

## Αρτηριακή σκληρία και γνωστική δυσλειτουργία σε υπερτασικούς ασθενείς\*

**Ρ.Γ. Καλαϊτζίδης**  
**Δ. Σταγκίκας**  
**Κ. Παππάς**  
**Δ. Καρασαβίδου**  
**Ο. Μπαλάφα**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπέρταση συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και είναι η πιο εύκολα θεραπεύσιμη αιτία πρόωρου θανάτου. Η επίπτωσή της ολοένα και αυξάνεται. Η αρτηριακή σκληρία (ΑΣ) μεταβάλλει την ελαστικότητα των αγγείων οδηγεί σε αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και στην εμφάνιση υπέρτασης. Η αγγειακή γνωστική ανεπάρκεια έχει άμεση σχέση με τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, την υπέρταση και την η αύξηση της ΑΣ. Η αύξηση της ΑΣ έχει συσχετιστεί με την μείωση της γνωστικής λειτουργίας και μπορεί να αποτελεί έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα ή δείκτη της γνωστικής ανεπάρκειας. Φαίνεται ότι λειτουργικές μεταβολές στο αρτηριακό σύστημα θα μπορούσαν να επιταχύνουν την εμφάνιση της γνωστικής δυσλειτουργίας. Σε άτομα με υπέρταση η μείωση της ΑΣ θα μπορούσε να είναι ένας θεραπευτικός στόχος για την πρόληψη και της γνωστικής δυσλειτουργίας. Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η χρήση των φαρμάκων που αποκλείουν τον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης (RAAS) αυξάνει την ενδοτικότητα των αρτηριών και ελαττώνει αποτελεσματικά την ΑΣ. Υποστηρίζεται η άποψη πως η ουσιαστική παρέμβαση για τη βελτίωση της γνωστικής δυσλειτουργίας στους υπερτασικούς ασθενείς είναι ο έλεγχος των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης.

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η υπέρταση είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ολική θνητότητα. Συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακό και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Στην πραγματικότητα αναγνωρίζεται ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για θνητότητα ενώ βρίσκεται στην 3η θέση ως σημαντική αιτία ανικανότητας<sup>1</sup>. Είναι σημαντικός παράγοντας όχι μόνο λόγω της αυξημένης συχνότητας αλλά επειδή είναι και ο σημαντικότερος τροποποιησιμος παράγοντας που μπορούμε να παρέμβουμε<sup>1</sup>. Πρόσφατα δεδομένα επιβεβαιώνουν ότι η αυξημένη αρτηριακή πίεση είναι η πιο εύκολα θεραπεύσιμη αιτία πρόωρου θανάτου<sup>2</sup> και ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης του αιφνίδιου καρδιακού θανάτου<sup>3</sup>. Τέλος, σε συνδυασμό με άλλους τροποποιήσιμους παράγοντες όπως η υψηλή LDL-χοληστερόλη (LDL-cho), η χαμηλή HDL-χοληστερόλη

\* Το πρωτόκολλο έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

(HDL-cho), το κάπνισμα, ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ), η καθιστική ζωή, η κακή διατροφή και ο σακχαρώδης διαβήτης παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόγνωση αλλά και στην πρόληψη της καρδιαγγειακής νόσου και του θανάτου.

Η επίπτωση της υπέρτασης παγκοσμίως υπολογίστηκε ότι αγγίζει το 1/4 του του πληθυσμού των ενήλικων (26,4%)<sup>4</sup>. Η συχνότητά της το 2025 προβλέπεται να αυξηθεί κατά 80% στις χώρες που βρίσκονται υπό ανάπτυξη και κατά 30% στις αναπτυγμένες. Με βάση τα δεδομένα της προαναφερόμενης μελέτης προβλέπεται ότι το 2025 το 1/3 του πληθυσμού των ενηλίκων (29,2%) θα πάσχει από υπέρταση ενώ η συχνότητα της δεν φαίνεται να διαφέρει σημαντικά μεταξύ ανδρών και γυναικών<sup>4</sup>. Σήμερα γνωρίζουμε ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες 80 εκατομμύρια άτομα πάσχουν από υπέρταση<sup>5</sup>. Στο σύνολο τους οι προαναφερόμενοι αριθμοί αποτελούν μια δημόσια πρόκληση για μια από τις αιτίες που αυξάνουν άμεσα τον κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο και συμβάλλουν στον πρόωρο θάνατο<sup>5</sup>. Ο έλεγχος της υπέρτασης έχει γίνει πλέον μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις, σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου. Οι πρωτοβουλίες σε εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο επιδιώκουν να αυξηθεί η ευαισθητοποίηση σχετικά με τα οφέλη για την υγεία από τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης<sup>6,7</sup>. Ο αριθμός των ασθενών με υπέρταση αυξάνει με την αύξηση της ηλικίας, ενώ η μεμονωμένη συστολική υπέρταση και ο συνδυασμός συστολικής και διαστολικής υπέρτασης απαντάται σε περισσότερο από το 50% των ατόμων με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών<sup>8</sup>. Παρά το γεγονός ότι η συχνότητα της και οι σχετιζόμενες με αυτήν επιπλοκές είναι ιδιαίτερα σημαντικές ο έλεγχος της απέχει από το να είναι ικανοποιητικός<sup>9</sup>.

Στην προηγούμενη δεκαετία, ένα ποσοστό περίπου 34% είχε την πίεσή του ρυθμισμένη σε επίπεδα κατώτερα από 140/90 mmHg<sup>10</sup>. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών 2011-2014, το 47% των ενηλίκων με υπέρταση δεν είχε ελεγχόμενα τα επίπεδα της ΑΠ<sup>5</sup>. Η αποτυχία του ελέγχου της ΑΠ αναδεικνύει το μεγάλο πρόβλημα της διατήρησης μιας μακροχρόνιας θεραπείας για μια κατάσταση συνήθως χωρίς συμπτώματα. Επιπρόσθετα, ακόμη και η επιλογή της θεραπείας μπορεί να εμφανίσει δυσμενή επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενή

ενώ η θεραπευτική της δράση δεν γίνεται αντιληπτή από τον ίδιο.

Τα αυξημένα επίπεδα της ΑΠ σε συνδυασμό με τους κλασικούς παράγοντες κινδύνου καθορίζουν αν ο ασθενής εμπίπτει σε ομάδα χαμηλού, μέσου, υψηλού ή πολύ υψηλού κινδύνου. Έτσι με αυτόν τον τρόπο σε κάθε περίπτωση καθορίζεται το είδος και η ένταση της θεραπευτικής αγωγής. Η αντιυπερτασική φαρμακευτική θεραπεία στις τελευταίες δεκαετίες έχει αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου. Η χρήση της θα πρέπει να μεταφραστεί σε μείωση των καρδιαγγειακών συμβαμάτων και της θνησιμότητας<sup>5</sup>.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Σήμερα εκτός από τους κλασικούς παράγοντες και άλλοι νεότεροι δείκτες ή παράγοντες κινδύνου βρίσκουν την θέση τους στην αντιμετώπιση της υπέρτασης όπως, π.χ., η ανάλυση της μορφολογίας του σφυγμικού κύματος των αρτηριών, σε μια προσπάθεια μιας καλύτερης και πιο ολοκληρωμένης αντιμετώπισης του καρδιαγγειακού κινδύνου<sup>11-14</sup>.

Η υπέρταση προκαλεί λειτουργικές και δομικές αλλαγές στα τοιχώματα των αγγείων που οδηγούν σε μειωμένη ενδοτικότητα και ανελαστικότητα. Ο όρος που χρησιμοποιείται για να προσδιορίσουμε αυτές τις μειωμένες γλοιο-ελαστικές ιδιότητες του αγγειακού τοιχώματος είναι η αρτηριακή σκληρία (ΑΣ). Η αρτηριακή σκληρία συνδέεται άμεσα με την αρτηριοσκλήρυνση και την αθηρωμάτωση των αγγείων, δύο οντότητες που συναντάμε και αντιμετωπίζουμε συχνά σε ασθενείς με υπέρταση. Επιπρόσθετα, η ΑΣ είναι επίσης μια αιτία υπέρτασης διότι η σκλήρυνση των αρτηριακών τοιχωμάτων που επιδεινώνεται με την αύξηση της ηλικίας μεταβάλλει την ελαστικότητα και οδηγεί σε αυξημένες περιφερικές αντιστάσεις και κατ'επέκταση σε αυξημένες τιμές αρτηριακής πίεσης<sup>15</sup>. Οι κλινικές συνέπειες της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας συσχετίζονται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα<sup>15</sup>. Η αύξηση της ΑΣ σε ηλικιωμένα άτομα συνοδεύεται από μειωμένη παραγωγή ελαστικής και κολλαγόνου, ενώ η διαδικασία επιταχύνεται με την συνυπάρχουσα υπέρταση<sup>11,15-17</sup>.

Η μελέτη της αρτηριακής σκληρίας γίνεται με τους πολλαπλούς δείκτες εκτίμησής της. Σε ιδανικές περιπτώσεις ο τρόπος μέτρησής της θα πρέπει

να είναι ασφαλής, γρήγορος, φθηνός, αξιόπιστος και μη επεμβατικός. Η πιο αξιόπιστη μέθοδος, η «χρυσή σταθερά» όπως αναφέρεται, θεωρείται ότι είναι η μέτρηση της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV). Η οποία ορίζεται ως η ταχύτητα μετακίνησης του κύματος παλμού κατά μήκος του αρτηριακού τοιχώματος. Η μέτρηση της PWV γίνεται με τονόμετρο ανάμεσα σε δύο σημεία πάνω σε 2 αρτηρίες. Είναι μέθοδος απλή, αποδεκτή<sup>17</sup> με αναπαραγωγικότητα και μεταβλητότητα μικρότερη από το 5%<sup>18</sup>. Υπάρχουν ωστόσο κλινικές καταστάσεις που περιορίζουν δραματικά την ποιότητα της μέτρησης όπως η στένωση της μηριαίας ή της λαγόνιας αρτηρίας, η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η κολπική μαρμαρυγή και η περιφερική αγγειακή νόσος. Επίσης, σε άνδρες με κοιλιακή παχυσαρκία μεγάλου βαθμού και σε γυναίκες με αυξημένη περιφέρεια στήθους είναι αρκετά δύσκολο να γίνουν ακριβείς μετρήσεις<sup>19</sup>. Σε φυσιολογικές αρτηρίες, οι μετρήσεις της PWV βρίσκονται σε χαμηλά επίπεδα επειδή διατηρούν την ελαστικότητα τους και το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτική ρίζα κατά την διάρκεια της διαστολής. Αντίθετα σε καταστάσεις σκλήρυνσης του τοιχώματος των αρτηριών το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει πολύ πιο νωρίς στην αορτική ρίζα κατά το διάστημα που διαρκεί η συστολή, με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της συστολικής ΑΠ. Ένας άλλος επίσης αξιόπιστος και αποδεκτός δείκτης μέτρησής της ΑΣ είναι ο δείκτης ενίσχυσης (AIx). Αντιπροσωπεύει την αρτηριακή κυματομορφή που δημιουργείται από την σύνθεση του προωθούμενου κύματος λόγω της καρδιακής συστολής και του ανακλώμενου κύματος που επιστρέφει από την περιφέρεια<sup>17,20</sup>. Η αρτηριακή συμμόρφωση αντανάκλα τις αλλαγές της μεταβολής του όγκου σε σχέση με τις αλλαγές της αρτηριακής πίεσης στη διάρκεια της συστολής. Η μέτρησή της γίνεται συνήθως στη δεξιά καρωτίδα και αντιπροσωπεύει την ποσοτική έκφραση της ελαστικότητας του αρτηριακού τοιχώματος<sup>17,20</sup>. Η ποσοτική αξιολόγηση της αρτηριακής σκληρίας μπορεί να γίνει και με την αρτηριακή διατασιμότητα<sup>21</sup>. Είναι γενικότερα αποδεκτό ότι μικρές μεταβολές της διαμέτρου της αρτηρίας σε μια περιοχή συσχετίζονται με την υπάρχουσα ΑΣ σε αυτό το σημείο, ενώ η μεταβολή της διαμέτρου μιας αρτηρίας συσχετίζεται με τη διάταση της κατά την διάρκεια της συστολής. Ο υπερηχογραφικός έ-

λεγχος στην κοινή καρωτίδα, κατά την ολοκλήρωση του κύκλου μίας καρδιακής συστολής επιτρέπει την αξιολόγηση της μετατόπισης του τοιχώματος και επομένως της διάτασης του αγγείου<sup>20</sup>. Από την συνεχή φορητή 24ωρη μέτρηση της ΑΠ μπορεί να υπολογισθεί ο περιπατητικός δείκτης αρτηριακής σκληρίας, που αντιπροσωπεύει τη σχέση συστολικής και διαστολικής ΑΠ κατά τη διάρκεια του 24ώρου<sup>22</sup> και λαμβάνεται ως μέτρο αρτηριακής δυσκαμψίας<sup>23</sup>. Ο δείκτης ΑΣ μπορεί να είναι και δείκτης ποσοτικός που εκφράζει τις ογκομετρικές αλλαγές της βραχίονας αρτηρίας με τη συμβολή της ογκομετρίας<sup>18</sup>.

Τα πιο γνωστά εργαλεία μέτρησης της αρτηριακής σκληρίας είναι το Sphygmocor, το Complior, το Arteriograph και το Mobiligraph τα οποία δεν παρουσιάζουν βασικές διαφορές μεταξύ τους όσον αφορά την εγκυρότητα της μέτρησής<sup>24</sup>.

## ΚΕΝΤΡΙΚΗ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΠΙΕΣΗ

Κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι η συμβατική μέτρηση της ΑΠ περιφερικά στον βραχίονα παραμένει ένα ανεκτίμητο εργαλείο στην κλινική πράξη. Ωστόσο η ΑΠ που μετρείται στο βραχίονα και κατά συνέπεια σε απόσταση από την καρδιά, αντανάκλα μόνο το φορτίο πίεσης της αριστερής κοιλίας<sup>25</sup>. Αντίθετα, υποστηρίζεται ότι η μέτρηση της κεντρικής ΑΠ αντιπροσωπεύει το καρδιακό φορτίο στο σύνολο του. Έχει αποδειχθεί ότι η κεντρική συστολική πίεση είναι στενότερα συνδεδεμένη με τη μάζα και τη λειτουργία της αριστερής κοιλίας<sup>25</sup>. Η ανάλυση της μορφολογίας του κύματος σφυγμού, παράλληλα με τη μελέτη της ΑΣ επιτρέπουν μια πιο λεπτομερή προσέγγιση των μηχανισμών που ευθύνονται για το φυσιολογικό εύρος της συστολικής και της πίεσης παλμού<sup>25,26</sup>. Σε τελική ανάλυση, η αυξημένη κεντρική συστολική ΑΠ θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα διαφορετικών μεταβολών κάθε φορά, όπως για παράδειγμα η ΑΣ, το πιο έντονο προωθούμενο κύμα πίεσης, ο υψηλός συντελεστής ανάκλασης του κύματος, η διαφορετική χρονική απόσταση ανάμεσα στη διάρκεια της εξώθησης της αριστερής κοιλίας και τον καρδιακό ρυθμό, ή ακόμη να είναι συνδυασμός όλων των προαναφερόμενων παραμέτρων<sup>25,26</sup>. Τέλος, έχει αποδειχθεί ότι η κεντρική συστολική ΑΠ μαζί με την πίεση παλμού σε σύγκριση με την κλασικά μετρούμενη

ΑΠ στη θέση του βραχίονα συσχετίζονται καλύτερα με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και την ολική θνητότητα<sup>25-28</sup>. Οι κλινικές συνέπειες της αυξημένης ΑΣ είναι η αύξηση της συστολικής ΑΠ, η μείωση της διαστολικής ΑΠ και η διεύρυνση της πίεσης σφυγμού ή διαφορικής πίεσης. Οι προαναφερόμενες μεταβολές συσχετίζονται όπως προαναφέρθηκε με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και θνητότητα<sup>11</sup>.

## ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Η εξώθηση του αίματος στη διάρκεια της συστολής της καρδιάς έχει ως προϊόν την αύξηση της ΑΠ που διοχετεύεται σε ολόκληρο το αρτηριακό δέντρο. Ως γνωστό η συστολή της καρδιάς είναι διαλείπουσα και η ΑΠ καταγράφεται με τη μορφή καμπύλης πίεσης παλμού. Η ανάλυση του Fourier, έδειξε ότι το φαινόμενο των ταλαντώσεων της καμπύλης πίεσης παλμού μπορεί να διαφοροποιηθεί σε 2 συνιστώσες, μια σταθερή στην οποία η μέση ΑΠ καθορίζεται αποκλειστικά από την καρδιακή παροχή και τη συνολική περιφερική αντίσταση<sup>15</sup> και μια ταλάντωση της οποίας τα όρια κατά τη διάρκεια μιας πλήρους συστολής είναι οι συνιστώσες της συστολικής και της διαστολικής ΑΠ<sup>29</sup>. Οι τρεις κύριες συνιστώσες της συστολικής ΑΠ περιλαμβάνουν: α) τα χαρακτηριστικά εξώθησης της αριστερής κοιλίας, διάρκεια εξώθησης και ολικό όγκο, β) την ελαστικότητα των μεγάλων αγγείων και γ) τις ανακλαστικές ιδιότητες του αρτηριακού δέντρου, ένταση και πίεση του ανακλώμενου κύματος<sup>30</sup>.

Τα τοιχώματα των αρτηριών αμβλύνουν τις διακυμάνσεις της πίεσης που προκύπτει από την εξώθηση της αριστερής κοιλίας και μετατρέπουν τη ροή και την πίεση με σχεδόν σταθερό ρυθμό στους περιφερικούς ιστούς και τα όργανα. Σε μια συστολή, 40-50% του ολικού όγκου προωθείται άμεσα στους περιφερικούς ιστούς, ενώ το υπόλοιπο αποθηκεύεται στην αορτή και στις κεντρικές αρτηρίες προκαλώντας διάταση των τυχοματικών αγγείων<sup>25-31</sup>. Ένα ποσοστό 10% της ενέργειας που παράγεται από την καρδιά και διοχετεύεται στις αρτηρίες παραμένει συσσωρευμένο στο τοίχωμα των αρτηριών. Κατά τη διαστολή, η συσσωρευμένη ενέργεια μεταφέρεται στους περιφερικούς ιστούς και εξασφαλίζει μια συνεχή ροή. Η αυξημένη ελαστικότητα εξασφαλίζει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα<sup>25,29,30</sup>. Η συστολική ΑΠ επηρεάζεται από την ΑΣ άμεσα, α-

πό την παραγωγή υψηλότερου κύματος πίεσης που εξωθείται και διοχετεύεται στο αρτηριακό δέντρο από την αριστερή κοιλία και έμμεσα από την ίδια την ταχύτητα του σφυγμικού κύματος και τον χρόνο επιστροφής του ανακλώμενου κύματος<sup>25,29,30</sup>. Καθώς το σφυγμικό κύμα απομακρύνεται από την καρδιά, μέρος της ενέργειας ανακλάται πίσω στο αρτηριακό δέντρο σε μορφή ανακλώμενου κύματος. Το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει κατά μήκος της αρτηρίας με μια ταχύτητα 5-15 m/sec. Το χρονοδιάγραμμα και τα τελικά χαρακτηριστικά του κύματος πίεσης εξαρτώνται από τον αρτηριακό χώρο όπου η πίεση κύματος καταγράφεται<sup>16,29</sup>. Σε καταστάσεις χαμηλής PWV το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτή αργά στη διάρκεια της πρόωρης διαστολής. Σε καταστάσεις με υψηλή PWV το ανακλώμενο κύμα επιστρέφει στην αορτή κατά τη διάρκεια της συστολής και συνυπάρχει με το προωθούμενο κύμα, την αύξηση της αορτικής συστολής και την πίεση παλμού που βρίσκεται στις περιφερικές αρτηρίες<sup>29,30</sup>. Στην πρώτη περίπτωση προωθούμενο και ανακλώμενο κύμα δεν επηρεάζουν την πίεση παλμού και την αορτική συστολή οι οποίες λαμβάνουν χώρα στο περιφερικό τμήμα του αρτηριακού δέντρου. Η συνεχής αλληλεπίδραση προωθούμενου και ανακλώμενου κύματος καθορίζει και το τελικό πλάτος και σχήμα του μετρούμενου κύματος της πίεσης σφυγμού<sup>29,30</sup>. Το χρονοδιάγραμμα των εν λόγω κυμάτων πίεσης εξαρτάται και από την απόσταση που είναι ανάλογη με το ύψος σώματος του ατόμου. Σε καταστάσεις με αύξηση της PWV τα πρώιμα ανακλώμενα κύματα επηρεάζουν την κεντρική αρτηρία στη διάρκεια της συστολής με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης της αριστερής κοιλίας<sup>32</sup>. Τα πολύ υψηλά πρώιμα ανακλώμενα κύματα προκαλούν υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και μείωση της υποενοδοκαρδιακής αιματικής ροής<sup>32,33</sup>. Η αρρυθμιστή ΑΠ οδηγεί σε αύξηση της ΑΣ των μεγάλων αγγείων και προκαλεί έναν φαύλο κύκλο αύξησης ΑΠ και παράλληλα επιδείνωσης της ΑΣ<sup>34</sup> με τον κίνδυνο να είναι πάντοτε μεγαλύτερος στους ηλικιωμένους<sup>34</sup>.

Η PWV αυξάνεται περισσότερο σε υπερτασικά άτομα υπό θεραπεία σε σύγκριση με τα νορμοτασικά άτομα<sup>35</sup>. Σε μελέτη παρακολούθησης 6 ετών με ανεπαρκή ρύθμιση της ΑΠ, η ΑΣ παρουσίασε τριπλάσια αύξηση<sup>35</sup>. Μια λογική εξήγηση αυτού του φαινομένου θα ήταν ότι η ΑΣ είναι το αποτέλεσμα της υ-

πέρασης και όχι η αιτία. Ωστόσο, στη μελέτη Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) διαπιστώθηκε μια αύξηση της ΑΣ κατά 15% σε άτομα που παρουσίασαν κίνδυνο εμφάνισης υπέρτασης στο μέλλον ανεξάρτητα από τους γνωστούς παραδοσιακούς παράγοντες κινδύνου που προκαλούν την αύξηση της ΑΠ<sup>36</sup> και αποδείχθηκε η αντίστροφη συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στην ΑΠ και την ΑΣ<sup>36,37</sup>. Υποστηρίζεται επίσης πως τα επίπεδα της ΑΣ μετά από τη διόρθωση των προδιαθεσικών παραγόντων είναι ένα μέσο πρόβλεψης της εμφάνισης υπέρτασης ανεξαρτήτως φύλου ή ηλικίας<sup>36,37</sup>.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΚΑΙ ΗΛΙΚΙΑ

Οι νέοι ενήλικες παρουσιάζονται κυρίως με αυξημένα επίπεδα διαστολικής ΑΠ. Σε νεαρά άτομα τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ προκαλούν αύξηση της πίεσης στα τοιχώματα των αρτηριών. Αντίθετα, η μεμονωμένη συστολική υπέρταση και η διεύρυνση της πίεσης παλμού ως δείκτης της αυξημένης ΑΣ χαρακτηρίζει την υπέρταση των ηλικιωμένων ατόμων<sup>34,36,38</sup>. Η μειωμένη παραγωγή ελαστίνης και κολλαγόνου, η αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στα αρτηριακά τοιχώματα και οι επασβεστώσεις της θωρακικής αορτής είναι βασικοί παράγοντες που οδηγούν στην αύξηση της ΑΣ σε ηλικιωμένα άτομα. Επισημαίνεται δε πως όταν συνυπάρχει υπέρταση η διαδικασία εμφάνισης της αυξημένης ΑΣ επιταχύνεται<sup>34,38</sup>. Η κυριότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως είναι η καρδιαγγειακή νόσος η οποία σε ειδικούς πληθυσμούς<sup>39</sup> όπως σε ηλικιωμένους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη και χρόνια νεφρική νόσο βρίσκεται σε ακόμη υψηλότερα επίπεδα<sup>39,40</sup>. Σε ασθενείς με νεφρική νόσο παρεμβάσεις που είναι επιτυχείς σε άλλες ομάδες ασθενών όπως η χορήγηση υπολιπιδαιμικής θεραπείας αλλά και η βελτίωση των συνθηκών αιμοκάθαρσης δεν φαίνεται να έχουν επιφέρει θεαματικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της καρδιαγγειακής νόσου<sup>41</sup>.

## ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Ο όρος «γνωστική επάρκεια» αναφέρεται στις ανώτερες φλοιϊκές λειτουργίες του ατόμου, όπως μνήμη, κρίση, προσανατολισμός, αφαιρετική ικανότητα και εναισθησία. Η γενική κατάσταση της γνωστικής επάρκειας ενός ατόμου αντικατοπτρίζει την ικανότητα του να επεξεργάζεται το σύνολο των

πληροφοριών που δέχεται<sup>42,43</sup>. Η ευκολία με την οποία ο ασθενής εκθέτει το ιστορικό του, απαντά στις ερωτήσεις που του υποβάλλονται, καθώς και η συνεργασία του με τον γιατρό δίνουν μια εικόνα της προσωπικότητάς του, της νοητικής και συναισθηματικής του κατάστασης καθώς και της επάρκειας των ανωτέρων φλοιϊκών λειτουργιών του. Το επίκτητο σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική έκπτωση των ανωτέρων φλοιϊκών λειτουργιών του ατόμου ορίζεται ως άνοια. Βασική προϋπόθεση αποτελεί η συνείδηση του να είναι διανοητής<sup>44</sup>. Η άνοια ως σύνδρομο ανεξάρτητα από την αιτιολογία της εμφανίζεται με πολλαπλές κλινικές εκδηλώσεις. Είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος που οφείλεται σε οργανική βλάβη του εγκεφάλου με αίτια αγγειακά, εκφυλιστικά, λοιμώδη ή μεταβολικά. Η δεύτερη σε συχνότητα μορφή άνοι-ας είναι η αγγειακή άνοια που τελευταία έχει μετονομασθεί σε αγγειακή γνωστική έκπτωση<sup>45</sup> και οφείλεται σε βλάβες των αγγείων, ισχαιμικές ή αιμορραγικές, και γενικότερα σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας. Ο συχνότερος μηχανισμός πρόκλησης ενός ισχαιμικού εμφράκτου είναι η μερική ή πλήρης απόφραξη ενός αγγείου που αρδεύει μία περιοχή του εγκεφάλου, και προκαλεί ισχαιμία, νέκρωση των ιστών ή ρήξη του αγγείου με επακόλουθο την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Ο ίδιος μηχανισμός μπορεί επίσης να προκαλέσει αγγειακή άνοια. Οι ισχαιμικές βλάβες του εγκεφάλου είναι ο συχνότερος μηχανισμός πρόκλησης της άνοι-ας. Η συχνότερη μορφή αγγειακής άνοι-ας είναι αυτή των μεγάλων αγγείων<sup>46</sup> που προκαλείται συνήθως από πολλαπλά μεγάλα φλοίο-υποφλοιοίδη έμφρακτα στις περιοχές κατανομής των μεγάλων εγκεφαλικών αρτηριών, με σοβαρή κεντρική ισχαιμική νέκρωση και περιεστιακή απόφραξη των αγγείων<sup>46</sup>. Συνήθως η απόφραξη αναπτύσσεται επάνω σε ήδη υπάρχουσα αθηρωματική πλάκα του τοιχώματος του αγγείου. Η συνύπαρξη πολλαπλών παραγόντων κινδύνου σηματοδοτεί τη νόσο των μικρών αγγείων που σχετίζεται με την υπέρταση, τον σακχαρώδη και την δυσλιπιδαιμία. Πολύ συχνά επηρεάζεται η αυτορρύθμιση της αιματικής ροής στον εγκέφαλο που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε αρρυθμίες και σε υποτασικά επεισόδια<sup>46</sup>.

Στη νόσο των μικρών αγγείων δυο είναι οι δυο βασικές μορφές βλάβης, η απόφραξη με κενοτοπιώδη έμφρακτα που συνοδεύεται από σημαντική στέ-

νωση του μέσου μεγέθους των αρτηριολιών και οι ισχαιμικές βλάβες της λευκής ουσίας της νόσου του Binswanger αναφερόμενη και ως περι-κοιλιακή ισχαιμική λευκοεγκεφαλοπάθεια. Η αγγειακή άνοια που προκαλείται από τη νόσο των μικρών αγγείων είναι πολύ συχνότερη από την άνοια που προκαλείται από τα έμφρακτα των μεγάλων αγγείων<sup>45,47</sup>.

Η στένωση των αρτηριών του αμφιβληστροειδούς, η αύξηση της αντανάκλασης των αρτηριολιών στο φως, αναφερόμενα και ως «αγγεία σαν χάλκινο σύρμα», η πάχυνση των φλεβών σε αναλογία 2/3 σε σύγκριση με τις αρτηρίες, οι χαρακτηριστικές εγκοπές των αρτηριών στα σημεία της διασταύρωσης των αρτηριών και των φλεβών (σημείο Gunn), τα μικροανευρύσματα και σε σοβαρές περιπτώσεις η παρουσία εξιδρωμάτων και φλογοειδών αιμορραγιών αντικατοπτρίζουν την υπάρχουσα κατάσταση των αγγείων του οργανισμού στο σύνολο του<sup>48</sup>.

Στην διαβητική μικροαγγειοπάθεια, αποτέλεσμα των διαταραχών που προκύπτουν στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των λιπιδίων και των πρωτεϊνών οι επιπρόσθετοι μηχανισμοί που ευθύνονται περιλαμβάνουν την αυξημένη γλοιότητα του αίματος, την απώλεια των ενδοθηλιακών λειτουργιών, το αυξημένο stress και τις διαταραχές του αιματοεγκεφαλικού φραγμού<sup>49,50</sup>.

## ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΓΝΩΣΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας έχουν σχεδιασθεί ειδικές δοκιμασίες με διάφορες κλίμακες μέτρησης που ερευνούν όχι μόνο την παρουσία ή την απουσία των συμπτωμάτων, αλλά και τη συχνότητα και την ένταση τους (Πίνακας). Οι κλίμακες αποκωδικοποιούν τη γνωστική λειτουργία στην ταχέως επιδεινούμενη αλλά και στη χρονίως εγκατασταθείσα γνωστική δυσλειτουργία. Οι πιο συνηθισμένες είναι η Geriatric Depression Scale (GDS)<sup>51</sup>, για την εκτίμηση της κατάθλιψης. Η (Abbreviated Mental Test Score (AMTS)<sup>52</sup>, μια συνοπτική δοκιμασία νοητικής επίδοσης για την αξιολόγηση της γνωστικής λειτουργίας ιδιαίτερα για την πρόσφατη μνήμη, τον προσανατολισμό και τα στοιχεία γενικών γνώσεων. Η δοκιμασία ωρολογίου (Clock Drawing Test) για την εκτίμηση της οπτικοχωρικής, οπτικοκατασκευαστικής ικανότητας, της οπτικής αντίληψης και της αφηρημένης ικανότητας του ασθενούς<sup>53</sup>. Το MMSE (Mini Mental Status

**Πίνακας.** Δοκιμασίες γνωστικής λειτουργίας.

Ερωτηματολόγιο	Περιεχόμενο	Εκτίμηση
GDS	Ερωτήσεις με επιλογή ναι / όχι	Ναι= κατάθλιψη Όχι= όχι κατάθλιψη
AMTS	Ερωτήσεις νοητικής επίδοσης	< 8 = διαταραχή ψυχικής λειτουργίας 10=φυσιολογικά ευρήματα
NPI	Ερωτήσεις με διάβαθμιση τη συχνότητα και τη σοβαρότητα της νευροψυχιατρικής διάθεσης	Νευροψυχιατρική διάθεση, συχνότητα και σοβαρότητα
Clock Drawing Test	Δοκιμασία ωρολογίου	5-7= αρχόμενη άνοια 0-5=γνωστική ανεπάρκεια
MMSE	Ερωτήσεις νοητικής κατάστασης	0-10= σοβαρή ανοϊκή διαταραχή 11-19= μέτρια ανοϊκή διαταραχή 20-24= ελαφρά ανοϊκή διαταραχή 25-27= ένδειξη γνωστικής ανεπάρκειας 28-30=φυσιολογικά ευρήματα
IADL	Ερωτήσεις από 8 ενότητες που εκφράζουν την ικανότητα των καθημερινών δραστηριοτήτων	0-9=φυσιολογικά ευρήματα 10-18= ελαφρά ανοϊκή διαταραχή 19-23=μέτρια ανοϊκή διαταραχή >23=σοβαρή ανοϊκή διαταραχή

Examination) για την εκτίμηση της ολικής γνωστικής διαταραχής του ασθενούς. Αποτελείται από 11 θέματα που εξετάζουν: προσανατολισμό, άμεση και καθυστερημένη ανάκληση, προσοχή, υπολογισμό, γραφή και απλή γλωσσική και οπτικογραφική ικανότητα<sup>52,54</sup>. Η κλίμακα καθημερινών δραστηριοτήτων IADL (Instrumental Activities of Daily Living) που εκτιμά τις βασικές δραστηριότητες (χειρισμός τηλεφώνου, αυτοεξυπηρέτηση) και τις οργανωτικές δραστηριότητες (χειρισμός οικονομικών, οργάνωση μετακινήσεων)<sup>54</sup>. Η κλίμακα NPI (Neuropsychiatric Inventory) για την εκτίμηση των διαταραχών της συμπεριφοράς και των ψυχολογικών συμπτωμάτων<sup>55</sup>.

## ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΚΑΙ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η αγγειακή γνωστική ανεπάρκεια και η νόσος Alzheimer έχουν άμεση σχέση με τους καρ-

διαγγειακούς παράγοντες κινδύνου. Οι παραδοσιακοί παράγοντες όπως αύξηση της συστολικής ΑΠ, της πίεσης σφυγμού, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας, η δυσλιπιδαιμία και η μείωση της σωματικής άσκησης μπορούν να οδηγήσουν σε αγγειακή γνωστική ανεπάρκεια<sup>56-59</sup>. Ειδικότερα, η υπέρταση μπορεί να δημιουργήσει διαταραχές της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου, με αποτέλεσμα την εγκατάσταση της γνωστικής ανεπάρκειας. Από την άλλη μεριά, η αύξηση της ΑΣ των μεγάλων αγγείων μπορεί και αυτή να οδηγήσει σε διαταραχές της μικροκυκλοφορίας μέσω της παλμικής αιματικής ροής που συνήθως εκφράζεται με τον ΔΙχ που εκφράζει κυρίως τα πρώιμα ανακλώμενα κύματα. Η πρώιμη επιστροφή των ανακλώμενων κυμάτων έχει συνδεθεί με τον πρώιμο καρδιαγγειακό ολικό κίνδυνο και έχει καταληκτική επίδραση στην ολική θνησιμότητα<sup>60,61</sup>. Μετά την πρωτογενή βλάβη που υπόκεινται τα αγγεία από τη συστηματική σκλήρυνση, η βλάβη της μικροκυκλοφορίας των αγγείων προκαλεί δευτερογενή βλάβη σε όργανα στόχο τόσο του εγκεφάλου, εγκατάσταση γνωστικής ανεπάρκειας, όσο και του νεφρού, πρόκληση μικροαλβουμινουρίας. Οι τυπικές βλάβες της υπέρτασης μικροαγγειοπάθειας περιλαμβάνουν την υπερπλαστική αρτηριοσκλήρυνση, την ινδοειδή νέκρωση, την λιπο-υαλίνωση και την μικροαθηρωμάτωση<sup>62</sup>. Έχει φανεί ότι η χρόνια υπέρταση προκαλεί υπερπλαστική αρτηριοσκλήρυνση και χαρακτηρίζεται από υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα των αγγείων, με συγκεντρική πεταλοειδή πάχυνση των τοιχωμάτων και στένωση του αυλού. Επιπρόσθετα, η υπέρταση προκαλεί ινδοειδή νέκρωση των αγγείων με τμηματική στένωση, διαστολή και νέκρωση του τοιχώματος του αγγείου, ταυτόχρονα με την εναπόθεση μιας έντονα ηωσινοφιλικής ουσίας με εκφυλιστικά υπολείμματα και χαρακτηριστικό οίδημα των αστροκυττάρων<sup>63</sup>. Η προοδευτική αποδιοργάνωση του τοιχώματος των μικρών αρτηριών, που εμφανίζεται συνήθως σε αγγεία με διάμετρο >200 μm οδηγεί στη λιπουαλίνωση με χαρακτηριστική εναπόθεση μιας υάλινης ινδοειδούς ουσίας στον έσω χιτώνα των αρτηριών<sup>63</sup>. Μπορεί επίσης να συνυπάρχει θρομβωτική απόφραξη του αυλού με επακόλουθο κενοτοπιώδη έμφρακτα, καταστροφή του τοιχώματος και σχηματισμό μικροανευρυσμάτων και ενδοεγκεφαλικά αιμορραγία. Η βυθοσκόπηση του οφθαλμού,

αποκαλύπτει την κατάσταση των αγγείων του αμφιβληστροειδούς και μπορεί με ακρίβεια να διαγνώσει την υπέρταση μικροαγγειοπάθεια.

## ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι παράγοντες κινδύνου για αγγειακό σύμβαμα συσχετίζονται με τη γνωστική ανεπάρκεια και τη νόσο Alzheimer<sup>15,17,59,64-66</sup>. Οι πλέον παραδοσιακοί παράγοντες κινδύνου, όπως η αυξημένη συστολική ΑΠ, η πίεση σφυγμού, η αυξημένη γλυκόζη νηστείας, η δυσλιπιδαιμία και η μειωμένη σωματική άσκηση μπορούν να οδηγήσουν σε γνωστική ανεπάρκεια αγγειακής αιτιολογίας<sup>56-58,67</sup>. Η αυξημένη ΑΣ έχει καθιερωθεί ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου<sup>68</sup>. Στον γενικό πληθυσμό, η αύξηση της PWV έχει συσχετιστεί με τη μείωση της γνωστικής λειτουργίας, γεγονός που υποδηλώνει ότι η ΑΣ μπορεί να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα ή δείκτη της γνωστικής λειτουργίας<sup>69,70</sup>. Σε μελέτη που αξιολόγησε τη συσχέτιση της ΑΣ με τη γνωστική λειτουργία σε πληθυσμό 308 ηλικιωμένων ατόμων φάνηκε ότι η ΑΣ ήταν σημαντικά πιο αυξημένη στα άτομα που εμφάνιζαν γνωστική δυσλειτουργία<sup>69</sup>. Πιθανά, λειτουργικές μεταβολές στο αρτηριακό σύστημα θα μπορούσαν να επιταχύνουν την εμφάνιση γνωστικής δυσλειτουργίας<sup>69</sup>. Ειδικότερα, η PWV συσχετίστηκε με γνωστική δυσλειτουργία, ανεξάρτητα από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου<sup>70</sup>. Η δημιουργία σιωπηλών εμφράκτων στο φλοιό και στην υποφλοιώδη μοίρα του εγκεφάλου συσχετίζεται με ιστορικό υπέρτασης και πολλαπλούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ενώ οδηγεί και σε μειωμένη γνωστική λειτουργία<sup>66,71</sup>. Ακόμη και σε νεαρούς ενήλικες η συσχέτιση της ΑΣ με την ακεραιότητα της λευκής και της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου έδειξε ότι οι υψηλότερες τιμές της ΑΣ συσχετίστηκαν με μια μείωση της λευκής και της φαιάς ουσίας σε περιοχές που εμπλέκονται με την εμφάνιση γνωστικής δυσλειτουργίας και της νόσου Alzheimer. Αυξημένες τιμές ΑΣ έχουν ως αποτέλεσμα μια υποκλινική αγγειακή εγκεφαλκή βλάβη σε ηλικίες πολύ μικρότερες από ό,τι μέχρι σήμερα

έχουν περιγραφεί<sup>72</sup>. Φαίνεται ότι τόσο σε νέους όσο και σε μεσήλικες η ΑΣ συσχετίζεται με τη γνωστική λειτουργία και τους δείκτες μιας υποκλινικής βλάβης του εγκεφάλου<sup>73</sup>. Έντονη είναι η ανάγκη προοπτικών μελετών για να ξεκαθαρίσουν αν η αύξηση της ΑΣ στη νεαρή ενήλικη ζωή συσχετίζεται με την εμφάνιση γνωστικής δυσλειτουργίας. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν πως ακόμη και σε άτομα μέσης ηλικίας και ηλικιωμένους ενήλικες χωρίς ενδείξεις εγκεφαλικού επεισοδίου ή άνοια, η αυξημένη ΑΣ που συνοδεύεται από αυξομειώσεις της ΑΠ συσχετίζεται με μια μακροχρόνια εξέλιξη μιας αγγειακής εγκεφαλικής βλάβης και μια αυξημένη γνωστική δυσλειτουργία ενώ θεραπευτικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση της ΑΣ μπορούν δυνητικά να μειώσουν την εξέλιξη της βλάβης και την γνωσιακή εξασθένηση<sup>74</sup>. Τα ίδια ευρήματα επισημαίνονται και σε ηλικιωμένους Ασιατικής καταγωγής, όπου πρόσφατα ευρήματα υποστηρίζουν μια συσχέτιση αναμεσα στην ποιότητα των αγγείων και την γνωσιακή λειτουργία ενώ επίμονες μετρήσεις της ΑΣ μπορούν να εντοπίσουν τα πιο ευάλωτα άτομα που θα μπορούσαν να εμφανίσουν γνωσιακή εξασθένηση<sup>75</sup>. Σε υγιείς ενήλικες, η αυξημένη ΑΣ είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης από τα επίπεδα της ΑΠ στην πρόβλεψη της γνωστικής ανεπάρκειας σε όλους τους τομείς και ιδιαίτερα στην κατανόηση της σχέσης υπέρταση-γνωστική λειτουργία. Υποστηρίζεται ότι σε υπέρτατους ασθενείς η ΑΣ μπορεί να είναι ένας θεραπευτικός στόχος για την πρόληψη της γνωστικής δυσλειτουργίας<sup>76</sup>. Στην κοινή κλινική πρακτική, ο προσδιορισμός της ΑΣ λειτουργεί ως προγνωστικός δείκτης της γνωσιακής εξασθένησης. Ωστόσο, το ερώτημα αν η μείωση της ΑΣ μπορεί να μεταφρασθεί σε βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών παραμένει να απαντηθεί<sup>77</sup>.

## ΑΝΤΙ-ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΣΚΛΗΡΙΑ

Η μελέτη του τοιχώματος των αρτηριών προϋποθέτει την κατανόηση των μηχανικών ιδιοτήτων του και των δομικών χαρακτηριστικών του. Η ανάγκη αυτή έγινε εντονότερη με την ανάπτυξη φαρμακολογικών παραγόντων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την τροποποίηση των ιδιοτήτων αυτών<sup>78,79</sup>. Αρκετές μελέτες έδειξαν πως όλες

οι κατηγορίες των αντι-υπερτασικών σκευασμάτων δεν έχουν την ίδια επίδραση στην κεντρική συστολική ΑΠ και την πίεση σφυγμού, παρά το γεγονός ότι μπορούν να εμφανίσουν συγκριτικά αποτελέσματα στην περιφερική ΑΠ<sup>80,81</sup>.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η επίδραση του συστήματος ρενίνης αγγειοτενσίνης στις δομικές και μηχανικές αλλαγές των μεγάλων αγγείων. Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους που έγιναν με την χρήση αναστολέων του μεταταρπτικού ενζύμου (ACEIs), με σκοπό την ανάλυση των συνιστωσών του αρτηριακού τοιχώματος, π.χ. ενδοθήλιο, λείοι μυϊκοί μυς, κολλαγόνο και την επίπτωση τους στις μηχανικές ιδιότητες των αρτηριών έδειξαν ότι οι ACEIs μειώνουν την υπερτροφία και την ίνωση των λείων μυϊκών κυττάρων, πολύ περισσότερο από αντι-υπερτασικά σκευάσματα άλλων κατηγοριών που δεν έχουν την ίδια επίπτωση τόσο στην υπερτροφία όσο και στην ίνωση<sup>82</sup>. Για παράδειγμα, στη μελέτη Regression of Arterial Stiffness with Perindopril/Indapamide Fixed Low-Dose Combination (REASON)<sup>83</sup> η χορήγηση ενός ACEI με διουρητικό, περινδοπρίλη/ινδαπαμίδη σε σύγκριση με την ατενολόλη μείωσε σημαντικά τη συστολική κεντρική ΑΠ και την πίεση παλμού χωρίς διαφορές στα επίπεδα της περιφερικής ΑΠ. Επιπρόσθετα, σε σύγκριση με την ατενολόλη ο προαναφερόμενος συνδυασμός συσχετίστηκε με σημαντική υποστρόφη της υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας<sup>83</sup> και με μεταβολές στην πίεση παλμού<sup>83</sup>.

Οι Guerin και συν. απέδειξαν το σημαντικό ρολό της ΑΣ στην επιβίωση των αιμοκαθαιρόμενων ασθενών<sup>84</sup>. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη ACEI ή ανταγωνιστή α-βεστίου(CCB) και τέλος σε συνδυασμό των δυο φαρμάκων σε σύγκριση με τη χορήγηση ενός β-αποκλειστή. Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (51 μήνες), η επακόλουθη μείωση της μέσης ΑΠ συσχετίστηκε με την παράλληλη ελάττωση της ΑΣ και του καρδιαγγειακού κινδύνου. Στη μελέτη φάνηκε ότι στους επιβιώσαντες υπήρξε μείωση τόσο της μέσης ΑΠ, της περιφερικής πίεσης σφυγμού όσο και της PWV. Με βάση τα τελικά συμπεράσματά, η ΑΣ είναι ένας παράγοντας κινδύνου που συμβάλλει στην ανάπτυξη των καρδιαγγειακών νοσημάτων ενώ η αύξηση της επιβίωσης συσχετίζεται με τη χρήση του ACEI<sup>84</sup>.



Οι αποκλειστές των AT-1 υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs) βελτιώνουν και ομαλοποιούν την αντίσταση των μικρών αρτηριών ενώ ταυτόχρονα ελαττώνουν το κύμα ανάκλασης<sup>15,85</sup>. Έχει κατά καιρούς δειχθεί ότι η χορήγηση λισαρτάνης<sup>86</sup>, βαλσαρτάνης<sup>87</sup> αλισκερénης<sup>88</sup> καθώς και η χορήγηση σπειρολακτόνης και επλερενόνης<sup>89,90</sup> βελτίωσαν σημαντικά τους δείκτες της ΑΣ.

Στη μελέτη Conduit Artery Function Evaluation (CAFÉ)<sup>81</sup> μια υπό-μελέτη της μελέτης Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT), σε 2199 ασθενείς, έγινε σύγκριση της χορήγησης ατενολόλης με ή χωρίς τη χορήγηση διουρητικού και της χορήγησης αμιλοδιπίνης με ή χωρίς τη χορήγηση περινδροπριλίνης για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο από 4 έτη. Παρά τις παρόμοιες μειώσεις στην περιφερική συστολική ΑΠ, με τη θεραπεία που είχε ως βάση την αμιλοδιπίνη, υπήρξε σημαντική μείωση της κεντρικής αορτικής πίεσης. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης η κεντρική αορτική πίεση παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση καρδιαγγειακών συμβάματων και ίσως είναι ένας πιθανός μηχανισμός που εξηγεί τη διαφορά στα κλινικά αποτελέσματα ανάμεσα στις 2 ομάδες<sup>81</sup>. Σήμερα υπάρχουν αρκετές ενδείξεις πλέον, που υποστηρίζουν ότι η χρήση των φαρμάκων που αποκλείουν τον άξονα ρενίνης αγγειοτενσίνης αλδοστερόνης(RAAS) αυξάνει την ενδοτικότητα των αρτηριών και ελαττώνει αποτελεσματικά την ΑΣ.

## ΑΝΤΙ-ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΥΣΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ

Στην διεθνή βιβλιογραφία ο αριθμός των μελετών με καταληκτικά σημεία τον ολικό καρδιαγγειακό κίνδυνο, το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και την συσχέτισή τους με τη μείωση των επιπέδων της ΑΠ είναι τεράστιος. Αντίθετα, υπάρχουν λιγοστές μελέτες με καταληκτικό σημείο τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας με βάση τα επίπεδα της ΑΠ και περιορισμένος αριθμός που να έχει δείξει ένα θετικό αποτέλεσμα.

Στην μελέτη Honolulu-Asia Aging Study (HAAS) μια προοπτική μελέτη παρακολούθησης διάρκειας >12 έτη, που συμπεριέλαβε 2,197 υπέρτατικά άτομα μέσης ηλικίας κατά την ένταξη τα 77 έτη, φάνηκε ότι η χορήγηση ενός β-αποκλειστή συσχετιζόταν με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης γνωστικής

δυσλειτουργίας<sup>91</sup>.

Σε μια πρόσφατη μελέτη από την Κίνα που συμπεριέλαβε 2065 άτομα, μέσης ηλικίας 60 ετών φάνηκε ότι στους ασθενείς με υπέρταση η επίπτωση της γνωστικής δυσλειτουργίας ήταν μικρότερη σε όσους ελάμβαναν θεραπεία για την υπέρταση (14.9%) σε σύγκριση με όσους ήταν χωρίς θεραπεία (19.9%; P=0.019) ενώ ήταν ακόμη μικρότερη σε όσους είχαν ελεγχόμενη υπέρταση (13.4%) σε σύγκριση με όσους δεν είχαν (17.9%; P=0.042). (OR; 95% CI γνωστικής δυσλειτουργίας 1.59 (1.07-2.35) στους υπέρτασιους σε σύγκριση με τους νορμοτασιικούς<sup>92</sup>.

Στην μελέτη Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) διερευνήθηκε αν η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής θα μπορούσε να μειώσει την επίπτωση της άνοιας σε υγιή άτομα που ήταν τουλάχιστον 60 ετών. Η θεραπεία περιλάμβανε την χορήγηση νιτρεδιπίνης (10-40 mg/day) με την πιθανή προσθήκη εναλαπρίνης (5-20 mg/day) και υδροχλωροθειαζίδης (12.5-25 mg/day) ή και τα 2 σκευάσματα σε μια προσπάθεια να μειωθεί η ΑΠ τουλάχιστον 20 mmHg και σε επίπεδα < 150 mmHg. Η μέση παρακολούθηση ήταν 2 έτη. Σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεμονωμένη συστολική υπέρταση η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής συσχετίστηκε με μικρότερη επίπτωση άνοιας. Φάνηκε πως αν χορηγηθεί αγωγή σε 1000 ασθενείς για 5 έτη, 19 περιπτώσεις άνοιας θα μπορούσαν να έχουν αποφευχθεί<sup>93</sup>.

Στη μελέτη Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)<sup>94</sup>, που συμπεριέλαβε άτομα ηλικίας 70-89 ετών με συστολική ΑΠ 160-179 mmHg και/η διαστολική ΑΠ 90-99mmHg χορηγήθηκε καντεσαρτάνη (8-16 mg) σε 1253 άτομα και placebo σε 845 άτομα. Η μέση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 3.7 and 3.5 έτη αντίστοιχα. Η ΑΠ μειώθηκε κατά 21.8/11.0 mmHg στην ομάδα της καντεσαρτάνης και κατά 17.2/8.4 mmHg στην ομάδα placebo. Η μελέτη δεν κατάφερε να δείξει στατιστικά σημαντικές διαφορές στη γνωστική λειτουργία μεταξύ των δυο ομάδων<sup>94</sup>.

Μια μετα-ανάλυση που περιέλαβε τις μελέτες SYst-Eur, SCOPE και SHEP, έδειξε ότι σε ηλικιωμένους ασθενείς με υπέρταση και μέση αρχική ΑΠ 170/84 mmHg, η θεραπεία με διουρητικά και CCBs με ή χωρίς τη χορήγηση ACEIs, μειώνει τον κίνδυνο της άνοιας κατά 11% και έχει θετική επίδραση στη μνήμη και την εκτελεστική λειτουργία

χωρίς ωστόσο στατιστική σημαντικότητα<sup>95</sup>. Παρόμοια ήταν και τα αποτελέσματα σε μελέτη με ηλικιωμένους, άντρες αραβικής καταγωγής<sup>96</sup>.

Το βασικό ερώτημα είναι αν στις υπάρχουσες κατηγορίες αντιυπερτασικών σκευασμάτων υπάρχει διαφορά στην πρόληψη της γνωστικής δυσλειτουργίας. Στη μελέτη Syst-Eur η χρήση των CCBs έδειξε μια μείωση στη νόσο του Alzheimer και στην αγγειακή άνοια<sup>97</sup>. Φαίνεται όμως ότι και οι αναστολείς του RAAS έχουν θετική επίδραση στην δευτερογενή πρόληψη της γνωστικής λειτουργίας<sup>97,98</sup>. Υποστηρίζεται ότι η μακροπρόθεσμη αναστολή των AT1 υποδοχέων από τους ARBs μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη διέγερση των AT2 υποδοχέων στον εγκέφαλο με αποτέλεσμα την αυξημένη αγγειοδιαστολή<sup>99,100</sup> την υποστροφή της αγγειακής υπερτροφίας και της ίνωσης<sup>101</sup> και τη βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας των αγγείων του εγκεφάλου<sup>102</sup>. Η χορήγηση εποσαρτάνης που αναστέλλει τόσο AT1 υποδοχείς όσο και τους προσυναπτικούς υποδοχείς των AT1 που ρυθμίζουν την απελευθέρωση της νοραδρεναλίνης<sup>103</sup>, ίσως έχει έναν επιπρόσθετο προστατευτικό ρόλο στον εγκέφαλο<sup>104</sup>. Η σύγκριση της χορήγησης λοσαρτάνης με την υδροχλωροθειαζίδη ανέδειξε την υπεροχή της λοσαρτάνης στη γνωστική λειτουργία<sup>105-107</sup>. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση με σκοπό την ποσοτικοποίηση του κινδύνου άνοιας από τη χρήση διουρητικών φάνηκε ότι η χρήση αυτών των σκευασμάτων συσχετιζόταν με μια σταθερή μείωση του κινδύνου της άνοιας επισημαίνοντας τη γενίκευση αυτών των ευρημάτων<sup>108</sup>. Τέλος υποστηρίζεται σθεναρά και η άποψη πως η ουσιαστική παρέμβαση για την βελτίωση της γνωστικής δυσλειτουργίας στους υπερτασικούς ασθενείς είναι ο έλεγχος των επιπέδων της ΑΠ<sup>109</sup>. Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση 14 τυχαιοποιημένων μελετών με υπερτασικούς ασθενείς μέσης ηλικίας  $\geq 65$  έτη που ελάμβαναν αντιυπερτασική αγωγή σε σύγκριση με placebo, η χορήγηση της αγωγής μείωσε τον κίνδυνο για εγκεφαλικό επεισόδιο (RR: 0.67 [95% CI: 0.57-0.79]). Η μείωση ήταν σημαντική για παροδικό ισχαιμικό, θανατηφόρο και μη θανατηφόρο εγκεφαλικό. Δεν παρατηρήθηκαν ωστόσο σημαντικές μειώσεις στην εμφάνιση άνοιας και στη γνωστική δυσλειτουργία, γεγονός που αποδόθηκε στο μικρό χρόνο παρακολούθησης των μελετών<sup>110</sup>.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επίπτωση της υπέρτασης ολοένα και αυξάνεται. Η αρτηριακή σκληρία είναι ένα μέσο πρόβλεψης για την εμφάνιση υπέρτασης. Η αύξηση της μπορεί να αποτελεί έναν σημαντικό προγνωστικό παράγοντα ή δείκτη της γνωστικής ανεπάρκειας. Σε άτομα με υπέρταση η μείωσή της θα μπορούσε να είναι ένας θεραπευτικός στόχος για την πρόληψη της γνωστικής δυσλειτουργίας. Ίσως, η ουσιαστική παρέμβαση για την βελτίωση της γνωστικής δυσλειτουργίας στους υπερτασικούς ασθενείς είναι ο έλεγχος των επιπέδων της ΑΠ.

## SUMMARY

*Kalaitzidis RG, Stagikas D, Pappas K, Karasavvidou DP, Balafa O. Arterial stiffness and cognitive dysfunction in hypertensive patients. Arterial Hypertension 2016; 25: 38-51.*

Hypertension is associated with increased risk of cardiovascular death and stroke and is the most easily treatable cause of premature death. Hypertension prevalence increases over time. The increased arterial stiffness (AS) alters the elasticity of blood vessels leading to increased peripheral resistance and hypertension appearance. Vascular cognitive impairment is directly related to cardiovascular risk factors, hypertension and increased AS. Increased AS has been associated with cognitive decline and may be an important predictor or marker of cognitive failure. It seems that functional changes in the arterial system could accelerate the onset of cognitive dysfunction. In subjects with hypertension reducing AS could be a therapeutic target for the prevention of cognitive dysfunction. There are several indications that the use of agents that block the renin angiotensin aldosterone system (RAAS) increases the compliance of arteries and effectively reduces the AS. It supported the view that effective intervention for improving cognitive dysfunction in hypertensive patients is the adequate control of blood pressure levels.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Poulter N. Global risk of cardiovascular disease. Heart 2003; 89 Suppl 2: ii2-ii5.
2. Kowal P, Arokiasamy P, Lopez RR, Yong J, Minicuci N, Chatterji S. Hypertension in developing countries. Lancet 2012; 380: 1471.
3. Laukkanen JA, Jennings JR, Kauhanen J, Makikallio TH, Ronkainen K, Kurl S. Relation of systemic blood pressure

- to sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 2012; 110: 378-382.
4. *Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J.* Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
  5. *Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al.* Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015; 131: e29-322.
  6. U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion. *Healthy People 2020*. Available from: <http://www.healthypeople.gov/2020/default.aspx>. 2015.
  7. *Community Preventive Services Task Force.* The Community Guide. Cardiovascular disease prevention and control: Team-based care to improve blood pressure control. Available from: <http://www.thecommunityguide.org/cvd/teambasedcare.html>. 2015.
  8. *Kaplan NM.* Clinician hypertension. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2002.
  9. *Oliveria SA, Lapuerta P, McCarthy BD, L'Italien GJ, Berlowitz DR, Asch SM.* Physician-related barriers to the effective management of uncontrolled hypertension. *Arch Intern Med* 2002; 162: 413-420.
  10. *Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
  11. *Laurent S, Briet M, Boutouyrie P.* Arterial stiffness as surrogate end point: needed clinical trials. *Hypertension* 2012; 60: 518-522.
  12. *O'Rourke MF, Safar ME.* Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 2005; 46: 200-204.
  13. *Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al.* Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke* 2003; 34: 1203-1206.
  14. *Henskens LH, Kroon AA, van Oostenbrugge RJ, et al.* Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 52: 1120-1126.
  15. *Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H.* Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003; 107: 2864-2869.
  16. *Izzo JL, Jr.* Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 341-352.
  17. *Laurent S, Cockcroft J, Van BL, et al.* Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.
  18. *Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al.* Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension* 1995; 26: 485-490.
  19. *Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ, et al.* Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445-452.
  20. *Zoungas S, Asmar RP.* Arterial stiffness and cardiovascular outcome. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 647-651.
  21. *Nichols WW, Singh BM.* Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state. *Curr Opin Cardiol* 2002; 17: 543-551.
  22. *Ratto E, Leoncini G, Viazzi F, et al.* Ambulatory arterial stiffness index and renal abnormalities in primary hypertension. *J Hypertens* 2006; 24: 2033-2038.
  23. *Schillaci G, Parati G, Pirro M, et al.* Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension* 2007; 49: 986-991.
  24. *Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K.* Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens* 2008; 26: 2001-2007.
  25. *Safar ME, London GM.* The arterial system in human hypertension. In: Swales Jd, ed. *Textbook of Hypertension*. London: Blackwell Scientific: 1994: 85-102.
  26. *Nichols WW, O'Rourke MF.* Vascular impedance In: Nichols WW, O'Rourke MF(ed) *McDonald's blood flow in arteries: theoretical, experimental and clinical principles*, 4th ed. London: Edward Arnold, 1998 pp 54-97.
  27. *Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM.* Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998; 32: 570-574.
  28. *Blacher J, Asmar R, Djane S, London GM, Safar ME.* Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1111-1117.
  29. *O'Rourke M.* Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2-9.
  30. *London GM.* Brachial arterial pressure to assess cardiovascular structural damage: an overview and lessons from clinical trials. *J Nephrol* 2008; 21: 23-31.
  31. *Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L.* Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400.
  32. *Chang KC, Tseng YZ, Kuo TS, Chen HI.* Impaired left ventricular relaxation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Clin Sci (Lond)* 1994; 87: 641-647.
  33. *Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y.* Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1497-1506.
  34. *Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al.* Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1997; 96: 308-315.
  35. *Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al.* Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation* 2002; 105: 1202-1207.
  36. *Safar ME.* Can antihypertensive treatment reverse large-artery stiffening? *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 47-51.
  37. *Dermellis J, Panaretou M.* Aortic stiffness is an independent predictor of progression to hypertension in non-hypertensive subjects. *Hypertension* 2005; 45: 426-431.
  38. *Franklin SS, Larson MG, Khan SA, et al.* Does the re-

- lation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 103: 1245-1249.
39. *Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ.* Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112-S119.
  40. *Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY.* Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-1305.
  41. *Kalaitzidis RG, Elisaf MS.* The role of statins in chronic kidney disease. *Am J Nephrol* 2011; 34: 195-202.
  42. *Fried LP.* Epidemiology of aging. *Epidemiol Rev* 2000; 22: 95-106.
  43. *Waldstein SR, Elias MF.* Introduction to the special section on health and cognitive function. *Health Psychol* 2003; 22: 555-558.
  44. *Cummings JL, Benson DF.* Dementia of the Alzheimer type. An inventory of diagnostic clinical features. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 12-19.
  45. *Bowler JV, Hachinski V.* Vascular cognitive impairment: a new approach to vascular dementia. *Baillieres Clin Neurol* 1995; 4: 57-376.
  46. *Hachinski VC, Lassen NA, Marshall J.* Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207-210.
  47. *O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, et al.* Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 89-98.
  48. *Wong TY, Klein R, Klein BE, Tielsch JM, Hubbard L, Nieto FJ.* Retinal microvascular abnormalities and their relationship with hypertension, cardiovascular disease, and mortality. *Surv Ophthalmol* 2001; 46: 59-80.
  49. *Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM.* Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cell dysfunction? *Diabetes* 2003; 52: 1-8.
  50. *Mooradian AD.* Central nervous system complications of diabetes mellitus—a perspective from the blood-brain barrier. *Brain Res Brain Res Rev* 1997; 23: 210-218.
  51. *Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17: 37-49.
  52. *Schofield I, Stott DJ, Tolson D, McFadyen A, Monaghan J, Nelson D.* Screening for cognitive impairment in older people attending accident and emergency using the 4-item Abbreviated Mental Test. *Eur J Emerg Med* 2010; 17: 340-342.
  53. *Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL.* The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 579-584.
  54. *Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, Letenneur L, Sauvel C, Dartigues JF.* Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1129-1134.
  55. *de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, et al.* The Neuropsychiatric Inventory-Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 984-994.
  56. *Carmelli D, Swan GE, Reed T, Wolf PA, Miller BL, DeCarli C.* Midlife cardiovascular risk factors and brain morphology in identical older male twins. *Neurology* 1999; 52: 1119-1124.
  57. *Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ.* Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256-1262.
  58. *Qiu C, von SE, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L.* Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol* 2003; 60: 223-228.
  59. *Qiu C, De RD, Fratiglioni L.* The epidemiology of the dementias: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2007; 20: 380-385.
  60. *Cohn JN.* Arterial stiffness, vascular disease, and risk of cardiovascular events. *Circulation* 2006; 113: 601-603.
  61. *London GM, Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME.* Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 434-438.
  62. *Fisher CM.* The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol* 1968; 12: 1-15.
  63. *Cervos-Navarro J, Matakas F, Roggendorf W, Christmann U.* The morphology of spastic intracerebral arterioles. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1978; 4: 369-379.
  64. *Chau NP, Safar ME, London GM, Weiss YA.* Essential hypertension: an approach to clinical data by the use of models. *Hypertension* 1979; 1: 86-97.
  65. *Breteler MM.* Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 153-160.
  66. *Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM.* Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33: 21-25.
  67. *Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB.* Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension* 2008; 51: 99-104.
  68. *Tasmoc A, Donciu MD, Veisa G, Nistor I, Covic A.* Increased arterial stiffness predicts cognitive impairment in hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2016. doi: 10.1111/hdi.12406. [Epub ahead of print]
  69. *Hanon O, Haulon S, Lenoir H, et al.* Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke* 2005; 36: 2193-2197.
  70. *Scuteri A, Brancati AM, Gianni W, Assisi A, Volpe M.* Arterial stiffness is an independent risk factor for cognitive impairment in the elderly: a pilot study. *J Hypertens* 2005; 23: 1211-1216.
  71. *Longstreth WT, Jr., Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR.* Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 1998; 55: 1217-1225.

72. Maillard P, Mitchell GF, Himali JJ, et al. Effects of Arterial Stiffness on Brain Integrity in Young Adults From the Framingham Heart Study. *Stroke* 2016.
73. Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, et al. Association of Aortic Stiffness With Cognition and Brain Aging in Young and Middle-Aged Adults: The Framingham Third Generation Chort Study. *Hypertension* 2016; 67: 513-519.
74. Tsao CW, Himali JJ, Beiser AS, et al. Association of arterial stiffness with progression of subclinical brain and cognitive disease. *Neurology* 2016; 86: 619-626.
75. Lim SL, Gao Q, Nyunt MS, et al. Vascular Health Indices and Cognitive Domain Function: Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J Alzheimers Dis* 2015; 50: 27-40.
76. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension* 2016; 67: 171-175.
77. Karasavvidou D, Pappas K, Stagikas D, Makridis D, Katsinas C, Kalaitzidis R. 4C.05: Pwv is an independent determinant of cognitive dysfunction in CKD patients. *J Hypertens* 2015; 33 Suppl 1: e57.
78. Huijberts MS, Wolfenbuttel BH, Boudier HA, et al. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. *J Clin Invest* 1993; 92:
79. Levy BI, Duriez M, Phillippe M, Poitevin P, Michel JB. Effect of chronic dihydropyridine (isradipine) on the large arterial walls of spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 1994; 90: 3024-3033.
80. Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004; 17: 118-123.
81. Williams B, Lacy PS, Thom SM, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-1225.
82. Benetos A, Levy BI, Lacolley P, Taillard F, Duriez M, Safar ME. Role of angiotensin II and bradykinin on aortic collagen following converting enzyme inhibition in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3196-3201.
83. London GM, Asmar RG, O'Rourke MF, Safar ME. Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 92-99.
84. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure. *Circulation* 2001; 103: 987-992.
85. Kannel WB, Gordon T, Schwartz MJ. Systolic versus diastolic blood pressure and risk of coronary heart disease. The Framingham study. *Am J Cardiol* 1971; 27: 335-346.
86. Mahmud A, Feely J. Effect of angiotensin ii receptor blockade on arterial stiffness: beyond blood pressure reduction. *Am J Hypertens* 2002; 15: 1092-1095.
87. Klingbeil AU, John S, Schneider MP, Jacobi J, Weidinger G, Schmieder RE. AT1-receptor blockade improves augmentation index: a double-blind, randomized, controlled study. *J Hypertens* 2002; 20: 2423-2428.
88. Cherney DZ, Lai V, Scholey JW, Miller JA, Zinman B, Reich HN. Effect of direct renin inhibition on renal hemodynamic function, arterial stiffness, and endothelial function in humans with uncomplicated type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Care* 2010; 33: 361-365.
89. Mahmud A, Feely J. Aldosterone-to-renin ratio, arterial stiffness, and the response to aldosterone antagonism in essential hypertension. *Am J Hypertens* 2005; 18: 50-55.
90. Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension* 2008; 51: 432-439.
91. Gelber RP, Ross GW, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White LR. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurology* 2013; 81: 888-895.
92. Wu L, He Y, Jiang B, et al. The association between the prevalence, treatment and control of hypertension and the risk of mild cognitive impairment in an elderly urban population in China. *Hypertens Res* 2016.
93. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
94. Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *J Hypertens* 2004; 22: 1605-1612.
95. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. *J Hypertens* 2006; 24: 1907-1914.
96. Israeli-Korn SD, Massarwa M, Schechtman E, et al. Mild cognitive impairment is associated with mild parkinsonian signs in a door-to-door study. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: 1005-1013.
97. Hanon O, Forette F. Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004; 226: 71-74.
98. Anderson C, Teo K, Gao P, et al. Renin-angiotensin system blockade and cognitive function in patients at high risk of cardiovascular disease: analysis of data from the ONTARGET and TRANSCEND studies. *Lancet Neurol* 2011; 10: 43-53.
99. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Circ Res* 1998; 83: 1182-1191.
100. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33: 613-621.
101. Suzuki G, Mishima T, Tanhehco EJ, et al. Effects of the AT1-receptor antagonist eprosartan on the progression of left ventricular dysfunction in dogs with heart failure. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 301-309.
102. Landmesser U, Drexler H. Effect of angiotensin II type 1 receptor antagonism on endothelial function: role of

- bradykinin and nitric oxide. *J Hypertens Suppl* 2006; 24: S39-S43.
103. *Brooks DP, Ohlstein EH, Ruffolo RR, Jr.* Pharmacology of eprosartan, an angiotensin II receptor antagonist: exploring hypotheses from clinical data. *Am Heart J* 1999; 138: 246-251.
104. *Barone FC, Coatney RW, Chandra S, et al.* Eprosartan reduces cardiac hypertrophy, protects heart and kidney, and prevents early mortality in severely hypertensive stroke-prone rats. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 525-537.
105. *Amenta F, Mignini F, Rabbia F, Tomassoni D, Veglio F.* Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension: analysis of published clinical data. *J Neurol Sci* 2002; 203-204: 147-151.
106. *Richards SS, Emsley CL, Roberts J, et al.* The association between vascular risk factor-mediating medications and cognition and dementia diagnosis in a community-based sample of African-Americans. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1035-1041.
107. *Fournier A, Oprisiu-Fournier R, Serot JM, et al.* Prevention of dementia by antihypertensive drugs: how AT1-receptor-blockers and dihydropyridines better prevent dementia in hypertensive patients than thiazides and ACE-inhibitors. *Expert Rev Neurother* 2009; 9: 1413-1431.
108. *Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C.* Diuretic anti-hypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens* 2016.
109. *Demir M, Gurol AO, Ozyigit RT, Uresin AY.* Effects of Blood Pressure Lowering with Different Anti-hypertensive Agents on Cognitive Function and Plasma Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels: A Comparative Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 2016.
110. *Parsons C, Murad MH, Andersen S, Mookadam F, Labonte H.* The effect of antihypertensive treatment on the incidence of stroke and cognitive decline in the elderly: a meta-analysis. *Future Cardiol* 2016; 12: 237-248.