

# **EFFETTI DELL'INTEGRAZIONE DI VITAMINA B12 SULLA FUNZIONE COGNITIVA IN PAZIENTI SOPRAVVISSUTI AD UN ICTUS EMORRAGICO.**

## **Studio scientifico**

Anusha Pervaiz<sup>1</sup>, Wasim Alamgir<sup>1</sup>, Asif Hashmat<sup>1</sup>, Eisha Mansoor<sup>1</sup>, Shehrbano Jadoon<sup>1</sup>, Ibrar Saleem<sup>1</sup>, Naveed Ahmed<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pak-Emirates Military Hospital

<sup>\*</sup>Corresponding Author: Anusha Pervaiz; Neurology; Email: anushapervaiz@gmail.com  
December 2023; Journal of Health and Rehabilitation Research 3(2):885-890

È stato dimostrato che la vitamina B12 svolge un ruolo importante nella funzione neurologica. Questo studio ha investigato su quelli che sono gli effetti che l'integrazione di vitamina B12 può avere sulla funzione cognitiva in coloro che hanno sofferto di ictus emorragico. La funzione cognitiva è stata misurata mediante Mini-Mental State Examination (MMSE) e Montreal Cognitive Assessment (MoCA) all'inizio e alla fine del periodo della durata di tre mesi in cui c'è stata l'integrazione di vitamina B12. Lo studio ha coinvolto 75 adulti a cui era stato diagnosticato un ictus emorragico negli ultimi sei mesi. Ai partecipanti è stata somministrata una dose orale giornaliera di 1000 mcg di vitamina B12. I risultati di questo studio hanno mostrato che ci sono stati miglioramenti nella funzione cognitiva relativamente ad entrambi i punteggi MMSE e MoCA migliorati significativamente con l'integrazione di B12. Questo tipo di integrazione è stata molto ben tollerata, con solo l'8% dei partecipanti che hanno segnalato un effetto avverso minore. Pertanto, si è concluso che l'integrazione di vitamina B12 può avere un impatto positivo sulla funzione cognitiva nei soggetti sopravvissuti ad un ictus emorragico.

### **ABSTRACT**

L'ictus emorragico spesso porta a deficit cognitivi significativi nei sopravvissuti. La vitamina B12 svolge un ruolo cruciale nelle funzioni neurologiche, suggerendo un suo potenziale effetto benefico nel recupero cognitivo post-ictus. Questo studio di coorte retrospettivo ha esplorato l'impatto dell'integrazione di vitamina B12 sulla funzione cognitiva nei sopravvissuti all'ictus emorragico, un argomento che riveste un'importanza molto rilevante nella riabilitazione dell'ictus e nella cura del paziente. L'obiettivo primario era valutare l'efficacia dell'integrazione di vitamina B12 nel migliorare la funzione cognitiva, misurata dai punteggi MMSE e MoCA, negli adulti recentemente sopravvissuti a un ictus

emorragico. Lo studio ha incluso 75 adulti con diagnosi di ictus emorragico negli ultimi sei mesi. Ai partecipanti è stata somministrata una dose orale giornaliera di 1000 mcg di vitamina B12 per tre mesi. La funzione cognitiva è stata valutata utilizzando il Mini-Mental State Examination (MMSE) e il Montreal Cognitive Assessment (MoCA) all'inizio e alla fine del periodo di integrazione. Inoltre, i livelli di vitamina B12 sono stati misurati al basale e dopo tre mesi per valutare l'assorbimento fisiologico dell'integrazione. Lo studio ha osservato miglioramenti significativi nella funzione cognitiva, con un aumento del punteggio MMSE in media di 2,2 ( $p=0,0463$ ) e del punteggio MoCA di 5,8 ( $p=0,0410$ ). Si è verificato anche un notevole aumento medio di 400 pg/ml nei livelli di vitamina B12 ( $p<0,05$ ). L'integrazione è stata generalmente ben tollerata, con solo l'8% dei partecipanti che hanno segnalato effetti avversi minori, un tasso non statisticamente significativo ( $p>0,05$ ). Lo studio fornisce prove preliminari che l'integrazione di vitamina B12 può avere un impatto positivo sulla funzione cognitiva nei sopravvissuti all'ictus emorragico. Tuttavia, a causa dei limiti dello studio, sono necessarie ulteriori ricerche approfondite per corroborare questi risultati e per approfondire così il ruolo della vitamina B12 nel recupero cognitivo post-ictus.

**Parole chiave:** funzione cognitiva, ictus emorragico, mini mental test, Montreal Cognitive Assessment (MoCA), integrazione di vitamina B12.

## INTRODUZIONE

L'ictus emorragico, una grave patologia neurologica, deriva da un sanguinamento improvviso all'interno o in prossimità dei tessuti cerebrali a causa della rottura dei vasi sanguigni cerebrali. Sebbene costituiscano circa il 15% di tutti gli ictus, gli ictus emorragici sono notevolmente più fatali e debilitanti rispetto agli ictus ischemici, portando ad un aumento dei tassi di mortalità e disabilità (1,2). Questa patologia si manifesta principalmente come emorragia intracerebrale (ICH) o emorragia subaracnoidea (SAH), entrambe in grado di causare grave disabilità o morte. L'ICH si verifica quando il sangue penetra direttamente nel tessuto cerebrale, provocando un doppio colpo al cervello: l'emorragia iniziale priva il tessuto cerebrale di

ossigeno e sostanze nutritive, causando danni meccanici alle cellule circostanti, mentre successivamente si formano sostanze nocive che causano una risposta infiammatoria (3-5). Nonostante i progressi della medicina, la prognosi dell'ictus emorragico rimane tristemente sfavorevole, con quasi la metà dei pazienti che muore entro i primi due giorni. Una diagnosi e un trattamento tempestivi sono essenziali per migliorare i tassi di sopravvivenza e ridurre quindi una disabilità a lungo termine. Il trattamento varia a seconda della causa, della posizione e della gravità dell'emorragia (6). La ricerca intensiva è fondamentale per migliorare la prevenzione e perfezionare la diagnosi, in modo da migliorare il trattamento terapeutico e rafforzare i protocolli di riabilitazione, migliorando così i risultati dei pazienti (7-8). La vitamina B12 (cobalamina) svolge un ruolo fondamentale nella funzione del cervello e del sistema nervoso, essendo essenziale per la sintesi dei neurotrasmettitori, nella formazione della mielina e processi di metilazione. La carenza di vitamina B12 può

portare a gravi disturbi cognitivi, perdita di memoria e anche all'insorgenza di malattie neurodegenerative. Recenti indagini sugli effetti della supplementazione di vitamina B12 sulla funzione cognitiva in pazienti sopravvissuti all'ictus emorragico hanno acceso la speranza per la loro guarigione e per il miglioramento della loro salute<sup>(9)</sup>. Dopo l'ictus, i soggetti sopravvissuti spesso subiscono gravi deficit cognitivi e fisici, che si manifestano con difficoltà di memoria, di attenzione, problemi di linguaggio o difficoltà nella capacità di risolvere problemi, influenzando in modo significativo la loro indipendenza e il loro comfort. Mentre la terapia riabilitativa tradizionale aiuta nel recupero delle funzioni perdute, i potenziali benefici delle terapie adiuvanti come l'integrazione vitaminica vanno ancora bene indagati<sup>(10-11)</sup>. L'ictus innesca una serie di reazioni biochimiche che portano alla morte neuronale e a deficit cognitivi, il tutto mediato dallo stress ossidativo e dall'infiammazione. La vitamina B12, nota per le sue proprietà antiossidanti, può offrire effetti neuroprotettivi combattendo lo stress ossidativo, promuovendo la riparazione neuronale e facilitando la neuroplasticità. Anche il suo ruolo nella sintesi dei neurotrasmettitori suggerisce un impatto diretto sulle funzioni cognitive<sup>(12)</sup>. Numerosi studi hanno stabilito una correlazione tra bassi livelli di vitamina B12 e scarse prestazioni cognitive, supportandola come potenziale integratore per i sopravvissuti all'ictus. Tuttavia, la relazione tra vitamina B12 e funzione cognitiva nel recupero dopo un ictus richiede ulteriori indagini<sup>(13)</sup>. La ricerca attuale si concentra sulle valutazioni cognitive prima e dopo l'integrazione in modo da determinare gli impatti della vitamina B12 sulla funzione cognitiva nei sopravvissuti all'ictus emorragico, sottolineando la necessità di portare avanti in maniera continuativa la ricerca scientifica in questo ambito.

## **MATERIALI E METODI**

In questo studio retrospettivo di coorte, condotto tra maggio e agosto 2023, 75 pazienti che si erano presentati in un ambulatorio del dipartimento di un centro di assistenza terziaria a Islamabad, in Pakistan sono stati arruolati. Lo studio comprendeva adulti sopravvissuti a ictus emorragico negli ultimi sei mesi, per esaminare gli effetti dell'integrazione della vitamina B12 sul recupero cognitivo post-ictus.

Durante la fase di intervento sono stati selezionati i partecipanti che avevano tutti avuto un ictus emorragico negli ultimi sei mesi e gli è stata prescritta una dose orale giornaliera di 1000 µg di vitamina B12 per un periodo di tre mesi<sup>(14)</sup>. Le caratteristiche di base di questi pazienti, comprese le funzioni cognitive, sono state inizialmente registrate al giorno 0. Successivamente, il loro miglioramento nella funzione cognitiva è stato monitorato nel corso dei tre mesi. I criteri per l'inclusione nello studio erano basati sull'essere adulti di età pari o superiore a 18 anni, che avevano ricevuto una diagnosi confermata di ictus emorragico negli ultimi sei mesi ed erano clinicamente stabili dopo l'ictus. Anche la capacità di fornire il consenso informato era un prerequisito per la partecipazione. I criteri di esclusione erano molteplici: sono stati esclusi individui con una storia di reazioni allergiche o intolleranza alla vitamina B12 o composti correlati, coloro che avevano utilizzato o intendevano utilizzare integratori di vitamina B12 durante il periodo di studio o a cui erano

stati diagnosticati disturbi cognitivi prima dell'ictus o gravi disturbi psichiatrici, coloro che presentavano malattie concomitanti significative come cancro terminale, diabete, gravi malattie cardiovascolari o qualsiasi condizione che poteva potenzialmente interferire col protocollo di studio o che poteva comportare un rischio aggiuntivo. Sono state escluse anche le donne in gravidanza o in allattamento a causa dei potenziali effetti sconosciuti sui feti e sui neonati dell'elevata dose di vitamina B12. Inoltre, sono stati esclusi i soggetti che non erano in grado di completare i test cognitivi a causa di gravi disturbi visivi, uditivi, o gravi disturbi del linguaggio, così come coloro che non volevano o non erano in grado di rispettare il protocollo di studio. La valutazione delle funzioni cognitive era una componente centrale dello studio. Ai partecipanti è stato somministrato come si dice in termini tecnici il Mini-Mental State Evaluation (MMSE) al basale e poi di nuovo dopo tre mesi. Questo test ha valutato cinque aspetti della funzione cognitiva: orientamento, rievocazione immediata e differita, attenzione o concentrazione, linguaggio e abilità visuo-spaziali, con la memoria che costituisce circa il 20% del peso totale del test (15). Il deterioramento cognitivo è stato definito come un punteggio inferiore a 24 sul MMSE, misurato almeno due volte dopo l'intervento e tre mesi dopo l'evento di ictus. Il declino cognitivo è stato indicato da una diminuzione di tre o più punti sul MMSE rispetto alla valutazione di base condotta almeno sei mesi dopo l'ictus e registrata almeno due volte durante il periodo di follow-up. La misura dell'esito primario era l'alterazione dei punteggi della funzione cognitiva dopo un anno di integrazione, come misurato da MMSE e da Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Sono stati utilizzati esami del sangue per valutare i livelli di vitamina B12 al basale e alla fine dei tre mesi. Gli esiti secondari includevano cambiamenti in specifici domini cognitivi, come memoria, attenzione e risoluzione dei problemi, dosaggio ottimale della vitamina B12 ed eventuali effetti avversi o controindicazioni. In termini di analisi dei dati, le variabili categoriali e continue sono state presentate come cifre, percentuali, medie e standard deviazioni. Per valutare le differenze nei dati è stato utilizzato il test t di Student, mentre il coefficiente di correlazione di Pearson ha valutato la correlazione tra le differenze nei cambiamenti nei livelli di vitamina B12 e i punteggi della funzione cognitiva (SPSS 24.0). Lo studio ha ricevuto l'approvazione etica dal Comitato di revisione istituzionale (IRB) ed è stato condotto in conformità con i principi stabiliti nella Dichiarazione di Helsinki.

## RISULTATI

La tabella ha fornito una panoramica completa delle caratteristiche di base del giorno 0 di 75 partecipanti. L'età media dei partecipanti era Circa 59,85 anni, il 62,67% della popolazione era maschile, rispetto al 37,33% della popolazione femminile. Al 76,0 % dei partecipanti è stata diagnosticata l'ipertensione, il 30,66% aveva il diabete mellito e il 70,66% era affetto da iperlipidemia. Inoltre, il 18,66% dei partecipanti erano fumatori. MMSE e MoCA sono stati utilizzati per valutare le loro capacità cognitive, ottenendo rispettivamente punteggi medi di 26,3 (SD=2,3) e 22,9 (SD2,5).

La concentrazione basale media di vitamina B12 dei partecipanti era di 228 pg/ml senza differenze statisticamente significative ( $p>0,05$ ) (**Tabella 1**).

S. No	Characteristics	Intervention group (n=75)	F-value	p-value
1	Age (Mean±SD) years	59.85±10.31	0.0001	0.9942
2	Gender n (%) Male Female	47 (62.67) 28 (37.33)	0.0133 0.0314	0.9082 0.8593
3	Hypertension n(%)	57 (76.0)	0.0054	0.9413
4	Diabetes mellitus n(%)	23 (30.66)	0.2662	0.6058
5	Hyperlipidemia n(%)	53 (70.66)	0.0086	0.9260
6	Smoking n(%)	14 (18.66)	0.0010	0.9745
7	Baseline MMSE Score (Mean±SD)	26.3±2.3	0.0077	0.9302
8	Baseline MoCA Score (Mean±SD)	22.9±2.5	0.0070	0.9335
9	Baseline Vitamin B12 Level (Mean±SD) pg/ml	228±56	0.0557	0.8134

**Tabella 1.** Caratteristiche di base dei partecipanti al giorno 0

Dopo tre mesi, il punteggio MMSE medio dei pazienti era 28,5. L'odds ratio (rapporto tra la frequenza con la quale un evento si verifica in un gruppo di pazienti e la frequenza con la quale lo stesso evento si verifica in un gruppo di pazienti di controllo) era 1,30 (con IC al 95% compreso tra 1,10 e 1,55) e il valore p era 0,9159, indicando che i punteggi MMSE non erano cambiati in modo significativo ( $p > 0,05$ ). Inoltre il punteggio MoCA medio era 28,7, l'odds ratio era 1,50 (con IC al 95%: da 1,20 a 1,88) e il valore p era 0,8752, indicando che anche i punteggi MoCA non erano cambiati in modo significativo ( $p > 0,05$ ).

Tuttavia, l'osservazione del cambiamento nei punteggi MMSE e MoCA dal basale a tre mesi ha rivelato risultati distinti. La variazione del punteggio MMSE è stata di 2,2 e l'odds ratio è stato di 1,20 (IC al 95%: da 1,03 a 1,40). Il valore p era 0,0463, indicando che il miglioramento nei punteggi MMSE erano statisticamente significativi ( $p < 0,05$ ). Allo stesso modo, la variazione nei punteggi MoCA è stata di 5,8 e l'odds ratio è stato di 1,40 (IC al 95%: 1,15-1,61). Il valore p era 0,0410, indicando che i punteggi MoCA erano migliorati in modo statisticamente significativo dopo l'intervento di 3 mesi ( $p < 0,05$ ) (**Tabella 2**).

Outcome Measures	Intervention Group (Mean ± SD)	Odds ratio (95% CI)	p-value
MMSE Score (3 months)	28.5 ± 2.8	1.30 (1.10 to 1.55)	0.9159
MoCA Score (3 months)	28.7 ± 3.4	1.50 (1.20 to 1.88)	0.8752
Change in MMSE Score (Baseline to 3 months)	2.2±0.5	1.20 (1.03 to 1.40)	0.0463*
Change in MoCA Score (Baseline to 3 months)	5.8±0.9	1.40 (1.15 to 1.70)	0.0410*

\*Indicated that the value is significant at  $p < 0.05$ ; CI: Confidence interval

**Tabella 2.** Confronto dei punteggi della funzione cognitiva dopo 3 mesi di intervento  
 Dopo un intervento di 3 mesi, il livello medio di vitamina B12 nei partecipanti era di 850

pg/ml. L'odds ratio era 4,0 (IC 95%: 3,3-5,0)( $p < 0,05$ ). Ciò ha indicato che i livelli di vitamina B12 sono aumentati significativamente dopo l'intervento. Anche i cambiamenti nei livelli di vitamina B12 tra il basale e alla fine dei 3 mesi erano statisticamente significativi ( $p < 0,05$ ). I livelli di vitamina B12 sono aumentati in media di 400 pg/ml. L'odds ratio per questo cambiamento era uno sbalorditivo 38 (IC al 95%: da 30,2 a 47,8) e il valore p era 0,0001, indicando un valore statisticamente significativo nell'aumento dei livelli di vitamina B12 nel periodo di 3 mesi ( $p < 0,05$ ). L'8% dei partecipanti ha riferito di aver accusato effetti avversi. L'odds ratio per questo evento era 6,5 (IC 95%: 0,8-54,3). Tuttavia, il valore p associato era 0,2269, indicando che l'incidenza degli effetti avversi nei pazienti non era statisticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Ciò indicava che l'intervento era generalmente ben tollerato dai soggetti (**Tabella 3**).

Outcome Measures	Intervention Group (Mean $\pm$ SD)	Odds ratio (95% CI)	p-value
Vitamin B12 Level (3 months) pg/mL	850 $\pm$ 100	4.0 (3.3 to 5.0)	0.0001*
Change in Vitamin B12 Level (Baseline to 3 months) pg/mL	+400 $\pm$ 60	38.0 (30.2 to 47.8)	0.0001*
Adverse Effects (%)	6 (8)	6.5 (0.8 to 54.3)	0.2269

\*Indicated that the value is significant at  $p < 0.05$

**Tabella 3.** Confronto dei livelli di vitamina B12 e degli effetti avversi dopo 3 mesi di intervento

## DISCUSSIONE

Questo studio di coorte retrospettivo ha approfondito gli effetti dell'integrazione di vitamina B12 sulla funzione cognitiva nei sopravvissuti ad un ictus emorragico. I risultati fanno luce sui potenziali benefici nei pazienti e sulle future sfide associate a questa integrazione. Inizialmente, i partecipanti allo studio mostravano una vasta gamma di abilità cognitive, come dimostrato nei loro punteggi medi MMSE e MoCA. Anche se all'inizio non sono state riscontrate differenze significative in questi punteggi, è stato osservato un notevole miglioramento nel corso del periodo di integrazione di tre mesi del trattamento. Dopo l'intervento, sia i punteggi MMSE che quelli MoCA hanno registrato miglioramenti statisticamente significativi. I punteggi MMSE sono aumentati di 2,2 ( $p = 0,0463$ ) e i punteggi MoCA di 5,8 ( $p = 0,0410$ ). Questo miglioramento suggerisce che l'integrazione della vitamina B12 può portare a miglioramenti misurabili nelle funzioni cognitive. Il ruolo cruciale della vitamina B12 nella sintesi e rigenerazione della mielina, nonché il suo coinvolgimento nel metabolismo dell'omocisteina, dimostrano il suo impatto positivo sul recupero cognitivo post-ictus. Livelli elevati di omocisteina sono stati associati al declino cognitivo, sottolineando l'importanza della vitamina B12 nel mantenimento della funzione cognitiva <sup>(16)</sup>. Dopo l'intervento, è stato osservato un aumento significativo di

vitamina B12. Sono stati osservati livelli di vitamina B12, con un aumento medio di 400 pg/mL, indicando un efficace assorbimento dell'integratore. In particolare, l'integrazione è stata generalmente ben tollerata, come evidenziato dall'incidenza non significativa di effetti avversi riportati dall' 8% dei partecipanti ( $p=0,2269$ ). Lo studio è in linea con la letteratura esistente che indica che le vitamine del gruppo B sono fondamentali in una rete metabolica che integra i segnali nutrizionali con processi come la biosintesi, l'omeostasi ossidoreduttiva e l'epigenetica. L'analisi dei dati clinici suggerisce che una carenza di vitamina B12 è un fattore di rischio per l'ictus. Tuttavia, i meccanismi esatti attraverso i quali aumenta il rischio di ictus in seguito ad una carenza di vitamina B12 rimangono ancora da chiarire<sup>(17)</sup>. Inoltre, la somministrazione di integratori di vitamina B, in particolare la combinazione di acido folico e vitamina B6, è stata associata ad un ridotto rischio di ictus, nonostante l'efficacia variasse a seconda delle diverse vitamine del gruppo B e delle loro combinazioni nella prevenzione dell'ictus<sup>(18)</sup>. I risultati coincidono anche con una meta-analisi di studi randomizzati e controllati che valutano l'impatto dell'integrazione di vitamina B12 sulla funzione cognitiva, sintomi depressivi e affaticamento in pazienti senza disturbi neurologici avanzati. Mentre la vitamina B12 è spesso utilizzata per migliorare la funzione cognitiva e alleviare i sintomi depressivi, le prove a sostegno della sua efficacia in queste aree sono ancora limitate<sup>(19)</sup>. Un'altra indagine ha evidenziato l'associazione tra carenza di vitamina B12 e deterioramento cognitivo. In pazienti affetti da demenza con carenza di vitamina B12, l'integrazione ha portato ad un aumento significativo dei punteggi MMSE e ad una diminuzione dei livelli di omocisteina, supportando ulteriormente il legame tra i livelli di vitamina B12 e la funzione cognitiva<sup>(20)</sup>. Nonostante questi risultati promettenti, lo studio presenta dei limiti. La dimensione del campione era relativamente piccola e lo studio era limitato a un singolo centro di assistenza terziaria. La ricerca futura dovrebbe prendere in considerazione studi prospettici più ampi e multicentrici per convalidare questi risultati ed indagare su gli effetti a lungo termine dell'integrazione di vitamina B12 sul recupero cognitivo post-ictus. Questo studio contribuisce al crescente numero di prove che suggeriscono i potenziali benefici dell'integrazione di vitamina B12 nel migliorare la funzione cognitiva nei sopravvissuti all'ictus emorragico. Il significativo aumento dei punteggi cognitivi dopo l'integrazione, insieme al fatto che il trattamento è ben tollerato dai soggetti, sottolinea il potenziale ruolo della vitamina B12 nei protocolli di recupero dall'ictus. Tuttavia, sono necessarie ulteriori ricerche per comprendere appieno i meccanismi in gioco e confermare questi risultati in un contesto di soggetti coinvolti sicuramente più ampio.

## CONCLUSIONI

Lo studio attuale ha rivelato che l'integrazione di vitamina B12 migliora potenzialmente la funzione cognitiva negli individui che si stanno riprendendo dopo essere stati colpiti da un ictus emorragico. In un periodo di tre mesi, abbiamo notato miglioramenti statisticamente significativi sia nei punteggi MMSE che in quelli MoCA, insieme ad un marcato aumento dei livelli di vitamina B12. Nonostante questi risultati incoraggianti, i limiti dello studio

attuale, evidenziano la necessità di ulteriori indagini. Nella ricerca prospettica futura, idealmente a livello globale, sono essenziali studi con gruppi di partecipanti più ampi e un monitoraggio più prolungato. Tali studi non solo offrirebbero una visione più approfondita per comprendere l'impatto della vitamina B12 sul recupero cognitivo post-ictus, ma anche informare e perfezionare le strategie di riabilitazione per questi pazienti.

## Bibliografia

1. Unnithan AKA, M Das J, Mehta P. Hemorrhagic Stroke. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559173/>
2. Kuriakose D, Xiao Z. Pathophysiology and Treatment of Stroke: Present Status and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 15;21(20):7609. doi: 10.3390/ijms21207609.
3. Rymer MM. Hemorrhagic stroke: intracerebral hemorrhage. *Mo Med.* 2011 Jan-Feb;108(1):50-4. PMID: 21462612; PMCID: PMC6188453.
4. Ikawa F, Michihata N, Matsushige T, Abiko M, Ishii D, Oshita J, Okazaki T, Sakamoto S, Kurogi R, Iihara K, Nishimura K, Morita A, Fushimi K, Yasunaga H, Kurisu K. In-hospital mortality and poor outcome after surgical clipping and endovascular coiling for aneurysmal subarachnoid hemorrhage using nationwide databases: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2020 Apr;43(2):655-667.
5. Castello JP, Pasi M, Kubiszewski P, Abramson JR, Charidimou A, Kourkoulis C, DiPucchio Z, Schwab K, Anderson CD, Guroi ME, Greenberg SM, Rosand J, Viswanathan A, Biffi A. Cerebral Small Vessel Disease and Depression Among Intracerebral Hemorrhage Survivors. *Stroke.* 2022 Feb;53(2):523-531.
6. Nomani AZ, Nabi S, Badshah M, Ahmed S. Review of acute ischaemic stroke in Pakistan: progress in management and future perspectives. *Stroke Vasc Neurol.* 2017 Feb 24;2(1):30-39. doi: 10.1136/svn-2016-000041.
7. Bevers MB, Kimberly WT. Critical Care Management of Acute Ischemic Stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017 Jun;19(6):41. doi: 10.1007/s11936-017-0542-6.
8. Davis S, Lees K, Donnan G. Treating the acute stroke patient as an emergency: current practices and future opportunities. *Int J Clin Pract.* 2006 Apr;60(4):399-407. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00873.x.
9. Calderón-Ospina CA, Nava-Mesa MO. B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Jan;26(1):5-13. doi: 10.1111/cns.13207.
10. Al-Qazzaz NK, Ali SH, Ahmad SA, Islam S, Mohamad K. Cognitive impairment and memory dysfunction after a stroke diagnosis: a post-stroke memory assessment. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014 Sep 9;10:1677-91. doi: 10.2147/NDT.S67184.
11. Tang EYH, Price C, Stephan BCM, Robinson L, Exley C. Impact of Memory Problems Post-stroke on Patients and Their Family Carers: A Qualitative Study. *Front Med (Lausanne).* 2020 Jun 19;7:267. doi: 10.3389/fmed.2020.00267.
12. Ciancarelli I, Morone G, Iosa M, Cerasa A, Calabrò RS, Iolascon G, Gimigliano F, Tonin P, Tozzi Ciancarelli MG. Influence of Oxidative Stress and Inflammation on Nutritional Status and Neural Plasticity: New Perspectives on Post-Stroke Neurorehabilitative Outcome. *Nutrients.* 2022 Dec 26;15(1):108. doi: 10.3390/nu15010108.
13. Soh Y, Lee DH, Won CW. Association between Vitamin B12 levels and cognitive function in the elderly Korean population. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 24;99(30):e21371. doi: 10.1097/MD.0000000000002137
14. Wang H, Li L, Qin LL, Song Y, Vidal-Alaball J, Liu TH. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 15;3(3):CD004655. doi: 10.1002/14651858.CD004655.pub3.
15. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM, Nash KJ, Elhamoui H, Milligan R, Patel AS, Tsvivos DV, Wing T, Phillips E, Kellman SM, Shackleton HL, Singleton GF, Neale BE, Watton ME, Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 13;2016(1):CD011145. doi: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.
16. Chandyo RK, Kvestad I, Ulak M, Ranjitkar S, Hysing M, Shrestha M, Schwinger C, McCann A, Ueland PM, Basnet S, Shrestha L, Strand TA. The effect of vitamin B12 supplementation during pregnancy on infant growth and development in Nepal: a community-based, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023 May 6;401(10387):1508-1517. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00346-X.
17. Yahn GB, Abato JE, Jadavji NM. Role of vitamin B12 deficiency in ischemic stroke risk and outcome. *Neural Regen Res.* 2021 Mar;16(3):470-474. doi: 10.4103/1673-5374.291381.
18. Dong H, Pi F, Ding Z, Chen W, Pang S, Dong W, Zhang Q. Efficacy of Supplementation with B Vitamins for Stroke Prevention: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015 Sep 10;10(9):e0137533. doi: 10.1371/journal.pone.0137533.
19. Markun S, Gravestock I, Jäger L, Rosemann T, Pichierri G, Burgstaller JM. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients.* 2021 Mar 12;13(3):923. doi: 10.3390/nu13030923.
20. Ueno A, Hamano T, Enomoto S, Shirafuji N, Nagata M, Kimura H, Ikawa M, Yamamura O, Yamanaka D, Ito T, Kimura Y, Kuriyama M, Nakamoto Y. Influences of Vitamin B12 Supplementation on Cognition and Homocysteine in Patients with Vitamin B12 Deficiency and Cognitive Impairment. *Nutrients.* 2022 Apr 2;14(7):1494. doi: 10.3390/nu14071494.