



Niedobór witaminy B12 a sprawność poznawcza pacjentów geriatrycznych z otępieniem

Vitamin B12 deficiency and cognitive performance in geriatric patients with dementia

MARZENA ZBOCH, JAROSŁAW SERAFIN, PAWEŁ TYFEL, KRZYSZTOF ŚMIGÓRSKI

Ośrodek Badawczo-Naukowo-Dydaktyczny Chorób Otępiennych, Uniwersytet Medyczny, Wrocław

STRESZCZENIE

Cel. Celem przeprowadzonych badań jest określenie związku między poziomem osoczym witaminy B12, poziomem sprawności poznawczej a chorobami otępiennymi: chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniopochodnym i otępieniem mieszanym. Autorzy przeprowadzili badania na polskiej populacji (222 osoby), ze względu na coraz częściej sygnalizowaną potrzebę uwzględnienia pochodzenia kulturowego i różnic genetycznych w badaniach nad fizjologią cyjanokobalaminy.

Metoda. Opisane badanie ma charakter poprzeczny, wykorzystuje paradygmat *ex post facto*. Zmienną niezależną główną jest poziom witaminy B12 w osoczu krwi mierzony laboratoryjnie w pg/l. Zmiennymi zależnymi są: poziom sprawności poznawczej mierzony skalą Mini Mental State Examination (MMSE) oraz rozpoznanie nozologiczne. Zmienna niezależna uboczna to płeć.

Wyniki. Zastosowane analizy statystyczne wykazały brak istotnych związków między poziomem witaminy B12, sprawnością poznawczą a chorobami otępiennymi: chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniopochodnym i otępieniem mieszanym. Wykazano różnicującą rolę płci w relacji między poziomem cyjanokobalaminy a otępieniem. Stwierdzono, że mężczyźni chorujący na otępienie naczyniowe cechuje istotnie niższy poziom witaminy B12 niż mężczyźni z chorobą Alzheimera. Ponadto mężczyźni z otępieniem naczyniowym wykazują istotnie wyższy poziom sprawności poznawczej od chorujących na chorobę Alzheimera.

Wnioski. Nie stwierdzono zależności między niedoborem witaminy B12 a poziomem sprawności poznawczej oraz typem rozpoznania u pacjentów z chorobą Alzheimera, otępieniem naczyniopochodnym oraz otępieniem mieszanym. Badania nad relacją między poziomem osoczym witaminy B12 a rozwojem procesu otępiennego wymagają uwzględnienia roli płci.

SUMMARY

Objectives. The aim of the study was to investigate the relationship between vitamin B12 serum levels and cognitive performance in different types of dementia: Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Mixed Dementia. Considering the more and more often emphasized need for taking into account both the cultural background and genetic differences in the research on physiology of cyanocobalamine, participants in the study (222 patients with dementia) represented the Polish population.

Method. In this cross-sectional study utilizing the *ex-post facto* paradigm the main independent variable was the vitamin B12 blood serum level, laboratory measured in pg/l. The dependent variable was the patients' cognitive performance (measured using the MMSE) and their nosological diagnosis. Gender was adjusted for as an extraneous variable.

Results. In the statistical analyses no significant relationships were found between the vitamin B12 serum level, cognitive performance and dementing diseases including Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Mixed Dementia. An interesting finding was that gender differentiated the relationship between the cyanocobalamine serum level and the type of dementing disease. The results show that male patients with Vascular Dementia as compared to those with Alzheimer's Disease had not only significantly lower vitamin B12 serum levels, but also significantly better cognitive performance.

Conclusions. No relationship between vitamin B12 deficiency, cognitive performance and type of dementia was found in patients with Alzheimer's Disease, Vascular Dementia and Mixed Dementia. In the research on relation between cyanocobalamine serum levels and the progression of the dementing process the effect of gender should be taken into account. The research method needs improvement, especially as regards the sample selection and cognitive performance assessment. The obtained findings require replication.

Słowa kluczowe: witamina B12/cyjanokobalamina/otępienie

Key words: vitamin B12/cyanocobalamine/dementia

Poziom witaminy B12 jest często badany w populacji psychogeriatrycznej ze względu na powszechność występowania jej niedoboru i konieczność suplementacji. Powszechnie uznana jest rola deficytu cyjanokobalaminy w rozwoju otępienia potencjalnie odwracalnego o dominującym charakterze podkorowym. Nieleczona choroba może doprowadzić do nieodwracalnej demencji po 3-5 latach,

zwykle przy pełnym nasileniu innych objawów neurologicznych [1].

Liczne doniesienia wskazują, że obniżony poziom witaminy B12 może być czynnikiem konwersji łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych w chorobę Alzheimera (AD, *Alzheimer's Disease*) [2-6], rozwoju otępienia naczyniopochodnego (VaD, *Vascular Dementia*) [7-11] oraz AD po-

przez podobny patomechanizm uszkodzenia naczyń krwionośnych mózgu [11-19].

Publikowane są jednak też wyniki innych badań wykazujące, że niedobór witaminy B12 oraz towarzysząca mu hiperhomocysteinemia nie są związane z obniżeniem funkcji poznawczych [18]. W doniesieniach tych nie stwierdzono znaczącej zależności między wynikami MMSE a wartościami poziomu osoczowego witaminy B₁₂ i homocysteiny (Hcy, *homocysteine*). Nie znaleziono również znaczącej zależności między poziomem osoczowym witaminy B12 i Hcy a poziomem sprawności poznawczej u chorych z AD i z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (na podstawie badania z 1249 pacjentami) [11].

Wyniki opisujące związek pomiędzy niedoborem witaminy B12 a rozwojem VaD i w AD w różnych krajach są sprzeczne [20-23, 25-28]. Być może jest to związane z nawykami żywieniowymi i różnicami genetycznymi badanych populacji, które mogą mieć znaczenie dla metabolizmu i poziomów witamin w surowicy. W tej sytuacji, autorzy zdecydowali się przeprowadzić własne badania z udziałem polskich pacjentów.

CEL BADANIA

Celem badania było ustalenie współzależności między poziomem witaminy B₁₂ w osoczu krwi a poziomem sprawności poznawczej oraz typem otępienia u pacjentów diagnozowanych i leczonych w Ośrodku Badawczo-Naukowo-Dydaktycznym Chorób Otępiennych Akademii Medycznej we Wrocławiu SPZOZ w Ścinawie (zwanym dalej Ośrodkiem Alzheimerowskim). Stwierdzenie takiego związku stanowiłoby argument wspierający hipotezę o niedoborze cyjanokobalaminy jako czynnika ryzyka powyższych schorzeń.

BADANI PACJENCI

Badania kliniczne przeprowadzono w Ośrodku Alzheimerowskim w Ścinawie. Miało charakter kohortowy. Zastosowano dobór wiązany metodą dopasowania rozkładów częstości ze względu na wiek i płeć. Grupę kontrolną tworzyły osoby, które zgłosiły się do Ośrodka, ale nie stwierdzono u nich zaburzeń poznawczych w przebiegu procesu otępiennego). W badaniu wzięły udział 222 osoby (155 kobiet i 67 mężczyzn), w wieku od 40 do 93 lat. Włączono pacjentów spełniających kryteria rozpoznania: dla prawdopodobnej choroby Alzheimera wg DSM-IV oraz NINCDS-ADRDA, dla otępienia mieszanego wg

określenia współczynnika Hachinskiego, a dla otępienia naczyniopochodnego wg DSM-IV i NINDS-AIREN.

METODY

Oznaczenie poziomu witaminy B₁₂ wykonane było w laboratorium Szpitala Powiatowego ZOZ w Lubinie. Zebrano dane z kart choroby pacjentów (każdy z nich podpisał wcześniej pisemną zgodę na przetwarzanie informacji w celach naukowych). Odnotowywano wiek i płeć osoby badanej, poziom sprawności poznawczej (wynik MMSE, *Mini Mental State Examination*) oraz rozpoznanie procesu otępiennego.

Otępienie rozpoznawano na podstawie diagnostyki obejmującej: badanie neurologiczne, internistyczne i psychiatryczne (wykluczenie innych przyczyn otępienia), badanie neuropsychologiczne, badania laboratoryjne: (morfologia krwi z rozmazem, OB, poziom elektrolitów, mocznika, kreatyniny, aktywności transaminaz asparaginowej i alaninowej, Wit. B₁₂, TSH, badanie moczu, lipidogram). Przeprowadzono ponadto badanie EKG, EEG, MRI lub TK głowy oraz ocenę wskaźnika Hachinskiego. Poziom witaminy B₁₂ oznaczano za pomocą metody elektrochemiluminescencji „ECLIA” (norma: 193-982 pg/l).

Wykorzystano schemat badania *ex post facto*. Zmienną niezależną główną był poziom witaminy B₁₂ w osoczu krwi mierzony w pg/l. Zmiennymi zależnymi były: poziom sprawności poznawczej mierzony skalą MMSE oraz rozpoznanie nozologiczne. Jako zmienną niezależną uboczną traktowano płeć.

Analiza statystyczna. Homogeniczność wariancji oceniano za pomocą testu Levene’a. W celu oceny różnic międzygrupowych zastosowano jedno- i wielowymiarową analizę wariancji (ANOVA i MANOVA), analizę kowariancji (ANCOVA) oraz analizę regresji. Analizy *post hoc* przeprowadzono z wykorzystaniem testu Tukeya.

WYNIKI

Analiza statystyczna wyników nie wykazała istotnych zależności dla badanej populacji traktowanej jako całość. Jednakże zróżnicowanie uwzględniające płeć ujawniło ciekawe prawidłowości.

Poziom wit. B₁₂ w osoczu a rozpoznanie. Badaną populację porównano pod kątem średniego poziomu witaminy B₁₂ w osoczu krwi (por. tabl. 1). Analiza z wykorzystaniem testu Levene’a potwierdziła homogeniczność wariancji

Tabela 1. Poziom wit. B12 i poziom sprawności poznawczej (wg MMSE) w zależności od rozpoznania i płci badanych.

Table 1. Vitamin B12 serum level and degree of cognitive performance on MMSE by the patients' diagnosis and gender

Zmienne analizowane	Choroba Alzheimera		Otępienie naczyniopochodne		Otępienie mieszane		Grupa kontrolna	
	mężczyźni (N=33)	kobiety (N=83)	mężczyźni (N=15)	kobiety (N=21)	mężczyźni (N=13)	kobiety (N=31)	mężczyźni (N= 6)	kobiety (N=20)
Średni poziom witaminy B ₁₂ (pg/l)	323,52	254,88	172,27	270,09	267,86	302,67	330,00	340,57
Średni poziom sprawności poznawczej (MMSE)	15,60	15,34	20,50	15,37	14,08	13,26	29	28,29

($F(10)=2,373$; $p<0,01$). Analiza wariancji nie wykazała istotnych różnic między rozpoznaniem a poziomem witaminy B12 ($F(1,303)=344890,57$; $p<0,228$).

Poziom witaminy B12 w osoczu a sprawność poznawcza. Przeciętny pacjent wykazywał otępienie umiarkowanego stopnia i nie przejawiał deficytu witaminy B12. Korelacje między wynikami MMSE oraz poziomem witaminy w osoczu krwi również okazały się nieistotne ($r=0,086$; $p<0,177$). Nie stwierdzono różnic poziomu sprawności poznawczej pomiędzy pacjentami chorującymi na otępienie naczyniopochodne ($F(1)=0,077$; $p<0,783$), mieszane ($F(1)=0,146$; $p<0,704$) i chorobę Alzheimera ($F(1)=0,493$; $p<0,485$). Zależności ujawniają się dopiero po uwzględnieniu czynnika płci. Jedynie mężczyźni z otępieniem naczyniowym wykazują istotnie wyższy poziom sprawności poznawczej od mężczyzn chorujących na chorobę Alzheimera ($F(1,122)=4,0129$; $p<0,047$). Różnica taka nie występuje w przypadku kobiet (ryc. 1).

Rycina 1. Poziom sprawności poznawczej u kobiet i mężczyzn chorujących na chorobę Alzheimera (AD) i otępienie naczyniopochodne (VaD). Analiza wariancji: $F(1,118)=4,0096$, $p=0,04$.

Figure 1. Cognitive performance levels in male and female patients with Alzheimer's Disease (AD) or Vascular Dementia (VaD). ANOVA: $F(1,122)=4,0129$, $p=0,04$.

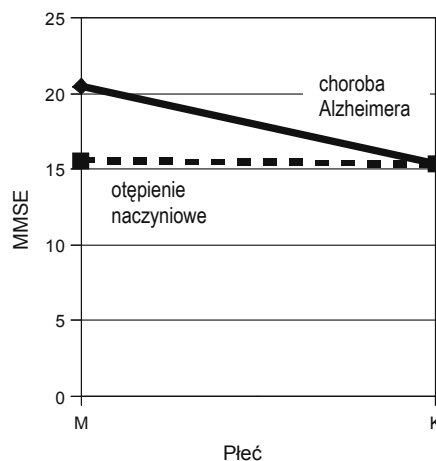


Tabela 2. Średnie wartości wyniku MMSE w badanych grupach z uwzględnieniem interakcji płci oraz rozpoznania. Średnie wartości poziomu witaminy B12 z uwzględnieniem korekty na poziom sprawności poznawczej mierzonej testem MMSE.

Table 2. Mean MMSE scores in the groups under study adjusted for the gender x diagnosis interaction. Mean vitamin B12 serum concentration values adjusted for the cognitive performance level (MMSE scores).

Zmienne analizowane	Badane grupy								
	ogółem	mężczyźni	kobiety	AD	VaD	M*AD	M*VaD	K*AD	K*VaD
MMSE	16,04	17,21	15,61	17,35	15,60	15,60	20,50	15,34	15,37
Witamina B ₁₂ (korekta na wynik MMSE)	257,00	251,61	258,98	231,48	265,60	295,59	174,30	267,34	257,09

VaD – pacjenci z otępieniem naczyniopochodnym, M*AD – mężczyźni chorujący na chorobę Alzheimera, M*VaD – mężczyźni z otępieniem naczyniopochodnym, K*AD – kobiety chorujące na chorobę Alzheimera, K*VaD – kobiety chorujące na otępienie naczyniopochodne.

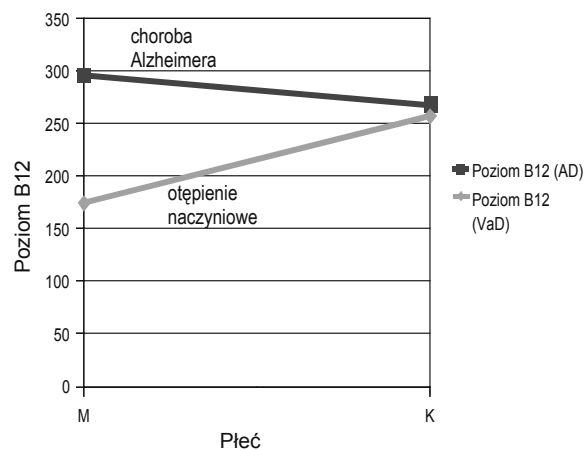
Należy zauważyć, że model relacji między płcią a poziomem sprawności poznawczej i poziomem witaminy B₁₂ tłumaczy zaledwie 3% wariancji. Analiza regresji w przypadku związku między wit. B₁₂ a MMSE wskazuje, iż model ten tłumaczy tylko 4% wariancji witaminy B₁₂, a przy kontroli efektu dla poziomu MMSE – jedynie 1%. Zależności te mają więc marginalne znaczenie. W tabl. 2 przedstawiono średnie rzeczywiste poszczególnych poziomów, a dalej skorygowane średnie wartości wit. B₁₂ przy kontroli czynnika MMSE (tzn. po ustaleniu go w każdej podgrupie na poziomie 16,7 – to ustalenie odbywa się właśnie za pomocą regresji, a więc gdy związek jest bardzo mały, to średnie skorygowane praktycznie prawie nie różnią się od rzeczywistych).

Poziom osoczowy witaminy B12 a płeć. Zastosowano analizę interakcji dotychczas badanych zmiennych (rozpoznanie oraz płci) pod kątem poziomu witaminy B₁₂. Mężczyźni chorujący na otępienie naczyniowe mają istotnie niższy poziom witaminy B₁₂ niż mężczyźni z chorobą Alzheimera ($F(1,146)=8,0476$; $p<0,005$). Różnica taka nie występuje w przypadku kobiet. Zarówno kobiety ze zdiagnozowanym otępieniem naczyniowym, jak i chorobą Alzheimera nie różnią się poziomem zawartości witaminy B₁₂ w osoczu krwi. Nie stwierdzono również różnic w poziomie witaminy B12 między pacjentami chorującymi na otępienie naczyniopochodne ($F(1)=0,107$; $p<0,745$),

mieszane ($F(1)=0,004$; $p<0,951$) i chorobę Alzheimera ($F(1)=0,098$; $p<0,755$) a grupą kontrolną.

Rycina 2. Poziom witaminy B12 u kobiet i mężczyzn chorujących na chorobę Alzheimera (AD) i otępienie naczyniopochodne (VaD), przy skorygowanej wartości MMSE = 16,71. Analiza wariancji: $F(1,118)=4,0096$, $p=0,04$.

Figure 2. Vitamin B12 serum concentrations in male and female patients with Alzheimer's Disease (AD) or Vascular Dementia (VaD), when adjusted for MMSE = 16,71. ANOVA: $F(1,118)=4,0096$, $p=0,04$.



OMÓWIENIE

Uzyskane wyniki są nieoczekiwane, mają jednak charakter wstępny i wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach. Mimo to wnoszą ciekawy aspekt do dyskusji na temat związku pomiędzy niedoborem cyjanokobalaminy a rozwojem otępienia. Sugerują mianowicie rolę płci jako czynnika modulującego oddziaływanie między poziomem badanej witaminy a procesem otępiennym. W literaturze przedmiotu nie spotkano się z podobnymi ustaleniami, jednakże coraz częściej sygnalizowane są różnice między płciowe w zakresie epidemiologii choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego. Stoppe [22] sugeruje, iż zastępcza terapia hormonalna stosowana u kobiet w okresie przekwitania stanowi prawdopodobnie czynnik chroniący je przed rozwojem AD w dalszym życiu (o 50% zredukowane prawdopodobieństwo rozwoju choroby). Hayden i wsp. [23] stwierdzają, iż czynniki naczyniowe zwiększają ryzyko rozwoju choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego odmiennie dla kobiet i mężczyzn. W toku badań uzyskali wyniki wskazujące, iż czynniki naczyniowe oraz cukrzyca zwiększają prawdopodobieństwo rozwoju otępienia u kobiet, ale nie u mężczyzn. Jedynie przebyty udar wpływał podobnie na obie płcie, stanowiąc czynnik ryzyka.

Cały model relacji płć x poziom sprawności poznawczej x poziom witaminy B₁₂ tłumaczy zaledwie 3% wariancji. Analiza regresji związku między witaminą B₁₂ a wynikiem MMSE wskazuje, iż model ten tłumaczy 4% wariancji witaminy B₁₂, a przy kontroli efektu dla poziomu MMSE – 1%. Fakt ten pomaga zrozumieć sprzeczność doniesień na temat roli witaminy B12 w rozwoju otępienia. Bezpośredni wpływ witaminy B12 na poziom sprawności poznawczej jest minimalny, ujawnia się dopiero w postaci interakcji z innymi czynnikami. Możliwe, iż modele badawcze i zastosowane metody pomiaru zmiennych różnią się stopniem precyzji, z jaką ujmują dodatkowe czynniki, w interakcji z którymi poziom cyjanokobalaminy wpływa na poziom sprawności poznawczej. W niektórych ujęciach związek ten ujmowany jest wyraźniej, niż w innych, na skutek splotu okoliczności (np. doboru grupy, czułości metod pomiaru etc.), które umożliwiają jego ujawnienie się.

Wnioski wyciągnięte z powyżej przedstawionych badań wymagają szerszego omówienia ze strony metodologicznej. Po pierwsze, zastosowany paradygmat *ex post facto* cechuje się niską trafnością wewnętrzną i zewnętrzną. Ograniczeniem rzetelności oceny zależności między niedoborem cyjanokobalaminy a rozwojem otępienia jest specyfika pomiaru poziomu witaminy B12 w osoczu krwi. Powszechnie akceptowane rozpoznawanie niedoboru omawianej substancji na podstawie badania jej poziomu w surowicy nie zawsze jest wiarygodne – prawidłowe stężenie nie wyklucza hipowitaminozy. Stwierdza się niedobór cyjanokobalaminy, jeżeli jej poziom w surowicy jest niższy niż 150 pg/l. Stężenie do 200 pg/l ma niekorzystne znaczenie metaboliczne, powoduje wzrost homocysteiny powyżej 20 μmol/l i jest nazwane niedoborem „znaczącym metabolicznie” [24]. Ukazały się doniesienia, że wynik badania poziomu cyjanokobalaminy mieszczący się w przedziale 74-295 pg/l

wymaga dodatkowo badania poziomu homocysteiny i kwasu metylomalonowego [19-21], ponieważ dostarczają one bardziej precyzyjnych danych.

Przeprowadzone przez autorów badanie miało charakter poprzeczny, który może być zawodnym narzędziem poznania naukowego. Problem ten odnosi się do wyników wielu badań prowadzonych w tym paradygmacie, zarówno potwierdzających [26, 27], jak i podważających związek między hipowitaminozą B12 a demencją. Nie rozstrzygają one o roli witaminy B12 w etiopatogenezie otępienia. Rozwiązanie tego problemu mogą przynieść dopiero badania podłużne wyjściowo zdrowej populacji osób w podeszłym wieku. Są one jednak ze swej istoty kontrowersyjne etycznie, ponieważ wymagają zaniechania suplementacji B12, co może prowadzić u pacjenta do wielu niepożądanych następstw.

Częstą przyczyną niedoboru witaminy B12 są błędy i zaniedbania dietetyczne w konsekwencji złego funkcjonowania osoby z otępieniem. Prawdopodobna jest również sytuacja odwrotna, w której długotrwałe niedobory witaminowe mogą w okresie poprzedzającym badanie zostać wyrównane w związku z przejściem kontroli nad żywieniem przez opiekunów osoby ulegającej deterioracji. W efekcie niedobór badanej witaminy w grupie osób cierpiących na otępienie może być następstwem a nie przyczyną otępienia. Nie stwierdzenie tego niedoboru w badaniu poprzecznym nie wyklucza jego roli w genezie procesu otępiennego.

W badaniu użyto powszechnie stosowaną skalę przesiewową MMSE. Jest to narzędzie czułe przede wszystkim na zmiany sprawności funkcji bazujących na pamięci. W otępieniu naczyniowym na plan pierwszy mogą się wysuwać zaburzenia funkcji wykonawczych (przejawiające się w trudnościach z realizacją złożonych, wieloetapowych zadań etc.) oraz spowolnienie napędu psychoruchowego – a więc zmienne, na które MMSE jest mało wrażliwy. Możliwe więc, że te deficyty nie zostały wykryte w pomiarze i powstał sztucznie zawyżony obraz sprawności poznawczej. Pozostaje otwartym pytanie – czemu taka sytuacja wystąpiła tylko w grupie mężczyzn?

WNIOSKI

1. Analiza statystyczna wyników dotyczących relacji między poziomem witaminy B12, poziomem sprawności poznawczej i typem otępienia (naczyniopochodnym, mieszanym, alzheimerowskim) nie wykazała istotnych zależności dla badanej populacji traktowanej jako całość.
2. Różnicowanie podgrup ze względu na płć ujawniło, że płć jest czynnikiem modulującym relację między poziomem osoczkowym cyjanokobalaminy a demencją w przebiegu AD i VaD oraz poziomem sprawności poznawczej. Różnicowanie występuje tylko w przypadku mężczyzn. Mężczyźni z otępieniem naczyniowym wykazują istotnie wyższy poziom sprawności poznawczej od chorujących na chorobę Alzheimera. Kobiety z otępieniem naczyniowym, mieszanym, jak i chorobą Alzheimera nie różnią się poziomem zawartości witaminy B12 w osoczu krwi.

PISMIENNICTWO

1. Szczudlik A, Liberski P, Barcikowska M. Otępienie. Kraków: Wydawnictwo UJ; 2004. s.422-424.
2. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71: 614S-620S.
3. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001; 56: 1143-1153.
4. Feldman HH, Jacova C, Robillard A, Garcia A, Chow T, Borrie M, Schipper HM, Blair M, Kertesz A, Chertkow H. Diagnosis and treatment of dementia. *CMAJ.* 2008; 178: 7: 825-836.
5. Hames D, Hooper NM. Krótkie wykłady BIOCHEMIA. Warszawa: Wyd. Naukowe PWN; 2007.
6. Kwieciński H, Kamińska AM. *Neurologia Merritta.* Wrocław: Urban and Partner; 2004. s.902-904.
7. Niranjana N, Florian P. Vitamin B12 – associated neurological diseases. www.E-medicine.com. 2008.
8. Ravaglia G., Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Porcellini E, Licastro F. Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 636-643.
9. Moojiaart SP, Gussekloo J, Froelich M, Jolles J, Stott DJ, Westendorp RDJ, de Craen AJM. Homocysteine, vitamin B-12, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus Study. *Am J Clin Nutr.* 2005; 82: 866-871.
10. Hanon O, Duron E. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4 (2): 363-381.
11. Köseoglu E, Karaman Y. Relations between homocysteine, folate and vitamin B12 in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Biochem.* 2007; 40 (12): 859-863.
12. Clarke R, Birks J, Nexo E, Ueland PM, Schneede J, Scott J, Molloy A, Evans JG. Low vitamin B12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86 (5): 1384-1391.
13. Dominguez RO, Marschoff ER, Guareschi EM, Famularia AL, Paganod MA, Serrae JA. Homocysteine, vitamin B12 and folate in Alzheimer's and vascular dementias: The paradoxical effect of the superimposed type II diabetes mellitus condition. *Clinica Chimica Acta.* 2005; 359: 163-170.
14. Tsolaki M, Avdelidi E, Toulou A, Petsanis K, Gouliova A, Kazis A. Relation between serum vitamin B12 levels and the progression of Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology.* 2005; 87: 37-300.
15. Wang HX, Wahlin A, Basun H, Fastbom J, Winblad B, Fratelloni L. Vitamine B12 and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001; 56: 1188-1194.
16. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Elias PK, Brennan SL, Johnston C, Nagy Z, Bates Ch. Homocysteine, Folate, and Vitamins B₆ and B₁₂ Blood Levels in Relation to Cognitive Performance: The Maine-Syracuse Study. *Psychosomatic Medicine.* 2006; 68: 647-554.
17. Sulek K, Budziszewska K. Leczenie niedokrwistości. Bielsko-Biała: Wydawnictwo α-Medica Press; 2002.
18. Ravaglia G., Forti P, Maioli F, Bastagli M, Montesi F, Pisacane N, Chiapelli M, Licastro F, Patterson C. Endogenous sex hormones as risk factors for dementia in elderly men and women. *J Gerontol A. Biol Sci Med Sci.* 2007; 62 (9): 1035-41.
19. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med.* 1999; 159 (12): 1289-98.
20. Stabler SP. Screening the older population for cobalamin (vitamin B12) deficiency. *J Am Geriatr Soc.* 1995; 43 (11): 1290-7.
21. Kraczkowska S, Suchocka Z, Pachecka J. Podwyższone stężenie homocysteiny we krwi jako wskaźnik zagrożenia zdrowia. Warszawa: Biul Wyzd Farm AMW; 2005.
22. Stoppe G.. Dementia: risk and protective factors with special consideration of gender and hormone replacement therapy. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2000; 94 (3): 217-22.
23. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G, Tschantz JT, Norton MC, Pieper CF, Munger RG, Breitner JC, Welsch-Bohmer KA. Cache County Investigators. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006; 20 (2): 93-100.
24. Snitz BE, Unverzagt FW, Chang CC, Bilt JV, Gao S, Saxton J, Hall KS, Ganguli M. Effects of age, gender, education and race on two tests of language ability in community-based older adults. *Int. Psychogeriatr.* 2009; 9: 1-12.
25. Robert C, Brown DL. Vitamin B12 deficiency. *American Family Physician.* 2003; 67 (5): 979-986.
26. Fillit H, Nash DT, Rundek T, Zuckerman A. Cardiovascular risk factors and dementia. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2008; 6 (2): 100-18.
27. Malouf R, Grimley E. Folic acid with or vitamin B12 for cognition and dementia. *The Cochrane Library.* Chichester, United Kingdom: Wiley & Sons, Ltd; 2008.
28. Iborghs S. Correlations Between cognitive, behavioural and psychological findings and levels of vitamin B12 and folate in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004; 19: 365-370.

Nadesłano: 21.10.2009 Zrecenzowano: 05.03.2010 Przyjęto: 14.09.2010

Adres: lek. Marzena Zboch, Ośrodek Badawczo-Naukowo-Dydaktyczny Chorób Otępiennych Akademii Medycznej we Wrocławiu, ul. Jana Pawła II nr 12, 59-330 Ścinawa, email: zbochm@poczta.onet.pl, tel. +48 604 110 702