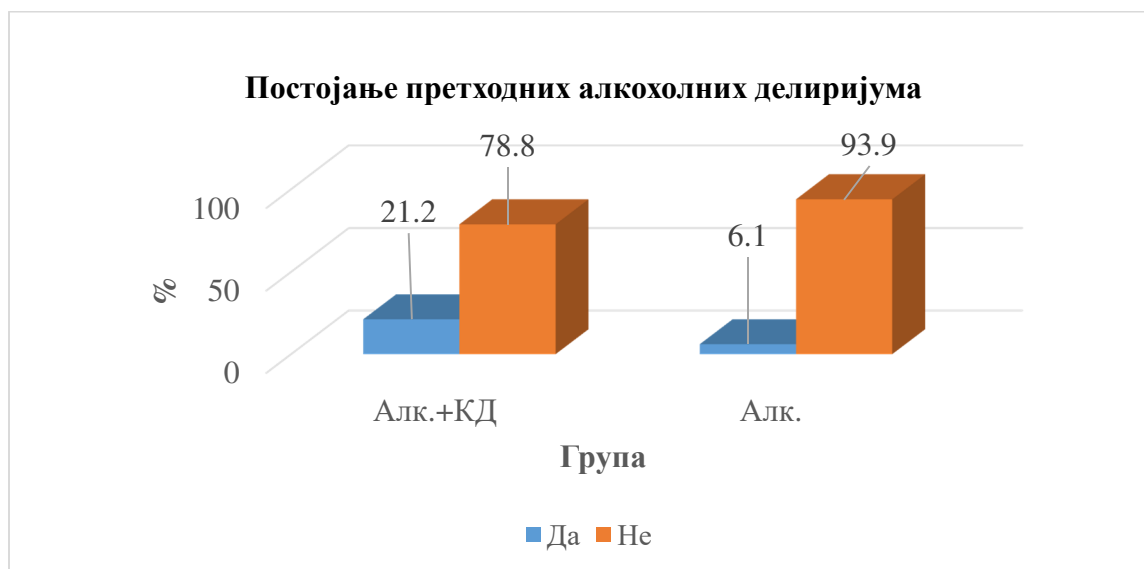
Табела 3. Дужина узимања алкохола, број хоспитализација и број прекида узимања алкохола

Адиктолошко обиљежје	Алк.+КД	Алк.	p**
	$\bar{x} \pm SD^*$	$\bar{x} \pm SD$	
Дужина узимања алкохола	35.8 ± 9	25.1 ± 8.5	0.000
Број хоспитализација	3.9 ± 3.3	3.0 ± 2.3	0.231
Број прекида узимања алкохола	6.0 ± 4.8	6.6 ± 4.8	0.666

$\bar{x} \pm SD^*$ - средња вриједност и стандардна девијација; ** Независни t-тест

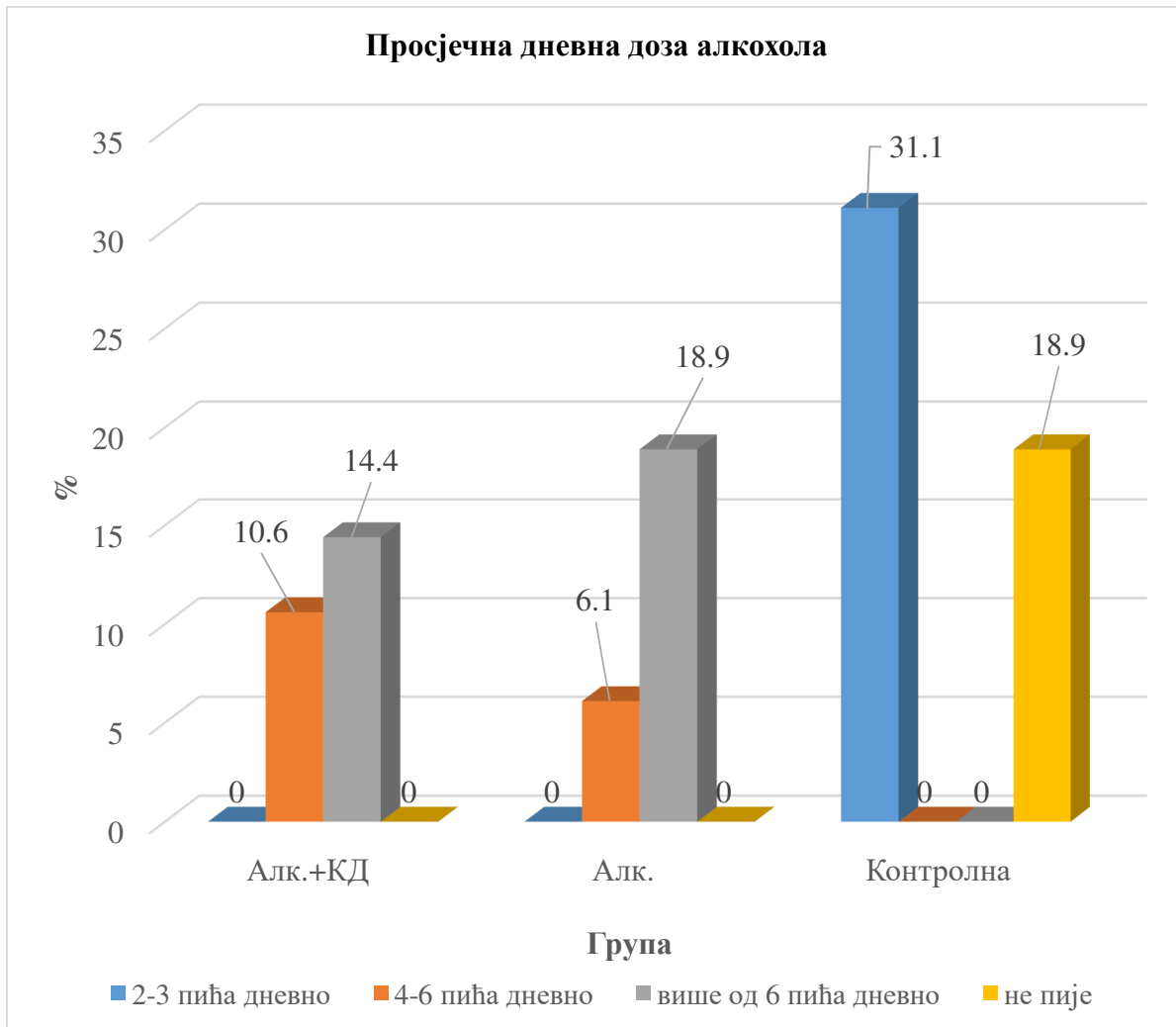
Табела 3. приказује три адиктолошка обиљежја: дужину узимања алкохола, број хоспитализација и број прекида узимања алкохола. С обзиром да се ова адиктолошка обиљежја односе на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Када посматрамо просјечну дужину узимања алкохола у обје групе, у групи Алк.+КД је била 35.8 ± 9 година, а у групи Алк. је била 25.1 ± 8.5 година. Ова разлика је и статистички високо значајна ($t=0.947$; $p=0.000$). Када посматрамо просјечни број хоспитализација у обје групе, у групи Алк.+КД је износио 3.9 ± 3.3 пута, а у групи Алк. је износио 3.0 ± 2.3 пута. Ова разлика није статистички значајна ($t=1.211$; $p=0.231$). Посљедње посматрано обиљежје је број прекида узимања алкохола, у групи Алк.+КД је износио 6.0 ± 4.8 пута, а у групи Алк. је износио 6.6 ± 4.8 пута. Ова разлика није статистички значајна ($t=0.528$; $p=0.666$).

Графикон 8. Постојање претходних алкохолних делиријума



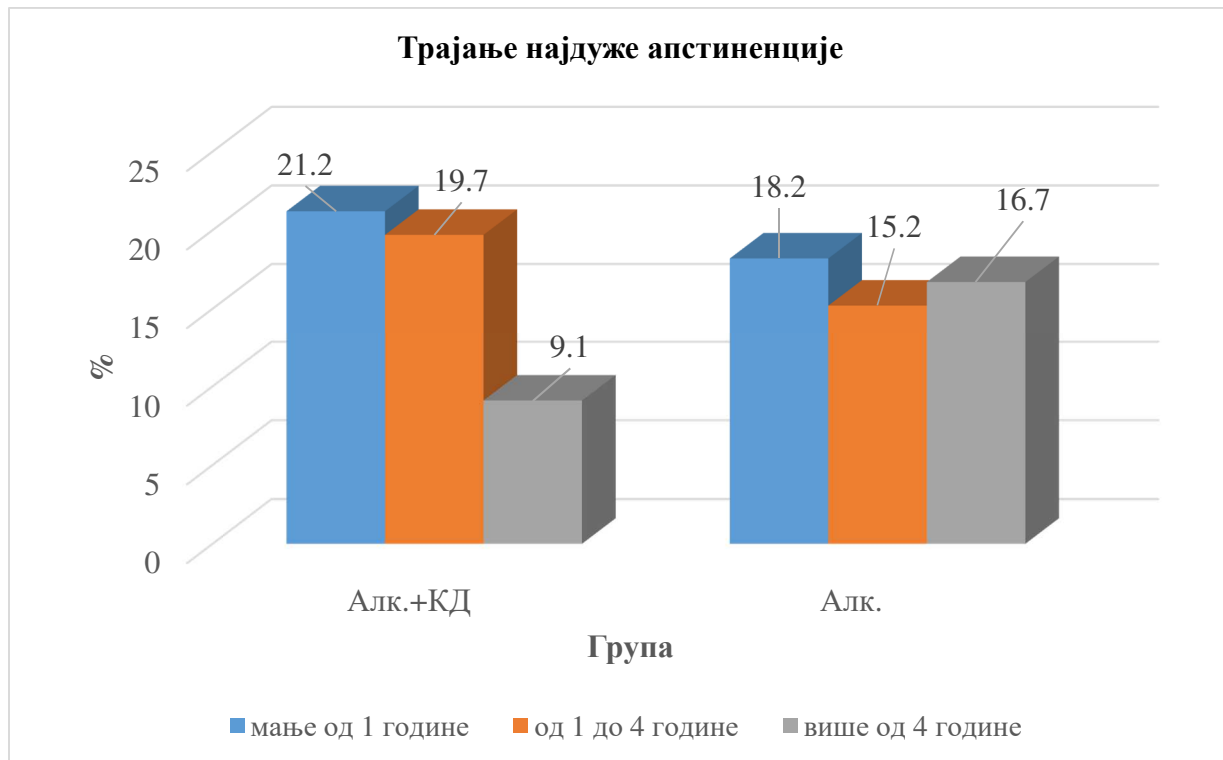
Графикон 8. приказује постојање претходних алкохолних делиријума у анамнези код обје експерименталне групе испитаника. Највећи проценат испитаника из групе Алк.+КД је навео постојање претходних алкохолних делиријума 7 (21.2%). Није утврђена статистички значајна разлика у испитиваним групама у односу на постојање претходних алкохолних делиријума ($\chi^2=3.216$; $df=1$; $p=0.073$).

Графикон 9. *Просјечна дневна доза алкохола*



Графикон 9. приказује просјечну дневну дозу конзумирања алкохола у све три групе испитаника. Из контролне групе испитаника 41 или 31.1% је навео да просјечно дневно конзумира 2-3 пића, док 25 или 18.9 % не конзумира алкохол. Највећи проценат испитаника из групе Алк.+КД (14 или 10.6%) је навео конзумирање 4-6 пића дневно. Више од 6 пића дневно конзумира укупно 33.3% испитаника, од тога 14.4% испитаника је из групе Алк.+КД, а 18.9 % припада групи Алк. Утврђена је статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на просјечну дневну дозу конзумирања алкохола ($\chi^2=136.90$; $df=6$; $p=0.000$).

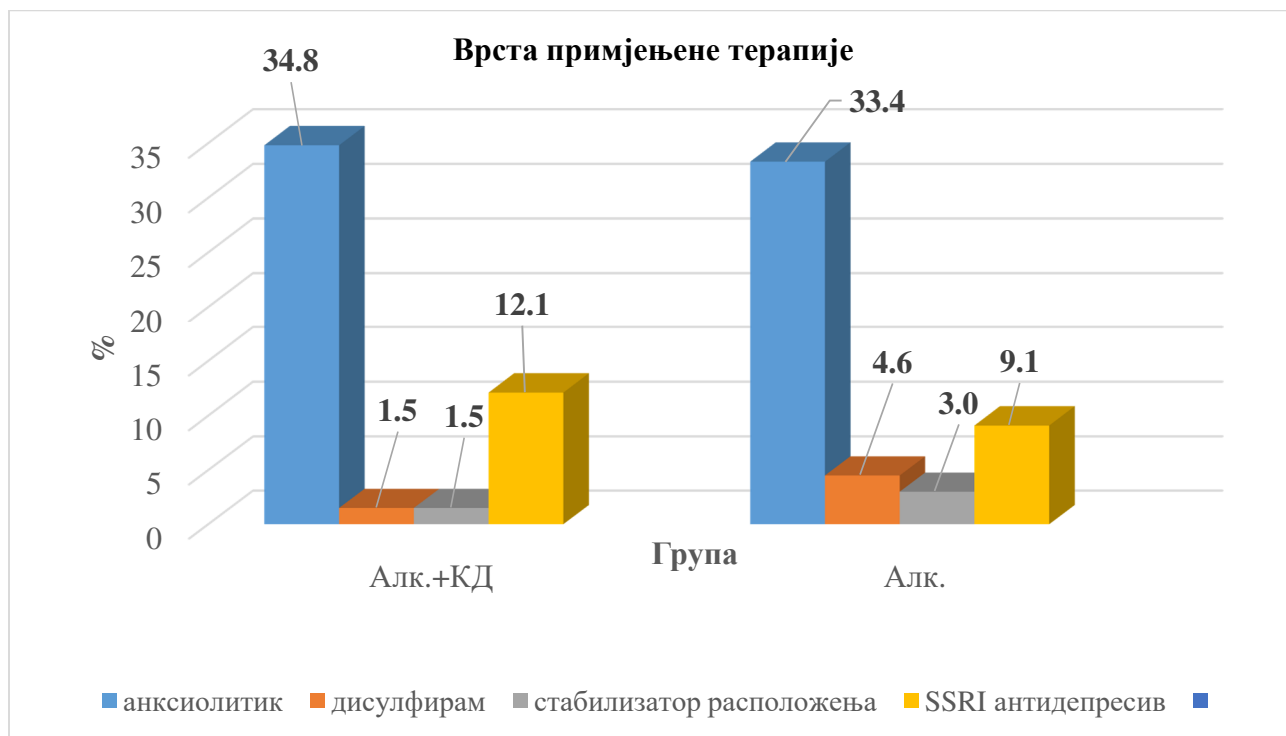
Графикон 10. Трајање најдуже апстиненције



Графикон 10. приказује трајање најдуже апстиненције у експерименталним групама испитаника. С обзиром да се ово адиктолошко обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Апстиненција која траје краће од једне године је присутна у укупно 39.4% испитаника, док код укупно 34.9% испитаника апстиненција траје од 1 до 4 године. Код укупно 25.8% испитаника апстиненција траје дуже од 4 године. Није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на дужину трајања апстиненције ($\chi^2=2.016$; $df=2$; $p=0.365$).

4.6. Врста примјењене терапије

Графикон 11. Врста примјењене терапије



Графикон 11. приказује врсту примјењене психофармакотерапије код обје експерименталне групе испитаника. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Највећи проценат испитаника у обје групе у терапији има укључен анксиолитик (68.2%). Сљедећа група лијекова која је највише заступљена послије анксиолитика су антидепресиви из групе селективних инхибитора поновног преузимања серотонина (SSRI). У групи Алк.+КД заступљеност износи 12.1%, а у групи Алк. 9.1%. Када су у питању стабилизатори расположења укупна заступљеност је 4.5%, а дисулфирам је заступљен у укупном износу од 6.1%. Није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на врсту примјењене терапије ($\chi^2=1.641$; $df=3$; $p=0.650$).

4.7. Лабораторијски параметри

Табела 4. Лабораторијски параметри испитаника

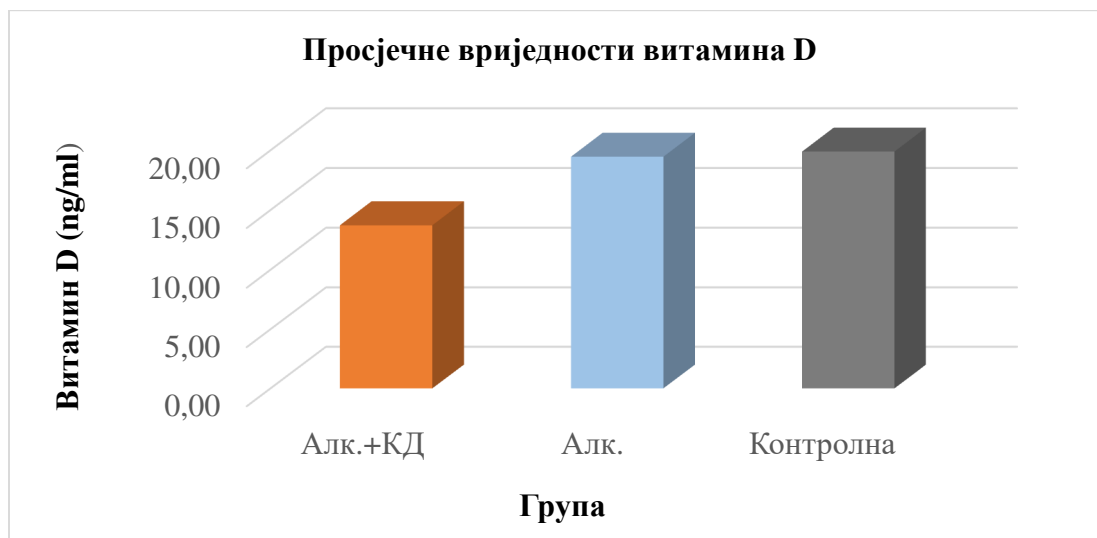
Лабораторијски параметри (референтни опсег)	Алк.+КД	Алк.	Контролна	F	p**
	$\bar{x} \pm SD^*$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$		
Седиментација еритроцита (0-12 mm/h)	9.2±6.1	8.8±9.5	6.9±3.6	1.999	0.140
Еритроцити (3.86 - 5.08 x10 ¹² /L)	4.4±0.5	4.7±0.5	5.3±0.5	27.148	0.000
Леукоцити (3.40 – 9.70 x10 ⁹ /L)	7.1±1.4	7.6±1.6	8.3±0.9	10.709	0.000
Хемоглобин (119 – 157 g/L)	142.4±12.2	146.3±9.5	151.8±9.6	9.958	0.000
Хематокрит (0.36 – 0.47 L/L)	0.4±0.04	0.4±0.03	0.5±0.04	8.797	0.000
Тромбоцити (158 – 424 x10 ⁹ /L)	213.6±58.7	238.3±67.0	259.8±55.0	6.852	0.001
Уреа (2.5-6.7 mmol/L)	4.4±1.6	4.5±1.6	5.3±1.4	4.897	0.009
Креатинин (44-88 μmol/L)	69.8±10.8	71.9±11.9	87.7±10.6	38.912	0.000
Глукоза (3.9-5.9 mmol/L)	5.1±0.6	4.9±0.7	4.6±0.6	6.604	0.002
Аспартат аминотрансфераза (0-35 U/L)	31.2±11.6	29.0±9.3	16.6±4.6	46.715	0.000
Аланин аминотрансфераза (0-45 U/L)	34.6±15.3	31.9±11.4	18.3±7.1	32.472	0.000
Гама глутамилтрансфераза (2-55 U/L)	52.4±23.6	42.4±24.4	20.8±7.5	39.836	0.000
Калијум (3.5 - 5.1 mmol/L)	4.6±0.5	4.6±0.3	4.3±0.4	7.608	0.001
Калцијум (укупни) (2.02-2.55 mmol/L)	2.3±0.1	2.3±0.1	2.3±0.1	1.102	0.335
Магнезијум (0.65-1.05 mmol/L)	0.8±0.1	0.8±0.1	0.9±0.1	35.600	0.000
Натријум (136 – 146 mmol/L)	140.5±2.5	140.3±2.0	140.1±2.5	0.343	0.710
Хлориди (98-107 mmol/L)	100.9±3.9	100.6±2.9	99.8±2.5	1.815	0.167
Аноргански фосфати (0.84-1.45 mmol/L)	1.1±0.1	1.1±0.2	1.1±0.2	0.073	0.929

$\bar{x} \pm SD^*$ - средња вриједност и стандардна девијација; ** једносмјерна анализа варијансе ANOVA тест

Табела 4. приказује лабораторијске параметре испитаника. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). Статистички значајна разлика је утврђена у сљедећим параметрима између група испитаника: еритроцити ($p=0.000$), леукоцити ($p=0.000$), хемоглобин ($p=0.000$), хематокрит ($p=0.000$), тромбоцити ($p=0.001$), уреа ($p=0.009$), креатинин ($p=0.000$), глукоза ($p=0.002$), *AST* ($p=0.000$), *ALT* ($p=0.000$), *GGT* ($p=0.000$), калијум ($p=0.001$) и магнезијум ($p=0.000$). *Post-hoc* анализа (*Bonferonni* корекција) је утврдила постојање статистички значајних разлика између сљедећих парова података: еритроцити (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$; Алк. vs. контролна $p<0.0001$); леукоцити (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$; Алк. vs. контролна $p<0.05$); хемоглобин (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$; Алк. vs. контролна $p<0.05$); хематокрит (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$); тромбоцити (Алк.+КД vs. контролна $p<0.05$); уреа (Алк.+КД vs. контролна $p<0.05$; Алк. vs. контролна $p<0.05$); креатинин (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$; Алк. vs. контролна $p<0.0001$); глукоза (Алк.+КД vs. контролна $p<0.05$); *AST* (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$; Алк. vs. контролна $p<0.0001$); *ALT* (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$; Алк. vs. контролна $p<0.0001$); *GGT* (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$; Алк. vs. контролна $p<0.0001$); калијум (Алк.+КД vs. контролна $p<0.05$; Алк. vs. контролна $p<0.05$); магнезијум (Алк.+КД vs. контролна $p<0.0001$; Алк. vs. контролна $p<0.0001$).

4.8. Анализа витамина D

Графикон 12. Анализа витамина D код испитаника



Графикон 12. приказује анализу витамина D у испитиваним групама. Анализа је урађена за 132 испитаника. Просјечна вриједност витамина D у групи Алк.+ КД је била 13.7 ± 9.4 (ng/ml), у групи Алк. 19.5 ± 11.2 (ng/ml), те у контролној групи 19.9 ± 11.1 (ng/ml). Ова разлика је и статистички значајна ($F=3.940$; $p=0.022$). *Post-hoc* анализа (*Bonferonni* корекција) је

утврдила постојање статистички значајне разлике између следећег пара података: Алк.+КД vs. контролна ($p < 0.05$).

Табела 5. *Анализа витамина D у зависности од пола испитаника*

Витамин D (ng/ml)	Пол	N	Медијана	Опсег	U*	p
	Мушки	106	16.05	3.0-41.4	1369.5	0.961
	Женски	26	15.00	4.2-87.0		

U* -Ман-Витнијев У тест

Табела 5. приказује анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од пола испитаника. Анализа је урађена за 132 испитаника. Подаци су представљени медијанама са минималним и максималним опсегом. Медијана концентрације витамина D код особа мушког пола је износила 16.05 ng/ml (3.0-41.4), а код особа женског пола је износила 15.00 ng/ml (4.2-87.0). Није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($U=1369.5$; $p=0.961$).

Табела 6. *Анализа витамина D у зависности од година старости испитаника*

Витамин D (ng/ml)	Старост	N	$\bar{x} \pm SD$	t*	df**	p
	До 50 година	64	18.07±8.98	0.167	130	0.868
	Преко 50 година	68	17.80±9.98			

t*- Независни t-тест; df **- број степени слободе

Табела 6. приказује анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од старости испитаника. Анализа је урађена за 132 испитаника. Испитаници су на основу просјечне старости подијељени у двије групе: млађа група испитаника до 50 година старости и старија група испитаника преко 50 година старости. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). Просјечна вриједност витамина D код испитаника до 50 година старости је била 18.07±8.98 (ng/ml), а код испитаника преко 50 година старости је била 17.80±9.98 (ng/ml). Није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=0.167$; $p=0.868$).

4.9. Анализа витамина *D* у зависности од клиничких карактеристика болести (адиктолошких обиљежја)

Табела 7а. Анализа витамина *D* у зависности од старости у вријеме првог узимања алкохола у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Старост у вријеме првог узимања алкохола	Алк.+КД				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	До 20. године	23	15.14±10.11	1.335	31	0.192
	Послије 20. године	10	10.44±6.92			

t*- Независни t-тест; df **- број степени слободe

Табела 7б. Анализа витамина *D* у зависности од старости у вријеме првог узимања алкохола у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Старост у вријеме првог узимања алкохола	Алк.				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	До 20. године	22	20.18±11.56	0.524	31	0.604
	Послије 20. године	11	18.00±10.75			

t*- Независни t-тест; df **- број степени слободe

Табеле 7а и 7б приказују анализу витамина *D* тј. разлику концентрације витамина *D* у зависности од старости испитаника у вријеме првог узимања алкохола. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Испитаници су на основу просјечне старости у вријеме првог узимања алкохола подијељени у двије групе: група испитаника која је почела са конзумирањем алкохола прије 20. године старости и група испитаника која је почела са конзумирањем алкохола после 20. године старости. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean\pm SD$). Просјечна вриједност витамина *D* у групи Алк.+КД за испитанике који су почели са конзумирањем алкохола прије 20. године старости је износила 15.14±10.11 (ng/ml), а код испитаника који су почели са конзумирањем алкохола после 20. године старости је износила 10.44±6.92 (ng/ml). У групи Алк.+КД није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t=1.335$; $p=0.192$). Просјечна вриједност витамина *D* у групи Алк., за испитанике који су почели са конзумирањем алкохола прије 20. године старости, је

износила 20.18 ± 11.56 (ng/ml), а код испитаника који су почели са конзумирањем алкохола после 20. године старости је износила 18.00 ± 10.75 (ng/ml). У групи Алк. није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($t=0.524$; $p=0.604$).

Табела 8а. *Анализа витамина D у зависности од дужине узимања алкохола у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом*

Витамин D (ng/ml)	Дужина узимања алкохола	Алк.+КД				
		N	$\bar{x} \pm SD$	t*	df**	p
Витамин D (ng/ml)	До 30 година	8	20.42 ± 11.99	2.498	31	0.018
	Преко 30 година	25	11.57 ± 7.50			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табела 8б. *Анализа витамина D у зависности од дужине узимања алкохола у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита*

Витамин D (ng/ml)	Дужина узимања алкохола	Алк.				
		N	$\bar{x} \pm SD$	t*	df**	p
Витамин D (ng/ml)	До 30 година	27	18.89 ± 11.68	-0.610	31	0.546
	Преко 30 година	6	22.00 ± 8.94			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табеле 8а и 8б приказују анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од дужине узимања алкохола. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Испитаници су на основу просјечне дужине узимања алкохола подијељени у двије групе: група испитаника која конзумира алкохол до 30 година и група испитаника која конзумира алкохол преко 30 година. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). Просјечна вриједност витамина D у групи Алк.+КД, за испитанике који конзумирају алкохол краће од 30 година, је била 20.42 ± 11.99 (ng/ml), а код испитаника који конзумирају алкохол дуже од 30 година је била 11.57 ± 7.50 (ng/ml). У групи Алк.+КД је утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($t=2.498$; $p=0.018$). Просјечна вриједност витамина D у групи Алк., за испитанике који конзумирају алкохол краће од 30 година, је била 18.89 ± 11.68 (ng/ml), а код испитаника који конзумирају алкохол дуже од 30 година је била 22.00 ± 8.94 (ng/ml). У групи Алк. није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($t= -0.610$; $p=0.546$).

Табела 9а. Анализа витамина *D* у зависности од броја хоспитализација у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Број хоспитализација	Алк.+КД				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	До 3 хоспитализације	19	11.87±8.17	-1.327	31	0.194
	Преко 3 хоспитализације	14	16.22±10.66			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табела 9б. Анализа витамина *D* у зависности од броја хоспитализација у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Број хоспитализација	Алк.				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	До 3 хоспитализације	23	18.01±11.35	-1.127	31	0.268
	Преко 3 хоспитализације	10	22.77±10.57			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табеле 9а и 9б приказују анализу витамина *D* тј. разлику концентрације витамина *D* у зависности од броја хоспитализација. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Испитаници су на основу просјечног броја хоспитализација подијељени у двије групе: група испитаника који су били хоспитализовани до 3 пута и група испитаника који су били хоспитализовани преко 3 пута. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean\pm SD$). Просјечна вриједност витамина *D* у групи Алк.+КД, за испитанике који су били хоспитализовани до 3 пута је била 11.87±8.17 (ng/ml), а код испитаника који су били хоспитализовани више од 3 пута је била 16.22±10.66 (ng/ml). У групи Алк.+КД није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = -1.327$; $p = 0.194$). Просјечна вриједност витамина *D* у групи Алк., за испитанике који су били хоспитализовани до 3 пута, је била 18.01±11.35 (ng/ml), а код испитаника који су били хоспитализовани више од 3 пута је била 22.77±10.57 (ng/ml). У групи Алк. није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = -1.127$; $p = 0.268$).

Табела 10а. Анализа витамина *D* у зависности од броја прекида узимања алкохола у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Број прекида узимања алкохола	Алк.+КД				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	До 6 прекида	24	12.28±9.66	-1.455	31	0.156
	Преко 6 прекида	9	17.54±7.93			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табела 10б. Анализа витамина *D* у зависности од броја прекида узимања алкохола у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Број прекида узимања алкохола	Алк.				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	До 6 прекида	21	21.09±11.85	1.117	31	0.272
	Преко 6 прекида	12	16.59±9.70			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табеле 10а и 10б приказују анализу витамина *D* тј. разлику концентрације витамина *D* у зависности од броја прекида узимања алкохола. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Испитаници су на основу просјечног броја прекида узимања алкохола подијељени у двије групе: група испитаника који су до 6 пута прекидали конзумирање алкохола и група испитаника који су преко 6 пута прекидали конзумирање алкохола. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean\pm SD$). Просјечна вриједност витамина *D* у групи Алк.+КД, за испитанике који су до 6 пута прекидали конзумирање алкохола, је износила 12.28±9.66 (ng/ml), а код испитаника који су више од 6 пута прекидали конзумирање алкохола је износила 17.54±7.93 (ng/ml). У групи Алк.+КД није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = -1.455$; $p = 0.156$). Просјечна вриједност витамина *D* у групи Алк., за испитанике који су до 6 пута прекидали конзумирање алкохола, је износила 21.09±11.85 (ng/ml), а код испитаника који су више од 6 пута прекидали конзумирање алкохола је износила 16.59±9.70 (ng/ml). У групи Алк. није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = 1.117$; $p = 0.272$).

Табела 11а. *Анализа витамина D у зависности од постојања претходних алкохолних делиријума у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом*

Витамин D (ng/ml)	Постојање претходних алкохолних делиријума	Алк.+КД				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	Да	7	21.38±12.63	1.951	7.1	0.091
	Не	26	11.65±7.36			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табела 11б. *Анализа витамина D у зависности од постојања претходних алкохолних делиријума у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита*

Витамин D (ng/ml)	Постојање претходних алкохолних делиријума	Алк.				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	Да	2	29.00±12.86	1.257	31	0.218
	Не	31	18.84±11.01			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табеле 11а и 11б приказују анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од постојања претходних алкохолних делиријума у анамнези. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Испитаници су на основу постојања претходних алкохолних делиријума у анамнези подијељени у двије групе: група испитаника који су имали делиријум и група испитаника који нису имали делиријум. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean\pm SD$). Просјечна вриједност витамина D у групи Алк.+КД, за испитанике који су имали делиријум, је износила 21.38±12.63 (ng/ml), а код испитаника који нису имали делиријум је износила 11.65±7.36 (ng/ml). У групи Алк.+КД није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($t=1.951$; $p=0.091$). Просјечна вриједност витамина D у групи Алк., за испитанике који су имали делиријум, је износила 29.00±12.86 (ng/ml), а код испитаника који нису имали делиријум је износила 18.84±11.01 (ng/ml). У групи Алк. није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($t=1.257$; $p=0.218$).

Табела 12а. Анализа витамина *D* у зависности од просјечне дневне дозе алкохола у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Просјечна дневна доза алкохола	Алк.+КД				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	До 6 пића дневно	14	15.64±11.45	1.009	31	0.321
	Преко 6 пића дневно	19	12.30±7.59			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табела 12б. Анализа витамина *D* у зависности од просјечне дневне дозе алкохола у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Просјечна дневна доза алкохола	Алк.				
		N	$\bar{x}\pm SD$	t*	df**	p
	До 6 пића дневно	8	22.00±15.83	0.734	31	0.469
	Преко 6 пића дневно	25	18.64±9.52			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табеле 12а и 12б приказују анализу витамина *D* тј. разлику концентрације витамина *D* у зависности од просјечне дневне дозе алкохола. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Испитаници су на основу просјечне дневне дозе подијељени у двије групе: група испитаника који просјечно конзумирају до 6 пића дневно и група испитаника који просјечно конзумирају преко 6 пића дневно. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean\pm SD$). Просјечна вриједност витамина *D* у групи Алк.+КД, за испитанике који су конзумирали до 6 пића дневно, је износила 15.64±11.45 (ng/ml), а код испитаника који су конзумирали преко 6 пића дневно је износила 12.30±7.59 (ng/ml). У групи Алк.+КД није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t=1.009$; $p=0.321$). Просјечна вриједност витамина *D* у групи Алк., за испитанике који су конзумирали до 6 пића дневно је износила 22.00±15.83 (ng/ml), а код испитаника који су конзумирали преко 6 пића дневно је износила 18.64±9.52 (ng/ml). У групи Алк. није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t=0.734$; $p=0.469$).

Табела 13а. *Анализа витамина D у зависности од трајања најдуже апстиненције у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом*

	Трајање најдуже апстиненције	Алк.+КД			
		N	$\bar{x}\pm SD$	F	p*
Витамин D (ng/ml)	Краће од 1 године	14	8.10±5.11	7.006	0.003
	Од 1 до 4 године	13	19.66±10.57		
	Дуже од 4 године	6	13.93±7.06		

* једносмјерна анализа варијансе (ANOVA)

Табела 13б. *Анализа витамина D у зависности од трајања најдуже апстиненције у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита*

	Трајање најдуже апстиненције	Алк.			
		N	$\bar{x}\pm SD$	F	p*
Витамин D (ng/ml)	Краће од 1 године	12	19.20±13.28	0.005	0.995
	Од 1 до 4 године	10	19.50±11.38		
	Дуже од 4 године	11	19.69±9.44		

* једносмјерна анализа варијансе (ANOVA)

Табеле 13а и 13б приказују анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од трајања најдуже апстиненције. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Испитаници су на основу трајања најдуже апстиненције подијељени у три групе: група испитаника код којих је апстиненција просјечно трајала краће од једне године, група испитаника код којих је апстиненција трајала просјечно од 1 до 4 године и група испитаника код којих је апстиненција просјечно трајала дуже од четири године. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама (*mean±SD*). Просјечна вриједност витамина D у групи Алк.+КД, за испитанике код којих је апстиненција просјечно трајала краће од једне године, је износила 8.10±5.11 (ng/ml), код испитаника код којих је апстиненција трајала просјечно од 1 до 4 године, је износила 19.66±10.57 (ng/ml), а код испитаника код којих је апстиненција трајала просјечно дуже од четири године, је износила 13.93±7.06 (ng/ml). У групи Алк.+КД је утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($F=7.006$; $p=0.003$). Просјечна вриједност витамина D у групи Алк., за испитанике код којих је апстиненција просјечно трајала краће

од једне године, је износила 19.20 ± 13.28 (ng/ml), код испитаника код којих је апстиненција трајала просјечно од 1 до 4 године, је износила 19.50 ± 11.38 (ng/ml), а код испитаника код којих је апстиненција трајала просјечно дуже од четири године, је износила 19.69 ± 9.44 (ng/ml). У групи Алк. није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($F=0.005$; $p=0.995$).

4.10. Анализа витамина D у зависности од врсте примјењене терапије

Табела 14а. Анализа витамина D у зависности од врсте примјењене терапије у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом

Витамин D (ng/ml)	Врста примјењене терапије	Алк.+КД				
		N	$\bar{x} \pm SD$	t*	df**	p
	Анксиолитик	23	12.78 ± 10.08	-0.862	31	0.395
	Други психофармаци	10	15.87 ± 7.66			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табела 14б. Анализа витамина D у зависности од врсте примјењене терапије у групи зависника од алкохола без когнитивног дефицита

Витамин D (ng/ml)	Врста примјењене терапије	Алк				
		N	$\bar{x} \pm SD$	t*	df**	p
	Анксиолитик	22	17.24 ± 10.14	-1.650	31	0.109
	Други психофармаци	11	23.88 ± 12.30			

t*- Независни t-тест; df ** - број степени слободe

Табеле 14а и 14б приказују анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од врсте примјењене терапије. С обзиром да се ово обиљежје односи на експерименталне групе, контролна група је искључена из ове анализе. Испитаници су на основу врсте примјењене терапије подијељени у двије групе: група испитаника код којих је у терапији примјењен анксиолитик и група испитаника код којих су у терапији примјењени други психофармаци (SSRI антидепресиви, стабилизатори расположења и дисулфирам). Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). Просјечна вриједност витамина D у групи Алк.+КД, за испитанике код којих је у терапији

примјењен анксиолитик, је износила 12.78 ± 10.08 (ng/ml), а код испитаника код којих су у терапији примјењени други психофармаци, је износила 15.87 ± 7.66 (ng/ml). У групи Алк.+КД није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($t=-0.862$; $p=0.395$). Просјечна вриједност витамина D у групи Алк., за испитанике код којих је у терапији примјењен анксиолитик, је износила 17.24 ± 10.14 (ng/ml), а код испитаника код којих су у терапији примјењени други психофармаци је износила 23.88 ± 12.30 (ng/ml). У групи Алк. није утврђена статистички значајна разлика између испитиваних варијабли у односу на разлике концентрације витамина D ($t=-1.650$; $p=0.109$).

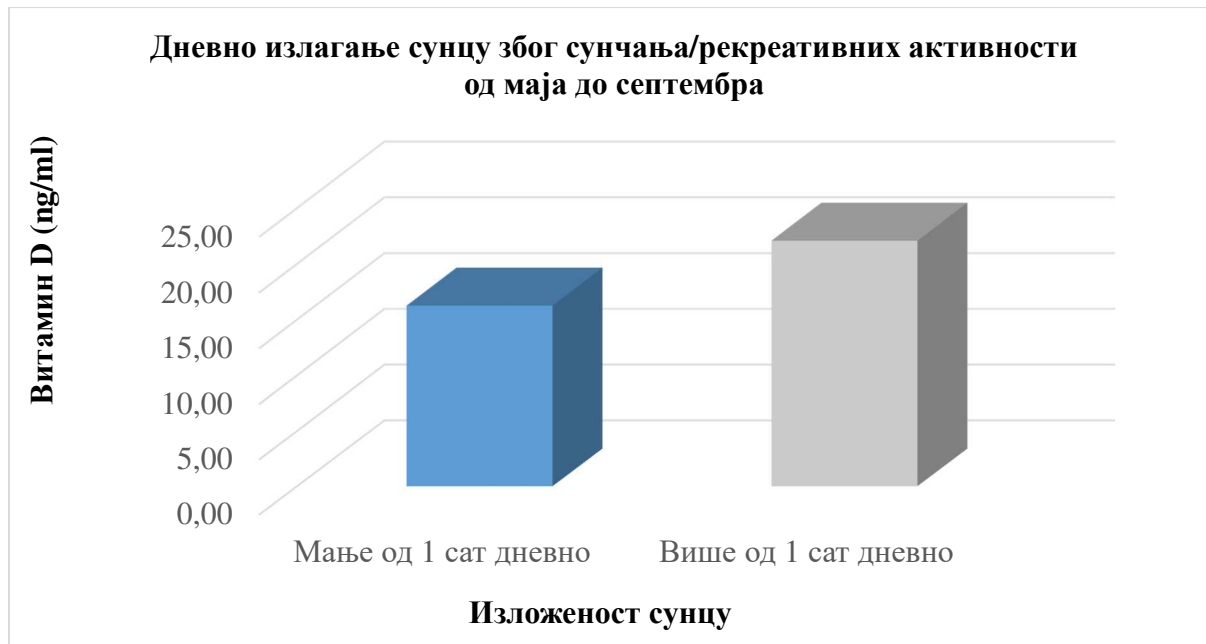
4.11. Анализа витамина D у зависности од животних навика испитаника

Графикон 13. Анализа витамина D у зависности од пушачког статуса испитаника



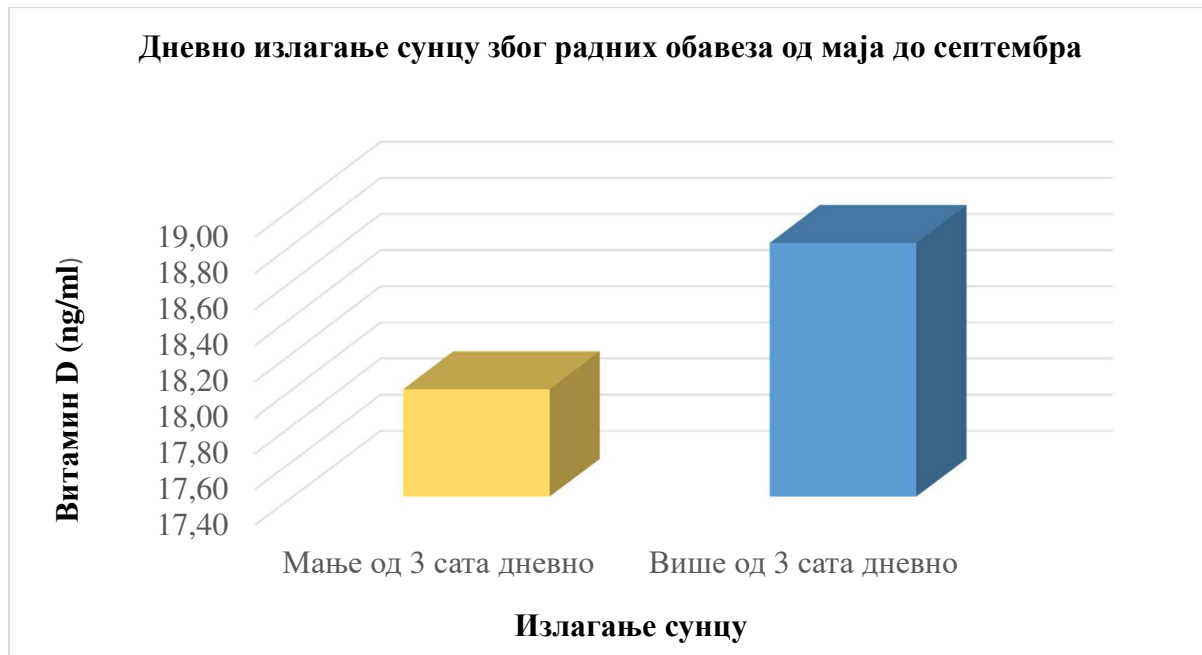
Графикон 13. приказује анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од пушачког статуса испитаника. Анализа је урађена за 132 испитаника. Испитаници су на основу пушачког статуса подијељени у двије групе: пушачи (59 испитаника) и непушачи (73 испитаника). Подаци су представљени медијанама са минималним и максималним опсегом. Медијана концентрације витамина D код пушача је износила 14.20 ng/ml (3.5-49.8), а код непушача је износила 17.90 ng/ml (3.0-87.0). У анализи је кориштен Ман-Витнијев У тест (*Mann-Whitney U Test*). Статистички значајна разлика је утврђена између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($U=1703.0$; $p=0.039$).

Графикон 14. *Анализа витамина D у зависности од дневног излагања сунцу због сунчања или рекреативних активности*



Графикон 14. приказује анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од дневног излагања сунцу због сунчања или рекреативних активности. Анализа је урађена за 132 испитаника. Испитаници су на основу дневног излагања сунцу због сунчања или рекреативних активности подијељени у двије групе: прва група испитаника која се излагала сунцу у просјеку мање од један сат дневно (87 испитаника) и друга група испитаника која се излагала сунцу у просјеку више од један сат дневно (45 испитаника). Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама (*mean±SD*). У статистичкој анализи је кориштен Независни t-тест (*Independent Samples T Test*). Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су се излагали сунцу у просјеку мање од један сат дневно, је била 16.24 ± 11.24 (ng/ml), а код групе испитаника, који су се излагали сунцу у просјеку више од један сат дневно, је била 22.08 ± 9.29 (ng/ml). Статистичком анализом је утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = -2.991$; $p = 0.003$).

Графикон 15. *Анализа витамина D у зависности од дневног излагања сунцу због радних обавеза*



Графикон 15. приказује анализу витамина D тј. разлику концентрације витамина D у зависности од дневног излагања сунцу због радних обавеза. Анализа је урађена за 132 испитаника. Испитаници су на основу дневног излагања сунцу због радних обавеза подијељени у двије групе: прва група испитаника која се излагала сунцу у просјеку мање од три сата дневно (93 испитаника) и друга група испитаника која се излагала сунцу у просјеку више од три сата дневно (39 испитаника). Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). У статистичкој анализи је кориштен Независни t-тест (*Independent Samples T Test*). Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су се излагали сунцу у просјеку мање од три сата дневно, је била 17.99 ± 11.08 (ng/ml), а код групе испитаника, који су се излагали сунцу у просјеку више од три сата дневно, је била 18.80 ± 10.69 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = -0.387$; $p = 0.700$).

Табела 15. Анализа витамина D у зависности од навика испитаника у исхрани

Витамин D (ng/ml)	Навике у исхрани		N	$\bar{x} \pm SD^*$	t**	df***	p
	Колико често седмично попијете чашу млијека?	<4х седмично	66	16.97±8.85	-1.329	130	0.186
>4х седмично		66	19.49±12.63				
Колико често седмично једете сир?	<3х седмично	70	18.69±12.18	0.513	130	0.609	
	>3х седмично	62	17.71±9.40				
Колико често седмично уносите месо?	<6х седмично	41	19.82±15.04	1.122	130	0.264	
	>6х седмично	91	17.52±8.48				
Колико често мјесечно једете рибу?	<3х мјесечно	75	18.20±11.80	-0.037	130	0.971	
	>3х мјесечно	57	18.27±9.78				
Колико често седмично једете јаја?	<3х седмично	101	19.20±11.53	1.847	130	0.067	
	>3х седмично	31	15.09±8.09				
Колико често мјесечно једете пасуљ?	<5х мјесечно	109	18.90±11.21	1.538	130	0.126	
	>5х мјесечно	23	15.06±9.07				
Колико често седмично једете коштуничаво воће ?	<1х седмично	91	17.37±9.15	-1.352	130	0.179	
	>1х седмично	41	20.14±14.07				
Колико често седмично једете хљеб?	<2х седмично	70	18.46±12.68	0.258	130	0.797	
	>2х седмично	62	17.97±8.65				

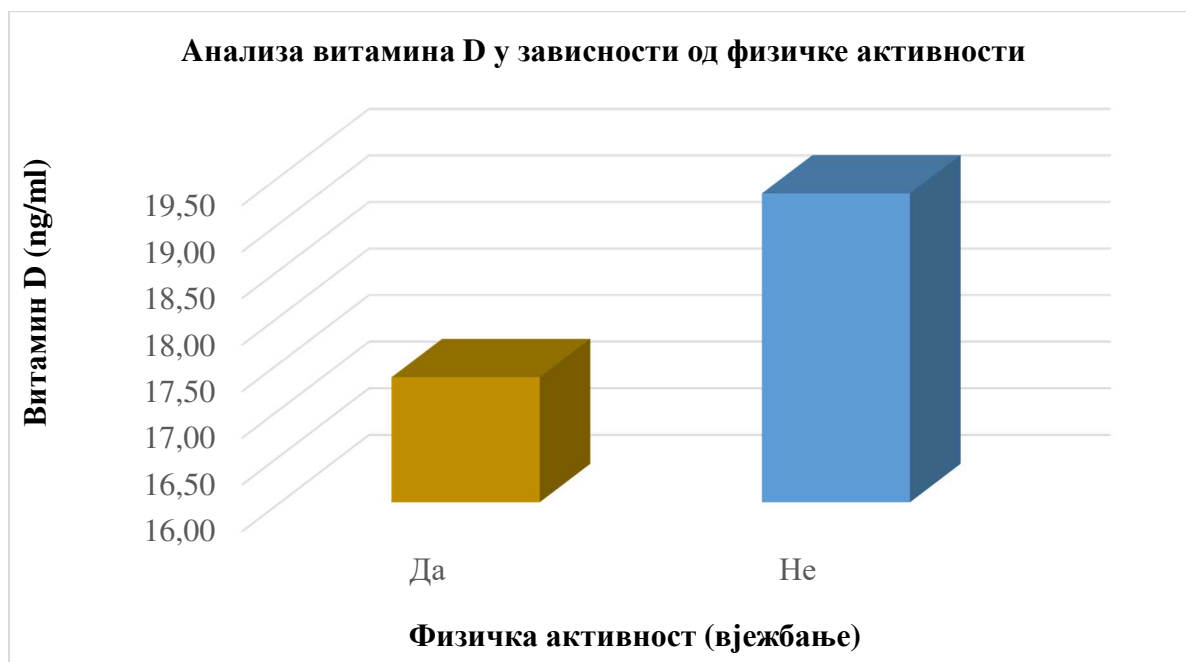
$\bar{x} \pm SD^*$ - средња вриједност и стандардна девијација; t** - Независни t-тест; df*** - број степени слободе

Табела 15. приказује анализу витамина D у зависности од навика испитаника у исхрани. Анализа је урађена за 132 испитаника. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама (*mean*±*SD*). Испитаници су на основу седмичног конзумирања млијека подијељени у двије групе: прва група испитаника која је конзумирала чашу млијека мање од четири пута седмично и друга група испитаника која је конзумирала чашу млијека више од четири пута седмично. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су конзумирали чашу млијека мање од четири пута седмично, је била 16.97±8.85

(ng/ml), а код групе испитаника, која је конзумирала чашу млијека више од четири пута седмично, је била 19.49 ± 12.63 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = -1.329$; $p=0.186$). Испитаници су на основу седмичног конзумирања сира подијељени у двије групе: прва група испитаника која је конзумирала сир мање од три пута седмично и друга група испитаника која је конзумирала сир више од три пута седмично. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су конзумирали сир мање од три пута седмично, је била 18.69 ± 12.18 (ng/ml), а код групе испитаника, која је конзумирала сир више од три пута седмично, је била 17.71 ± 9.40 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=0.513$; $p=0.609$). Испитаници су на основу седмичног конзумирања меса подијељени у двије групе: прва група испитаника која је конзумирала месо мање од шест пута седмично и друга група испитаника која је конзумирала месо више од шест пута седмично. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су конзумирали месо мање од шест пута седмично, је била 19.82 ± 15.04 (ng/ml), а код групе испитаника, која је конзумирала месо више од шест пута седмично, је била 17.52 ± 8.48 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=1.122$; $p=0.264$). Испитаници су на основу мјесечног конзумирања рибе подијељени у двије групе: прва група испитаника која је конзумирала рибу мање од три пута мјесечно и друга група испитаника која је конзумирала рибу више од три пута мјесечно. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су конзумирали рибу мање од три пута мјесечно, је била 18.20 ± 11.80 (ng/ml), а код групе испитаника, која је конзумирала рибу више од три пута мјесечно, је била 18.27 ± 9.78 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = -0.037$; $p=0.971$). Испитаници су на основу седмичног конзумирања јаја подијељени у двије групе: прва група испитаника која је конзумирала јаја мање од три пута седмично и друга група испитаника која је конзумирала јаја више од три пута седмично. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су конзумирали јаја мање од три пута седмично, је била 19.20 ± 11.53 (ng/ml), а код групе испитаника, која је конзумирала јаја више од три пута седмично, је била 15.09 ± 8.09 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=1.847$; $p=0.067$). Испитаници су на основу мјесечног конзумирања пасуља подијељени у двије групе: прва група испитаника која је конзумирала пасуљ мање од пет пута мјесечно и друга група испитаника која је конзумирала пасуљ више од пет пута мјесечно. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су конзумирали пасуљ мање од пет пута мјесечно, је била 18.90 ± 11.21 (ng/ml), а код групе испитаника, која је конзумирала пасуљ више од пет пута мјесечно, је била 15.06 ± 9.07 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=1.538$; $p=0.126$). Испитаници су на основу седмичног конзумирања коштуничавог воћа подијељени у двије групе: прва група испитаника која је конзумирала коштуничаво воће мање од једанпут седмично и друга група испитаника која је конзумирала коштуничаво воће више од једанпут седмично. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, који су конзумирали коштуничаво воће мање од једанпут седмично, је била 17.37 ± 9.15 (ng/ml), а код групе испитаника, која је конзумирала коштуничаво воће више од једанпут седмично, је била 20.14 ± 14.07 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t =$

-1.352; $p=0.179$). Испитаници су на основу седмичног конзумирања хљеба подијељени у двије групе: прва група испитаника која је конзумирала хљеб мање од два пута седмично и друга група испитаника која је конзумирала хљеб више од два пута седмично. Просјечна вриједност витамина *D* код групе испитаника, који су конзумирали хљеб мање од два пута седмично, је била 18.46 ± 12.68 (ng/ml), а код групе испитаника, која је конзумирала хљеб више од два пута седмично, је била 17.97 ± 8.65 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t= 0.258$; $p=0.797$).

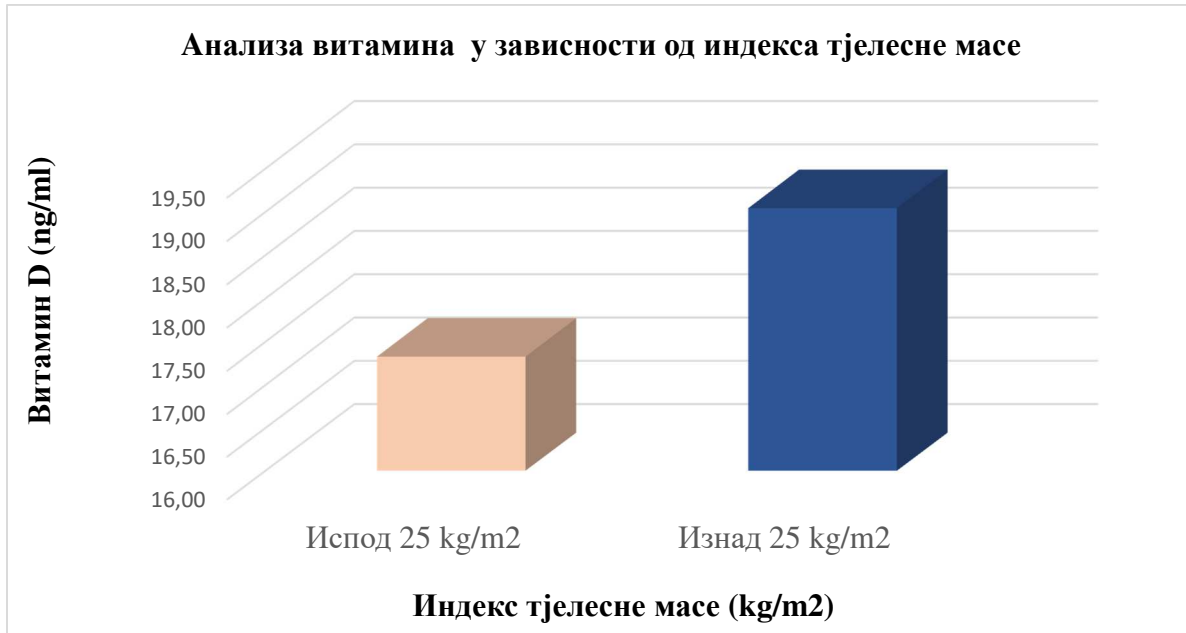
Графикон 16. *Анализа витамина D у зависности од физичке активности испитаника (вјежбање)*



Графикон 16. приказује анализу витамина *D* тј. разлику концентрације витамина *D* у зависности од физичке активности испитаника (вјежбање). Анализа је урађена за 132 испитаника. Испитаници су на основу физичке активности тј. вјежбања подијељени у двије групе: прва група испитаника која вјежба (72 испитаника) и друга група испитаника која не вјежба (60 испитаника). Подаци су представљени медијанама са минималним и максималним опсегом. Медијана концентрације витамина *D* код испитаника који вјежбају је износила 16.20 ng/ml (3.0-41.7), а код испитаника који не вјежбају је износила 15.10 ng/ml (3.5-87.0). У анализи је кориштен Ман-Витнијев У тест (*Mann-Whitney U Test*). Статистички значајна разлика није утврђена између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина *D* ($U=2159.0$; $p=0.996$)

4.12. Анализа витамина *D* у зависности од антропометријских карактеристика испитаника

Графикон 17. Анализа витамина *D* у зависности од индекса тјелесне масе испитаника



Графикон 17. приказује анализу витамина *D* тј. разлику концентрације витамина *D* у зависности од индекса тјелесне масе испитаника. Анализа је урађена за 132 испитаника. Испитаници су на основу просјечног индекса тјелесне масе подијељени у двије групе: прва група испитаника чији је индекс тјелесне масе испод 25 kg/m² (62 испитаника) и друга група испитаника чији је индекс тјелесне масе изнад 25 kg/m² (70 испитаника). Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама (*mean*±*SD*). У статистичкој анализи је кориштен Независни t-тест (*Independent Samples T Test*). Просјечна вриједност витамина *D* код групе испитаника, чији је индекс тјелесне масе испод 25 kg/m², је била 17.32±10.04 (ng/ml), а код групе испитаника чији је индекс тјелесне масе изнад 25 kg/m² је била 19.04±11.68 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина *D* (*t*= -0.899; *p*=0.371).

4.13. Анализа витамина D у зависности од мускуло-скелетног статуса испитаника

Табела 16. Анализа витамина D у зависности од мускуло-скелетног статуса испитаника

Витамин D (ng/ml)	Мускуло-скелетни статус		N	Медијана	Опсег	U*	p
	Лежање већи дио дана	Да/Не					
Витамин D (ng/ml)	Лежање већи дио дана	Да	23	18.40	5.9-41.4	980.0	0.101
		Не	109	15.60	3.0-87.0		
	Породична историја остеопорозе	Да	11	16.00	4.2-32.1	615.0	0.678
		Не	121	16.00	3.0-87.0		
	Постојање мањих фрактура/траума у анамнези	Да	7	9.60	3.0-27.4	231.5	0.036
		Не	125	16.30	3.0-87.0		

U* -Ман-Витнијев У тест

Табела 16. приказује анализу витамина D у зависности од мускуло-скелетног статуса испитаника (лежање већи дио дана, породична историја остеопорозе и постојање мањих фрактура/траума у анамнези). Анализа је урађена за 132 испитаника. Подаци су представљени медијанама са минималним и максималним опсегом. У анализи је кориштен Ман-Витнијев У тест (*Mann-Whitney U Test*). Испитаници су на основу тога да ли већи дио дана проводе у лежању подијељени у двије групе: прва група испитаника која је проводила већи дио дана у лежању и друга група испитаника која није проводила већи дио дана у лежању. Медијана концентрације витамина D код испитаника који су већи дио дана проводили у лежању је износила 18.40 ng/ml (5.9-41.4), а код испитаника који нису већи дио дана проводили у лежању је износила 15.60 ng/ml (3.0-87.0). Статистички значајна разлика није утврђена између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($U=980.0$; $p=0.101$). Испитаници су на основу породичне историје остеопорозе подијељени у двије групе: прва група испитаника код којих је у породичној историји постојала остеопороза и друга група испитаника код којих у породичној историји није постојала остеопороза. Медијана концентрације витамина D код испитаника код којих је у породичној историји постојала остеопороза је износила 16.00 ng/ml (4.2-32.1), а код испитаника код којих у породичној историји није постојала остеопороза је износила 16.00 ng/ml (3.0-87.0). Статистички значајна разлика није утврђена између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($U=615.0$; $p=0.678$). Испитаници су на основу постојања мањих фрактура/траума у анамнези подијељени у двије групе: прва група испитаника који су навели постојање мањих фрактура/траума и друга група испитаника који су негирани постојање мањих фрактура/траума. Медијана концентрације витамина D код испитаника који су навели постојање мањих фрактура/траума је износила 9.60 ng/ml (3.0-27.4), а код испитаника који су негирани постојање мањих фрактура/траума је износила 16.30 ng/ml (3.0-87.0). Статистички значајна разлика је утврђена између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($U=231.5$; $p=0.036$).

4.14. Анализа витамина D у зависности од лабораторијских параметара испитаника

Табела 17а. Анализа витамина D у зависности од основних лабораторијских параметара испитаника

Витамин D (ng/ml)	Лабораторијски параметри		N	$\bar{x} \pm SD^*$	t**	df****	p
	Седиментација еритроцита mm/h	Испод 8	85	18.56±11.84	0.466	130	0.642
Изнад 8		47	17.63±9.15				
Еритроцити $\times 10^{12}/L$	Испод 4.9	68	17.08±9.58	-1.251	130	0.213	
	Изнад 4.9	64	19.46±12.17				
Леукоцити $\times 10^9/L$	Испод 7.8	57	17.67±13.92	-0.510	130	0.611	
	Изнад 7.8	75	18.66±8.04				
Хемоглобин g/L	Испод 148	64	16.09±9.62	-2.211	130	0.029	
	Изнад 148	68	20.25±11.76				
Хематокрит L/L	Испод 0.4	69	16.06±9.37	-2.426	130	0.017	
	Изнад 0.4	63	20.61±12.06				
Тромбоцити $\times 10^9/L$	Испод 258	80	18.11±12.43	-0.154	130	0.878	
	Изнад 258	52	18.41±8.23				

$\bar{x} \pm SD^*$ - средња вриједност и стандардна девијација; t** - Независни t-тест; df**** - број степени слободe

Табела 17а. приказује анализу витамина D у зависности од основних лабораторијских параметара испитаника (седиментација еритроцита, еритроцити, леукоцити, хемоглобин, хематокрит, тромбоцити). Анализа је урађена за 132 испитаника. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). Испитаници су на основу просјечне вриједности седиментације еритроцита подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 8 mm/h и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 8 mm/h. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност седиментације еритроцита била испод 8 mm/h, је износила 18.56±11.84 (ng/ml), а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност седиментације еритроцита била изнад 8 mm/h, је износила 17.63±9.15 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=0.466$; $p=0.642$). Испитаници су на основу просјечне вриједности еритроцита подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод $4.9 \times 10^{12}/L$ и друга група испитаника чија је вриједност била изнад $4.9 \times 10^{12}/L$. Просјечна вриједност

витамина *D* код групе испитаника, чија је просјечна вриједност еритроцита била испод $4.9 \times 10^{12}/L$, је износила 17.08 ± 9.58 (ng/ml), а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност еритроцита била изнад $4.9 \times 10^{12}/L$, је износила 19.46 ± 12.17 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = -1.251$; $p = 0.213$). Испитаници су на основу просјечне вриједности леукоцита подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод $7.8 \times 10^9/L$ и друга група испитаника чија је вриједност била изнад $7.8 \times 10^9/L$. Просјечна вриједност витамина *D* код групе испитаника, чија је просјечна вриједност леукоцита била испод $7.8 \times 10^9/L$, је износила 17.67 ± 13.92 (ng/ml), а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност леукоцита била изнад $7.8 \times 10^9/L$, је износила 18.66 ± 8.04 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = -0.510$; $p = 0.611$). Испитаници су на основу просјечне вриједности хемоглобина подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 148 g/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 148 g/L. Просјечна вриједност витамина *D* код групе испитаника, чија је просјечна вриједност хемоглобина била испод 148 g/L, је износила 16.09 ± 9.62 (ng/ml), а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност хемоглобина била изнад 148 g/L, је износила 20.25 ± 11.76 (ng/ml). Статистичком анализом је утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = -2.211$; $p = 0.029$). Испитаници су на основу просјечне вриједности хематокрита подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 0.4 L/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 0.4 L/L. Просјечна вриједност витамина *D* код групе испитаника, чија је просјечна вриједност хематокрита била испод 0.4 L/L, је износила 16.06 ± 9.37 (ng/ml), а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност хематокрита била изнад 0.4 L/L, је износила 20.61 ± 12.06 (ng/ml). Статистичком анализом је утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = -2.426$; $p = 0.017$). Испитаници су на основу просјечне вриједности тромбоцита подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод $258 \times 10^9/L$ и друга група испитаника чија је вриједност била изнад $258 \times 10^9/L$. Просјечна вриједност витамина *D* код групе испитаника, чија је просјечна вриједност тромбоцита била испод $258 \times 10^9/L$, је износила 18.11 ± 12.43 (ng/ml), а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност тромбоцита била изнад $258 \times 10^9/L$, је износила 18.41 ± 8.23 (ng/ml). Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина *D* ($t = -0.154$; $p = 0.878$).

Табела 176. *Анализа витамина D у зависности од лабораторијских параметара испитаника*

Витамин D (ng/ml)	Лабораторијски параметри		N	$\bar{x} \pm SD^*$	t**	df***	p
	Уреа mmol/L	Испод 4.80	70	16.87±8.37	-1.530	130	0.128
Изнад 4.80		62	19.77±13.16				
Креатинин μmol/L	Испод 80	75	17.30±9.98	-1.119	130	0.265	
	Изнад 80	57	19.45±12.06				
Глукоза mmol/L	Испод 4.8	75	17.89±12.02	-0.410	130	0.683	
	Изнад 4.8	57	18.68±9.41				
Аспартат амино- трансфераза U/L	Испод 23	82	19.11±10.92	1.177	130	0.241	
	Изнад 23	50	16.80±10.91				
Аланин амино- трансфераза U/L	Испод 26	83	18.86±10.69	0.862	130	0.390	
	Изнад 26	49	17.16±11.38				
Гама глутамил- трансфераза U/L	Испод 34	87	20.60±11.39	3.620	130	0.000	
	Изнад 34	45	13.65±8.36				
Калијум mmol/L	Испод 4.5	73	18.86±11.76	0.730	130	0.467	
	Изнад 4.5	59	17.46±9.87				
Калцијум (укупни) mmol/L	Испод 2.3	66	18.56±12.90	0.340	130	0.734	
	Изнад 2.3	66	17.91±8.63				
Магнезијум mmol/L	Испод 0.84	67	17.35±9.85	-0.937	130	0.351	
	Изнад 0.84	65	19.14±11.96				
Натријум mmol/L	Испод 140	69	17.13±9.39	-1.218	130	0.225	
	Изнад 140	63	19.44±12.37				
Хлориди mmol/L	Испод 100	70	19.02±10.25	0.879	130	0.381	
	Изнад 100	62	17.34±11.68				
Аноргански фосфати mmol/L	Испод 1.09	72	17.86±8.65	-0.428	130	0.669	
	Изнад 1.09	60	18.68±13.23				

$\bar{x} \pm SD^*$ - средња вриједност и стандардна девијација; t** - Независни t-тест; df*** - број степени слободе

Табела 176. приказује анализу витамина D у зависности од лабораторијских параметара испитаника (уреа, креатинин, глукоза, AST, ALT, GGT, калијум, укупни калцијум,

магнезијум, натријум, хлориди и аноргански фосфати). Анализа је урађена за 132 испитаника. Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). Испитаници су на основу просјечне вриједности уреје подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 4.80 mmol/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 4.80 mmol/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност уреје била испод 4.80 mmol/L , је износила $16.87 \pm 8.37 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност уреје била изнад 4.80 mmol/L , је износила $19.77 \pm 13.16 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = -1.530$; $p = 0.128$). Испитаници су на основу просјечне вриједности креатинина подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод $80 \mu\text{mol/L}$ и друга група испитаника чија је вриједност била изнад $80 \mu\text{mol/L}$. Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност креатинина била испод $80 \mu\text{mol/L}$ је износила $17.30 \pm 9.98 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност креатинина била изнад $80 \mu\text{mol/L}$ је износила $19.45 \pm 12.06 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = -1.119$; $p = 0.265$). Испитаници су на основу просјечне вриједности глукозе подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 4.8 mmol/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 4.8 mmol/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност глукозе била испод 4.8 mmol/L , је износила $17.89 \pm 12.02 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност глукозе била изнад 4.8 mmol/L , је износила $18.68 \pm 9.41 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = -0.410$; $p = 0.683$). Испитаници су на основу просјечне вриједности AST подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 23 U/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 23 U/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност AST била испод 23 U/L , је износила $19.11 \pm 10.92 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност AST била изнад 23 U/L , је износила $16.80 \pm 10.91 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = 1.177$; $p = 0.241$). Испитаници су на основу просјечне вриједности ALT подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 26 U/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 26 U/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност ALT била испод 26 U/L , је износила $18.86 \pm 10.69 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност ALT била изнад 26 U/L , је износила $17.16 \pm 11.38 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = 0.862$; $p = 0.390$). Испитаници су на основу просјечне вриједности GGT подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 34 U/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 34 U/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност GGT била испод 34 U/L , је износила $20.60 \pm 11.39 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност GGT била изнад 34 U/L , је износила $13.65 \pm 8.36 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом је утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t = 3.620$; $p = 0.000$). Испитаници су на основу просјечне вриједности калијума подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 4.5 mmol/L и друга група

испитаника чија је вриједност била изнад 4.5 mmol/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност калијума била испод 4.5 mmol/L , је износила $18.86 \pm 11.76 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност калијума била изнад 4.5 mmol/L , је износила $17.46 \pm 9.87 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=0.730$; $p=0.467$). Испитаници су на основу просјечне вриједности укупног калцијума подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 2.3 mmol/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 2.3 mmol/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност укупног калцијума била испод 2.3 mmol/L , је износила $18.56 \pm 12.90 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност укупног калцијума била изнад 2.3 mmol/L , је износила $17.91 \pm 8.63 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=0.340$; $p=0.734$). Испитаници су на основу просјечне вриједности магнезијума подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 0.84 mmol/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 0.84 mmol/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност магнезијума била испод 0.84 mmol/L , је износила $17.35 \pm 9.85 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност магнезијума била изнад 0.84 mmol/L , је износила $19.14 \pm 11.96 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=-0.937$; $p=0.351$). Испитаници су на основу просјечне вриједности натријума подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 140 mmol/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 140 mmol/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност натријума била испод 140 mmol/L , је износила $17.13 \pm 9.39 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност натријума била изнад 140 mmol/L , је износила $19.44 \pm 12.37 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=-1.218$; $p=0.225$). Испитаници су на основу просјечне вриједности хлорида подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 100 mmol/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 100 mmol/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност хлорида била испод 100 mmol/L , је износила $19.02 \pm 10.25 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност хлорида била изнад 100 mmol/L , је износила $17.34 \pm 11.68 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=0.879$; $p=0.381$). Испитаници су на основу просјечне вриједности анорганских фосфата подијељени у двије групе: прва група испитаника чија је вриједност била испод 1.09 mmol/L и друга група испитаника чија је вриједност била изнад 1.09 mmol/L . Просјечна вриједност витамина D код групе испитаника, чија је просјечна вриједност анорганских фосфата била испод 1.09 mmol/L , је износила $17.86 \pm 8.65 \text{ (ng/ml)}$, а код групе испитаника, чија је просјечна вриједност анорганских фосфата била изнад 1.09 mmol/L , је износила $18.68 \pm 13.23 \text{ (ng/ml)}$. Статистичком анализом није утврђена значајна разлика између испитиваних група у односу на разлике концентрације витамина D ($t=-0.428$; $p=0.669$).

4.15. Вишеструка линеарна регресиона анализа

Табела 18. Предикторски фактори повезани са витамином *D* у моделу вишеструке линеарне регресије

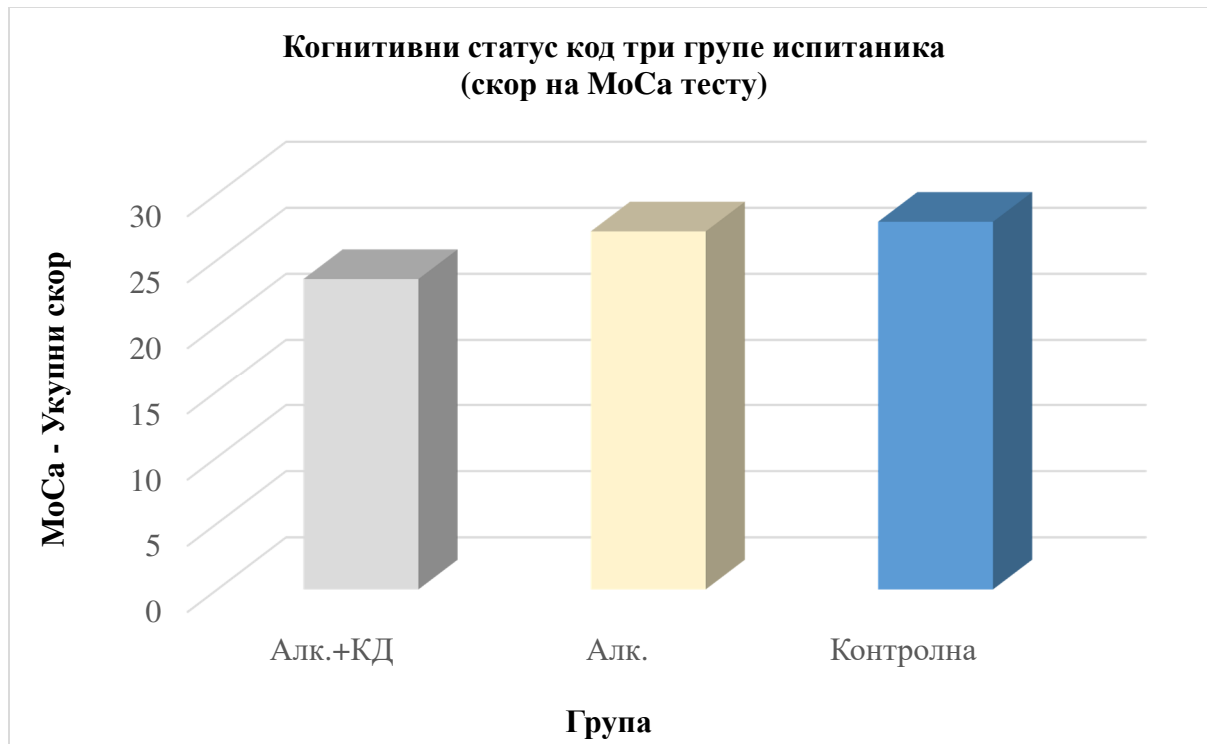
Витамин <i>D</i> (критеријумска варијабла)	Предикторске варијабле	<i>SC</i> β^*	<i>t</i> **	<i>p</i>	95% <i>CI</i> за β ***	
					<i>Min.</i>	<i>Max.</i>
	Излагање сунцу због сунчања/рекреативних активности	0.194	2.327	0.022	0.667	8.255
	Гама глутамил- трансфераза	-0.326	-3.675	0.000	-0.246	-0.074
	Лежање већи дио дана	-0.071	-2.127	0.035	-9.459	-0.341
	Физичка активност	0.225	2.628	0.010	1.216	8.630

SC β^* - стандардизовани парцијални регресиони коефицијент; *t*** - *t* тест; 95% *CI* за β ***- 95% интервал повјерења за β

Табела 18. приказује предикторске факторе повезане са витамином *D* у моделу вишеструке линеарне регресије. Досадашњим приказом резултата обухваћене су све анализирани варијабле од значаја за студију. Међу овим варијаблама 36 је по медицинској и научној логици испитивано по моделу стандардне вишеструке линеарне регресије, како би се утврдили могући предикторски фактори који објашњавају значајан дио варијабилности критеријумске варијабле односно витамина *D*. Статистички значајни предикторски фактори нивоа витамина *D* који су се издвојили су: лежање већи дио дана (стандардизовани парцијални регресиони коефицијент = -0.171; $p=0.035$); физичка активност (стандардизовани парцијални регресиони коефицијент = 0.225; $p=0.010$); излагање сунцу због сунчања или рекреативних активности током периода од маја до септембра (стандардизовани парцијални регресиони коефицијент = 0.194; $p=0.022$) и *GGT* (стандардизовани парцијални регресиони коефицијент = -0.326; $p=0.000$). Стандардизовани парцијални регресиони коефицијент је негативан за двије варијабле (лежање већи дио дана и *GGT*), што показује да је регресија обрнута нпр. што је виша вриједност *GGT* нижа је вриједност витамина *D*. Исто важи и за лежање током већег дијела дана. Овај модел показује да наведене предикторске варијабле добро статистички предвиђају критеријумску варијаблу $F(4,127)=7.409$, $p=0.000$. Коефицијент мултипле детерминације износи ($R^2=0.189$). Дакле, ове 4 предикторске варијабле објашњавају 18.9% варијансу варијабле нивоа витамина *D*.

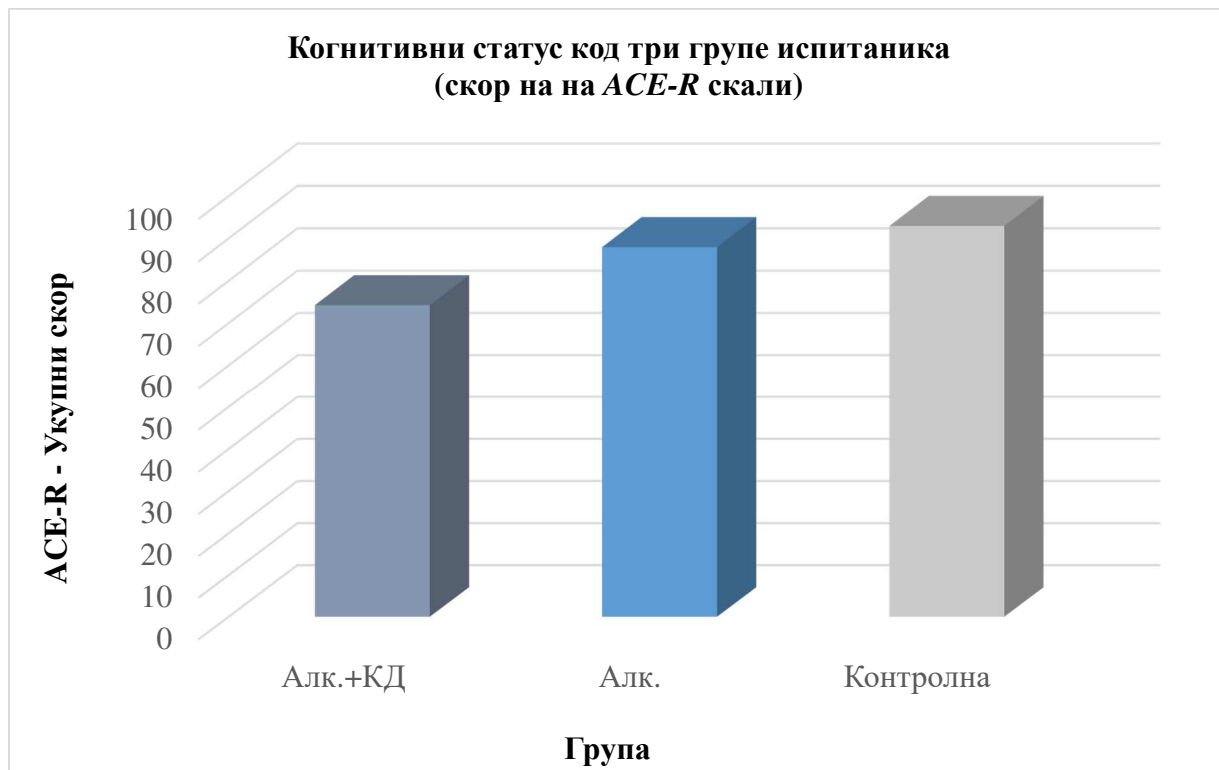
4.16. Когнитивни статус испитаника

Графикон 18. Когнитивни статус испитаника (укупни скор МоСа теста)



Графикон 18. приказује когнитивни статус код три групе испитаника (скор на *MoCa* тесту). Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама (*mean*±*SD*). Просјечан скор на МоСа тесту у групи Алк.+КД је износио 23.5 ± 1.5 , у групи Алк. је износио 27.2 ± 1.3 , те у контролној групи 27.9 ± 1.1 . Ова разлика је и статистички високо значајна ($F=133.688$; $p<0.000$). *Post-hoc* анализа (*Bonferonni* корекција) је утврдила постојање статистички значајних разлика између сљедећих парова података: Алк.+КД vs Алк. ($p<0.000$); Алк.+КД vs. контролна ($p<0.001$) и Алк. vs. контролна ($p<0.05$).

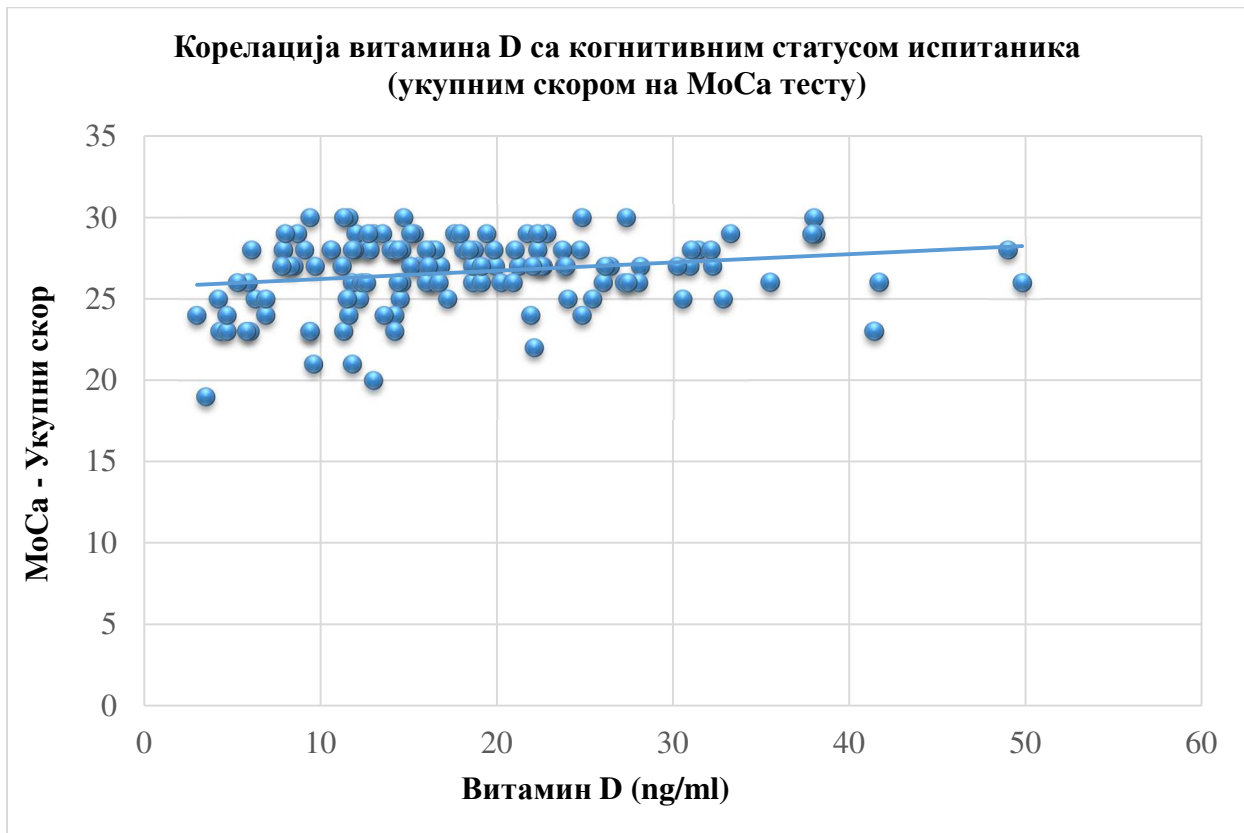
Графикон 19. Когнитивни статус испитаника (укупни скор ACE-R скале)



Графикон 19. приказује когнитивни статус код три групе испитаника (скор на ACE-R скали). Подаци су представљени средњим вриједностима и стандардним девијацијама ($mean \pm SD$). Просјечан скор на ACE-R скали у групи Алк.+КД је износио 74.24 ± 6.1 , у групи Алк. је износио 87.9 ± 4.2 , те у контролној групи 92.9 ± 3.9 . Ова разлика је и статистички високо значајна ($F=184.575$; $p < 0.000$). *Post-hoc* анализа (*Bonferonni* корекција) је утврдила постојање статистички значајних разлика између сљедећих парова података: Алк.+КД vs Алк. ($p < 0.000$); Алк.+КД vs. контролна ($p < 0.000$) и Алк. vs. контролна ($p < 0.000$).

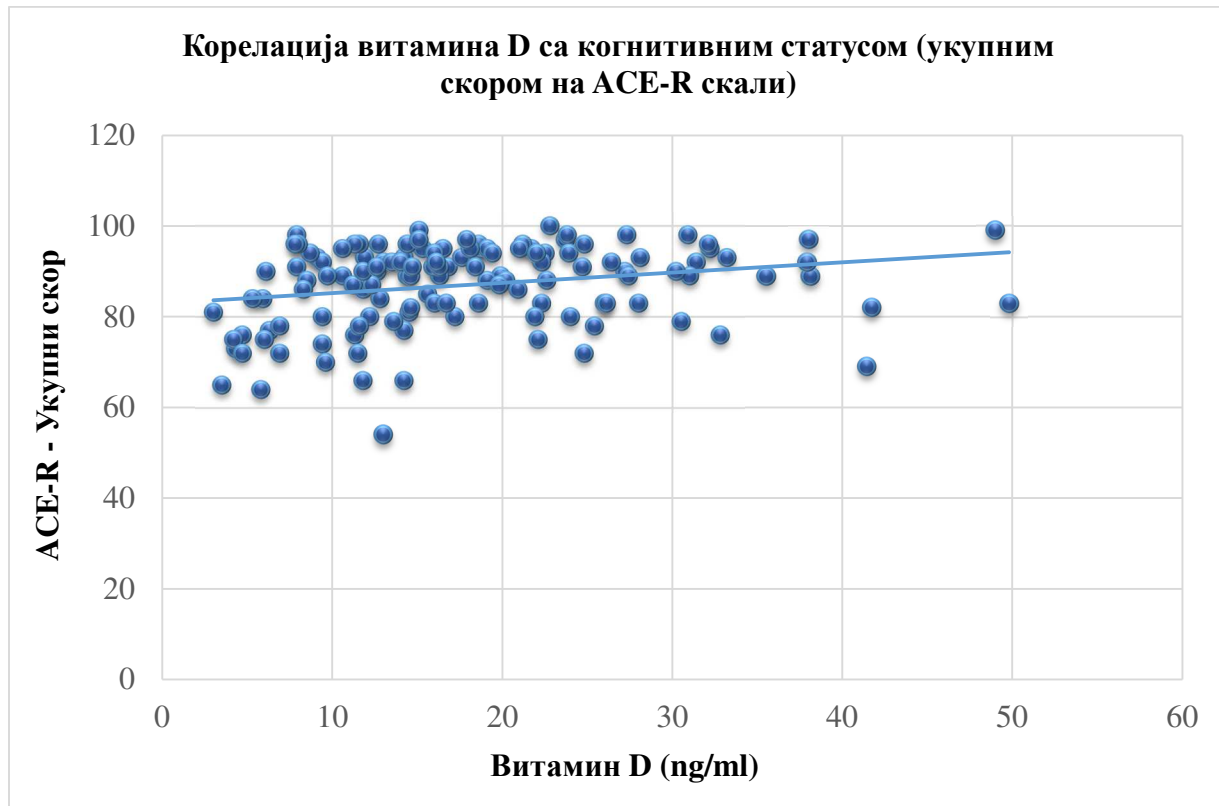
4.17. Корелација витамина *D* са когнитивним статусом испитаника

Графикон 20. Корелација витамина *D* са когнитивним статусом испитаника (укупним скором на *MoCa* тесту)



Графикон 20. приказује корелацију витамина *D* са когнитивним статусом испитаника (укупним скором на *MoCa* тесту). Веза између концентрације витамина *D* у све три групе испитаника и когнитивног статуса испитаника (процјењеног на основу укупног скорa на *MoCa* тесту) истражена је помоћу Спирманове корелације ранга (*Spearman's rank Correlation*). Обављене су прелиминарне анализе да би се испитало да ли постоји задовољење претпоставки о нормалности, линеарности и хомогености варијансе. Резултати корелационе анализе указују на статистички значајну корелацију, али посматрајући јачину везе по *Cohen* можемо говорити о постојању мале позитивне корелације између концентрације витамина *D* и когнитивног статуса испитаника ($\rho=0.201$, $n=132$, $p<0.021$).

Графикон 21. Корелација витамина *D* са когнитивним статусом испитаника (укупним скором на *ACE-R* скали)



Графикон 21. приказује корелацију витамина *D* са когнитивним статусом испитаника (укупним скором на *ACE-R* скали). Веза између концентрације витамина *D* у све три групе испитаника и когнитивног статуса испитаника (процјењеног на основу укупног сора на *ACE-R* скали) истражена је помоћу Спирманове корелације ранга (*Spearman's rank Correlation*). Обављене су прелиминарне анализе да би се испитало да ли постоји задовољење претпоставки о нормалности, линеарности и хомогености варијансе. Резултати корелационе анализе указују на статистички високо значајну корелацију, али посматрајући јачину везе по *Cohen* можемо говорити о постојању мале позитивне корелације између концентрације витамина *D* и когнитивног статуса испитаника ($\rho = 0.273$, $n = 132$, $p < 0.002$).

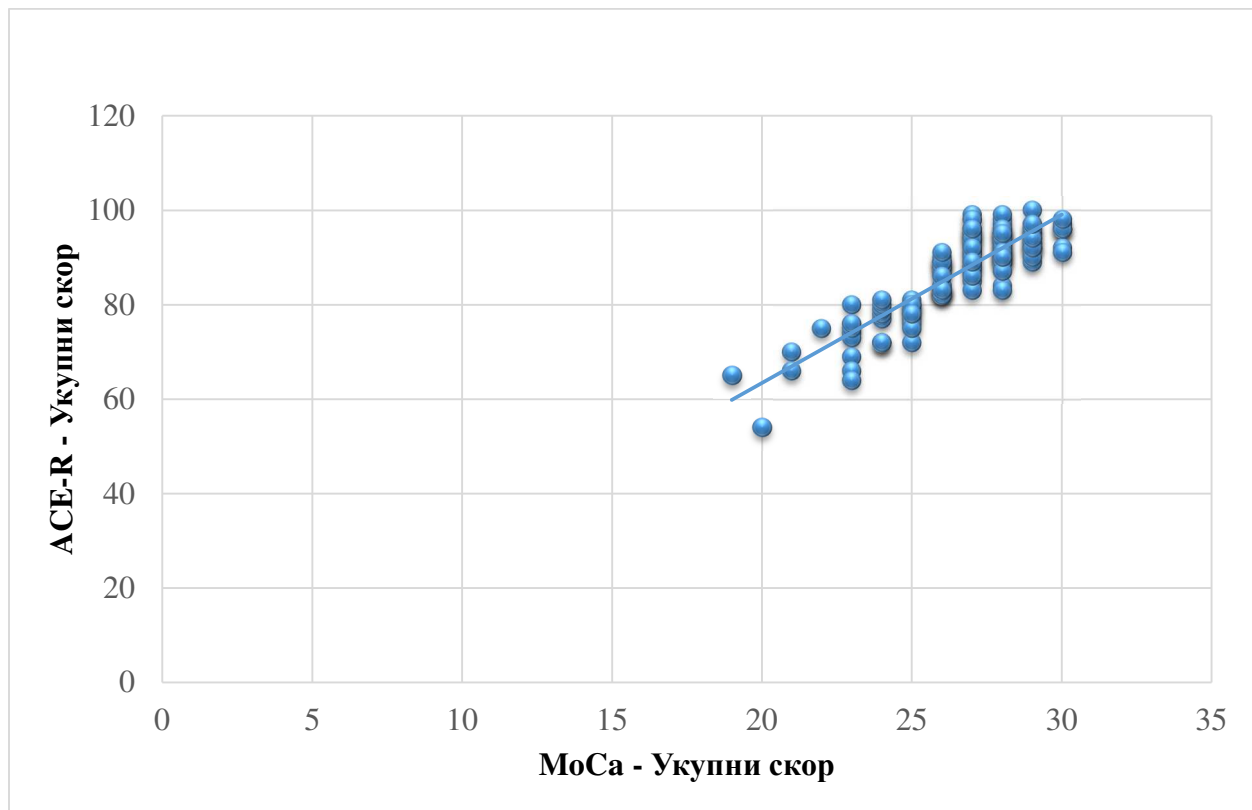
Табела 19. Корелација витамина *D* са когнитивним статусом појединачних група испитаника (укупни скорови на *MoCa* тесту и *ACE-R* скали)

Витамин <i>D</i> (ng/ml)	Групе	Корелација	<i>MoCa</i> – укупни скор	<i>ACE-R</i> – укупни скор
		Алк.+КД	ρ^*	0.268
p^{**}			0.131	0.263
N^{***}			33	33
Алк.		ρ	-0.092	-0.050
		p	0.610	0.782
		N	33	33
Контролна		ρ	-0.144	0.015
		p	0.247	0.903
		N	66	66

ρ^* - Spearman's rank Correlation; p^{**} - статистичка значајност коефицијента корелације; N^{***} - број испитаника

Табела 19. приказује корелацију витамина *D* са когнитивним статусом појединачних група испитаника (укупни скорови на *MoCa* тесту и *ACE-R* скали). Веза између концентрације витамина *D* у појединачним групама испитаника и когнитивног статуса појединачних група испитаника (процјењеног на основу укупних скорова на *MoCa* тесту и *ACE-R* скали) истражена је помоћу Спирманове корелације ранга (*Spearman's rank Correlation*). Обављене су прелиминарне анализе да би се испитало да ли постоји задовољење претпоставки о нормалности, линеарности и хомогености варијансе. Резултати корелационе анализе у групи Алк.+КД показују да нема статистички значајне корелације између концентрације витамина *D* и когнитивног статуса испитаника (*MoCa* тест $\rho = 0.268$, $p = 0.131$ односно *ACE-R* скала $\rho = 0.201$, $p = 0.263$). Резултати корелационе анализе у групи Алк. показују да нема статистички значајне корелације између концентрације витамина *D* и когнитивног статуса испитаника (*MoCa* тест $\rho = -0.092$, $p = 0.610$ односно *ACE-R* скала $\rho = -0.050$, $p = 0.782$). Резултати корелационе анализе у контролној групи показују да нема статистички значајне корелације између концентрације витамина *D* и когнитивног статуса испитаника (*MoCa* тест $\rho = -0.144$, $p = 0.247$ односно *ACE-R* скала $\rho = 0.015$, $p = 0.903$).

Графикон 22. Корелација између МоСа теста и ACE-R скале



Графикон 22. приказује корелацију између МоСа теста и ACE-R скале. Корелација је истражена помоћу Спирманове корелације ранга (*Spearman's rank Correlation*). Обављене су прелиминарне анализе да би се испитало да ли постоји задовољење претпоставки о нормалности, линеарности и хомогености варијансе. Резултати корелационе анализе указују на статистички високо значајну корелацију, а посматрајући јачину везе по *Cohen* можемо говорити о постојању велике позитивне корелације између МоСа теста и ACE-R скале ($\rho = 0.817, p < 0.000$).

5. ДИСКУСИЈА

У овој студији смо истражили однос између витамина *D* и когнитивног дефицита код зависника од алкохола. Сходно броју доступних научних информација, о учешћу витамина *D* у етиопатогенези различитих обољења, проистиче закључак да су подаци о овој проблематици оскудни тј. према нашем сазнању ниједно истраживање до сада није испитивало повезаност између дефицијенције витамина *D* са когнитивним оштећењем код популације зависника од алкохола. Ова чињеница лимитира могућност компарације резултата спроведеног истраживања са резултатима других студија. Недостатак витамина *D* има велики утицај на питање јавног здравља и спровођење превентивних мера. Ова студија је потврдила да постоји позитивна корелација између нивоа витамина *D* у серуму и нивоа когнитивног функционисања свих група испитаника. Стога, утврђивање статуса витамина *D* код зависника од алкохола у нашој студији представља новину која оправдава даље, циљано истраживање на ову тему.

5.1. Демографске особине испитиване популације

Студијска популација је обухватила зависнике од алкохола лијечене у амбулантним и стационарним условима у фази стабилног одржавања болести и здраве испитанике. Укључени су испитаници оба пола, просјечни испитаник је био на почетку пете деценије живота. Дакле, истраживање је показало да већина зависника од алкохола припада средњој животној доби. То је за очекивати будући да је алкохолизам хронична болест која се развија као посљедица дуготрајне конзумације прекомјерних количина алкохола и потребан је низ година да остави трага на здрављу појединца, те да он постане неспособан обављати своју породичну и радну улогу. И резултати других студија показују да већина обољелих припада средњем животном добу (Ritz L et al., 2016; Schuster R et al., 2017). Испитаници укључени у ову студију су показали сличне социо - демографске карактеристике сходно оном што се среће у центрима који се баве лијечењем алкохолне зависности: више мушкараца него жена, нижи едукативни ниво, већи степен незапослености (Pelletier S et al., 2018). У нашој студијској популацији највећи број испитаника потиче из урбане средине (77.3%), док су испитаници из руралне средине били најбројнији у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом. Значајна пажња је посвећена проучавању алкохолизма код мушкараца, међутим психо-социо-културолошке промјене, нарочито у другој половини 20. вијека, су допринијеле све заступљенијем алкохолизму код жена. Све више жена пије и опија се тако да се разлике у употреби алкохола између мушкараца и жена смањују. Број жена зависница расте брже од укупног пораста броја особа зависних од алкохола. Прије двадесетак година омјер мушкараца и жена зависних од алкохола је био 7:1, а данас износи 3.6:1. Постоји неколико разлога за полне разлике у употреби и утицају алкохола укључујући разлике у ензимима који метаболизирају алкохол, потом већи удио тјелесних масти, а мањи удио воде код жена, те психосоцијални фактори нпр. жене зависнице од алкохола чешће имају коморбидне психијатријске поремећаје (Erol A & Karpyak VM, 2015; Milic J et al., 2018; Baker FC et al., 2020). У криминолошким, социолошким и медицинским

(психијатријским) студијама алкохолизам мушкараца је много више проучаван од алкохолизма жена, зато што је фреквенција и динамика мушког алкохолизма распрострањенија, није друштвено скривена и неоптерећена је културном стигмом. Међутим, социјална димензија алкохолизма жена је много мање изучавана јер је прикривена, слабије евидентирана и лијечена. Жене које пију социјално су искључене, изложене осуди средине и губитку угледа. Низак степен друштвене толеранције на алкохолизам жена произилази из традиционалног, културно дефинисаног модела, који алкохолизам жена дефинише као „морални проблем“, а не као болест која захтјева стручну и институционалну помоћ (Konstantinović-Vilić S & Žunić N, 2014). Жене се теже и касније укључују у програме лијечења јер прикривају болест, а у тренутку када наступи зависност имају тежа тјелесна оштећења од мушкараца. Најчешће се почну опијати у доби од 31 до 40 година старости, а већина их прије лијечења има дуги алкохоличарски стаж, од 10 до 20 година (Jugač J, 2003). Студије показују да тек 15% жена с проблемом пијења тражи стручну помоћ да би га ријешиле, а истовремено да најчешће напуштају терапијске програме (Torre R et al., 2010). Све су ово разлози зашто је и у нашем истраживању заступљено далеко мање жена. Старост и пол су фактори чија је повезаност са серумском концентрацијом витамина *D* испитивана у различитим популацијама. У нашем истраживању није утврђена статистичка значајност приликом анализе витамина *D* између испитаника а у зависности од пола и старости. Истраживања су показала да су старије особе често витамин *D* дефицијентне (Chan R et al., 2011; Verhoeven V et al., 2012). Управо повезаност старости и дефицијенције витамина *D* се објашњава најприје смањеним излагањем УВБ зрачењу услед ограничене покретљивости у старијој животној доби, као и услед физиолошког смањења способности коже да продукује витамин *D* из прекурсора (Ovesen L et al., 2003; Engelsen O, 2010; Milovanović O, 2015). Када је у питању пол, истраживачи су потврдили да је женски пол чешће погођен дефицијенцијом/инсуфицијенцијом витамина *D* у односу на мушки пол, што се објашњава физиолошки већим садржајем масти и стварањем депоа витамина *D* у организму код жена (Engelsen O, 2010; Novsepijan S et al., 2011). Основни механизам који настоји да објасни полне разлике када је у питању позитивна корелација конзумирања алкохола са дефицијенцијом витамина *D* је такође нејасан. Иако су истраживања неконзистентна, претпоставља се да утицај алкохола на организам мушкараца и жена има у својој основи различиту генетску позадину у метаболизму алкохола и осјетљивости ткива на алкохол (Lee K, 2012).

Када анализирамо маритални статус у нашој студији највећи проценат разведених испитаника је био у групи зависника од алкохола. Постоје бројна истраживања која се баве повезаношћу између зависности од алкохола и брачног статуса и која показују да брачни статус појединца може утицати на вјероватноћу да појединац постане зависан од алкохола. Истраживања показују да појединци који су у браку конзумирају мање алкохола од самаца. На то утиче више фактора попут мањка слободног времена, повећаног осјећаја одговорности, те перцепције себе као зрелије особе. Растављеним или разведеним појединцима алкохол може представљати средство за ублажавање стреса и суочавање с губитком, поготово непосредно након развода. Дакле, брачно стање је снажан предиктор конзумирања алкохола. Једно аустралијско истраживање је показало да Аустралијанци који никад нису били у браку или су разведени су склонији ризичном конзумирању алкохола у односу на оне који су у браку. Слично томе, утврђено је да особе које злоупотребљавају алкохол имају већу вјероватноћу прекида емотивних односа (Liang W & Chikritzhs T, 2012; Boden JM et al. 2013). Такође, у шведској лонгитудиналној кохортној студији која је

обухватила $N=942.366$ испитаника утврђена је јака позитивна корелација између развода и почетка развоја алкохолизма (Kendler KS et al., 2017).

У нашем истраживању 36.4% зависника од алкохола код којих постоји когнитивни дефицит су оцијенили своје материјално стање испод просјека, с друге стране укупно 73.5% испитаника из све три групе је оцијенило своје материјално стање као просјечно. Истраживања у свијету су проучавала однос између социоекономског статуса и конзумирања алкохола и потврдила су да је овај однос доста комплексан. Фактори као што су ниво образовања, пол, маритални статус и приходи могу утицати на овај однос, а заузврат сами фактори могу варирати у различитим земљама. Такође, студије су показале да је виши социоекономски статус удружен са учесталијим конзумирањем алкохола, док је нижи социоекономски статус удружен са рјеђим конзумирањем већих количина алкохола. Још једна важна чињеница која је потврђена у истраживањима, а представља парадокс, је да особе које имају нижи социоекономски статус далеко чешће у односу на особе вишег социоекономског статуса искусе штетне посљедице конзумирања алкохола. Објашњење овог парадокса дијелом се покушава образложити факторима ризика попут пушења, гојазности, неприступачности здравствених служби, те културолошким обрасцима пијења који у интеракцији са конзумирањем алкохола доводе до различитих здравствених посљедица код особа нижег социоекономског статуса (Katikireddi SV et al., 2017; Calling S et al., 2019; Probst C et al., 2020). Већина испитаника у нашем истраживању (75.8%) има завршену средњу школу с тим да нешто ниже образовање имају зависници од алкохола са когнитивним дефицитом. Неке студије у западним земљама сугеришу да су образовање и приходи различито повезани са обрасцима пијења. Мање образовани мушкарци и мушкарци са вишим приходима имају тенденцију да конзумирају више алкохола и чешће него они који су мање имућни. На примјер, особе које имају велике приходе чешће пију, вјероватно зато што себи могу приуштити куповину алкохолних пића и што имају више социјалних могућности. Они са нижим образовањем вјероватније ће пити алкохол због чешћег излагања социјалном стресу и неадекватне здравствене писмености у вези са здравственим посљедицама употребе алкохола (Cerdá M et al., 2011; Organisation for Economic Co-operation and Development, 2015). Јапанско истраживање је испитивало повезаност нивоа образовања и прихода код особа које су склоне опијању. Мушкарци са нижим нивоом образовања су били у знатно већем ризику када је у питању опијање. Супротно томе, мушкарци са нижим приходима су имали мањи ризик када је у питању ова проблематика (Murakami K & Hashimoto H, 2019). Још једно истраживање групе кинеских аутора је показало да је ниво образовања значајан модератор корелације између импулсивности и алкохолне зависности односно механизам развоја зависности је различит за особе различитог едукативног нивоа. За особе вишег нивоа образовања конзумирање алкохола је посљедња опција у ослобађању од стресних ситуација. Међутим, једном када почну конзумирати алкохол да би се ослободили стреса склонији су развоју алкохолне зависности. С друге стране, за особе нижег едукативног нивоа уколико је присутна импулсивност, она у значајној мјери погоршава алкохолну зависност (Liu Z et al., 2020). Постоје бројна истраживања која се баве повезаношћу алкохолизма с одређеним занимањима и којима је утврђено да су нека занимања подложнија прекомјерној конзумацији алкохола. Конзумација алкохола на радном мјесту, али и за вријеме паузе или прије почетка радног времена може изазвати бројне потешкоће на радном мјесту попут изостанака, боловања, смањене ефикасности, проблема са колегама и надређенима, па све до повреда и несрећа на раду па чак и смртних случајева. Истраживање рађено од стране

агенције за превенцију злоупотребе алкохола и опојних дрога америчке владе показује да зависност од алкохола и поремећаји проузроковани злоупотребом алкохола нису једнако заступљени у различитим дјелатностима. Најнижа стопа злоупотребе алкохола утврђена је у образовним дјелатностима, здравственој и социјалној заштити, те међу државним службеницима. С друге стране, највише стопе злоупотребе алкохола су утврђене у рударству, грађевинарству и услужним дјелатностима (Bush DM & Lipari RN, 2015). Наше истраживање је показало да је највећи проценат незапослених у групи зависника од алкохола (60.6%). Лонгитудинално истраживање групе шведских и финских аутора је потврдило повезаност између незапослености и епизода тешког опијања која је присутна од адолесцентног периода до средњих година (Berg N et al., 2018). Неколико студија је истакло како алкохолизам смањује запосленост и повећава незапосленост, изостанак с посла и ризик од повреда. Осим тога, то може негативно утицати на продуктивност и радне перформансе, те резултирати губитком посла, посебно на конкурентном тржишту рада. Такође, финансијски изазови повезани са незапосленошћу повећавају напетост, анксиозност и породичну неслогу, а то може довести до даљег повећања потрошње алкохола (Ames GM, Bennett JB, 2011; Catalano R et al., 2011; Jørgensen MB et al., 2019; De Sio S et al., 2020).

5.2. Животне навике испитиване популације, антропометријске карактеристике и мускуло-скелетни статус, лабораторијски параметри

У истраживаној популацији посматране су животне навике испитаника (пушачки статус, навике у исхрани, изложеност сунцу због сунчања, рекреативних активности или радних обавеза током периода од маја до септембра, физичка активност), антропометријске карактеристике и мускуло-скелетни статус.

У студијској популацији највећи проценат пушача је забиљежен у групи зависника од алкохола (72.7%), те зависника од алкохола са когнитивним дефицитом (60.6%), с друге стране у контролној групи је највећи проценат непушача (77.3%). У нашем истраживању је потврђена статистички значајна разлика између пушача и непушача у односу на разлике концентрације витамина *D*. Распрострањеност употребе дувана и алкохола испитивана је у различитим популацијама, односно у различитим старосним групама популација, с циљем процјене величине проблема и утицаја на здравље друштва у цјелини (Luhar RB et al., 2013). Употреба духана годишње убије више од 8 милиона људи. Отприлике 7 милиона тих смртних случајева су посљедица директне употребе духана, док је у око 1.2 милиона случајева смртност посљедица излагања непушача пасивном диму. Никотин из духана посебно његов метаболит котинин, има негативне ефекте на људско здравље узрокујући карцином плућа, хроничну опструктивну болест плућа и нереспираторне проблеме (Manavi KR et al., 2020). Пушење цигарета се код зависника од алкохола јавља са знатно вишом стопом него у општој популацији. Стопе употребе дувана и зависност од никотина се разликују међу онима који злоупотребљавају алкохол и онима који су зависни од алкохола (Luhar RB et al., 2013). Такође, зависници од алкохола који су пушачи, чешће конзумирају алкохол у односу на зависнике од алкохола који су непушачи или бивши пушачи. Дуална зависност од алкохола и никотина је честа појава, при чему многа истраживања потврђују да су истовремено више од 80% зависника од алкохола и пушачи. У сваком случају корелација између пушења и конзумирања алкохола постоји и код злоупотребе алкохола и

код алкохолне зависности (Luhar RB et al., 2013; Pagano A et al., 2018; Weinberger AN et al., 2019). Алкохол и пушење остварају синергистички штетне ефекте на многе системе у организму, међутим, зависници од алкохола чешће умиру од здравствених посљедица проузрокованих пушењем него алкохомом. Хронично конзумирање цигарета и алкохола је повезано са неурокогнитивним дефицитима. Тако да је постало јасно да студије које се баве истраживањем само злоупотребе алкохола или пушењем цигарета не могу бити исправно протумачене без података о употреби обје супстанце истовремено (Meyerhoff DJ et al., 2006; Littleton J et al., 2007; Durazzo TC et al., 2010; Oscar-Berman M et al., 2014). Редукција бијеле и сиве мождане масе и увећање можданих комора су пронађене код зависника од алкохола у ранијим истраживањима, односно зависници од алкохола који су истовремено и пушачи показују абнормалности у волумену сљедећих региона мозга: пре и парацентралне фронталне кортикалне арее, парахипокампаљних и темпоралних региона, амигдала, вентралног диенцефалног региона, церебелума и латералне коморе (Gazdzinski S et al., 2005; Ceballos NA, 2006; Zhang X et al., 2011; Liao Y et al. 2012; Kühn S et al., 2012). Неуропсихолошки тестови су потврдили да зависници од алкохола и пушачи показују дефицит у неколико домена, укључујући различите аспекте меморије (аудиторна вербална меморија, визуелна меморија, радна меморија), егзекутивне функције, визуоспацијалну когницију (Ratti MT et al., 2002; Hill RD et al., 2003; Davies SJ et al., 2005, Liu JT et al., 2013; Luhar RB et al., 2013). *Neuroimaging* и патолошке студије су показале да пушење као и злоупотреба алкохола имају утицаја на генерализовани губитак волумена бијеле мождане масе, те ограничени губитак волумена сиве мождане масе, губитак волумена субкортикалне сиве масе и церебелума. Међутим, недавно публиковане студије нису потврдиле утицај пушења на промјену волумена сиве мождане масе код зависника од алкохола, с тим да је неопходно спровести будућа истраживања која ће се базирати на већој популацији испитаника (McCorkindale et al., 2016; McCorkindale et al., 2019). Излагање духанском диму из околине повезано је са смањеним нивоом витамина *D* у крвотоку и синусним ткивима (Manavi KR et al., 2020). Захваљујући присуству токсиколошки штетних једињења, као што су полициклични ароматични хидрокарбонати, алдехиди и дихлордифенилтрихлоретан, дим је канцероген, неуротоксичан и има реметилачку улогу у витамин *D* ендокрином систему. Тачан механизам како духански дим нарушава метаболизам витамина *D* још увијек није довољно разјашњен. Утицај никотина на статус витамина *D* се може посматрати са више различитих аспеката сходно резултатима публикованих студија (Mousavi SE et al., 2019). Већина недавно објављених студија је потврдила ниске вриједности витамина *D* код пушача у односу на непушаче. Позитивна корелација између конзумирања цигарета и дефицијенције витамина *D* показана је у *HUNT* студији код популације одраслих Норвежана током зимских мјесеци (Larose TL et al. 2014). Студија спроведена међу становницима Атине, мушког пола, старости од 20 до 50 година је указала на значајну корелацију између серумске концентрације витамина *D* и пушења, а мултиплом регресионом анализом аутори су дошли до закључка да 58% већу шансу имају пушачи да развију дефицијенцију витамина *D* у односу на непушаче и то за групу старости од 20 до 29 година (Kassi EN et al., 2015; Milovanović O, 2015). Истраживање спроведено у Бугарској на младој, одраслој, градској популацији је испитивало утицај пушења, индекса тјелесне масе и образовања на ниво витамина *D*, те је показало да је разлика у серумској концентрацији витамина *D* код пушача и непушача била присутна само код испитаника мушког пола, док код жена то није био случај (Shinkov A et al., 2015; Milovanović O, 2015). Још једно истраживање у југоисточној Европи је потврдило повећан ризик од хиповитаминозе *D* код пушача у односу на непушаче,

те негативну корелацију пушења са серумским вриједностима *PTH* (Cutillas-Marco E et al., 2012; Milovanović O, 2015). У клиничкој студији коју је спровео *Jorde* са сарадницима о корелацији никотина са статусом витамина *D* и утицају на ниво серумске концентрације *PTH* код испитаника, испитиван је и утицај престанка пушења на ниво *PTH*. Резултати спроведног истраживања су показали да је престанак конзумирања никотина утицао да ниво *PTH* буде компарабилан са нивоом код непушача без обзира на дужину претходног периода конзумирања никотина, при чему број цигарета које је испитаник конзумирао током дана није значајно утицао на ниво *PTH* код пушача. Потенцијални механизам штетног дејства никотина је да он повећава ресорпцију калцијума из скелетног система и на тај начин повећава серумску концентрацију калцијума која посљедично доводи до смањења нивоа *PTH* и витамина *D* (*Jorde R et al.*, 2005; *Milovanović O*, 2015). Новија студија пресека групе кинеских аутора, која је обухватила $n=612$ испитаника мушког пола старијих од 50 година, је потврдила да пушачи имају ниже вриједности витамина *D*, такође та корелација је дозно зависна (пушачи са већим бројем цигарета током дана и дугогодишњим пушачким стажом су имали ниже вриједности витамина *D*) (*Jiang CQ et al.*, 2016).

Анализирајући навике у исхрани у студијској популацији, уочено је да зависници од алкохола у мањој мјери конзумирају намирнице попут коштуничавог воћа, а нешто чешће конзумирају намирнице попут хљеба, јаја и пасуља. Такође, испитаници практично не употребљавају суплементе витамина *D*. Анализа разлика концентрације витамина *D*, а у зависности од навика у исхрани, није потврдила статистички значајну разлику између група испитаника. Конзумирање алкохола стимулише апетит и појачава унос хране, тачан механизам дјеловања није најјаснији, али се претпоставља да алкохол заобилази механизме ситости који модулирају краткотрајни унос хране. Алкохол подржава укупни пораст уноса хране преко два механизма: а) везивањем за тип А рецептора гама-амино бутерне киселине подстичући отпуштање опиоида и б) смањењем серотонинског одговора као снажног супресора глади (*Kwok A et al.*, 2019). Конзумирање алкохола доприноси уносу више слане и масне хране, те протеина, а далеко мање угљикохидрата тј. алкохол служи као главни извор енергије и замјена за угљикохидрате (*Rintamäki R et al.*, 2014). Неколико студија пресека је потврдило да са већим уносом алкохола долази до смањеног уноса угљикохидрата (воћа, бобичастог воћа, шећера, сирупа и житарица). Ради се о финском истраживању које је обухватило $n=1847$ испитаника оба пола, старости од 25-64 године (*Männistö S et al.*, 1997), француском истраживању које је обухватило $n=1100$ испитаника мушког пола (*Ruidavets J-B et al.*, 2004) и њемачком истраживању које је обухватило $n=24\ 894$ особа оба пола, старости 35-65 година (*Ruf T et al.*, 2005). Лоша исхрана и недостатак изложености сунцу су чести код пацијената са психијатријским поремећајима. Оба фактора играју значајну улогу у развоју недостатка витамина *D* (*Koster JB & Kühbauch BA*, 2011; *Ristić S*, 2017). Храна животињског поријекла (риба, месо, јаја, изнутрице, млијечни производи) су главни извори холекалциферола. Објављени подаци показују да се највеће вриједности витамина *D* налазе у рибама, посебно у рибљој јетри али и изнутрице обезбјеђују значајне количине витамина *D*. Риба је главни дијететски извор витамина *D* код одраслих у Француској, Јапану и Шпанији, док је у Холандији на посљедњем мјесту списка нутријената. Садржај у месу је генерално много нижи. Вриједности витамина *D* у јајима (концентрисано у жумањцу) крећу се између вриједности за месо и изнутрице. Витамин *D* се још налази и у сувом воћу, хљебу од цијелог зрна жита и пахуљицама житарица. Препоруке за унос витамина *D* знатно су повећане посљедњих година, тако да их је тешко надокнадити само исхраном (*Nakamura K et al.*, 2002; *Schmid A & Walther B*, 2013; *Spiro A*

& Buttriss JL, 2014; Ristić S, 2017). Значај синтезе и уноса витамина *D* исхраном је посебно важно због правилног развоја костију, с обзиром да је потврђена улога витамина *D* у метаболизму калцијума и фосфата и минерализацији костију (Naumović N, 2010; Zeljić K et al., 2013; Ristić S, 2017). Анализирајући индекс тјелесне масе просјечна вриједност истог показује да је највећи број испитаника нешто изнад горње границе за нормалну тјелесну тежину. Даља анализа разлика концентрације витамина *D*, а у зависности од индекса тјелесне масе, није потврдила статистички значајну разлику између група испитаника. Однос између конзумирања алкохола и прекомјерене тјелесне тежине је комплексан. Фактори који утичу на овај однос су врста пића, образац пијења и пол. Докази из опсервационих студија сугеришу да вино нпр. има протективнију улогу када је у питању добијање на тјелесној тежини у односу на пиво или жестока алкохолна пића. Надаље, код жена је благо до умјерено конзумирање алкохола повезано са ниском тјелесном тежином, док је код мушкараца умјерен унос алкохола повезан са већом тјелесном тежином. Такође и доза алкохола (2-3 стандардна пића током дана) утиче на пораст тјелесне тежине (Sayon-Orea C et al., 2011; Traversy G & Chaput JP, 2015; Kwok A et al., 2019). Недавно публикован прегледни чланак који је обухватио 30 експерименталних и опсервационих студија је потврдио да употреба алкохола не утиче униформно на исхрану, умјесто тога зависно од количине алкохола који се конзумира, унос појединих макронутритијената може бити редукован (Cummings JR et al., 2020). Америчко епидемиолошко истраживање које је обухватило $n=24869$ испитаника је показало да међу мушкарцима који уносе исту количину пића током дана, учестало се опијају или су склонији ризичном пијењу, они који су гојазнији имају веће шансе за развој алкохолне болести. С друге стране, међу женама са истом учесталошћу употребе алкохола, оне које су гојазније имају мању шансу за развој алкохолне зависности у односу на жене мање тјелесне тежине (White GE et al., 2019). Сматра се да гојазне особе имају нормалан метаболизам 7–деhidрохолестерола у кожи и нормалну апсорпцију витамина *D* у танком цријеву, али да се инсуфицијенција јавља због појачане депозиције у масно ткиво и смањене биорасположивости (Wortsman J et al., 2000; Ristić S, 2017). Постојање инверзне корелације индекса тјелесне масе са серумском концентрацијом 25-хидрокси витамина *D* је показано у одређеном броју студија (Jorde R et al., 2010; Didriksen A et al. 2013; Vimalleswaran KS et al. 2013; Saneei P et al. 2013; Stokić E et al. 2015; Milovanović O, 2015; Pantovic A et al., 2019; Al Zarooni AAR et al., 2019; Cembranel F et al., 2019). Нижи статус витамина *D* у гојазних особа прати компензацијски пораст *PTH* у серуму, који заузврат подстиче добијање на тјелесној тежини кроз ефекат липогенезе узрокован повећаним приливом калцијума у адипоците. Увећани адипоцити функционишу као резервоар витамина *D*, што доводи до секвестрације овог витамина. Супротно томе, неки истраживачи сматрају да дефицијенција витамина *D* може допринијети погоршању гојазности. Адипоцити имају рецепторе за витамин *D* и активни облик витамина (1,25 дихидроксивитамин *D*) може водити липолизи, регулисати апоптозу адипоцита и редуковати масно ткиво (Blum M et al., 2008). Опсервационе студије су утврдиле да је гојазност повезана с дефицијенцијом витамина *D* (Afzal S et al., 2014; Nikolova MG et al., 2018; Jonasson TH et al., 2020), иако ниједан досљедан доказ није указао на узрочно-последичну везу између ових догађаја (Vimalleswaran KS et al. 2013; Jonasson TH et al., 2020). Метаанализа која је обухватила 23 студије је показала да је гојазност повезана с дефицијенцијом витамина *D* у различитим добним скупинама (Pereira-Santos M et al., 2015; Jonasson TH et al., 2020). Дефицијенција витамина *D* може да утиче и на састав тијела. Студија пресека која је укључила $n=271$ здраве старије особе, које живе у заједници,

потврдила је да су нижи нивои витамина *D* повезани с повећаним масним ткивом и висцералним масним ткивом (Al Hayek S et al., 2018). И неке друге студије су потврдиле однос између нижих нивоа витамина *D* и укупне масти и андроидне тјелесне масти, опсега струка и опсега струка и кукова (Gerdhem P et al., 2005; Lerchbaum E et al., 2019; Jonasson TH et al., 2020). Међутим, одређени број студија је показао супротне резултате (Mansoor S et al. 2010; Baradaran A et al. 2012; Han SS et al., 2014; Zhang Y et al., 2016; Kim D & Kim J, 2016).

У студијској популацији током седмице физички је активно укупно 54.5% испитаника, при чему су најмање активни зависници од алкохола. Потом већи дио дана у лежању проводи укупно 17.4% испитаника, од тога највише зависника од алкохола са когнитивним дефицитом. Постојање мањих фрактура/траума у анамнези је навело укупно 7 или 5.4% испитаника, а породичну историју остеоопорозе је навело укупно 11 или 8.3% испитаника. Даљом анализом разлике концентрација витамина *D*, а у зависности од физичке активности испитаника и мускуло-скелетног статуса није потврђена статистички значајна разлика између група испитаника. Изузетак је постојање мањих фрактура/траума у анамнези гдје је утврђена статистичка значајност тј. ниже вриједности витамина *D* код испитаника који су навели постојање мањих фрактура/траума у анамнези. Међутим, током анализе студијске популације физичка активност и лежање током већег дијела дана су се издвојили као значајни предикторски фактори витамина *D*, тј. што је особа више активна и више времена проводи напољу више су и вриједности витамина *D*. С друге стране, испитаници који већи дио дана проведу у лежању имају ниже вриједности витамина *D*. Недавно публикована белгијска студија пресека је показала да су зависници од алкохола мање физички активни у односу на здраве испитанике (Vancampfort D et al., 2019). Доступни докази сугеришу да су многе особе које болују од алкохолним узрокованих поремећаја недовољно активне. Такође је познато да физичко вјежбање доприноси менталном и физичком здрављу и може бити ефективно у склопу третмана алкохолним узрокованих поремећаја. Међутим, ефекти вјежбања на конзумацију алкохола су недовољно проучени и слабо разумљиви. Недавно публикована мета-анализа је идентификовала 21 студију објављену између 1972. и 2016. године које су испитивале ефекат физичког вјежбања као вид интервенције код алкохолним узрокованих поремећаја. Резултати су показали позитивне ефекте вјежбања на депресију и физичку спремност, али без значајних ефеката на ниво конзумације алкохола (Hallgren M et al., 2018). Физичка активност може бити позитивна не само у психолошком и социјалном смислу него и на неуробиолошком и неурокогнитивном нивоу. На ову чињеницу је покушао да укаже још један прегледни чланак позивајући се на оквир тријадног модела тј. неурокогнитивног модела зависности. Свака субкомпонента тријадног модела (рефлективна, импулсивна и регулаторна) би могла представљати терапијско мјесто дјеловања физичке активности (Cabé N et al., 2021). Многи сматрају да је дефицит витамина *D* код болесника са соматским и менталним болестима заправо посљедица основног обољења нпр. смањене физичке активности и излагања сунцу (Glendenning P, 2015; Ristić S, 2017). Витамин *D* делује и на све три врсте мишића у организму. Код старијих особа, посебно преко 65 година, дефицит витамина *D* доводи до редукције мишићне масе и снаге, а настаје усљед смањења уноса витамина *D* у храни, слабијег излагања сунчевој свјетлости, редукване дебљине коже, смањене интестиналне ресорпције и ослабљеног метаболичког пута синтезе витамина *D* (Naumović N, 2010; Ristić S, 2017). Гојазност и веома ниска физичка активност су независни предиктори дефицијенције витамина *D* што је потврдила студија спроведена међу аустралијским одраслим особама старијим од 25 година (Malacova

E et al., 2019). Истраживање које је обухватило национални репрезентативни узорак адолесцената и младих одраслих особа у Аустралији, је потврдило да особе са ниском или умјереном физичком активношћу приближно имају два пута веће шансе да развију дефицијенцију витамина *D* у односу на оне са високим нивоом физичке активности (Horton-French K et al., 2021). Током цијелог живота за здравље костију и превенцију остеоопорозе и посљедичних фрактура важан је адекватан унос калцијума, статус витамина *D* и редовна физичка активност (Zhu K & Prince RL, 2015). Епидемиолошке студије које су процјењивале повезаност између нивоа циркулишућег витамина *D* и густине костију, код старијих особа су дале опречне резултате, док су неке показале позитивну асоцијацију (Ooms ME et al., 1995; Bischoff-Ferrari NA et al., 2004; Kuchuk NO et al., 2009) друге нису потврдиле повезаност (Garnero P et al., 2007). Витамин *D* такође игра улогу у одржавању здравља мишића и превенцији пада (Pfeifer M et al., 2001). Међутим, налази неких кохортних студија о повезаности статуса витамина *D* и ризика од прелома код старијих особа су контрадикторни, неки су показали да је виши статус витамина *D* повезан са смањеним ризиком од фрактура (van Schoor NM et al., 2008; Looker AC & Mussolino ME, 2008; Nakamura K et al., 2011), док други нису потврдили такву повезаност (Garnero P et al., 2007; Barbour KE et al., 2012). Показало се да умјерена конзумација алкохола има заштитно дејство против остеоопорозе код жена близнакиња и старијих жена (Williams FM et al., 2005; Sommer I et al., 2013), док је код мушкараца утврђено да прекомјерна конзумација алкохола представља фактор ризика за фрактуре ниске коштане масе (Drake MT et al., 2012). У једном прегледном чланку је закључено да једно пиће дневно за жене и два пића дневно за мушкарце немају негативан утицај на кости, док штета на коштаном ткиву почиње настајати кад је потрошња већа од двије чаше дневно или четири и више чаша дневно (Maurel DB et al., 2012). Алкохол сузбија остеобластогенезу (Torricelli P et al., 2007) док истовремено стимулише активност остеокласта и остеокластогенезу (Dai J et al., 2000), што доводи до смањеног формирања и повећања ресорпције костију. Поред тога, прекомјерни унос алкохола може ометати равнотежу калцијума смањеном апсорпцијом калцијума у цријевима, повећаним нивоом *PTH*, смањеном производњом активног облика витамина *D* (1,25-дихидроксивитамин *D*) и нарушеном производњом полних хормона (Maurel DB et al., 2012). Штавише, претјерана конзумација алкохола такође може довести до учесталих падова код старијих особа и на тај начин повећати ризик од прелома (Zhu K & Prince RL, 2015). У литератури се спомиње позитивна корелација између умјерене и високе конзумације алкохола и статуса витамина *D* у здравој одраслој популацији у Холандији, Њемачкој и Финској (Pich JZ et al., 2002; van Grootheest G et al., 2014; Kühn T et al., 2014; Palaniswamy S et al., 2017). У новијем истраживању спроведеном у Холандији, старост, индекс тјелесне масе, физичка активност и конзумирање алкохола, код старијих особа су се показали као значајни фактори који утиче на статус витамина *D* у моделу мултиваријантне регресије (Ten Haaf DSM et al., 2019). О свим овим налазима се није опширно расправљало и њихов значај за људе још није познат. Поред тога, литература сугерише да алкохол сам по себи може промијенити метаболизам витамина *D*. Експерименти на анималним моделима су показали да хронична конзумација алкохола доводи до смањене бубрежне експресије *CYP27B1*, са посљедичним смањењем концентрације 1,25-дихидроксивитамина *D* (активни метаболит витамина *D*) и вишим концентрацијама витамина *D* у крви (Shankar K et al., 2008). Било би важно знати да ли се исто догађа код људи, јер ово може довести до прецењивања статуса витамина *D*, док су с друге стране нивои активног метаболита

витамина *D* снижени. Неопходна су даља истраживања на овом подручју (Ten Haaf DSM et al., 2019).

Због значаја излагања сунчевој свјетлости у постизању суфицијентног нивоа витамина *D* у организму, у нашем истраживању испитаван је утицај просјечног излагања сунцу у периоду од маја до септембра било због сунчања, рекреативних или радних активности (мање или више од 1 сат дневно). Утврђена је статистички значајна разлика између зависника од алкохола у односу на здраве испитанике, тј. када је у питању сунчање или рекреативне активности већина здравих испитаника је више била изложена сунчевој свјетлости. Међутим, када је у питању изложеност сунцу због радних обавеза, далеко више зависника од алкохола је било изложено сунчевој свјетлости. Синтеза витамина *D* у кожи под утицајем излагања УВ зрачењу већ годинама је детаљно проучавана у различитим условима. Постоји велики број фактора који детерминишу синтезу витамина *D*. Из тог разлога не постоји јединствена препорука о временском периоду неопходном да се проведе на сунцу како би се задовољиле потребе за витамином *D* (Ovesen L et al., 2003). У нашој студијској популацији анализом витамина *D* утврђена је статистички значајна разлика између испитаника, који су се због сунчања/рекреативних активности излагали сунцу у просјеку мање од један сат дневно у односу на оне који су се излагали сунцу више од један сат дневно. У првој групи просјечна вриједност витамина *D* је износила $16.24 \pm 11.24 \text{ ng/ml}$, а у другој групи испитаника је износила $22.08 \pm 9.29 \text{ ng/ml}$. Излагање сунцу због сунчања или рекреативних активности се издвојило као значајан предикторски фактор витамина *D*, тј. што је дужа изложеност сунцу више су вриједности витамина *D*. Када анализирамо вриједности витамина *D* у зависности од дневног излагања сунцу због радних обавеза (које је износило у просјеку око 3 сата), није утврђена статистичка значајност између испитаника. У првој групи испитаника који су били изложени сунцу мање од 3 сата дневно, просјечна вриједност витамина *D* је износила $17.99 \pm 11.08 \text{ ng/ml}$, а у другој групи испитаника који су били изложени сунцу дуже од 3 сата дневно, просјечна вриједност је износила $18.80 \pm 10.69 \text{ ng/ml}$. Висок проценат заступљености дефицијенције витамина *D* у популацији најчешће се објашњава исхраном сиромашном овим витамином, слабом изложеношћу сунчевом зрачењу, али и употребом крема за заштиту од сунца, које у високој мјери могу инхибирати процес синтезе витамина *D* (Dusso AS et al., 2005; Naumović N, 2010; Ristić S, 2017). Већина испитаника у нашој студијској популацији у посљедњих три до шест мјесеци није ишла на лјетовање/зимовање, није користила соларијум, нити креме за сунчање. Потенцијално образложење ниске вриједности измјерене серумске концентрације витамина *D* је период вршења истраживања од октобра до марта. Други разлог може бити и то што је податак о просјечној изложености сунцу добијен самоизвјештавањем од стране испитаника. Имајући у виду бројне доказе да је излагање сунцу велики ризик за појаву малигнитета коже и пријевременог старења коже (Uddin R et al., 2013; Touvier M et al., 2015), јасно је да је човјек остао без свог природног и основног извора витамина *D*. У складу с тим услиједиле су препоруке да се витамин *D* без обзира на животну доб мора уносити (Radlović N et al., 2012; Ristić S, 2017). У истраживањима је доказано да синтеза витамина *D* зависи од географског подручја, годишњег доба, доба дана, површине коже изложене сунцу, трајања изложености, старости и типа коже (Terushkin V et al., 2010; Bittar FB et al., 2018). Поред наведених фактора на УВБ зрачење могу да утичу и озонски омотач, атмосферска загађења и облачност. Озонски омотач усљед апсорбовања УВБ зрачења може значајно редуковати дозу УВБ зрачења која ће допријети до коже појединца. Постојећи подаци указују да облачност може редуковати УВБ зрачење у опсегу од 50 до 99% у зависности да ли је

облачност дјелимична или потпуна (Ovesen L et al., 2003; Engelsen O, 2010; Milovanović O, 2015). Један од поменутих фактора који детерминишу синтезу витамина *D* је географски положај тј. ширина одређеног подручја јер са удаљавањем од екватора ка половима долази до пада нивоа УВ зрачења (Cashman KD et al., 2008; Milovanović O, 2015). Балканско полуострво се налази на географској ширини од 41°53' до 46°11' што значајно ограничава фотопродукцију витамина *D* током већег дијела године, онемогућавајући синтезу у периоду од октобра до априла (Holick MF, 1995; Tsiaras WG & Weinstock MA, 2011; Milovanović O, 2015). Љетњи период за већину географских подручја представља период током којег је најинтензивнија продукција витамина *D*. Сезонска варијација статуса витамина *D* приказана је у различитим студијама (Christensen MH et al., 2010; Maeda SS et al., 2013; Bhattoa HP et al., 2013; van Schoor NM et al., 2014; Milovanović O, 2015). Доба дана одређује који проценат УВБ зрачења ће допријети до површине коже. Ранија испитавања су показала да рано ујутру и увече УВБ зрачење пролази кроз знатно дужи атмосферски пут за разлику од дужине пута током поднева (Kimlin MG, 2008; Milovanović O, 2015). Приликом разматрања утицаја сунчања на синтезу витамина *D*, у обзир треба узети и чињеницу да пик серумске концентрације 25-хидрокси витамина *D* настаје 24 сата након излагања УВ зрачењу (Matsuoka LY et al., 1987). Такође, количина витамина *D* који се створи у кожи зависи од нивоа меланина, који је изузетан апсорбер УВБ зрачења (Clemens TL et al., 1982; Ristić S, 2017). Типови коже V и VI према *Fitzpatrick*-овој скали у односу на тип II и III захтјевају чак 5-10 пута дужи временски период излагања сунчевој свјетлости за синтезу одређене количине витамина *D*. Експериментално је показано да је конверзија 7-дехидрохолестерола у превитамин *D* приближно 5-10 пута интензивнија код типа коже II у односу на тип коже V (Chen TC et al., 2007; Ristić S, 2017). У нашим крајевима од маја до октобра довољан је дневни боравак на сунцу од 5 до 15 минута да би се обезбиједила оптимална дневна количина витамина *D* (Naumović N, 2010; Ristić S, 2017).

Анализом лабораторијских параметара у нашој студијској популацији утврђена је значајна разлика између зависника од алкохола и здравих испитаника у сљедећим лабораторијским параметрима: еритроцитима, леукоцитима, хемоглобину, хематокриту, тромбоцитима, уреи, креатинину, глукози, *AST*-у, *ALT*-у, *GGT*-у, калијуму и магнезијуму. Етанол испољава мултипле реверзибилне акутне и хроничне ефекте на све крвне ћелије. Утицај на еритроците се огледа у повећању њихове величине (средњи корпускуларни волумен- *MCV*) код 60-75% зависника, обично без анемије. Ова промјена је посљедица утицаја на стем ћелије. Ако се уз опијање придружи и дефицијенција фолне киселине, онда се појављују хиперсегментовани неутрофили, ретикулоцитопенија и хиперплазија коштане сржи, а ако постоји малнутриција, сидеробластне промјене такође могу бити виђене. Код зависника од алкохола се смањује и продукција леукоцита, смањује се гранулоцитна мобилност и адхеренција и оштећује одговор касне хиперсензитивности на нове антигене. Код многих зависника постоји блага тромбоцитопенија. Смањен број тромбоцита последице понављаних интоксикација обнови се унутар неколико седмица апстиненције. Тромбоцитопенија може да се појави секундарно уз хепатичку цирозу и конгестивну спленомегалију (повећана деструкција) или због дефицијенције фолне киселине (смањена продукција). Етанол не мора да има изразите ефекте на тромбоцитну функцију, али полифеноли и други конституенти неких алкохолних пића, посебно вина, могу да интерферирају са тромбоцитном агрегацијом. Затим алкохол интерферира с апсорпцијом витамина у танком цријеву и смањује њихово нагомилавање у јетри. Ове активности нарочито погађају фолате, пиридоксин (*B6*), тиамин (*B1*), ниацин (*B3*) и витамин *A*. Тешко опијање може узроковати

ниске нивое калијума, магнезијума, калцијума, цинка и фосфора, као и консеквенцу дефицијенције исхране и дисбаланса ацидних база за вријеме експесне алкохолне ингестије или одвикавања (Brunwald E et al., 2004). Код зависника од алкохола деструкцијом јетреног ткива смањен је глукоенергетски капацитет, па је код 45-70% зависника утврђена склоност хипогликемији и смањена толеранција угљикохидрата (Thaller V et al., 2002). Такође се код зависника јавља повишен липопротеин велике густине (*HDL*) чак и након редовног уноса мање од пет алкохолних пића дневно. Прекомјерно конзумирање алкохола често доводи и до поремећаја метаболизма масти, што се одражава у повећању нивоа триглицерида у серуму. Угљикохидратни дефицијентни трансферин (*CDT*) подразумејева мању групу изоформи хуманог трансферина (асиало-, моносиало- и дисиало-трансферин), које имају нижи степен гликозилације у поређењу са доминантном изоформом трансферина (тетрасиалотрансферин). Особе које уносе велике количине алкохола ($\geq 50-80$ g дневно) у периоду од најмање 2 седмице имају повишене концентрације изоформи трансферина којима недостаје један (дисиалотрансферин) или оба (асиалотрансферин) угљенохидратна ланца. *CDT* открива тешко опијање на прилично специфичан начин. Елевације *CDT* захтјевају потрошњу од најмање 50-80 g етанола дневно у периоду од неколико седмица и зато нема никакву осјетљивост за мониторинг у општој популацији. Међутим, у зависника од алкохола то је довољно осјетљиво за откривање релапса и праћења ефикасности терапије (Niemelä O, 2016). Абнормалности у активностима јетрених ензима, *GGT* или *ALT*, често су први клинички знакови прекомјерне употребе алкохола. Повишене вриједности аминотрансфераза код зависника указују на оштећење јетре. *ALT* је специфичнији као ензим јер се ослобађа из ћелија јетре оштећених алкохолном за разлику од *AST-a* који се може наћи у ћелијама бубрега, срца, мишића и мозга. Нивои ових ензима остају повишени чак и када је пацијент у апстиненцији али има алкохолну болест јетре. Ензим *GGT* је уобичајени маркер који указује на алкохолно оштећење јетре и у првом реду има огромну корисност. Ниво *GGT-a* у серуму расте као одговор на конзумирање алкохола. Позитивна корелација између уноса етанола и активности *GGT* у серуму потврђена је у многим студијама. Мјерење *GGT* у серуму има ограничење због своје лоше специфичности и осјетљивости. Минимална конзумација алкохола потребна да би *GGT* био повишен је око 74 g/седмично за мушкарце и 60 g/ седмично за жене. Ниво *GGT-a* обично расте након тешког опијања које се наставља током неколико седмица, а обично се враћа у нормалне вриједности након апстиненције од 2-6 седмица из разлога што је полуживот *GGT-a* од 14-26 дана. Због тога се нивои *GGT-a* користе као показатељ хроничне конзумације алкохола. Његова клиничка корист је ограничена због велике стопе лажно позитивних резултата јер може бити повишен код неалкохолних болести јетре попут жучне цирозе, гојазности, панкреатитиса, обољења простате, дијабетеса, хипертензије, хипертриглицеридемије, пушења и такође приликом узимања неких лијекова (хормони и антиконвулзиви) (Ghosh S et al., 2019). Анализом витамина *D* у зависности од лабораторијских параметара само је у случају *GGT-a* утврђена статистичка значајност између испитаника, при чему су испитаници са нижим вриједностима *GGT-a* имали више вриједности витамина *D* (20.60 ± 11.39 ng/ml) у односу на оне са вишим вриједностима *GGT-a* (13.65 ± 8.36 ng/ml). *GGT* се издвојио као значајни предикторски фактор нивоа витамина *D*, тј. што је виша вриједност *GGT-a* нижа је вриједност витамина *D*. Сnižена концентрација витамина *D* једно је од најдоследнијих запажања код пацијената са хроничним болестима, посебно оних са тешким обољењем јетре. Недавно су неке студије потврдиле да недостатак витамина *D* обрнуто корелира са тежином хроничног обољења јетре. Велики број студија је показао да витамин *D* може

модулирати биолошку функцију хепатичких стелатних ћелија, што даље може ефикасно атенуисати фиброзу јетре. Процијењено је да 96% зависника од алкохола има редукован ниво витамина *D*, 86.1% су били инсуфицијентни, а 60.4% су били озбиљно дефицијентни. Поред тога, међу зависницима озбиљан недостатак витамина *D* је био прилично чест код оних са алкохолним стеатохепатитисом. Ово се подудара с претходним доказима да су снижене вриједности витамина *D* у серуму повезане са оштећењима јетре индукованим етанолом, а која су се манифестовала абнормалним серумским вриједностима *AST*, стеатозом и цирозом јетре (Barchetta I et al., 2011; Wu J & Meng QH, 2020). *Trépo* и сарадници су потврдили да је озбиљан недостатак витамина *D* био значајно повезан са лошом прогнозом и компликацијама порталне хипертензије. Ова студија је такође открила да надомјесна терапија витамином *D* може сузбити експресију проинфламаторног цитокина *TNF-α*, што је додатно потврдило улогу витамина *D* у имуномодулацији (Trépo E et al., 2013). Међутим, специфична улога витамина *D* у патогенези, напредовању болести и компликацијама током алкохолне болести јетре још није у потпуности разумљива (Wu J & Meng QH, 2020). Епидемиолошке студије су показале да пацијенти са безалкохолном масном болешћу јетре имају изразито смањење концентрације витамина *D* у серуму. Ови резултати сугеришу потенцијалну корелацију између нивоа витамина *D* и функција јетре (He X et al., 2020). Студија пресјека која је обухватила узорак од $n=24229$ испитаника одраслих Американаца је испитивала повезаност између нивоа витамина *D* и четири јетрена ензима (*AST*, *ALT*, *GGT* и *AP*-алкална фосфатаза). Резултати су потврдили да су ниже вриједности витамина *D* биле повезане са присуством виших абнормалних вриједности јетрених ензима и то углавном *AP*-а, али не и са преостала три ензима. Поред тога корелација је била далеко јача код мушкараца, гојазних особа, особа које конзумирају алкохол и оних који болују од вирусног хепатитиса (He X et al., 2020). Још једно истраживање које се бавило испитивањем повезаности између дефицијенције витамина *D* и јетрених ензима (*ALT*, *GGT*, *AP*) код испитаника без присутних обољења јетре није потврдило корелацију између ових параметара (Naderpoor N et al., 2018). С обзиром да тренутно недостају истраживања о повезаности између витамина *D* и јетрених ензима, посебно *GGT* код алкохолном узрокованих поремећаја, постоји потреба за даљим студијама како би се разјаснили прецизни механизми о улози витамина *D* у хепатотоксичности изазваној алкохолном.

5.3. Адиктолошка обиљежја и примјењени психофармаци код испитиване популације

Анализирајући адиктолошка обиљежја у студијској популацији посматрани су: старост у вријеме првог узимања алкохола, дужина узимања алкохола, трајање најдуже апстиненције, број прекида узимања алкохола, број хоспитализација, просјечна дневна доза алкохола и постојање претходних алкохолних делиријума у анамнези.

Просјечна старост у вријеме првог узимања алкохола је износила 19.69 ± 4.39 . Овај податак показује да је то нешто касније у односу на просјечну старост у свијету. Могући разлог је што наши испитаници сада већ припадају средњој животној доби, а посљедњих се година добна граница помјерила и обухвата све млађу популацију. Такође, сам тренд конзумирања алкохола прогресивно расте код младих што поприма конотацију забрињавајућег феномена. У многим друштвима употреба алкохола током периода адолесценције јесте чест феномен. Рани унос алкохола (прије 18 године) може бити повезан са повећаним ризиком од

проблема повезаних с алкохолом у одраслој доби. Ово ризично понашање током времена може довести до развоја органских, психичких и социјалних проблема, јер омета нормална когнитивна, афективна и физичка стања младих. За велики број младих то можда не значи ништа више од психолошког експериментисања, али епидемиолошки подаци показују да у свијету млади све раније почињу са конзумирањем алкохола (Alessandrini G et al., 2018). Европско истраживање о пушењу, пијењу алкохола, узимању дрога и другим облицима зависности у дјеце школске доби (*ESPAD*) које је објављено у сарадњи с Европским центром за праћење дрога и зависности о дрогама (*EMCDDA*), а базира се на анкетама спроведенима 2019. године у 35 европских земаља, је показало да је сваки трећи испитаник (33%) пријавио употребу алкохола са 13 година старости. Земље са највећом стопом које су пријавиле употребу алкохола у раној доби су Грузија (60%) и Летонија (48%), док су земље са најнижим стопама биле Исланд (7.1%), Косово (12%) и Норвешка (13%). У скоро свим земљама дјечаци су вјероватније него дјевојчице користили алкохол у доби од 13 година или млађој (The European School Survey Project on Alcohol and other Drugs, 2020). Потом студија пресека шпанских аутора (*CohRTA study*) која је обухватила $n=313$ испитаника је потврдила да је просјечна доб почетка конзумирања алкохола била 15.9 ± 3.3 године, а редовно пијење почело је са 25.6 ± 9.6 година (Sanvisens A et al, 2020). Истраживање спроведено у Италији почетком 1994. године је показало да је 86% младих, између 13 и 19 година, конзумирало алкохолна пића (Centro Alcológico Regione Lazio, 2015), а истраживање из 2016. године је показало да 38.1% адолесцената и 16.5% адолесценткиња старијих од 11 година су конзумирали алкохол. Такође је потврђено да је у старосној групи од 18 до 24 године, проценат мушкараца који пију достигао 50.1%, а међу женама 37.41% (Rapporto ISTAT, 2017; Alessandrini G et al., 2018). Истраживање публиковано 2016. године у САД-у је показало да је просјечна старост у вријеме прве употреба алкохола међу особама доби од 12 до 49 година износила 17.6 година. У 2015. години приближно 13.000 особа први пут је пробало алкохол у посљедњих годину дана, а половина њих су имали између 12-17 година (Lipari et al., 2016). Литература сугерише да су фактори повезани са употребом алкохола код адолесцената и младих одраслих особа сљедећи: присуство алкохолизма у породици, нижи социоекономски статус, индивидуалне психолошке карактеристике, окружење, ментални поремећаји, дисфункционална породица, пол, етничка и расна припадност, недостатак социјалне подршке, знатижеља и др. (Alessandrini G et al., 2018). Када анализирамо просјечну дужину узимања алкохола у обје групе она је статистички значајна са просјеком од 35.8 ± 9 година у групи Алк.+КД, а у групи Алк. 25.1 ± 8.5 година. Од почетка злоупотребе алкохола до развоја зависности од алкохола неопходно је да прође 5 година континуиране употребе (Marić J, 2005). У различитим истраживањима варира просјечна дужина конзумирања алкохола из разлога што се већина студија базира на клиничкој популацији, коју карактеришу озбиљни и хронични проблеми повезани са конзумирањем алкохола или на популацији из заједнице гдје су истраживања ограничена на краћи временски период. Па тако у студији која се бавила истраживањем ризичних фактора који утичу на развој делиријум тременса просјечна дужина конзумирања алкохола је износила 10.75 ± 6.47 година у групи зависника који су претходно имали делиријум тј. 14.07 ± 8.26 година у контролној групи зависника без претходног делиријума. Каснији почетак развоја алкохолизма у групи зависника који су претходно имали делиријум аутори настоје објаснити већом количином алкохола која се конзумира током дана. Веће количине алкохола нарушавају неуронску стабилност тј. хронично излагање великој количини алкохола резултира усходном регулацијом НМДА рецептора, тако да нагли престанак

узимања алкохола може довести до хиперексцитабилности мозга и развоја делиријума (Sarkar S et al., 2017). Истраживање групе шпанских аутора које је обухватило $n=686$ испитаника мушког пола је показало просјечну дужину конзумирања алкохола од 18 година (Rivas I et al., 2013). Још једно велико истраживање које је испитивало субузорок од $n=35$ испитаница-зависница од алкохола је показало да је период од првог контакта са алкохолом до развоја алкохолизма износио мање од 10 година. Код жена је иначе краћи период развоја алкохолизма у односу на мушки пол (Malik K et al., 2017) због разлога који су већ наведени на почетку саме дискусије.

Анализом броја хоспитализација у обје групе зависника, просјечан број у групи Алк.+КД је износио 3.9 ± 3.3 пута, а у групи Алк. је износио 3.0 ± 2.3 пута. Зависност од алкохола је једно од најчешћих стања код којег се обољели рехоспитализирају у кратком времену у случају рецидива. Истраживања су потврдила да свега 24% пацијената остају у апстиненцији годину дана након завршеног лијечења. Стопа рехоспитализација је важан критеријум којим се оцјењује квалитет лијечења и њега зависника од алкохола. Понављане хоспитализације су међу пресудним проблемима за медицинске и за психијатријске болести. Психијатријске болести се налазе на другом мјесту по стопи рехоспитализација након затајења срца са 25.1%. Два ментална поремећаја која имају највише стопе рехоспитализација су схизофренија и алкохолизам. У недавно публикованој ретроспективној студији, која је на основу електронске базе података прикупила информације о рехоспитализацијама у периоду од 2005. до 2017. године (обухватила је 1449 записа о хоспитализацијама зависника од алкохола), 758 пацијената су били први пут хоспитализовани, а 264 пацијента су била рехоспитализована. Један од свака четири пацијента био је рехоспитализован у периоду од шест мјесеци након отпуста и један од два пацијента је био рехоспитализован у периоду од једне године. Ови подаци су у складу са резултатима у западним земљама. Пацијенти који остају краткорочно (35 дана и краће) у болници при првој хоспитализацији, имају два пута већи ризик од рехоспитализације за период од шест мјесеци у односу на оне који остају дуже хоспитализовани. У овој студији ризик од рехоспитализације у периоду од шест мјесеци за старосну доб од 41 до 50 година и од 51 до 65 година био је 3.4, односно 4.6 пута нижи у односу на старосну групу од 21 до 40 година (старосна група од 21 до 40 година је имала највећи ризик од рехоспитализације што би могло бити узроковано поспратним медицинским болестима). Такође, у првих шест мјесеци је 24.2% пацијената рехоспитализовано, а 47.7% је рехоспитализовано у периоду од једне године (Geniş B et al., 2021). Истраживање спроведено у Енглеској је показало да су хоспитализације повезане с алкохолом порасле са 493760 у 2003/04. години на преко 1.26 милиона у 2018/19. години (Public Health England, 2020; Phillips T et al., 2021). Данска кохортна студија која је пратила $n=2130$ испитаника зависника од алкохола током амбулантног третмана у периоду од 2006. године до 2016. године је покушала да идентификује предикторе рехоспитализација у циљу откривања механизма који би превенирали релапсе. Од раније је утврђено да су предиктори релапса: женски пол, подаци о ранијим лијечењима зависности и ранијим психијатријским лијечењима, нижи едукативни ниво, већа учесталост поремећаја расположења и друга медицинска стања. Ова студија је открила да су предиктори рехоспитализација након амбулантног лијечења млађа животна доб, дуже епизоде лијечења, пријевремено напуштање лијечења и историја ранијих психичких проблема (Durazzo TC & Meyerhoff DJ, 2017; Hansen EM et al., 2020).

У нашој студијској популацији просјечан број прекида узимања алкохола у групи Алк.+КД је износио 6.0 ± 4.8 пута, а у групи Алк. је износио 6.6 ± 4.8 пута, док је апстиненција која

траје краће од једне године присутна у 39.4% испитаника, код 34.9% испитаника апстиненција траје од 1 до 4 године, а код 25.8% испитаника апстиненција траје дуже од 4 године. Основни је циљ лијечења алкохолне зависности успостављање и одржавање доживотне апстиненције. Током лијечења могући су рецидиви, али потребно је напоменути да су они саставни дио лијечења (Grabovac Ђ i sar., 2015). Прогресију алкохолизма карактеришу раздобља апстиненције и рецидива са значајним варијацијама у времену и трајању. Стопе рецидива након 3 или 6 мјесеци могу се кретати од 35 до 90% (Nalpas B et al., 2018). Појам "опоравак" се често дефинише као период трајања апстиненције од алкохола. Шире дефиниције опоравка често укључују физичко и ментално здравље, социјалне, рекреативне и слободне активности, те посао, породицу или ангажман у заједници. Особе које су у браку, жене и старији, боље социјалне вјештине, мање психијатријских поремећаја, нижи ниво депресије и љутње, обично су фактори који указују на боље исходе лијечења (Witkiewitz K et al., 2019). У истраживању групе хрватских аутора из 2015. године 52.5% испитаника је апстинирало од од 1 до 5 година, 25% их је апстинирало од 3 до 6 мјесеци, а 22.5% је апстинирало од 6 до 12 мјесеци. Као разлози за апстиненцију су наведени: породица (32.5%), посао (7.5%), здравље (27.5%), изречена судска мјера обавезног лијечења (32.5%) (Grabovac Ђ i sar., 2015). Употреба алкохола и других ПАС се обично приказује као хронично релапсирајућа, при чему се мало зна о стварном броју озбиљних покушаја успостављања апстиненције прије успјешног рјешавања проблема зависности. Иако постоји литература о покушајима престанка пушења (просјек је између 6 и 30 покушаја прекида прије успјешног одвикавања, а зависно од дизајна студије) (Chaiton et al., 2016), врло мало је познато о обрасцима покушаја престанка узимања алкохола, опиоида, стимуланса или канабиса (Kelly JF et al., 2019). Студија пресјека у САД-у која је обухватила узорак од $n=25229$ испитаника, (од тога њих $n=2002$ који су ријешили проблем зависности), је потврдила да је број претходно озбиљних покушаја прекида узимања алкохола и успостављања апстиненције износио 5.38 пута (Kelly JF et al., 2019). Такође, канадска студија је анализирала податке о броју покушаја успостављања апстиненције прије континуиране стабилизације. У студији је учествовало $n=855$ испитаника, од тога 51.2% је навело да још увијек одржавају апстиненцију, 14.3% је навело један рецидив, 19.4% је навело два до пет рецидива, а 15% је навело шест и више рецидива прије успостављања континуиране стабилизације (Kelly JF et al., 2018).

Анализом студијске популације 31.1% испитаника из контролне групе је навео да просјечно дневно конзумира 2-3 пића, док 18.9% не конзумира алкохол. Највећи проценат испитаника из групе Алк.+КД (10.6%) је навео конзумирање 4-6 пића дневно, а више од 6 пића дневно конзумира укупно 33.3% испитаника, од тога 14.4% је из групе Алк.+ КД, а 18.9% припада групи Алк. Утврђена је статистички значајност између испитиваних група у односу на просјечну дневну дозу конзумирања алкохола. Тачно дефинисање умјереног пијења је отежано јер то има различито значење за сваку особу, а при томе алкохол различито дјелује на сваку индивидуу. Умјерено и ризично пијење алкохола се дефинишу преко броја попијених алкохолних пића. Умјерена (нискоризична) конзумација подразумијева одговорно пијење. Према смјерницама СЗО, за мушкарца су препоруке 2-3 стандардна пића дневно, за жене 1-2 пића дневно, а за особе оба пола старије од 65 година мање од 1 стандардног пића дневно. Сматра се да једно стандардно алкохолно пиће садржи отприлике 10 g чистог алкохола, а тој количини одговара око 0.125 литра вина, 0.25 литра пива или 0.03 литра жестоког пића. Прекомјерно (ризично) пијење алкохола односи се на особе које толико пију да усљед прекомјерног пијења настају потешкоће у породици, радној и

друштвеној средини, а они још нису развили зависност од алкохола. Заправо се ради о прекомјерним потрошачима тзв. „*problem drinkers* или *excessive drinkers*“. Прекомјерно пијење за мушкарце износи више од 14 стандардних пића седмично или 3 и више стандардних пића током једне одређене ситуације, а за жене више од 7 стандардних пића седмично или 2 и више стандардних пића током једне одређене ситуације. Код старијих од 65 година говоримо о прекомјерном пијењу када се конзумира више од 7 стандардних пића седмично или више од 1 стандардног пића током једне одређене ситуације, а за млађе од 18 година и 1 стандардно пиће је ризично. Пијанство („*binge drinking*“) подразумијева да се конзумира преко 5 стандардних пића у току дана. Израз се односи на епизоду тешког пијења током кратког периода времена (нпр. током једне вечери или преко сат или два). Епизоде тешког пијења или злоупотреба алкохола („*heavy drinking*“) подразумијева да се конзумира више од 6 стандардних пића дневно. Код ових особа постоје показатељи нарушеног менталног или физичког здравља. Најтежа фаза пијења је зависност од алкохола са физичком и психолошком зависношћу (Mladenović I & Lažetić G, 2014; Jastrzębska I et al., 2016; World Health Organization, 2018). Према извјештају објављеном од стране СЗО из 2018. године укупна потрошња алкохола по становнику у свијету, старости 15 година и више, се повећала са 5.7 литара у 2000. години на 6.4 литара у 2016. години. Тешко епизодно пијење код одрасле популације варира у великој мјери широм свијета, са највећом преваленцијом у 2017. години у регији западног Пацифика (30%) и најнижом преваленцијом у источној медитеранској регији (1.3%). Употреба алкохола смањила се у већини земаља Европе са највећим смањењем постигнутим у источној Европи. У исто вријеме, употреба алкохола је знатно порасла у земљама попут Кине, Индије и Вијетнама, с нивоом употребе вишим него у неким европским земљама у 2017. години (World Health Organization, 2018; Manthey J et al., 2019; Ilhan MN & Yapar D, 2020). Корејско национално истраживање у које је укључено укупно $n=87\ 623$ одраслих особа старијих од 19 година, показало је да се дневни унос алкохола повећавао од 1998. до 2018. године. Дневна конзумација алкохола била је већа код мушкараца него код жена, али степен тренда раста је био већи код жена. Такође, највећи унос алкохола забиљежен је код мушкараца у доби од 30 до 49 година и код жена у доби од 19 до 29 година (Kim SY & Kim HJ, 2021). Конзумација алкохола са годинама опада, а разлози за смањење потрошње с годинама укључују учинак старења тј. особе пију мање као резултат физиолошких, биолошких и социјалних промјена. Упркос паду конзумације алкохола са годинама, многе старије особе пију на нивоу који се сматра опасним или штетним по здравље, нпр. у Енглеској то је 19.3% одраслих у доби од 55-64 године, 14.1% одраслих у доби од 65-74 године и 10.5% одраслих особа старијих од 75 година и више (Gell L et al., 2015). Мјере за спријечавање употребе алкохола нарочито штетне употребе алкохола се не спроводе адекватно, а терет болести повезаних с алкохолом и даље се изузетно повећава. У циљу спријечавања и смањења штетног утицаја алкохола, алкохолне политике треба обликовати на основу најбољих доказа из перспективе јавног здравља.

У студијској популацији 21.2% испитаника из групе Алк.+КД је навело постојање претходних алкохолних делиријума, а из групе Алк. 6.1%. Делиријум тременс се јавља у приближно 3-5% хоспитализованих пацијената (Wolf C et al., 2020). У проспективном истраживању групе вијетнамских аутора, које је обухватило $n=1340$ пацијената примљених у болницу, преваленција апстиненцијалног синдрома је била 7.3%. Већина су били мушкарци добне скупине од 40-60 година. Хоспитализовани пацијенти су вјероватније развили апстиненцијални синдром уколико су боловали од алкохолне болести јетре или су

раније имали апстиненцијални синдром (Mai Loan NT et al., 2019). У једном другом истраживању као значајни клинички предиктори који могу допринијети развоју делиријум тременса су сљедећи: прекомјерно пијење, континуирани образац пијења, претходна историја делиријума, алкохолом индукована психоза и присуство когнитивних дефицита. Хронична изложеност високим дозама алкохола доводи до нисходне регулације ГАБА рецептора, а с друге стране, постоји усходна регулација НМДА неурорецептора. Дакле, са већ постојећим дестабилизованим системом неуротрансмitera код ове групе пацијената нагли престанак уноса алкохола доводи до претјеране НМДА активности која додатно повећава хиперекситабилно стање и доприноси развоју делиријума (Sakar S et al., 2017). Једна од студија је показала да абнормална активност калцијумског канала Т-типа у медијалном таламусу и хипоталамусу узрокује поремећај нормалног ритма и ствара компликације попут епилептичких напада, поремећај циклуса спавања и будности, абнормалности у ЕЕГ-у и делиријум. Овај феномен је вјероватније да ће се појавити код пацијената са постојањем ранијег делиријума или психозе и то због високо сензибилисаног праска активности у таламусу (Graef JD et al., 2011). Новије лонгитудинално кохортно истраживање је испитивало повезаност просјечног броја алкохолних пића и врсте пића, те њихов утицај на предикцију развоја делиријума. У истраживању је учествовало $n=3582$ испитаника оба пола, зависника од алкохола, старости од 19 до 82 године, без претходно постојећег делиријума у историји болести. Код испитаника оба пола који су током интервјуа пријавили дневни унос алкохола изнад 20 пића био је значајно повећан ризик од развоја делиријума тременса. Количина алкохола и врста алкохолних пића били су независно повезани са повећаним ризиком од делиријума тременса. Такође, мушки пол је потврђен као значајан основни предиктор за појаву делиријума (Sørensen HJ et al., 2019). Анализирајући адиктолошка обиљежја студијске популације и концентрацију витамина *D* наше истраживање је показало статистичку значајност у групи зависника од алкохола са когнитивним дефицитом у случају дужине узимања алкохола и дужине трајања апстиненције. Просјечна вриједност витамина *D* за испитанике који конзумирају алкохол дуже од 30 година је нижа у односу на оне који конзумирају алкохол краћи временски период. Такође, просјечна вриједност витамина *D* за испитанике код којих је апстиненција просјечно трајала краће од једне године је нижа у односу на оне код којих је апстиненција трајала просјечно од 1 до 4 године или дуже од четири године. У литератури нема довољно истраживања везано за адиктолошка обиљежја и витамин *D*. Повезаност нивоа витамина *D* са учесталашћу конзумирања алкохола и просјечном дневном дозом алкохола је евидентирана у истраживању спроведеном у Кореји (Lee K, 2012), међутим, у истраживању спроведеном у Непалу статус витамина *D* није био повезан са старости у вријеме првог конзумирања алкохола, дужином узимања алкохола и бројем релапса (Neupane SP et al., 2013). Потом једно друго истраживање је показало да нивои витамина *D* нису у корелацији са дневним уносом алкохола или са дужином узимања алкохола (Anty R et al., 2015). У студијама које су потврдиле позитивну корелацију између учесталих конзумирања алкохола и статуса витамина *D*, алкохол супримира лучење *PTH* који контролише конверзију од 25(ОН)D до 1,25-дихидроксивитамина *D* у бубрегу (Rapuri PB et al., 2000; McCarty MF & Thomas CA, 2003). Ови налази указују да повећање неконвертованог 25(ОН)D је могло резултирати повећањем концентрације 25(ОН)D у серуму код зависника од алкохола. Тако да су високе концентрације 25(ОН)D у серуму проузроковане конзумирањем алкохола и не указују на повољан статус витамина *D*, већ напротив на

недостатак 1,25-дихидроксивитамина *D*, који је активни облик витамина *D* (Suzuki K et al., 2020).

Највећи проценат испитаника у обје групе зависника од алкохола у терапији има укључен анксиолитик (68.2%), потом су са 21.2% заступљени антидепресиви из групе селективних инхибитора поновног преузимања серотонина (*SSRI*), укупна заступљеност стабилизатора расположења је 4.5%, а дисулфирам је заступљен у укупном износу од 6.1%. Просјечна вриједност витамина *D* у обје групе је била снижена. Није утврђена статистичка значајност између испитиваних група у односу на врсту примјењене терапије и у односу на просјечне вриједности витамина *D*. Регулација метаболизма витамина *D* повезана је с хомеостатском регулацијом минерала костију и одређених електролита. Главне консеквенце дефицијенције витамина *D* су повезане са промјенама на костима. Истраживачи су предложили неколико патогенетских механизма при чему би утицај психофармака могао бити један од тих механизма. Хипонатријемја је риједак али доста добро документован нежељени ефекат и антидепресива и антипсихотика. Повремено поједина истраживања откривају дисбаланс и других електролита код пацијената са тежим менталним поремећајима (Ristic S et al., 2017). Потврђено је да бензодиазепини ометају метаболизам костију, укључујући смањење витамина *D* и пораст нивоа алкалне фосфатазе у серуму. Према недавној метаанализи, употреба бензодиазепина код одраслих, посебно бензодиазепина краткотрајног дјеловања представља релативни ризик од прелома (Xing D et al., 2014; Rice NJ et al., 2018). Кохортна студија на великом броју пацијената у Канади је указала да код примјене антидепресива (из групе селективних инхибитора преузимања серотонина и/или норадреналина) постоји повећан ризик за близу 70% да послје 10 година терапије настану остеопоротичне фрактуре (Moura C et al., 2014; Ristić S, 2017). Постоје аутори који износе доказе да примјена *SSRI* и трициклика повећава ризик за остеопорозу и/или фрактуре бар за два пута у односу на базалну инциденцу (Wu Q et al., 2010). Такође, резултати неких студија иду у прилог чињеници да хронична употреба стабилизатора расположења доводи до промјена у метаболизму костију и нижих концентрација витамина *D* у серуму (He X et al., 2016; Rice NJ et al., 2018). Алкохол и његов главни метаболит, ацеталдехид смањују остеобластогенезу појачавајући оксидативни стрес. Ацеталдехид нарушава одрживост и диференцијацију остеобласта. Дакле, континуирано накупљање ацеталдехида вјероватно инхибира стварање костију што доводи до редукције коштане масе. Алдехидна дехидрогеназа је ензим који ограничава брзину уклањања ацеталдехида из организма. Активност алдехидне дехидрогеназе је подложна фармаколошкој модулацији. Инхибиција алдехидне дехидрогеназе 2 (*ALDH2*) дисулфирамом и активација алда-1 активатора алдехидне дехидрогеназе 2 проузрокују редукцију и индукцију формирања костију. Дисулфирам индукује остеопенију код одраслих мишева индукујући апоптозу остеобласта. Дисулфирам такође инхибира накупљање коштане масе приликом раста експерименталних мишева. С друге стране, дисулфирам је показао антиостеокластогени учинак и заштитио је експерименталне мишеве од остеопеније узроковане алкохолом инхибицијом алдехидне дехидрогеназе 1a1 (*ALDH1a1*) у моноцитима коштане сржи. Будући да дисулфирам инхибира функцију и остеобласта и остеокласта, могао би довести до стања остеомалације. Одговор на питање да ли дисулфирам погоршава остеомалацију у присуству подражаја попут калципеније и недостатка витамина *D* би требала дати будућа истраживања и на тај начин расвијетлити његов ефекат на минерализацију костију (Mittal M et al., 2014; Mittal M et al., 2020). Треба напоменути да практично не постоје публикације

о директној вези дефицијенције витамина *D* и психофармака који се примјењују у лијечењу алкохолом узрокованих поремећаја.

5.4. Витамин *D* и алкохолом узроковани когнитивни поремећаји код испитиване популације

Недавно спроведена студија је која је евалуирала вриједности витамина *D* у серуму у узорку од $n=55844$ Европљана је показала да 13% њих има вриједности витамина *D* ниже од 30 $nmol/L$ (Cashman KD et al., 2016). У нашем истраживању просјечна вриједност витамина *D* је била нижа у односу на референтне вриједности у свим испитиваним групама. Наши резултати су слични резултатима других истраживања, која показују да је дефицијенција витамина *D* више изражена код зависника од алкохола, али и код пацијената који уопште болују од менталних поремећаја у односу на општу популацију. Студија пресјека која је обухватила $n=174$ зависника од алкохола, у осам центара за лијечење болести зависности у Катмандуу, потврдила је код истих у 64% преваленцију дефицијенције витамина *D*, потом компаративна студија пресјека која је обухватила $n=162$ адолесцента је потврдила да проблематично пијење односно опијање повећава ризик од дефицијенције витамина *D*. Такође, прегледни чланак који је испитивао повезаност витамина *D* и менталних поремећаја је потврдио присуство ниских вриједности витамина *D* код различитих менталних поремећаја. Затим ретроспективна студија у којој је на основу прегледа медицинске документације 290 хоспитализованих пацијената са неким од менталних поремећаја потврђена у 94% преваленција дефицијенције витамина *D* (Lee K, 2012; Naude CE et al., 2012; Neupane SP et al., 2013; Lerner PP et al., 2018; Cuomo A et al., 2019). За зависнике од алкохола се наводи да имају смањене концентрације витамина *D* у циркулацији, што може бити повезано са директним утицајем самог алкохола на метаболизам витамина *D* (малапсорпција витамина *D*, снижени нивои витамин-*D* везујућег протеина, смањене способности хидроксилације витамина *D* у јетри), измјењеним билијарним излучивањем, недовољним уносом храном или смањеним излагањем сунцу. Истраживања на анималним моделима су показала да хронични унос алкохола може резултирати смањеним серумским концентрацијама 1,25 –дихидроксивитамина *D* усљед поремећаја бубрежне синтезе и/или повећане разградње 1,25–дихидроксивитамина *D*. Јасно је да је неопходно више истраживања како би се распознали различити механизми који доприносе смањеним концентрацијама витамина *D* повезаним с прекомјереним уносом алкохола, тј. опијањем (Lee K, 2012; Naude CE et al., 2012; Hu CQ et al., 2020). Chun-Qiu Hu и сарадници (2020.) су у свом истраживању на анималном моделу потврдили да дефицијенција витамина *D* погоршава ћелијску апоптозу код алкохолом узрокованог оштећења јетре (потпомаже хепатичку инфламацију и оксидативни стрес – преко регулације оксидативних и антиоксидативних ензима) (Hu CQ et al., 2020). С друге стране, у неким истраживањима је потврђено да су са повећаним конзумирањем алкохола повезане повишене серумске концентрације 25(OH)*D* (Skaaby T et al., 2016; Petrenya N et al., 2019). Спекулише се да алкохол може блокирати конверзију 25(OH)*D* у 1,25-дихидроксивитамин *D* (Turner RT et al., 1988) и да су због тога повишене концентрације 25(OH)*D* повезане са већим конзумирањем алкохола (Petrenya N et al., 2019). Ипак опрез је неопходан приликом тумачења резултата јер је заправо 1,25-дихидроксивитамин *D* активни метаболит витамина *D*. Могућа повезаност витамина *D* и когнитивних функција привукла је пажњу због открића

рецептора витамина *D* и хидроксилазе витамина *D* у мозгу (Turner RT et al., 1988). Претраживањем релевантне литературе идентификовано је само пет публикација о улози витамина *D* у патофизиологији зависности. Резултати тих публикација су у складу с могућим утицајем витамина *D* на допаминергичку трансмисију. Статус церебралног витамина *D* зависи од функционалности генетских варијанти рецептора за витамин *D* и осталих укључених гена. Рутински мјерене серумске концентрације калцидиола можда не одражавају на адекватан начин церебрални статус витамина *D* (Galyuk TM & Loonen AJM, 2021). Подаци из испитивања на анималним моделима и *in vitro* показују да витамин *D* игра улогу у функцијама мозга регулацијом неуротрофичних фактора, неуротрансмисије и утицајем на синаптичку пластичност (Groves NJ et al., 2014; Gao Q et al., 2018). У својој наративној прегледној публикацији која је обухватила испитивања на анималним моделима Eserian (2013.) је добила подршку хипотези да би витамин *D* био ефикасан у лијечењу болести зависности. Поента је да је давање једне дозе витамина *D* новорођеним женкама пацова, резултирало повећањем допамина или његовог главног метаболита у možданом стаблу, хипоталамусу и стриатуму у одраслој доби, што указује на повећање допаминергичке активности. Пренатални недостатак витамина *D* одгађа или смањује експресију генетских фактора у ембрионима пацова који су кључни за уредан развој допаминергичких неурона. Ово вјероватно одговара сниженој новорођеначкој експресији гена катехол-О-метилтрансферазе (*COMT*). Након достизања пунољетства, посебно женке пацови с недостатком “развијног витамина *D*”, показују повећану осјетљивост на бихејвиоралне ефекте амфетамина, као и повећану експресију протеинског транспортера допамина који је један од таргета амфетамина. Ови докази потврђују чињеницу да дефицијенција витамина *D* има дугодјелујући ефекат на функционисање допаминергичке неуротрансмисије. Механизам ових измјена није још познат, међутим, калцитриол је снажан индуктор глијалног неуротрофног фактора (*GDNF*) и повећава експресију тирозин хидроксилазе *in vitro*. *GDNF* има улогу у преживљавању допаминергичких неурона одраслих и негативном спрегом регулише злоупотребу дрога. Такође, калцитриол штити допаминергичке неуроне од неуротоксичности узроковане оксидативним стресом. Уз то витамин *D* може повећати ниво глутатиона и инхибирати експресију индуктибилне синтетазе азотног оксида (*iNOS*), што даље може резултирати јаком антиоксидантном заштитом допаминергичких неурона. Доказано је да витамин *D* штити допаминергичке (и серотонинергичке) неуроне од исцрпљивања неуротоксичним дозама метамфетамина. Ова неуротоксичност повезана је са повећаном експресијом синтетазе неуронског азотног оксида (*nNOS*) (Eserian JK, 2013; Galyuk TM & Loonen AJM, 2021). Wrzosek и аутори (2014.) су проучавали потенцијалну повезаност *FokI* (*rs2228570*, *T/C*) једнонуклеотидни полиморфизам *VDR* гена, за који је познато да утиче на функцију *VDR*. У истраживање су укључили $n=148$ пацијената (106 мушкараца и 42 жене) са зависношћу од алкохола према *DSM-IV* критеријумима и $n=212$ здравих испитаника. Између осталог мјерили су импулсивност примјеном *Barrattove* скале импулзивности (*BIS-11*). Код мушкараца, али не и код жена, импулсивност је утицала на њихов *FokI VDR* генотип. То би могло бити повезано са немогућношћу конзумирања алкохола на контролисан начин (Wrzosek M et al., 2014; Galyuk TM & Loonen AJM, 2021). С друге стране, популационе епидемиолошке студије нису донијеле конзистентне закључке о повезаности између недостатка витамина *D* у серуму и оштећења когнитивних функција (Garcion E et al., 2002; Etgen T et al., 2012; Anastasiou CA et al., 2014; Miller JW et al., 2015). Важан допринос тој недоследности је што је врло тешко дугорочно мјерити индивидуални статус витамина *D*. Серумска

концентрација 25(OH)D је прихваћени индекс статуса витамина *D*, а има полуживот од отприлике 2–3 седмице, док је развој когнитивних оштећења поступан и дугорочан процес (Gao Q et al., 2018). Когнитивни скрининг је користан када се детаљнија неуропсихолошка процјена не може спровести или није одговарајућа. Доступан је већи број инструмената за когнитивни скрининг, између осталог у осетљивије инструменте се укључују *ACE-R* скала и *MoCa* тест (Hayes V et al., 2016). Оба инструмента су валидирана за процјену когнитивних оштећења повезаних са злоупотребом супстанци (Gilchrist G & Morrison DS, 2005; Mioshi E et al., 2006; Copersino ML et al., 2009; Ridley N et al., 2018). Препорука је да се когнитивни скрининг укључи приликом почетне процјене код свих оних који се лијече од алкохолизма, уз даљу детаљнију процјену оних који покажу објективно оштећење (NICE Clinical Guidelines, 2011). У нашем истраживању смо нашли високу подударност *ACE-R* скале и *MoCa* теста. Ово истраживање може потврдити да су *MoCa* и *ACE-R* ваљани и временски ефикасни инструменти за детекцију когнитивних оштећења у контексту злоупотребе алкохола. Када говоримо о повезаности између вриједности витамина *D* и когнитивног функционисања, у нашем истраживању је утврђена сигнификантна корелација између дефицијенције витамина *D* и укупних скорова на *MoCa* тесту и *ACE-R* скали код свих група испитаника. Међутим, када се посматарају резултати у појединачним групама испитаника, у нашем истраживању нисмо нашли значајну повезаност витамина *D* са когнитивним дефицитом код зависника од алкохола. Иако у литератури нисмо нашли податке који повезују дефицијенцију витамина *D* са когнитивним оштећењем код популације зависника од алкохола, ипак постоје бројна истраживања која сугеришу да постоји повезаност између дефицијенције витамина *D* и когнитивног функционисања код више различитих популација. Мета-анализе и ревијални прегледи литературе су показали да је дефицијенција витамина *D* повезана са когнитивним потешкоћама код здравих одраслих (Balion C et al., 2012; Etgen T et al., 2012; Annweiler C et al., 2013). Надаље, опсервационе студије су потврдиле повезаност између ниског нивоа витамина *D* и когнитивног оштећења код старијих особа (Llewellyn DJ et al., 2011; Peterson A et al., 2012; Slinin Y et al., 2012; Toffanello ED et al., 2014; Miller JW et al., 2015; Pavlovic A et al., 2018). И нека друга истраживања су наша позитивну везу између дефицијенције витамина *D* и когнитивних оштећења (Wilson VK et al., 2014; Perna L et al., 2014; Brouwer-Brolsma EM & de Groot LC, 2015). Llewellyn и сарадници (2011.) сугеришу да је недостатак витамина *D* повезан с повећаним ризиком од когнитивних оштећења код старије популације. Ово подржавају и други радови сугеришући да ће особе са дефицијенцијом витамина *D* вјероватније постићи нижи резултат на *MoCa* тесту. Овај ефект остаје значајан када се контролишу предиктори као што су: старост, пол и образовање (Llewellyn DJ et al., 2011). Pettersen је у свом истраживању код здравих одраслих утврдила постојање везе између статуса витамина *D* и перформансе вербалне флуентности. Такође, открила је да суплементација високим дозама витамина *D* значајно побољшава перформансе невербалног (визуелног) памћења у поређењу са суплементацијом малим дозама. Овај ефекат је био нарочито изражен код оних испитаника код којих је витамин *D* био инсуфицијентан на почетку истраживања (Pettersen JA, 2016; Pettersen JA, 2017). Овај налаз је у складу с другим недавним студијама пресека и лонгитудиналним студијама које показују значајне позитивне везе између нивоа витамина *D* и невербалне, али не и вербалне меморије (Koven NS et al., 2013; Nagel G et al., 2015; Kuźma E et al., 2016). У још једном истраживању потврђена је повезаност између когнитивног оштећења и хиповитаминозе *D* код пацијената са великом депресивном епизодом (Belzeaux R et al., 2018). Потом у рандомизираним двоструко сљепо плацебо

контролисаном испитивању менталног здравља групе од 50 адолесцената, испитивао се ефекат суплементације витамином *D* на статус витамина *D*, егзекутивне функције и ментално здравље током зимског периода. Истраживање је потврдило да су испитаници са ниским вриједностима витамина *D* показали лошије резултате на когнитивним тестовима. Додатак суплемента витамина *D* побољшао је њихове перформансе на најзахтјевнијим тестовима (Grung B et al., 2017). С друге стране, Dean и сарадници (2011.) су испитивали може ли суплементација витамином *D* довести до побољшања когнитивног и емоционалног функционисања код здравих младих одраслих особа, у поређењу са контролама. Супротно хипотези студије, налази су показали да суплементација витамином *D* није утицала на когнитивно или емоционално функционисање код ове популације (Dean AJ et al., 2011). Овај закључак поткрепљују и друге студије које сугеришу да нема везе између витамина *D* и когнитивног функционисања код одраслих младих особа и особа средњих година (McGrath J et al., 2007; Slinin Y et al., 2010; Schneider ALC et al., 2014). Затим, два различита клиничка истраживања су обухватила узорке од преко 10 000 испитаника, добијени резултати су били слични и нису потврдили повезаност између ниских вриједности витамина *D* и когнитивног оштећења. Прво истраживање је укључило испитанике са просјечном старашћу од 62 године (Schneider AL et al., 2014), а друго истраживање је имало три различите старосне групе испитаника (адолесценти, одрасли и старије особе) (McGrath J et al., 2007). Још једна студија пресјека која је обухватила $n=1370$ адолесцената из Кувајта, а истраживала је повезаност витамина *D* са когнитивним функционисањем и академским постигнућима, није нашла корелацију између наведених параметара (Rahman A et al., 2018). Ипак, остаје много отворених питања и постоји потреба за даљим рандомизираним контролисаним испитивањима како би се процијенили ефекти суплементације витамином *D* на когницију код различитих популација. Могуће је да се ове разлике у литератури о витамину *D* могу приписати дизајну студија (јер су углавном у питању студије пресјека), неадекватном статистичком прорачуну и хетерогености у тестовима који се примјењују за мјерење когнитивне функције. Друго могуће објашњење су граничне вриједности кориштене у различитим студијама. Постоји контроверза око формалне дефиниције дефицијенције витамина *D* (Glendenning P & Inderjeeth CA, 2016). Према некима препорукама, особе су изложене ризику од дефицијенције при концентрацији витамина *D* у серуму $\leq 30 \text{ nmol/L}$ (Institute of Medicine, 2011). Неки аутори тврде да су оптимални нивои концентрације витамина *D* у серуму 50 nmol/L , а особе испод тог нивоа треба сматрати високоризичним и таргетима за лијечење (Nowson CA et al., 2012). Слично томе, постоје неки ауторитети који препоручују нивое витамина *D* у серуму од $75\text{--}80 \text{ nmol/L}$ или више (Heane RP & Holick MF, 2011). Међутим, све се ове смјернице углавном темеље на ефекту који витамин *D* има на здравље костију. Могуће је да ови нивои витамина *D* заиста нису довољни за одржавање оптималног функционисања других ткива и система, укључујући нервни систем. Други могући разлог неслагања међу горе споменутих студијама односи се на идеју когнитивне резерве. Предложен је концепт који настоји објаснити ово запажање, наиме одређени степен неуропатологије може дати очигледне манифестације код неких појединаца, али не и код других (Stern Y et al., 2009). Могуће је да веза између статуса витамина *D* и когнитивног дефицита уочљива само код особа са нижим степеном неуронских компензацијских механизма, као што су нпр. старије особе. Имајући ово у виду, могуће је да ће се дефицијенција витамина *D*, која се јавља у кључним периодима неуроразвоја, повезати с генетским ризиком, што би кулминирало развојем болести (Davis J et al., 2016; Mayne PE & Burne THJ, 2019). Неуропсихолошки дефицити чести су код особа

са алкохолом узрокованим поремећајима. Лонгитудиналне студије су показале да продужена апстиненција побољшава неуропсихолошко функционисање. Недавно публиковано истраживање је испитивало промјене у неуропсихолошком функционисању зависника од алкохола, а након детоксикације у раздобљу од 10 дана од почетка хоспиталног лијечења. Примјењени су тестови непосредне меморије, визуелно-просторних способности, пажње, језичких функција, одгођене меморије и егзекутивних функција. Након завршетка акутне детоксикације, готово сви испитаници (93%) били су клинички дефицијентни у најмање једном од пет когнитивних домена при доласку на лијечење. Десет дана касније, 71% испитаника је остало клинички дефицијентно у најмање једном од пет когнитивних домена. Током периода апстиненције од 10 дана свеукупно когнитивно функционисање је побољшано када су у питању визуелно–просторне способности, одгођена меморија и брзина обраде информација. Подручја непосредне вербалне меморије, радне меморије и егзекутивног функционисања нису показали поуздано побољшање током времена (Mulhauser K et al., 2018). Још једна студија групе индијских аутора је показала побољшање неурокогнитивних функција током три мјесеца апстиненције. Међу неурокогнитивним функцијама дошло је до значајног побољшања у вербалној флуентности и радној меморији, међутим, није дошло до значајног побољшања визуомоторне функције након мјесец дана апстиненције, али тенденција побољшања је била присутна након 3 мјесеца апстиненције (Kaur P et al., 2020). Потом, једно рандомизирано, дупло слијепо, плацебо контролисано клиничко истраживање, спроведено у Ирану на популацији зависника који су на метадонској терапији одржавања, истраживало је ефекат суплементације витамином *D* на когнитивно функционисање и ментално здравље ове популације. Истраживање је потврдило да је примјена суплементације витамина *D* током 24 седмице значајно поправила резултате на тестовима који мјере непосредну логичку меморију, краткотрајну аудитивну меморију, визуелну радну меморију, фонемску флуентност. Когнитивни домен за коју је утврђено да је најдоследније повезан с нивоом витамина *D* је егзекутивно функционисање. Тачније, студије су показале да особе с недостатком или недовољним нивоом витамина *D* имају лошије резултате од оних са довољним нивоима, на неколико различитих задатака егзекутивног функционисања у различитим популацијама, укључујући старије особе, здраве младе и одрасле особе, хемодијализне пацијенте и особе мушког пола (Ghaderi A et al., 2020). Истраживање које је обухватило $n=142$ здрава испитаника, је испитивало повезаност примјењених супратерапеутских доза витамина *D* са бољим перформансама на тестовима који испитују егзекутивно функционисање. Код испитаника је примјењено когнитивно тестирање које се састојало од четири мјере егзекутивног функционисања: вербална (фонемска) флуентност, распон цифара уназад, тест просторне радне меморије и тест ријешеног броја проблема при првом избору, поред ових мјера примјењени су и распон цифара унапријед као мјера пажње и вербална меморија препознавања. Ово истраживање је потврдило да су супратерапијски нивои витамина *D* били повезани са знатно бољим перформансама на вербалним флуентним задацима (Pettersen JA, 2016). Проспективна студија турских аутора је истраживала да ли постоји веза између когнитивног функционисања и дефицијенције витамина *D* код млађих жена, добне скупине од 25 до 45 година. У студији је примјењен *MoCa* тест и ретест након 3 мјесеца суплементације витамином *D*. Студија је потврдила да је постојала значајна разлика у укупном резултату *MoCa* теста прије и након примјене витамина *D*, посебно у дијелу који се односио на језичке функције и одгођено присјећање (Balbaloglu O & Tanik N, 2019).

5.5. Ограничења студије

Прије свега, истраживање је укључивало мали број испитаника, посебно број оних код којих постоји одређени степен когнитивног оштећења. Испитаници са когнитивним оштећењем су били нешто старији од друге двије групе испитаника. Низак ниво витамина *D* детектован у контролној групи испитаника треба узети у обзир као збуњујући фактор. Потом, у истраживању је био мали узорак и испитаница женског пола. Због дизајна студије (студија пресека) узрочно-последична веза између хиповитаминозе *D* и когнитивног функционисања зависника од алкохола би требало да се даље истражи у проспективним истраживањима. Такођер, истраживање је рађено у периоду од октобра до марта када је на сјеверној хемисфери мања изложеност сунчевој свјетлости, те су очекивано мјерене вриједности витамина *D* ниже. Надаље, треба узети у обзир и друге збуњујуће факторе: тип коже, географско подручје становања, нутритивни унос витамина *D*, употребу крема са заштитним фактором. Важно је имати на уму да и сами скрининг тестови за процјену когниције могу имати лажно позитивне и лажно негативне резултате. Осим тога, мјерење серумске концентрације витамина *D* је вршено електрохемилуминесцентном имунометодом. Та врста анализе показује пристрасност и повећану варијабилност у односу на методу течне хроматографије- масене спектрометрије (*LC-MS/MS*), која је препозната као златни стандард у одређивању серумске концентрације витамина *D*.

6. ЗАКЉУЧАК

Сprovedено истраживање је показало резултате из којих проистичу сљедећи закључци:

- ❖ Истраживање је показало да већина зависника од алкохола припада средњој животној доби;
- ❖ Зависници од алкохола укључени у ову студију су показали сличне социо - демографске карактеристике сходно оном што се среће у центрима који се баве лијечењем алкохолне зависности: више мушкараца него жена, нижи едукативни ниво, већи степен незапослености, већи проценат разведених;
- ❖ У истраживању пол и старост се нису издвојили као значајни предикторски фактори витамина *D*;
- ❖ У студијској популацији највећи проценат пушача је забиљежен у групи зависника од алкохола;
- ❖ Анализа витамина *D* и навика у исхрани није потврдила статистичку значајност између група испитаника;
- ❖ Просјечна вриједност индекса тјелесне масе је показала да је највећи број испитаника нешто изнад горње границе за нормалну тјелесну тежину;
- ❖ Физичка активност и лежање током већег дијела дана су се издвојили као значајни предикторски фактори витамина *D*, тј. што је особа више активна и више времена проводи напољу више су и вриједности витамина *D*;
- ❖ *GGT* се издвојио као значајни предикторски фактор нивоа витамина *D*, тј. што је виша вриједност *GGT*-а нижа је вриједност витамина *D*.
- ❖ Просјечна старост у вријеме првог узимања алкохола је износила 19.69 ± 4.39 . Овај податак показује да је то нешто касније у односу на просјечну старост у свијету;
- ❖ Код зависника од алкохола просјечна дужина узимања алкохола се креће у распону од 25 до 35 година, просјечан број хоспитализација је око 3 пута, а број прекида у узимању алкохола је око 6 пута;
- ❖ У испитиваној популацији зависника од алкохола, апстиненција која траје краће од једне године присутна је у 39.4% испитаника, код 34.9% испитаника апстиненција траје од 1 до 4 године, а код 25.8% испитаника апстиненција траје дуже од 4 године;
- ❖ Просјечна вриједност витамина *D* за испитанике који конзумирају алкохол дуже од 30 година је нижа у односу на оне који конзумирају алкохол краћи временски период. Такође, просјечна вриједност витамина *D* за испитанике код којих је апстиненција просјечно трајала краће од једне године је нижа у односу на оне код којих је апстиненција трајала просјечно од 1 до 4 године или дуже од четири године;
- ❖ У истраживању просјечна вриједност витамина *D* је нижа у односу на референтне вриједности у свим групама испитаника;
- ❖ Резултати показују да је дефицијенција витамина *D* више изражена код зависника од алкохола у односу на општу популацију;

- ❖ Постоји позитивна корелација између нивоа витамина *D* у серуму и когнитивног функционисања свих група испитаника;
- ❖ Истраживање је потврдило високу подударност *ACE-R* скале и *MoCa* теста, те да су оба теста ваљани и временски ефикасни инструменти за детекцију когнитивних оштећења у контексту злоупотребе алкохола;
- ❖ Истраживање није потврдило статистички значајну повезаност витамина *D* са когнитивним дефицитом код зависника од алкохола.

7. ЛИТЕРАТУРА

1. Afzal S, Brøndum-Jacobsen P, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Vitamin D concentration, obesity, and risk of diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014 Apr;2(4):298-306.
2. Alessandrini G, Ciccarelli R, Battagliese G, Lombardo G, De Rosa F, Messina MP, Vitali M, Pisciotto F, Nanut M, Attilia ML, Ceccanti M; Interdisciplinary Study Group CRARL - SITAC - SIPaD - SITD - SIPDip. Treatment of alcohol dependence. Alcohol and the young: social point of view. *Riv Psichiatr.* 2018 May-Jun;53(3):113-117.
3. Alfonso-Loeches S, Pascual M. & Guerri C. Gender differences in alcohol induced neurotoxicity and brain damage. *Toxicology* 2013: 311, 27–34.
4. Al Hayek S, Matar Bou Mosleh J, Ghadieh R, El Hayek Fares J. Vitamin D status and body composition: a cross-sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Nutr.* 2018 Jul 26;4:31.
5. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Alcohol consumption and cognitive impairment in older men: a mendelian randomization study. *Neurology.* 2014 Mar 25;82(12):1038-44.
6. Al Zarooni AAR, Al Marzouqi FI, Al Darmaki SH, Prinsloo EAM, Nagelkerke N. Prevalence of vitamin D deficiency and associated comorbidities among Abu Dhabi Emirates population. *BMC Res Notes.* 2019 Aug 14;12(1):503.
7. Američka psihijatrijska udruga. Dijagnostički i statistički priručnik za duševne poremećaje, peto izdanje. Jastrebarsko: Naklada Slap, 2014.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed., text revision. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2013: 481.
9. Ames GM, Bennett JB. Prevention interventions of alcohol problems in the workplace. *Alcohol Res Health.* 2011;34(2):175-87.
10. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Scarmeas N. Vitamin D and cognition: an update of the current evidence. *J Alzheimers Dis.* 2014;42 Suppl 3:S71–S80.
11. Anglin RE, Samaan Z, Walter SD, McDonald SD. Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2013; 202:100-7.
12. Annweiler C, Fantino B, Schott AM, Krolak-Salmon P, Allali G, Beauchet O. Vitamin D insufficiency and mild cognitive impairment: cross-sectional association. *Eur J Neurol.* 2012 Jul;19(7):1023-9.
13. Annweiler C, Maby E, Meyerber M, Beauchet O. Hypovitaminosis D and executive dysfunction in older adults with memory complaint: a memory clinic-based study. *Dement Geriatr Cognit Disord* 2014;37:286e93.
14. Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2013;33(3):659-74.

15. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis.* 2013;37(1):147-71.
16. Anty R, Canivet CM, Patouraux S, Ferrari-Panaia P, Saint-Paul MC, Huet PM, Lebeau-pin C, Iannelli A, Gual P, Tran A. Severe Vitamin D Deficiency May be an Additional Cofactor for the Occurrence of Alcoholic Steatohepatitis. *Alcohol Clin Exp Res.* 2015 Jun;39(6):1027-33.
17. Aronne MP, Guadagnoli T, Fontanet P, Evrard SG & Brusco A. Effects of prenatal ethanol exposure on rat brain radial glia and neuroblast migration. *Exp Neurol* 2011: 229, 364–371.
18. Ascherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis, *The Lancet Neurol.* 2010; 9: 599-612.
19. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2(1): 76-89.
20. Bae H., Ra Y., Han C., et Kim D.-J. Decreased serum level of NGF in alcohol-dependent patients with declined executive function. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2014;10 2153–2157.
21. Baker FC, Carskadon MA, Hasler BP. Sleep and Women's Health: Sex- and Age-Specific Contributors to Alcohol Use Disorders. *J Womens Health (Larchmt).* 2020 Mar;29(3):443-445.
22. Balbaloglu O, Tank N. The effect of vitamin D on cognitive functions in young female patients: a prospective controlled study using the Montreal Cognitive Assessment. *Arq Neuropsiquiatr.* 2019 Jan;77(1):19-24.
23. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, Llewellyn DJ, Raina P. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2012 Sep 25;79(13):1397-405.
24. Baradaran A, Behradmanesh S, Nasri H. Association of body mass index and serum vitamin D level in healthy Iranian adolescents. *Endokrynol Pol.* 2012;63(1):29-33.
25. Barbour KE, Houston DK, Cummings SR, Boudreau R, Prasad T, Sheu Y, Bauer DC, Toozé JA, Kritchevsky SB, Tyllavsky FA, Harris TB, Cauley JA; Health ABC Study. Calcitropic hormones and the risk of hip and nonspine fractures in older adults: the Health ABC Study. *J Bone Miner Res.* 2012 May;27(5):1177-85.
26. Barchetta I, Angelico F, Del Ben M, Baroni MG, Pozzilli P, Morini S, Cavallo MG. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *BMC Med.* 2011 Jul 12;9:85.
27. Belzeaux R, Annweiler C, Bertrand JA, Beauchet O, Pichet S, Jollant F, Turecki G, Richard-Devantoy S. Association between hypovitaminosis D and cognitive inhibition impairment during major depression episode. *J Affect Disord.* 2018 Jan 1;225:302-305.
28. Berg JM, Tymoczko JL, Strayer L. *Biokemija, Školska knjiga, Zagreb, 2013.*
29. Berg N, Kiviruusu O, Huurre T, Lintonen T, Virtanen P, Hammarström A. Associations between unemployment and heavy episodic drinking from adolescence to midlife in Sweden and Finland. *Eur J Public Health.* 2018 Apr 1;28(2):258-263.
30. Berry D, Hypponen E. Determinants of vitamin D status: focus on genetic variations. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011; 20: 331-336.

31. Bertrand KA, Giovannucci E, Liu Y, Malspeis S, Eliassen AH, Wu K, Holmes MD, Laden F, Feskanich D. Determinants of plasma 25-hydroxyvitamin D and development of prediction models in three US cohorts. *Br J Nutr*. 2012 Nov 28;108(10):1889-96.
32. Bhattoa HP, Nagy E, More C, Kappelmayer J, Balogh A, Kalina E, Antal-Szalmás P. Prevalence and seasonal variation of hypovitaminosis D and its relationship to bone metabolism in healthy Hungarian men over 50 years of age: the HunMen Study. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):179-86.
33. Bikle DD. Vitamin D and the skin: Physiology and pathophysiology. *Rev Endocr Metab Disord*. 2012 Mar;13(1):3-19.
34. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med*. 2004 May 1;116(9):634-9.
35. Bittar FB, Castro CHM, Szejnfeld VL. Screening for vitamin D deficiency in a tropical area: results of a sun exposure questionnaire. *BMC Endocr Disord*. 2018 Jul 3;18(1):44.
36. Bjørneboe GE, Bjørneboe A, Johnsen J, Skylv N, Oftebro H, Gautvik KM, Høiseith A, Mørland J, Drevon CA. Calcium status and calcium-regulating hormones in alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res*. 1988 Apr;12(2):229-32.
37. Blum K, Febo M, McLaughlin T, Cronjé FJ, Han D, Gold SM. Hatching the behavioral addiction egg: Reward Deficiency Solution System (RDSS)TM as a function of dopaminergic neurogenetics and brain functional connectivity linking all addictions under a common rubric. *J Behav Addict*. 2014 Sep;3(3):149-56.
38. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. Vitamin D(3) in fat tissue. *Endocrine*. 2008 Feb;33(1):90-4.
39. Boden JM, Fergusson DM, Horwood LJ. Alcohol misuse and relationship breakdown: findings from a longitudinal birth cohort. *Drug and Alcohol Dependence*. 2013;133:115–20.
40. Bouillon R. Comparative analysis of nutritional guidelines for vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Aug;13(8):466-479.
41. Braunwald E et al. Harissonova načela interne medicine. Beograd: Bard-fin, 2004. 15.izdanje, knjiga 2, 2562:2563.
42. Brouwer-Brolsma EM, de Groot LC. Vitamin D and cognition in older adults: an update of recent findings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(1):11–16.
43. Bush DM, Lipari RN. Substance Use and Substance Use Disorder by Industry. 2015 Apr 16. In: The CBHSQ Report. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2013–. PMID: 26913332.
44. Cabé N, Lanièce A, Pitel AL. Physical activity: A promising adjunctive treatment for severe alcohol use disorder. *Addict Behav*. 2021 Feb;113:106667.
45. Calling S, Ohlsson H, Sundquist J, Sundquist K, Kendler KS. Socioeconomic status and alcohol use disorders across the lifespan: A co-relative control study. *PLoS One*. 2019 Oct 17;14(10):e0224127.

46. Carlson CR Jr, Uriu-Adams JY, Chambers CD, Yevtushok L, Zymak-Zakutnya N, Chan PH, Schafer JJ, Wertenlecker W, Keen CL. Vitamin D Deficiency in Pregnant Ukrainian Women: Effects of Alcohol Consumption on Vitamin D Status. *J Am Coll Nutr.* 2017 Jan;36(1):44-56.
47. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, de Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor N, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr.* 2016; 103(4):1033–1044.
48. Cashman KD, Hill TR, Lucey AJ, Taylor N, Seamans KM, Muldowney S, Fitzgerald AP, Flynn A, Barnes MS, Horigan G, Bonham MP, Duffy EM, Strain JJ, Wallace JM, Kiely M. Estimation of the dietary requirement for vitamin D in healthy adults. *Am J Clin Nutr.* 2008 Dec;88(6):1535-42.
49. Catalano R, Goldman-Mellor S, Saxton K, Margerison-Zilko C, Subbaraman M, LeWinn K, Anderson E. The health effects of economic decline. *Annu Rev Public Health.* 2011;32:431-50.
50. Ceballos NA. Tobacco use, alcohol dependence, and cognitive performance. *J Gen Psychol.* 2006;133(4):375–388.
51. Cembranel F, d'Orsi E, Jakovljevic Pudla Wagner K, Weber Corseuil Giehl M, Moreno YMF, González-Chica DA. Obesity and 25(OH)D Serum Concentration Are More Important than Vitamin D Intake for Changes in Nutritional Status Indicators: A Population-Based Longitudinal Study in a State Capital City in Southern Brazil. *Nutrients.* 2019 Oct 4;11(10):2366.
52. Cerdá M, Johnson-Lawrence VD, Galea S. Lifetime income patterns and alcohol consumption: investigating the association between long- and short-term income trajectories and drinking. *Soc Sci Med.* 2011;73:1178–85.
53. Chaiton M, Diemert L, Cohen JE, Bondy SJ, Selby P, Philipneri A, Schwartz R. Estimating the number of quit attempts it takes to quit smoking successfully in a longitudinal cohort of smokers. *BMJ Open.* 2016 Jun 9;6(6):e011045.
54. Chan R, Chan D, Woo J, Ohlsson C, Mellström D, Kwok T, Leung P. Association between serum 25-hydroxyvitamin D and psychological health in older Chinese men in a cohort study. *J Affect Disord.* 2011 Apr;130(1-2):251-9.
55. Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, Kohn N, Martinello S, Berkowitz R, Holick MF. Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys.* 2007 Apr 15;460(2):213-7.
56. Choi EY. 25(OH)D status and demographic and lifestyle determinants of 25(OH)D among Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2012;21(4):526-35.
57. Christensen MH, Lien EA, Hustad S, Almås B. Seasonal and age-related differences in serum 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and parathyroid hormone in patients from Western Norway. *Scand J Clin Lab Invest.* 2010 Jul;70(4):281-6.
58. Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF. Increased skin pigment reduces the capacity of skin to synthesise vitamin D₃. *Lancet.* 1982 Jan 9;1(8263):74-6.

59. Copersino ML, Fals-Stewart W, Fitzmaurice G, Schretlen DJ, Sokoloff J, Weiss RD. Rapid cognitive screening of patients with substance use disorders. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2009;17(5):337–344.
60. Cummings JR, Gearhardt AN, Ray LA, Choi AK, Tomiyama AJ. Experimental and observational studies on alcohol use and dietary intake: a systematic review. *Obes Rev*. 2020 Feb;21(2):e12950.
61. Cuomo A, Maina G, Bolognesi S, Rosso G, Beccarini Crescenzi B, Zanobini F, Goracci A, Facchi E, Favaretto E, Baldini I, Santucci A, Fagiolini A. Prevalence and Correlates of Vitamin D Deficiency in a Sample of 290 Inpatients With Mental Illness. *Front Psychiatry*. 2019 Mar 29;10:167.
62. Cutillas-Marco E, Fuertes-Prosper A, Grant WB, Morales-Suárez-Varela M. Vitamin D deficiency in South Europe: effect of smoking and aging. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2012 Jun;28(3):159-61.
63. Dai J, Lin D, Zhang J, Habib P, Smith P, Murtha J, Fu Z, Yao Z, Qi Y, Keller ET. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest*. 2000 Oct;106(7):887-95.
64. Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, Zimmet PZ, Ebeling PR, Shaw JE. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol*. 2012; 77(1):26–35.
65. Darwish H, Zeinoun P, Ghusn H, Khoury B, Tamim H, Khoury SJ. Serum 25-hydroxyvitamin D predicts cognitive performance in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015 Aug 25;11:2217-23.
66. Davis J, Eyre H, Jacka FN, Dodd S, Dean O, McEwen S, Debnath M, McGrath J, Maes M, Amminger P, McGorry PD, Pantelis C, Berk M. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Jun;65:185-94.
67. Davies SJ, Pandit SA, Feeney A, et al. Is there cognitive impairment in clinically ‘healthy’ abstinent alcohol dependence? *Alcohol Alcohol*. 2005;40(6):498–503.
68. Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D, McGrath JJ. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults--a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2011;6(11):e25966.
69. Deeb K, Trump D, Johnson C. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev* 2007; 7: 684-700.
70. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1689S-96S.
71. De Sio S, Tittarelli R, Di Martino G, Buomprisco G, Perri R, Bruno G, Pantano F, Mannocchi G, Marinelli E, Cedrone F. Alcohol consumption and employment: a cross-sectional study of office workers and unemployed people. *PeerJ*. 2020 Mar 24;8:e8774.
72. Devgun MS, Paterson CR, Cohen C, Johnson BE. *Age Ageing*. 1980 May;9(2):117-20.
73. Didriksen A, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjærgaard M, Svartberg J, Joakimsen RM, Jorde R. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 1;169(5):559-67.

74. Dong XX, Wang Y, Qin ZH. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2009 Apr;30(4):379-87.
75. Donoghue K, Rose A, Coulton S, Milward J, Reed K, Drummond C, Little H. Double-blind, 12 month follow-up, placebo-controlled trial of mifepristone on cognition in alcoholics: the MIFCOG trial protocol. *BMC Psychiatry.* 2016 Feb 24;16:40.
76. Drake MT, Murad MH, Mauck KF, Lane MA, Undavalli C, Elraiyah T, Stuart LM, Prasad C, Shahrour A, Mullan RJ, Hazem A, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review. Risk factors for low bone mass-related fractures in men: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):1861-70.
77. Duarte C, Carvalheiro H, Rodrigues AM, Dias SS, Marques A, Santiago T, Canhão H, Branco JC, da Silva JAP. Prevalence of vitamin D deficiency and its predictors in the Portuguese population: a nationwide population-based study. *Arch Osteoporos.* 2020 Mar 2;15(1):36.
78. Durazzo TC, Meyerhoff DJ. Psychiatric, Demographic, and Brain Morphological Predictors of Relapse After Treatment for an Alcohol Use Disorder. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 Jan;41(1):107-116.
79. Durazzo TC, Fryer SL, Rothlind JC, Vertinski M, Gazdzinski S, Mon A, Meyerhoff DJ. Measures of learning, memory and processing speed accurately predict smoking status in short-term abstinent treatment-seeking alcohol-dependent individuals. *Alcohol Alcohol.* 2010 Nov-Dec;45(6):507-13.
80. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289: F8-F28.
81. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients.* 2010 May;2(5):482-95.
82. Erol A, Karpyak VM. Sex and gender-related differences in alcohol use and its consequences: Contemporary knowledge and future research considerations. *Drug Alcohol Depend* 2015;156:1–13.
83. Eserian JK. Vitamin D as an effective treatment approach for drug abuse and addiction. *Journal of Medical Hypotheses and Ideas.* 2013; 7(2), 35–39.
84. ESPAD Group (2020), ESPAD Report 2019: Results from the European School Survey Project on Alcohol and Other Drugs, EMCDDA Joint Publications, Publications Office of the European Union, Luxembourg.
85. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Forstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cognit Disord* 2012; 33:297e305.
86. European action plan to reduce the harmful use of alcohol 2012-2020. WHO, Regional Office for Europe, 2012.
87. European Food Safety Authority. Draft scientific opinion. Scientific opinion on dietary reference values for vitamin D. 2016.
- EFSA* <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/consultation/160321.pdf>

88. European Food Safety Authority, Dietary reference values for vitamin D. *Efsa Journal*. 2016; 14, 1 – 121.
89. Excellence NIFC. Alcohol-use disorders: diagnosis, assessment and management of harmful drinking and alcohol dependence. NICE. www.nice.org.uk/guidance/qs11 Accessed on 4/22/2020 11.40 a.m.
90. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.
91. Farr SA, Scherrer JF, Banks WA, Flood JF, Morley JE. Chronic ethanol consumption impairs learning and memory after cessation of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005; 29(6):971–82.
92. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. *Nutr Res*. 2011;31(1):48–54.
93. Fraser D.R, Kodicek E. Unique biosynthesis by kidney of a biologically active vitamin D metabolite. *Nature* 1970; 228: 764–766.
94. Galyuk TM, Loonen AJM. Putative role of vitamin D in the mechanism of alcoholism and other addictions - a hypothesis. *Acta Neuropsychiatr*. 2021 Feb;33(1):1-8.
95. Gao Q, Luan D, Wang X, Xin S, Liu Y, Li J. Effect of sun exposure on cognitive function among elderly individuals in Northeast China. *Clin Interv Aging*. 2018;13:2075–2082.
96. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol Metab*. 2002;13(3):100–105.
97. Garland C, Garland F, Gorham E, Lipkin M, Newmark H, Mohr S, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Publish Health*. 2004; 96: 252-261.
98. Garnero P, Munoz F, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Associations of vitamin D status with bone mineral density, bone turnover, bone loss and fracture risk in healthy postmenopausal women. The OFELY study. *Bone*. 2007 Mar;40(3):716-22.
99. Gazdzinski S, Durazzo TC, Studholme C, Song E, Banys P, Meyerhoff DJ. Quantitative brain MRI in alcohol dependence: preliminary evidence for effects of concurrent chronic cigarette smoking on regional brain volumes. *Alcohol Clin Exp Res*. 2005;29(8):1484–1495.
100. Gell L, Meier PS, Goyder E. Alcohol consumption among the over 50s: international comparisons. *Alcohol Alcohol*. 2015 Jan;50(1):1-10.
101. Geniş B, Coşar B, Arıkan Z. Readmission Rates and Causes Within The First Six Months After Discharge in Patients with Alcohol Addiction. *Arch Neuropsychiatry* 2021; 58:57-62.
102. Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int*. 2005 Nov;16(11):1425-31.
103. Ghaderi A, Rasouli-Azad M, Farhadi MH, Mirhosseini N, Motmaen M, Pishyareh E, Omid A, Asemi Z. Exploring the Effects of Vitamin D Supplementation on Cognitive Functions and Mental Health Status in Subjects Under Methadone Maintenance Treatment. *J Addict Med*. 2020 Jan/Feb;14(1):18-25.

104. Ghosh S, Jain R, Jhanjee S, Rao R, Mishra AK. Alcohol Biomarkers and their Relevance in Detection of Alcohol Consumption in Clinical Settings. *Int Arch Subst Abuse Rehabil.* 2019; 1:002.
105. Gilchrist G, Morrison DS. Prevalence of alcohol related brain damage among homeless hostel dwellers in Glasgow. *Eur J Public Health.* 2005;15(6):587–588.
106. Ginde AA, Liu MC, Camargo CA Jr. Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Arch Intern Med.* 2009;169(6):626–632.
107. Glendenning P, Inderjeeth CA. Controversy and consensus regarding vitamin D: Recent methodological changes and the risks and benefits of vitamin D supplementation. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2016;53(1):13-28.
108. Glendenning P. Measuring vitamin D. *Aust Prescr.* 2015 Feb;38(1):12-5.
109. Global status report on alcohol and health 2018. WHO, 2018.
110. González-Reimers E, Santolaria-Fernández F, Martín-González MC, Fernández-Rodríguez CM, Quintero-Platt G. Alcoholism: A systemic proinflammatory condition. *World J Gastroenterol.* 2014 October 28; 20(40): 14660-14671.
111. Gorter EA, Krijnen P, Schipper IB. Vitamin D deficiency in adult fracture patients: prevalence and risk factors. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2016; 42:369–378.
112. Graef JD, Huitt TW, Nordskog BK, Hammarback JH, Godwin DW. Disrupted thalamic T-type Ca²⁺ channel expression and function during ethanol exposure and withdrawal. *J Neurophysiol.* 2011 Feb;105(2):528-40.
113. Grabovac, Đurđica, Goranka Rafaj i Damir Lauš. Učestalost alkoholom uzrokovanih poremećaja kod bolesnika liječenih u Dnevnoj bolnici odjela psihijatrije Opće bolnice Bjelovar. *Sestrinski glasnik* 20, br. 2 (2015): 121-127.
114. Greene-Finestone LS, Berger C, de Groh M, Hanley DA, Hidiroglou N, Sarafin K, Poliquin S, Krieger J, Richards JB, Goltzman D, CaMos Research Group. 25-Hydroxyvitamin D in Canadian adults: biological, environmental, and behavioral correlates. *Osteoporos Int.* 2011; 22(5):1389–1399.
115. Grimnes G, Almaas B, Eggen AE, Emaus N, Figenschau Y, Hopstock LA, Hutchinson MS, Methlie P, Mihailova A, Sneve M, Torjesen P, Wilsgaard T, Jorde R. Effect of smoking on the serum levels of 25-hydroxyvitamin D depends on the assay employed. *Eur J Endocrinol.* 2010 Aug;163(2):339-48.
116. Groves NJ, McGrath JJ, Burne TH. Vitamin D as a neurosteroid affecting the developing and adult brain. *Annu Rev Nutr.* 2014;34:117–141.
117. Grung B, Sandvik AM, Hjelle K, Dahl L, Frøyland L, Nygård I, Hansen AL. Linking vitamin D status, executive functioning and self-perceived mental health in adolescents through multivariate analysis: A randomized double-blind placebo control trial. *Scand J Psychol.* 2017 Apr;58(2):123-130.
118. Grzanka K, Kucharz EJ. Vitamin D-resistant rickets. *Wiad Lek* 2004; 57(11-12): 663-71.
119. Hallgren M, Andersson V, Ekblom Ö, Andréasson S. Physical activity as treatment for alcohol use disorders (FitForChange): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018 Feb 14;19(1):106.

120. Han C., Bae H., Won S.-D., Roh S. et Kim D.-J. The relationship between brain-derived neurotrophic factor and cognitive functions in alcohol-dependent patients: a preliminary study. *Ann Gen Psychiatry* (2015) 14:30.
121. Han SS, Kim M, Lee SM, Lee JP, Kim S, Joo KW, Lim CS, Kim YS, Kim DK. Association between body fat and vitamin D status in Korean adults. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2014;23(1):65-75.
122. Hansen EM, Mejldal A, Nielsen AS. Predictors of Readmission Following Outpatient Treatment for Alcohol Use Disorder. *Alcohol Alcohol*. 2020 Apr 16;55(3):291-298.
123. Hayes V, Demirkol A, Ridley N, Withall A, Draper B. Alcohol-related cognitive impairment: current trends and future perspectives. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(6):509–523.
124. Head J.F, Swamy N, Ray R. Crystal structure of the complex between actin and human vitamin D-binding protein at 2.5Å resolution. *Biochemistry* 2002; 41: 9015-9020.
125. Heaney RP. Vitamin D: criteria for safety and efficacy. *Nutr Rev*. 2008;66 (10 Suppl 2):S178-81.
126. Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. *J Bone Miner Res*. 2011 Mar;26(3):455-7.
127. He X, Jiang P, Zhu W, Xue Y, Li H, Dang R, et al. Effect of antiepileptic therapy on serum 25(OH)D3 and 24,25(OH)2D3 levels in epileptic children. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(2):119–27.
128. He X, Xu C, Lu ZH, Fang XZ, Tan J, Song Y. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with liver injury markers in the US adult population. *Public Health Nutr*. 2020 Nov;23(16):2915-2922.
129. Hill RD, Nilsson LG, Nyberg L, Backman L. Cigarette smoking and cognitive performance in healthy Swedish adults. *Age Ageing*. 2003;32(5):548–550.
130. Hirani V, Cumming RG, Blyth FM, Naganathan V, le Couteur DG, Handelsman DJ, Waite LM, Seibel MJ. Vitamin D status among older community dwelling men living in a sunny country and associations with lifestyle factors: the Concord Health and Ageing in Men Project, Sydney, Australia. *J Nutr Health Aging*. 2013; 17(7):587–593.
131. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911-30.
132. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Jun;18(2):153-165.
133. Holick MF. Medical progress: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 266-81.
134. Holick MF. Vitamin D: The underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2002; 9(1): 87-98.
135. Holick MF. Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. *J Gen Intern Med*. 2002 Sep;17(9):733-5.
136. Holick MF. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995 Mar;61(3 Suppl):638S-645S.

137. Horton-French K, Dunlop E, Lucas RM, Pereira G, Black LJ. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in a nationally representative sample of Australian adolescents and young adults. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Mar 1:1–10.
138. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. *Mayo Clin Proc.* 2013; 88(7): 720-55.
139. Hovsepian S, Amini M, Aminorroaya A, Amini P, Iraj B. Prevalence of vitamin D deficiency among adult population of Isfahan City, Iran. *J Health Popul Nutr.* 2011 Apr;29(2):149-55.
140. Hu CQ, Bo QL, Chu LL, Hu YD, Fu L, Wang GX, Lu Y, Liu XJ, Wang H, Xu DX. Vitamin D Deficiency Aggravates Hepatic Oxidative Stress and Inflammation during Chronic Alcohol-Induced Liver Injury in Mice. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Feb 27;2020:5715893.
141. Ilhan MN, Yapar D. Alcohol consumption and alcohol policy. *Turk J Med Sci.* 2020 Aug 26;50(5):1197-1202.
142. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr.* 2002 Dec;21(6):536-44.
143. Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D* (eds Ross AC, Taylor, CL, Yaktine AL & Del Valle HB.) (National Academies Press, 2011).
144. Janković SM. Farmakologija i toksikologija. 3 izdanje. Medicinski fakultet u Kragujevcu. Kragujevac, 2011.
145. Jastrzębska I, Zwolak A, Szczyrek M, Wawryniuk A, Skrzydło-Radomańska B, Daniluk J. Biomarkers of alcohol misuse: recent advances and future prospects. *Prz Gastroenterol.* 2016;11(2):78-89.
146. Jonasson TH, Costa TMDRL, Petterle RR, Moreira CA, Borba VZC. Body composition in nonobese individuals according to vitamin D level. *PLoS One.* 2020 Nov 9;15(11):e0241858.
147. Jorde R, Saleh F, Figenschau Y, Kamycheva E, Haug E, Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone (PTH) levels in smokers and non-smokers. The fifth Tromsø study. *Eur J Endocrinol.* 2005 Jan;152(1):39-45.
148. Jørgensen MB, Pedersen J, Thygesen LC, Lau CJ, Christensen AI, Becker U, Tolstrup JS. Alcohol consumption and labour market participation: a prospective cohort study of transitions between work, unemployment, sickness absence, and social benefits. *Eur J Epidemiol.* 2019 Apr;34(4):397-407.
149. Juraj J. Alkoholizam žena. U: Golik-Gruber V. ur. Zbornik stručnih radova alkohološkog glasnika - priručnik. Zagreb: Hrvatski savez liječenih alkoholičara; 2003. Str. 147-151.
150. Kassi EN, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, Papatheodorou A, Zafeiris C, Lyritis G. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones (Athens).* 2015 Apr-Jun;14(2):245-50.
151. Katikireddi SV, Whitley E, Lewsey J, Gray L, Leyland AH. Socioeconomic status as an effect modifier of alcohol consumption and harm: analysis of linked cohort data. *Lancet Public Health.* 2017 May 10;2(6):e267-e276.

152. Katzung GB, Masters BS, Trevor JA. *Temeljna i klinička farmakologija*, jedanaesto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada, 2011.
153. Kaur P, Sidana A, Malhotra N, Gupta A. Effects of abstinence of alcohol on neurocognitive functioning in patients with alcohol dependence syndrome. *Asian J Psychiatr*. 2020 Apr;50:101997.
154. Kavaric S, Vuksanovic M, Bozović D, Jovanovic M, Jeremic V, Radojicic Z, et al. Body weight and waist circumference as predictors of vitamin D deficiency in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Vojnosanit Pregl* 2013; 70(2): 163–169.
155. Kelly JF, Abry AW, Milligan CM, Bergman BG, Hoepfner BB. On being "in recovery": A national study of prevalence and correlates of adopting or not adopting a recovery identity among individuals resolving drug and alcohol problems. *Psychol Addict Behav*. 2018 Sep;32(6):595-604.
156. Kelly JF, Greene MC, Bergman BG, White WL, Hoepfner BB. How Many Recovery Attempts Does it Take to Successfully Resolve an Alcohol or Drug Problem? Estimates and Correlates From a National Study of Recovering U.S. Adults. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019 Jul;43(7):1533-1544.
157. Kendler KS, Lönn SL, Salvatore J, Sundquist J, Sundquist K. Divorce and the Onset of Alcohol Use Disorder: A Swedish Population-Based Longitudinal Cohort and Co-Relative Study. *Am J Psychiatry*. 2017 May 1;174(5):451-458.
158. Kesby JP, Eyles DW, Burne TH, McGrath JJ. The effects of vitamin D on brain development and adult brain function. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 347: 121-127.
159. Khaw KT, Luben R, Wareham N. Serum 25-hydroxyvitamin D, mortality, and incident cardiovascular disease, respiratory disease, cancers, and fractures: a 13-y prospective population study. *Am J Clin Nutr*. 2014 Nov;100(5):1361-70.
160. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol*. 2016 Mar 15;6(2):561-601.
161. Kim D, Kim J. Association between serum 25-hydroxyvitamin D levels and adiposity measurements in the general Korean population. *Nutr Res Pract*. 2016 Apr;10(2):206-11.
162. Kim SY, Kim HJ. Trends in Alcohol Consumption for Korean Adults from 1998 to 2018: Korea National Health and Nutritional Examination Survey. *Nutrients*. 2021 Feb 13;13(2):609.
163. Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Mol Aspects Med*. 2008 Dec;29(6):453-61.
164. Kjærgaard M, Joakimsen R, Jorde R. Low serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with depression in an adult Norwegian population. *Psychiatry Res* 2011; 30;190(2-3): 221-5.
165. Kljajević V. Montrealska procena kognicije: srpska verzija. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja*, god XVII, br. 3-4, 2009.
166. Knekt P, Sääksjärvi K, Järvinen R, Marniemi J, Männistö S, Kanerva N, Heliövaara M. Serum 25-hydroxyvitamin d concentration and risk of dementia. *Epidemiology*. 2014 Nov;25(6):799-804.
167. Konstantinović-Vilić S, Žunić N. Female alcoholism: Gender differences as victimogenic predispositions. *Temida* 2014 17(1): 65-80.

168. Koster JB, Kühbauch BA. Vitamine D-deficiëntie en psychiatrische patiënten [Vitamin D deficiency and psychiatric patients]. *Tijdschr Psychiatr.* 2011;53(8):561-5.
169. Koven NS, Cadden MH, Murali S, Ross MK. Vitamin D and long-term memory in multiple sclerosis. *Cogn Behav Neurol.* 2013 Sep;26(3):155-60.
170. Kuchuk NO, Pluijm SM, van Schoor NM, Looman CW, Smit JH, Lips P. Relationships of serum 25-hydroxyvitamin D to bone mineral density and serum parathyroid hormone and markers of bone turnover in older persons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Apr;94(4):1244-50.
171. Kuźma E, Soni M, Littlejohns TJ, Ranson JM, van Schoor NM, Deeg DJ, Comijs H, Chaves PH, Kestenbaum BR, Kuller LH, Lopez OL, Becker JT, Langa KM, Henley WE, Lang IA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Vitamin D and Memory Decline: Two Population-Based Prospective Studies. *J Alzheimers Dis.* 2016;50(4):1099-108.
172. Kühn S, Romanowski A, Schilling C, Mobascher A, Warbrick T, Winterer G, Gallinat J. Brain grey matter deficits in smokers: focus on the cerebellum. *Brain Struct Funct.* 2012 Apr;217(2):517-22.
173. Kühn T, Kaaks R, Teucher B, Hirche F, Dierkes J, Weikert C, Katzke V, Boeing H, Stangl GI, Buijsse B. Dietary, lifestyle, and genetic determinants of vitamin D status: a cross-sectional analysis from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Germany study. *Eur J Nutr.* 2014 Apr;53(3):731-41.
174. Kwok A, Dordevic AL, Paton G, Page MJ, Truby H. Effect of alcohol consumption on food energy intake: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2019 Mar;121(5):481-495.
175. Laktašić Žerjavić N, Koršić M, Crnčević-Orlić Ž, Anić B. Vitamin D: vitamin prošlosti, hormon budućnosti, *Liječ Vjesn.* 2011; 133: 194-204.
176. Larose TL, Chen Y, Camargo CA Jr, Langhammer A, Romundstad P, Mai XM. Factors associated with vitamin D deficiency in a Norwegian population: the HUNT Study. *J Epidemiol Community Health.* 2014 Feb;68(2):165-70.
177. Lee K. Sex-specific relationships between alcohol consumption and vitamin D levels: The Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2009. *Nutr Res Pract.* 2012; 6(1):86-90.
178. Lerchbaum E, Trummer C, Theiler-Schwetz V, Kollmann M, Wölfler M, Pilz S, Obermayer-Pietsch B. Effects of Vitamin D Supplementation on Body Composition and Metabolic Risk Factors in Men: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2019 Aug 14;11(8):1894.
179. Lerner PP, Sharony L, Miodownik C. Association between mental disorders, cognitive disturbances and vitamin D serum level: Current state. *Clin Nutr ESPEN.* 2018; 23:89-102.
180. Liang W, Chikritzhs T. Brief report: marital status and alcohol consumption behaviours. *Journal of Substance Use.* 2012;17(1):84-90.
181. Liao Y, Tang J, Liu T, Chen X, Hao W. Differences between smokers and non-smokers in regional gray matter volumes: a voxel-based morphometry study. *Addict Biol.* 2012;17(6):977-980.
182. Lipari RN, Williams MR, Copello EAP, Pemberton MR. Risk and Protective Factors and Estimates of Substance Use Initiation: Results from the 2015 National Survey on Drug Use and

Health. 2016 Oct. In: CBHSQ Data Review. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2012–.

183. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, et al. Current vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent vitamin D deficiency: a position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol*. 2019;180(4):P23–P54.

184. Littleton J, Barron S, Prendergast M, Nixon SJ. Smoking kills (alcoholics)! shouldn't we do something about it? *Alcohol Alcohol*. 2007;42(3):167–173.

185. Liu JT, Lee IH, Wang CH, Chen KC, Lee CI, Yang YK. Cigarette smoking might impair memory and sleep quality. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(5):287–290.

186. Liu X, Baylin A, Levy PD. Vitamin D deficiency and insufficiency among US adults: prevalence, predictors and clinical implications. *Br J Nutr*. 2018; 119(8):928–936.

187. Liu Z, Luo R, Fu R, Yuan C, Xu X, Zhou D, Zhao M, Yuan TF, Du J. The Influences of Impulsivity and Education Levels on Severity of Alcohol Dependence. *Front Psychiatry*. 2020 Aug 5;11:737.

188. Llewellyn DJ, Lang IA, Langa KM, Melzer D. Vitamin D and cognitive impairment in the elderly U.S. population. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011 Jan;66(1):59-65.

189. Looker AC, Dawson-Hughes B, Calvo MS, Gunter EW, Sahyoun NR. Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III. *Bone* 2002; 30(5):771–777.

190. Looker AC, Mussolino ME. Serum 25-hydroxyvitamin D and hip fracture risk in older U.S. white adults. *J Bone Miner Res*. 2008 Jan;23(1):143-50.

191. Luhar RB, Sawyer KS, Gravitz Z, Ruiz SM, Oscar-Berman M. Brain volumes and neuropsychological performance are related to current smoking and alcoholism history. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1767-84.

192. Lukoyanov NV, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Behavioral and neuroanatomical consequences of chronic ethanol intake and withdrawal. *Physiology Behav*. 1999;66(2):337–46.

193. Ljubas Kelečić D, Reiner Ž, Anić B, Krznarić Ž. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje vitamina D kod odraslih. *Liječ Vjesn*. 2016;138:121–132.

194. Maeda SS, Saraiva GL, Hayashi LF, Cendoroglo MS, Ramos LR, Corrêa Mde P, Henrique de Mesquita C, Lazaretti-Castro M. Seasonal variation in the serum 25-hydroxyvitamin D levels of young and elderly active and inactive adults in São Paulo, Brazil: The São Paulo Vitamin D Evaluation Study (SPADES). *Dermatoendocrinol*. 2013 Jan 1;5(1):211-7.

195. Mai Loan NT, Bertino JS Jr, Kittisopee T. Alcohol use disorder and alcohol withdrawal syndrome in Vietnamese hospitalized patients. *Alcohol*. 2019 Aug;78:51-56.

196. Malacova E, Cheang PR, Dunlop E, Sherriff JL, Lucas RM, Daly RM, Nowson CA, Black LJ. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in a nationally representative sample of adults participating in the 2011-2013 Australian Health Survey. *Br J Nutr*. 2019 Apr;121(8):894-904.

197. Malik K, Chand PK, Marimuthu P, Suman LN. Addiction severity and comorbidity among women with alcohol use disorders: A hospital-based study from India. *Asian J Psychiatr*. 2017 Aug;28:67-72.
198. Manavi KR, Alston-Mills BP, Thompson MP. History of tobacco, vitamin D and women. *Int J Vitam Nutr Res*. 2020 Oct;90(5-6):389-394.
199. Männistö S, Uusitalo K, Roos E, Fogelholm M, Pietinen P. Alcohol beverage drinking, diet and body mass index in a cross-sectional survey. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 : 326 – 32.
200. Mansoor S, Habib A, Ghani F, Fatmi Z, Badruddin S, Mansoor S, Siddiqui I, Jabbar A. Prevalence and significance of vitamin D deficiency and insufficiency among apparently healthy adults. *Clin Biochem*. 2010 Dec;43(18):1431-5.
201. Manthey J, Shield KD, Rylett M, Hasan OSM, Probst C, Rehm J. Global alcohol exposure between 1990 and 2017 and forecasts until 2030: a modelling study. *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):2493-2502.
202. Manzardo AM, Poje AB, Penick EC, Butler MG. Multiplex Immunoassay of Plasma Cytokine Levels in Men with Alcoholism and the Relationship to Psychiatric Assessments. *Int J Mol Sci*. 2016 Mar 29;17(4):472.
203. Marić J. Klinička psihijatrija. Beograd, Megraf, 2005. 71-72. 175. 303-305.
204. Marušić G, Jeremić D, Vojinov S, Filipović N, Popov M. Vitamin d i karcinom prostate. *Med pregl*. 2013; 66 (5-6): 259-262.
205. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987 Jun;64(6):1165-8.
206. Matzger H, Delucchi K, Weisner C, Ammon L. Does marital status predict long-term drinking? Five-year observations of dependent and problem drinkers. *Journal of Studies on Alcohol*. 2004;65(2):255–65.
207. Maurel DB, Boisseau N, Benhamou CL, Jaffre C. Alcohol and bone: review of dose effects and mechanisms. *Osteoporos Int*. 2012 Jan;23(1):1-16.
208. Mayne PE, Burne THJ. Vitamin D in Synaptic Plasticity, Cognitive Function, and Neuropsychiatric Illness. *Trends Neurosci*. 2019 Apr;42(4):293-306.
209. Meyerhoff DJ, Tizabi Y, Staley JK, Durazzo TC, Glass JM, Nixon SJ. Smoking comorbidity in alcoholism: neurobiological and neurocognitive consequences. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(2):253–264.
210. McCarty MF, Thomas CA. PTH excess may promote weight gain by impeding catecholamine-induced lipolysis-implications for the impact of calcium, vitamin D, and alcohol on body weight. *Med Hypotheses*. 2003 Nov-Dec;61(5-6):535-42.
211. McCorkindale AN, Sheedy D, Kril JJ, Sutherland GT. The effects of chronic smoking on the pathology of alcohol-related brain damage. *Alcohol*. 2016 Jun;53:35-44.
212. McCorkindale AN, Sizemova A, Sheedy D, Kril JJ, Sutherland GT. Re-investigating the effects of chronic smoking on the pathology of alcohol-related human brain damage. *Alcohol*. 2019 May;76:11-14.

213. McGrath J, Scragg R, Chant D, Eyles D, Burne T, Obradovic D. No association between serum 25-hydroxyvitamin D3 level and performance on psychometric tests in NHANES III. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):49–54.
214. Milic J, Glisic M, Voortman T, Borba LP, Asllanaj E, Rojas LZ, Troup J, Kieft-de Jong JC, van Beeck E, Muka T, Franco OH. Menopause, ageing, and alcohol use disorders in women. *Maturitas*. 2018 May;111:100-109.
215. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, Olichney JM, Mungas DM, DeCarli C. Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults. *JAMA Neurol*. 2015 Nov;72(11):1295-303.
216. Milovanovic DR, Janjic V, Zornic N, Djukic Dejanovic S, Jankovic SM. Risperidone-associated hypocalcemia. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 1533-1534.
217. Milovanović, O., 2015, Populaciona farmakokinetika 25-hidroksi vitamina D kod studenata, doktorska disertacija, Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu.
218. Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(11):1078-1085.
219. Mittal M, Khan K, Pal S, Porwal K, China SP, Barbhuyan TK, Baghel KS, Rawat T, Sanyal S, Bhadauria S, Sharma VL, Chattopadhyay N. The thiocarbamate disulphide drug, disulfiram induces osteopenia in rats by inhibition of osteoblast function due to suppression of acetaldehyde dehydrogenase activity. *Toxicol Sci*. 2014 May;139(1):257-70.
220. Mittal M, Bhagwati S, Siddiqi MI, Chattopadhyay N. A critical assessment of the potential of pharmacological modulation of aldehyde dehydrogenases to treat the diseases of bone loss. *Eur J Pharmacol*. 2020 Nov 5;886:173541.
221. Mladenović I, Lažetić G. Vodič za odgovorno pijenje alkohola. Beograd: Institut za mentalno zdravlje, 2014.
222. Morales E, Romieu I, Guerra S, Ballester F, Rebagliato M, Vioque J, Tardón A, Rodriguez Delhi C, Arranz L, Torrent M, Espada M, Basterrechea M, Sunyer J; INMA Project. Maternal vitamin D status in pregnancy and risk of lower respiratory tract infections, wheezing, and asthma in offspring. *Epidemiology*. 2012 Jan;23(1):64-71.
223. Mostafa WZ, Hegazy RA. Vitamin D and the skin: Focus on a complex relationship: A review. *J Adv Res*. 2015 Nov;6(6):793-804.
224. Moukayed M, Grant WB. Molecular link between vitamin D and cancer prevention. *Nutrients*. 2013 Sep 30;5(10):3993-4021.
225. Moura C, Bernatsky S, Abrahamowicz M, Papaioannou A, Bessette L, Adachi J, Goltzman D, Prior J, Kreiger N, Towheed T, Leslie WD, Kaiser S, Ioannidis G, Pickard L, Fraser LA, Rahme E. Antidepressant use and 10-year incident fracture risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1473-81.
226. Mousavi SE, Amini H, Heydarpour P, Amini Chermahini F, Godderis L. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms. *Environ Int*. 2019 Jan;122:67-90.

227. Mpandzou G, Aït Ben Haddou E, Regragui W, Benomar A, Yahyaoui M. Vitamin D deficiency and its role in neurological conditions: A review. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Feb;172(2):109-22.
228. Mulhauser K, Weinstock J, Ruppert P, Benware J. Changes in Neuropsychological Status during the Initial Phase of Abstinence in Alcohol Use Disorder: Neurocognitive Impairment and Implications for Clinical Care. *Subst Use Misuse*. 2018 May 12;53(6):881-890.
229. Murakami K, Hashimoto H. Associations of education and income with heavy drinking and problem drinking among men: evidence from a population-based study in Japan. *BMC Public Health*. 2019 Apr 23;19(1):420.
230. Naderpoor N, Mousa A, de Courten M, Scragg R, de Courten B. The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration and liver enzymes in overweight or obese adults: Cross-sectional and interventional outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Mar;177:193-199.
231. Nagel G, Herbolsheimer F, Riepe M, Nikolaus T, Denking MD, Peter R, Weinmayr G, Rothenbacher D, Koenig W, Ludolph AC, von Arnim CA; ActiFE Study group. Serum Vitamin D Concentrations and Cognitive Function in a Population-Based Study among Older Adults in South Germany. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(4):1119-26.
232. Nakamura K, Nashimoto M, Okuda Y, Ota T, Yamamoto M. Fish as a major source of vitamin D in the Japanese diet. *Nutrition*. 2002 May;18(5):415-6.
233. Nakamura K, Saito T, Oyama M, Oshiki R, Kobayashi R, Nishiwaki T, Nashimoto M, Tsuchiya Y. Vitamin D sufficiency is associated with low incidence of limb and vertebral fractures in community-dwelling elderly Japanese women: the Muramatsu Study. *Osteoporos Int*. 2011 Jan;22(1):97-103.
234. Nalpas B, Boulze-Launay I; Inserm Alcohol Group. Maintenance of Abstinence in Self-Help Groups. *Alcohol Alcohol*. 2018 Jan 1;53(1):89-94.
235. Naude CE, Carey PD, Laubscher R, Fein G, Senekal M. Vitamin D and calcium status in South African adolescents with alcohol use disorders. *Nutrients*. 2012;4(8):1076–1094.
236. Nasreddine, Z.S.; Phillips, N.A.; Bédirian, V.; Charbonneau, S.; Whitehead, V.; Collin, I.; Cummings, J.L.; Chertkow, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J. Am. Geriatr Soc*. 2005, 53, 695–699; Erratum in *J. Am. Geriatr Soc*. 2019, 67, 1991.
237. Naumović N. Fiziološki značaj vitamina D. *Med Pregl*. 2010; 63(5-6): 301-304.
238. Neupane SP, Lien L, Hilberg T, Bramness JG. Vitamin D deficiency in alcohol-use disorders and its relationship to comorbid major depression: a cross-sectional study of inpatients in Nepal. *Drug Alcohol Depend*. 2013; 1;133(2):480-5.
239. Niemelä O. Biomarker-Based Approaches for Assessing Alcohol Use Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Jan 27;13(2):166.
240. Nikolić D. Bolesti zavisnosti. Narodna knjiga, Beograd, 2007.
241. Nikolova MG, Boyanov MA, Tsakova AD. Correlations of serum vitamin d with metabolic parameters in adult outpatients with different degrees of overweight / obesity coming from an urban community. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2018 Jul-Sep;14(3):375-383.

242. Nimitphong H, Holick MF. Vitamin D, neurocognitive functioning and immunocompetence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2011;14:7e14.
243. Nowson CA, McGrath JJ, Ebeling PR, Haikerwal A, Daly RM, Sanders KM, Seibel MJ, Mason RS; Working Group of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust.* 2012 Jun 18;196(11):686-7.
244. Nutt D. The neuroscience of addiction. *The Institute Magazine* 2013; 16:5-8.
245. Nutt D, Nestor L. *Addiction*. Oxford University Press 2013.
246. Ooms ME, Lips P, Roos JC, van der Vijgh WJ, Popp-Snijders C, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res.* 1995 Aug;10(8):1177-84.
247. Organisation for Economic Co-operation and Development. *Tackling harmful alcohol use: economics and public health policy*. Paris: OECD Publishing; 2015.
248. Orio L, Antón M, Rodríguez-Rojo IC, Correas A, García-Bueno B, Corral M et al. Young alcohol binge drinkers have elevated blood endotoxin, peripheral inflammation and low cortisol levels: neuropsychological correlations in women. *Addict Biol.* 2018 Sep;23(5):1130-1144.
249. Oscar-Berman M, Valmas MM, Sawyer KS, Ruiz SM, Luhar RB, Gravitz ZR. Profiles of impaired, spared, and recovered neuropsychologic processes in alcoholism. *Handb Clin Neurol.* 2014;125:183-210.
250. Ovesen L, Andersen R, Jakobsen J. Geographical differences in vitamin D status, with particular reference to European countries. *Proc Nutr Soc.* 2003 Nov;62(4):813-21.
251. Pagano A, Gubner N, Le T, Guydish J. Cigarette smoking and quit attempts among Latinos in substance use disorder treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(6):660-667.
252. Palaniswamy S, Hyppönen E, Williams DM, Jokelainen J, Lowry E, Keinänen-Kiukaanniemi S, Herzig KH, Järvelin MR, Sebert S. Potential determinants of vitamin D in Finnish adults: a cross-sectional study from the Northern Finland birth cohort 1966. *BMJ Open.* 2017 Mar 6;7(3):e013161.
253. Pantovic A, Zec M, Zekovic M, Obrenovic R, Stankovic S, Glibetic M. Vitamin D Is Inversely Related to Obesity: Cross-Sectional Study in a Small Cohort of Serbian Adults. *J Am Coll Nutr.* 2019 Jul;38(5):405-414.
254. Panwar B, Judd SE, Howard VJ, Jenny NS, Wadley VG, GutieÁrrez OM. Vitamin D, Fibroblast Growth Factor 23 and Incident Cognitive Impairment: Findings from the REGARDS Study. *PLoS ONE.* 2016; 11(11): e0165671.
255. Pavlovic A, Abel K, Barlow CE, Farrell SW, Weiner M, DeFina LF. The association between serum vitamin d level and cognitive function in older adults: Cooper Center Longitudinal Study. *Prev Med.* 2018 Aug;113:57-61.
256. Pelletier S, Alarcon R, Ewert V, Forest M, Nalpas B, Perney P. Comparison of the MoCA and BEARNI tests for detection of cognitive impairment in in-patients with alcohol use disorders. *Drug Alcohol Depend.* 2018;187:249–253.
257. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015 Apr;16(4):341-9.

258. Perna L, Mons U, Kliegel M, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and cognitive decline: a longitudinal study among non-demented older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38(3-4):254–263.
259. Peterson A, Mattek N, Clemons A, Bowman GL, Buracchio T, Kaye J, Quinn J. Serum vitamin D concentrations are associated with falling and cognitive function in older adults. *J Nutr Health Aging*. 2012 Oct;16(10):898-901.
260. Petrenya N, Lamberg-Allardt C, Melhus M, Broderstad AR, Brustad M. Vitamin D status in a multi-ethnic population of northern Norway: the SAMINOR 2 Clinical Survey [published online ahead of print, 2019 Feb 15]. *Public Health Nutr*. 2019;1–15.
261. Pettersen JA. Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition?: A randomized trial in healthy adults. *Exp Gerontol*. 2017 Apr;90:90-97.
262. Pettersen JA. Vitamin D and executive functioning: Are higher levels better?. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(4):467–477.
263. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Schlotthauer T, Pospeschill M, Scholz M, Lazarescu AD, Pollähne W. Vitamin D status, trunk muscle strength, body sway, falls, and fractures among 237 postmenopausal women with osteoporosis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2001;109(2):87-92.
264. Phillips T, Huang C, Roberts E, Drummond C. Specialist alcohol inpatient treatment admissions and non-specialist hospital admissions for alcohol withdrawal in England: an inverse relationship. *Alcohol Alcohol*. 2021 Jan 4;56(1):28-33.
265. Popović V. Alkoholizam: epidemija našeg doba. 2. dopunjeno, ilustrovano i izmenjeno izdanje. Društvo bihevioralne teorije i prakse, Niš, 2015.
266. Probst C, Kilian C, Sanchez S, Lange S, Rehm J. The role of alcohol use and drinking patterns in socioeconomic inequalities in mortality: a systematic review. *Lancet Public Health*. 2020 Jun;5(6):e324-e332.
267. Public Health England (2020) Local alcohol profiles for England: LAPE_Statistical_Tables_for_England_2020. Public Health England [https://fingertips.phe.org.uk/documents/LAPE_Statistical_Tables_for_England_2020.xlsx] (17. juli 2021., date last accessed).
268. Quintero-Platt G, González-Reimers E, Martín-González MC, Jorge-Ripper C, Hernández-Luis R, Abreu-González P, Rodríguez-Gaspar M, Santolaria-Fernández F. Vitamin D, vascular calcification and mortality among alcoholics. *Alcohol Alcohol*. 2015 Jan;50(1):18-23.
269. Radlovic N, Mladenovic M, Simic D, Radlovic P. Vitamin D in the light of current knowledge. *Srp Arh Celok Lek* 2012; 140(1-2): 110-4.
270. Rahman A, Al-Taiar A, Shaban L, Al-Sabah R, Al-Harbi A, Mojiminiyi O. Plasma 25-Hydroxy Vitamin D Is Not Associated with Either Cognitive Function or Academic Performance in Adolescents. *Nutrients*. 2018 Sep 1;10(9):1197.
271. Rajakumar K, Greenspan SL, Thomas SB, Holick MF. SOLAR ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective. *Am J Public Health*. 2007 Oct;97(10):1746-54.
272. Rapporto ISTAT. Il consumo di alcol in Italia anno 2016. ISTAT, 2017.

273. Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryschon KL. Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr.* 2000 Nov;72(5):1206-13.
274. Rathi N, Rathi A. Vitamin D and child health in the 21st century. *Indian Pediatr.* 2011 Aug;48(8):619-25.
275. Ratti MT, Bo P, Giardini A, Soragna D. Chronic alcoholism and the frontal lobe: which executive functions are impaired? *Acta Neurol Scand.* 2002;105(4):276–281.
276. Relazione del Ministro della salute al parlamento italiano sugli interventi realizzati ai sensi della legge 30.03.2001 n. 125 “legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati”, anno 2015.
277. Rice JN, Gillett CB, Malas NM. The Impact of Psychotropic Medications on Bone Health in Youth. *Curr Psychiatry Rep.* 2018 Sep 24;20(11):104.
278. Ridley NJ, Draper B et Withall A. Alcohol-related dementia: an update of evidence. *Alzheimer's Research & Therapy* 2013, 5:3.
279. Ridley N, Batchelor J, Draper B, Demirkol A, Lintzeris N, Withall A. Cognitive screening in substance users: Diagnostic accuracies of the Mini-Mental State Examination, Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised, and Montreal Cognitive Assessment. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2018;40(2):107–122.
280. Rintamäki R, Kaplas N, Männistö S, Montonen J, Knekt P, Lönnqvist J, Partonen T. Difference in diet between a general population national representative sample and individuals with alcohol use disorders, but not individuals with depressive or anxiety disorders. *Nord J Psychiatry.* 2014 Aug;68(6):391-400.
281. Ristic S, Zivanovic S, Milovanovic DR, Janjic V, Djokovic D, Jovicevic A, Pirkovic MS, Kocic S. Vitamin D Deficiency and Associated Factors in Patients with Mental Disorders Treated in Routine Practice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2017;63(2):85-95.
282. Ristić, S., 2017, Analiza faktora koji utiču na nivo vitamina D kod osoba sa mentalnim poremećajima, doktorska disertacija, Fakultet medicinskih nauka, Univerziteta u Kragujevcu.
283. Ritz L, Coulbault L, Lannuzel C, Boudehent C, Segobin S, Eustache F, Vabret F, Pitel AL, Beaunieux H. Clinical and Biological Risk Factors for Neuropsychological Impairment in Alcohol Use Disorder. *PLoS One.* 2016 Sep 12;11(9):e0159616.
284. Rivas I, Sanvisens A, Bolao F, Fuster D, Tor J, Pujol R, Torrens M, Rey-Joly C, Muga R. Impact of medical comorbidity and risk of death in 680 patients with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res.* 2013 Jan;37 Suppl 1:E221-7.
285. Rockell JE, Skeaff CM, Williams SM, Green TJ. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations of New Zealanders aged 15 years and older. *Osteoporos Int.* 2006; 17(9):1382–1389.
286. Roff A, Taylor Wilson R. A novel SNP in a vitamin D response element of the CYP24A1 promoter reduces protein binding, transactivation and gene expression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2008; 112(1-3): 47-54.
287. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington: Institute of Medicine. National Academies Press (US); 2011.
288. Ruf T, Nagel G, Altenburg HP, Miller AB, Thorand B. Food and nutrient intake, anthropometric measurements and smoking according to alcohol consumption in the EPIC Heidelberg Study. *Ann Nutr Metab* 2005; 49:16 – 25.

289. Ruidavets J-B, Bataille V, Dallongeville J, Simon C, Bingham A, Amouyel P et al. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J* 2004; 25:1153–62.
290. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Serum 25-hydroxy vitamin D levels in relation to body mass index: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013 May;14(5):393-404.
291. Santos LE, da Silveira GA, Costa VD, Batista AG, Madureira AP, Rodrigues AM, Scorza CA, Amorim HA, Arida RM, Duarte MA, Scorza FA, Cavalheiro EA, de Almeida AC. Alcohol abuse promotes changes in non-synaptic epileptiform activity with concomitant expression changes in cotransporters and glial cells. *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e78854.
292. Sanvisens A, Zuluaga P, Rubio G, Short A, Gual A, Álvarez FJ, Torrens M, Rodríguez de Fonseca F, Muga R, Estudio CohRTA -. DSM-5 in patients seeking their first treatment for alcohol use disorder. Sex differences in the multicenter CohRTA study. *Adicciones*. 2020 Apr 1;32(2):136-144.
293. Sarkar S, Choudhury S, Ezhumalai G, Konthoujam J. Risk factors for the development of delirium in alcohol dependence syndrome: Clinical and neurobiological implications. *Indian J Psychiatry*. 2017 Jul-Sep;59(3):300-305.
294. Sayon-Orea C, Martinez-Gonzalez MA, Bes-Rastrollo M. Alcohol consumption and body weight: a systematic review. *Nutr Rev*. 2011 Aug;69(8):419-31.
295. Schmid A, Walther B. Natural vitamin D content in animal products. *Adv Nutr*. 2013 Jul 1;4(4):453-62.
296. Schneider AL, Lutsey PL, Alonso A, Gottesman RF, Sharrett AR, Carson KA, Gross M, Post WS, Knopman DS, Mosley TH, Michos ED. Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. *Eur J Neurol*. 2014 Sep;21(9):1211-8, e69-70.
297. Schuster R, Koopmann A, Grosshans M, Reinhard I, Spanagel R, Kiefer F. Association of plasma calcium concentrations with alcohol craving: New data on potential pathways. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27(1):42-47.
298. Shankar K, Liu X, Singhal R, Chen JR, Nagarajan S, Badger TM, Ronis MJ. Chronic ethanol consumption leads to disruption of vitamin D3 homeostasis associated with induction of renal 1,25 dihydroxyvitamin D3-24-hydroxylase (CYP24A1). *Endocrinology*. 2008 Apr;149(4):1748-56.
299. Shinkov A, Borissova AM, Dakovska L, Vlahov J, Kassabova L, Svinarov D. Winter 25-hydroxyvitamin D levels in young urban adults are affected by smoking, body mass index and educational level. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Mar;69(3):355-60.
300. Simon Alex Marshall SA, Geil CR, et Nixon K. Prior Binge Ethanol Exposure Potentiates the Microglial Response in a Model of Alcohol-Induced Neurodegeneration. *Brain Sci*. 2016, 6, 16.
301. Skaaby T, Husemoen LL, Thuesen BH, Pisinger C, Hannemann A, Jørgensen T, Linneberg A. Longitudinal associations between lifestyle and vitamin D: A general population study with repeated vitamin D measurements. *Endocrine*. 2016 Feb;51(2):342-50.
302. Slinin Y, Paudel M, Taylor BC, Ishani A, Rossom R, Yaffe K, Blackwell T, Lui LY, Hochberg M, Ensrud KE; Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Association between

- serum 25(OH) vitamin D and the risk of cognitive decline in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012 Oct;67(10):1092-8.
303. Slinin Y, Paudel ML, Taylor BC, Fink HA, Ishani A, Canales MT, Yaffe K, Barrett-Connor E, Orwoll ES, Shikany JM, Leblanc ES, Cauley JA, Ensrud KE; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study Research Group. 25-Hydroxyvitamin D levels and cognitive performance and decline in elderly men. *Neurology*. 2010 Jan 5;74(1):33-41.
304. Sommer I, Erkkilä AT, Järvinen R, Mursu J, Sirola J, Jurvelin JS, Kröger H, Tuppurainen M. Alcohol consumption and bone mineral density in elderly women. *Public Health Nutr*. 2013 Apr;16(4):704-12.
305. Sørensen HJ, Holst C, Knop J, Mortensen EL, Tolstrup JS, Becker U. Alcohol and delirium tremens: effects of average number of drinks per day and beverage type. *Acta Psychiatr Scand*. 2019 Jun;139(6):518-525.
306. Spiro A, Buttriss JL. Vitamin D: An overview of vitamin D status and intake in Europe. *Nutr Bull*. 2014 Dec;39(4):322-350.
307. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009 Aug;47(10):2015-28.
308. Stokić E, Kupusinac A, Tomić-Naglić D, Zavišić BK, Mitrović M, Smiljenić D, Soskić S, Isenović E. Obesity and vitamin D deficiency: trends to promote a more proatherogenic cardiometabolic risk profile. *Angiology*. 2015 Mar;66(3):237-43.
309. Sutherland GT, Sheedy D et Kril JJ. Neuropathology of alcoholism. *Handb Clin Neurol* 2014; 125:603-15.
310. Suzuki K, Tsujiguchi H, Miyagi S, Thi Thu Nguyen T, Hara A, Nakamura H, Shimizu Y, Hayashi K, Yamada Y, Minh Nguyen P, Tao Y, Kannon T, Tajima A, Nakamura H. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and Chronic Pain: Effects of Drinking Habits. *J Pain Res*. 2020 Nov 19;13:2987-2996.
311. Tardelli VS, Lago MPPD, Silveira DXD, Fidalgo TM. Vitamin D and alcohol: A review of the current literature. *Psychiatry Res*. 2017; 248:83-86.
312. Ten Haaf DSM, Balvers MGJ, Timmers S, Eijsvogels TMH, Hopman MTE, Klein Gunnewiek JMT. Determinants of vitamin D status in physically active elderly in the Netherlands. *Eur J Nutr*. 2019 Dec;58(8):3121-3128.
313. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsen O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jun;62(6):929.e1-9.
314. Thaller V, Buljan D, Golik-Gruber, Marušić S. *Metabolički poremećaji. U: Thaller V i sur., urednici Alkoholologija. Zagreb: Naklada CSCAA, 2002.*
315. Thaller V, Buljan D, Lazić N, Marušić S. *Psihijatrija, Zagreb: Naklada CSCAA, 2004.*
316. Toffanello ED, Coin A, Perissinotto E, Zambon S, Sarti S, Veronese N, De Rui M, Bolzetta F, Corti MC, Crepaldi G, Manzato E, Sergi G. Vitamin D deficiency predicts cognitive decline in older men and women: The Pro.V.A. Study. *Neurology*. 2014 Dec 9;83(24):2292-8.

317. Tolppanen AM, Williams D, Lawlor DA. The association of circulating 25-hydroxyvitamin D and calcium with cognitive performance in adolescents: cross-sectional study using data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011a Jan;25(1):67-74.
318. Tolppanen AM, Williams DM, Lawlor DA. The association of serum ionized calcium and vitamin D with adult cognitive performance. *Epidemiology*. 2011b Jan;22(1):113-7.
319. Torre R. Oporavak alkoholičara u klubovima liječenih alkoholičara. HSKLA, Zagreb, 2006.
320. Torre R, Zoričić Z, Orešković A. Žene ovisnice o alkoholu – specifičnosti pijenja i tretmana. *Socijalna psihijatrija*. 2010; 3: 190-6.
321. Torricelli P, Fini M, Giavaresi G, Borsari V, Rimondini L, Rimondini R, Carrassi A, Giardino R. Intermittent exposure to ethanol vapor affects osteoblast behaviour more severely than estrogen deficiency does in vitro study on rat osteoblasts. *Toxicology*. 2007 Jul 31;237(1-3):168-176.
322. Touvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, Assmann KE, Fezeu L, Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, Guinot C, Latreille J, Malvy D, Galan P, Hercberg S, Le Clerc S, Souberbielle JC, Ezzedine K. Determinants of vitamin D status in Caucasian adults: influence of sun exposure, dietary intake, sociodemographic, lifestyle, anthropometric, and genetic factors. *J Invest Dermatol*. 2015 Feb;135(2):378-388.
323. Traversy G, Chaput JP. Alcohol Consumption and Obesity: An Update. *Curr Obes Rep*. 2015 Mar;4(1):122-30.
324. Trépo E, Ouziel R, Pradat P, Momozawa Y, Quertinmont E, Gervy C, Gustot T, Degré D, Vercruyse V, Deltenre P, Verset L, Gulbis B, Franchimont D, Devière J, Lemmers A, Moreno C. Marked 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with poor prognosis in patients with alcoholic liver disease. *J Hepatol*. 2013 Aug;59(2):344-50.
325. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta Derm Venereol*. 2011 Mar;91(2):115-24.
326. Turner RT, Aloia RC, Segel LD, Hannon KS, Bell NH. Chronic alcohol treatment results in disturbed vitamin D metabolism and skeletal abnormalities in rats. *Alcohol Clin Exp Res*. 1988;12(1):159-162.
327. Uddin R, Huda NH, Jhanker YM, Jesmeen T, Imam MZ, Akter S. Awareness regarding the importance of calcium and vitamin D among the undergraduate pharmacy students in Bangladesh. *BMC Res Notes*. 2013 Apr 5;6:134.
328. Vancampfort D, Vandael H, Hallgren M, Probst M, Hagemann N, Bouckaert F, Van Damme T. Physical fitness and physical activity levels in people with alcohol use disorder versus matched healthy controls: A pilot study. *Alcohol*. 2019 May;76:73-79.
329. van Schoor NM, Visser M, Pluijm SM, Kuchuk N, Smit JH, Lips P. Vitamin D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone*. 2008 Feb;42(2):260-6.
330. van Schoor NM, Knol DL, Deeg DJ, Peters FP, Heijboer AC, Lips P. Longitudinal changes and seasonal variations in serum 25-hydroxyvitamin D levels in different age groups: results of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1483-91.

331. van Grootheest G, Milaneschi Y, Lips PT, Heijboer AC, Smit JH, Penninx BW. Determinants of plasma 25-hydroxyvitamin D levels in healthy adults in the Netherlands. *Neth J Med*. 2014 Dec;72(10):533-40.
332. Venkataraman A, Kalk N, Sewell G, Ritchie CW et Lingford-Hughes A. Alcohol and Alzheimer's Disease—Does Alcohol Dependence Contribute to Beta-Amyloid Deposition, Neuroinflammation and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease? *Alcohol and Alcoholism*, 2016, 1–8.
333. Verboven C, Rabijns A, De Maeyer M, Van Baelen H, Bouillon R, De Ranter C. A structural basis for the unique binding features of the human vitamin D-binding protein. *Nature Struct. Biol* 2002; 9: 131-136.
334. Verhoeven V, Vanpuyenbroeck K, Lopez-Hartmann M, Wens J, Remmen R. Walk on the sunny side of life--epidemiology of hypovitaminosis D and mental health in elderly nursing home residents. *J Nutr Health Aging*. 2012 Apr;16(4):417-20.
335. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R, Houston DK, Wood AR, Michaëlsson K, Vandenput L, Zgaga L, Yerges-Armstrong LM, McCarthy MI, Dupuis J, Kaakinen M, Kleber ME, Jameson K, Arden N, Raitakari O, Viikari J, Lohman KK, Ferrucci L, Melhus H, Ingelsson E, Byberg L, Lind L, Lorentzon M, Salomaa V, Campbell H, Dunlop M, Mitchell BD, Herzig KH, Pouta A, Hartikainen AL; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium, Streeten EA, Theodoratou E, Jula A, Wareham NJ, Ohlsson C, Frayling TM, Kritchevsky SB, Spector TD, Richards JB, Lehtimäki T, Ouweland WH, Kraft P, Cooper C, März W, Power C, Loos RJ, Wang TJ, Järvelin MR, Whittaker JC, Hingorani AD, Hyppönen E. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med*. 2013;10(2):e1001383.
336. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavic N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E, Kelečić Ljubas D, Reiner Ž, Anić B, Krznarić Ž. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostatka vitamin D u odraslih. *Liječ Vjesn*. 2016;138:121–132.
337. Weinberger AH, Pacek LR, Giovenco D, Galea S, Zvolensky MJ, Gbedemah M, Goodwin RD. Cigarette Use Among Individuals with Alcohol Use Disorders in the United States, 2002 to 2016: Trends Overall and by Race/Ethnicity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019 Jan;43(1):79-90.
338. Whitehouse AJ, Holt BJ, Serralha M, Holt PG, Kusel MM, Hart PH. Maternal serum vitamin D levels during pregnancy and offspring neurocognitive development. *Pediatrics*. 2012 Mar;129(3):485-93.
339. White GE, Richardson GA, Mair C, Courcoulas AP, King WC. Do Associations Between Alcohol Use and Alcohol Use Disorder Vary by Weight Status? Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions-III. *Alcohol Clin Exp Res*. 2019 Jul;43(7):1498-1509.
340. Wilkens Knudsen A, Jensen JE, Nordgaard-Lassen I, Almdal T, Kondrup J, Becker U. Nutritional intake and status in persons with alcohol dependency: data from an outpatient treatment programme. *Eur J Nutr*. 2014 Oct;53(7):1483-92.
341. Williams FM, Cherkas LF, Spector TD, MacGregor AJ. The effect of moderate alcohol consumption on bone mineral density: a study of female twins. *Ann Rheum Dis*. 2005 Feb;64(2):309-10.

342. Wilson VK, Houston DK, Kilpatrick L, Lovato J, Yaffe K, Cauley JA, Harris TB, Simonsick EM, Ayonayon HN, Kritchevsky SB, Sink KM; Health, Aging and Body Composition Study. Relationship between 25-hydroxyvitamin D and cognitive function in older adults: the Health, Aging and Body Composition Study. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Apr;62(4):636-41.
343. Witkiewitz K, Wilson AD, Pearson MR, Montes KS, Kirouac M, Roos CR, Hallgren KA, Maisto SA. Profiles of recovery from alcohol use disorder at three years following treatment: can the definition of recovery be extended to include high functioning heavy drinkers? *Addiction.* 2019 Jan;114(1):69-80.
344. Wolf C, Curry A, Nacht J, Simpson SA. Management of Alcohol Withdrawal in the Emergency Department: Current Perspectives. *Open Access Emerg Med.* 2020 Mar 19;12:53-65.
345. World Health Organization. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines.* 1992.
346. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):690-3.
347. Wrzosek M, Łukaszewicz J, Wrzosek M, Jakubczyk A, Matsumoto H, Piątkiewicz P, Radziwoń-Zaleska M, Wojnar M, Nowicka G. Vitamin D and the central nervous system. *Pharmacol Rep.* 2013;65(2):271-8.
348. Wrzosek M, Jakubczyk A, Wrzosek M, Kaleta B, Łukaszewicz J, Matsumoto H, Brower K, Nowicka G, Wojnar M. Association between Fok I vitamin D receptor gene (VDR) polymorphism and impulsivity in alcohol-dependent patients. *Mol Biol Rep.* 2014 Nov;41(11):7223-8.
349. Wu Q, Liu J, Gallegos-Orozco JF, Hentz JG. Depression, fracture risk, and bone loss: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int* 2010; 21(10): 1627-35.
350. Wu J, Meng QH. Current understanding of the metabolism of micronutrients in chronic alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2020 Aug 21;26(31):4567-4578.
351. Xing D, Ma XL, Ma JX, Wang J, Yang Y, Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014 Jan;25(1):105-20.
352. Yang JY, Xue X, Tian H, Wang XX, Dong YX, Wang F, Zhao YN, Yao XC, Cui W, Wu CF. Role of microglia in ethanol-induced neurodegenerative disease: Pathological and behavioral dysfunction at different developmental stages. *Pharmacol Ther.* 2014 Dec;144(3):321-37.
353. Zeljic K, Supic G, Magic Z. Vitamin D as an anticancer agent: possibility of using it in therapy. *Medical Data* 2013; 5(1): 059-064.
354. Zhang X, Salmeron BJ, Ross TJ, Geng X, Yang Y, Stein EA. Factors underlying prefrontal and insula structural alterations in smokers. *Neuroimage.* 2011;54(1):42-48.
355. Zhang Y, Zhang X, Wang F, Zhang W, Wang C, Yu C, Zhao J, Gao L, Xu J. The relationship between obesity indices and serum vitamin D levels in Chinese adults from urban settings. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2016;25(2):333-9.
356. Zhao YN, Wang F, Fan YX, Ping GF, Yang JY. & Wu CF. (2013). Activated microglia are implicated in cognitive deficits, neuronal death, and successful recovery following intermittent ethanol exposure. *Behav Brain Res.* 2013: 236, 270-282.

357. Zhu K, Prince RL. Lifestyle and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2015 Feb;13(1):52-9.

БИОГРАФИЈА АУТОРА

Вишња Бањац рођена је 21.11.1976. године у Бањалуци, Босна и Херцеговина. Запослена је у Универзитетском клиничком центру Републике Српске, Клиника за психијатрију. Медицински факултет је завршила 2003. године на Медицинском факултету, Универзитета у Бањој Луци. Специјализацију из психијатрије је завршила 2012. године у Бањалуци. Школске 2013/2014. године уписује Докторске академске студије, смјер Неуронауке на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу. Завршила је едукације из електроенцефалографије, когнитивно-бихејвиоралне терапије (60 сати едукације), из хуманистичке и на клијента усмјерене психотерапије (100 сати едукације), из трансакционе анализе и ЕМДР терапије. Добила је неколико стипендија: *ECNP Workshop for Junior Scientists in Europe*, *ECNP School of Neuropsychopharmacology*, *Weill Cornell Seminar in Psychiatry*, *110th annual meeting of the Japanese society of Psychiatry and Neurology*, *2nd EPA Summer School*, *10th Berlin Summer School*. У области болести зависности завршила је више интернационалних семинара и школа. Укључена је у пројекат међународне експертске групе (*Pompidou Group*) „Интернет интервенције међу зависницима“. Била је укључена у *EMCDDA IPA5 project*. Актуелно је укључена у *COST* пројекте *EnGagE (Enhancing Psychiatric Genetic Counselling, Testing, and Training in Europe)* и *RiseUp-PPD (Research Innovation and Sustainable Pan-European Network in Peripartum Depression Disorder)*. Била је предсједник Удружења младих психијатара/неуропсихијатара у БиХ од 2012. до 2015. године и секретар Удружења алкохолога и стручњака за друге овисности БиХ од 2016. до 2021. године. Члан је Удружења психијатара Републике Српске, Удружења психијатара БиХ, члан Асоцијације ЕМДР терапеута Србије, члан Европског удружења за неуропсихофармакологију.

БИБЛИОГРАФИЈА

1. **Banjac Baljak V**, Mihajlovic G, Zivlak-Radulovic N, Nezic L, Miskovic M, Banjac V. Association between Vitamin D and Cognitive Deficiency in Alcohol Dependence. *Healthcare (Basel)*. 2022 Sep 14;10(9):1772. doi: 10.3390/healthcare10091772. PMID: 36141384; PMCID: PMC9498855.
2. Kittel-Schneider S, Felice E, Buhagiar R, Lambregtse-van den Berg M, Wilson CA, **Banjac Baljak V**, Vujovic KS, Medic B, Opankovic A, Fonseca A, Lupattelli A. Treatment of Peripartum Depression with Antidepressants and Other Psychotropic Medications: A Synthesis of Clinical Practice Guidelines in Europe. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Feb 10;19(4):1973. doi: 10.3390/ijerph19041973. PMID: 35206159; PMCID: PMC8872607.
3. Orsolini L, Rojnić Palavra I, Papanti GD, Potočan M, Quattrone D, Martens M, Sklenářová S, Levola J, Grichy L, Naughton S, Grinevičiene IK, Kuiters JP, Gondek TM, Panfil AL, Borovcanin MM, San Roman Uria A, Biskup E, Sönmez Güngör E, Casanova Dias M, Tomori S, **Banjac V**, Marinova-Djambazova P, Pinto da Costa M. Psychiatry Trainees' Attitudes, Knowledge, and Training in Addiction Psychiatry-A European Survey. *Front Psychiatry*. 2021 Jan 8;11:585607. doi: 10.3389/fpsy.2020.585607. PMID: 33488419; PMCID: PMC7820719.

ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Вишња Бањац Баљак, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

"Значај одређивања витамина D код зависника од алкохола са когнитивним дефицитом"

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 _____, 16.1.2023. године,

Вишња Бањац Баљак
потпис аутора

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

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

“Значај одређивања витамина *D* код зависника од алкохола са когнитивним дефицитом“ истоветне.

У Крагујевцу, 16.1. 2023. године,

Вишња Бањац Баљак
потпис аутора

ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

Ја, Вишња Бањац Баљак,

дозвољавам

не дозвољавам

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

“Значај одређивања витамина *D* код зависника од алкохола са когнитивним дефицитом“

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 дозвољавам¹

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

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

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

6) Ауторство - некомерцијално - без прерада²

У Крагујевцу, 16.1.2023. године,

потпис аутора

Вишња Биљана Барбац

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