

* Ο ρόλος της υπέρτασης στη γνωσιακή λειτουργία

**Π. Θεοφίλης
Γ.Χ. Τσατσάνη
Κ. Καμπουρέλλη
Ε. Ξανθοπούλου
Ρ. Καλαϊτζίδης**

**Γ. Δουμάνη
Ν. Βόλης
Β. Θυμής
Δ. Σμυρλόγλου**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία και η επακόλουθη άνοια θεωρείται η κύρια αιτία θνησιμότητας σε οίκους ευγηρίας και σε υποστηριζόμενες δομές διαβίωσης. Σε ασθενείς με διαπιστωμένη άνοια, υποστηρίζεται ότι η υπέρταση είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για ισχαιμική νόσο των μικρών αγγείων και τις επιπρόσθετες βλάβες της λευκής ουσίας του φλοιού του εγκεφάλου. Οι γνωστικοί τομείς και οι διαταραχές που σχετίζονται με την υπέρταση περιλαμβάνουν τη μάθηση, τη μνήμη, την προσοχή, την αφηρημένη συλλογιστική, τη νοητική ευελιξία, τις ψυχοκινητικές δεξιότητες, την εκτελεστική λειτουργία και την προσοχή. Η αρρυθμιστη υπέρταση στη μέση ηλικία και όχι στην όψιμη ζωή, είναι αυτή που συσχετίζεται με μια χειρότερη γνωστική δυσλειτουργία. Προηγμένες απεικονιστικές τεχνικές επιβεβαιώνουν την επίδραση που έχει η αρρυθμιστη υπέρταση στην πρόκληση άνοιας. Οι λειτουργικές αλλαγές του αρτηριακού συστήματος και η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην εμφάνιση της άνοιας. Στις περισσότερες μελέτες υποστηρίζεται ότι ο καλύτερος έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και η διάρκεια της χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων συσχετίζονται με την επίπτωση της άνοιας. Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται τα δεδομένα που υπάρχουν για τη σχέση της γνωστικής δυσλειτουργίας με την υπέρταση.

🔑 Λέξεις-κλειδιά: υπέρταση, γνωστική λειτουργία, γνωστική εξασθένηση, άνοια, αντιυπερτασική θεραπεία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία και η επακόλουθη άνοια θεωρείται η κύρια αιτία θνησιμότητας σε οίκους ευγηρίας και σε υποστηριζόμενες δομές διαβίωσης. Επηρεάζει περισσότερα από 5 εκατομμύρια άτομα στις Ηνωμένες Πολιτείες και 46 εκατομμύρια παγκοσμίως, και αυτός ο αριθμός αναμένεται να διπλασιαστεί έως το 2050¹. Η γνωστική δυσλειτουργία αναφέρεται σε ελλείμματα στην προσοχή, τη λεκτική και μη λεκτική μάθηση, τη βραχυπρόθεσμη και εργασιακή μνήμη, την οπτική και ακουστική επεξεργασία, την επίλυση προβλημάτων, την ταχύτητα επεξεργασίας και την κινητική λειτουργία των ασθε-

νών. Επιπρόσθετα, η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί να είναι ο κύριος μεσολαβητής της λειτουργικής έκπτωσης σε μια μείζονα καταθλιπτική διαταραχή².

Στην παρούσα ανασκόπηση εξετάζονται τα δεδομένα που υπάρχουν για τη σχέση της γνωστικής δυσλειτουργίας με την υπέρταση. Σε ασθενείς με διαπιστωμένη άνοια, υποστηρίζεται ότι η υπέρταση είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για ισχαιμική νόσο των μικρών αγγείων και τις επιπρόσθετες βλάβες της λευκής ουσίας του φλοιού του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με νόσο Alzheimer.

Στις πιο πρόσφατες Ευρωπαϊκές οδηγίες για την υπέρταση υποστηρίζεται ότι η αρρυθμιστη υπέρταση

* Η εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Αγ. Παντελεήμων»

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης, Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης» • Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» • E-mail: rigaska@gmail.com

στη μέση ηλικία προδικάζει την εμφάνιση γνωσιακής δυσλειτουργίας, νόσου Alzheimer και αγγειακής άνοιας στους μετέπειτα ηλικιωμένους ασθενείς³. Παρατηρείται ωστόσο το παράδοξο ότι τα αυξημένα επίπεδα της ΑΠ σε σύγκριση με την επίδραση που έχουν στην αύξηση του καρδιαγγειακού κινδύνου και του κινδύνου για νεφρική νόσο δεν θεωρούνται σημαντικός παράγοντας γνωσιακής δυσλειτουργίας. Στις τελευταίες Αμερικανικές οδηγίες για την αντιμετώπιση της υπέρτασης αναφέρεται ότι από τις υπάρχουσες 7 δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν τη μείωση της ΑΠ και τη συσχέτισή της με τη γνωσιακή λειτουργία (εξαιρουμένης της άνοιας) μόνο 2 εμφάνισαν όφελος¹.

Στις περισσότερες μελέτες παρατήρησης υποστηρίζεται ότι ο καλύτερος έλεγχος της συστολικής αρτηριακής πίεσης (ΣΑΠ) μπορεί να μειώσει την επίπτωση τόσο της νόσου Alzheimer όσο και των άλλων μορφών άνοιας. Τα δεδομένα είναι ισχυρότερα για την μείωση των επιπέδων της ΑΠ στη μέση ηλικία σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους υπερτασικούς. Στις Ευρωπαϊκές οδηγίες υποστηρίζεται ότι η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της γνωσιακής δυσλειτουργίας, ωστόσο, η δράση της παραμένει ασαφής³. Επιπρόσθετα, η επιλογή της αντιυπερτασικής αγωγής μπορεί να έχει μικρή σημασία ιδιαίτερα σε καταστάσεις όπου η συστολική ΑΠ δεν ελέγχεται επαρκώς. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι ο αυστηρός έλεγχος των επιπέδων της ΣΑΠ <130 mmHg μειώνει την εξέλιξη των βλαβών της λευκής ουσίας του εγκεφάλου και ελαττώνει τη μείωση της γνωσιακής απόδοσης³.

Η επίδραση της υπέρτασης στη γνωσιακή λειτουργία

Σε παγκόσμιο επίπεδο υπολογίστηκε ότι 9,5 εκατομμύρια περιπτώσεις άνοιας οφείλονταν στην αρρυθμική υπέρταση⁴. Υποστηρίζεται ότι σε υπερτασικά άτομα ηλικίας > των 65 ετών η εξέταση ρουτίνας πρέπει οπωσδήποτε να περιλαμβάνει ερωτήσεις που να αφορούν την ύπαρξη πιθανής γνωσιακής εξασθένησης⁵.

Οι γνωστικοί τομείς και οι διαταραχές που σχετίζονται με την υπέρταση περιλαμβάνουν τη μάθηση, τη μνήμη, την προσοχή, την αφηρημένη συλλογιστική, τη νοητική ευελιξία, τις ψυχοκινητικές δεξιότητες και την οπτικοχωρική λειτουργία⁶. Ωστόσο ο μεγαλύτερος αντίκτυπος της υπέρτασης είναι στην εκτελεστική λειτουργία⁷, στην ταχύτητα των κινητικών νευρώνων και στην προσοχή⁸.

Η υπερτασική εγκεφαλοαγγειακή νόσος προκαλεί βλάβη στον προμετωπιαίο υποφλοιό, καθιστώντας δύσκολη τη διαμόρφωση στόχων, προκαλώντας αφαίρεση, δυσκολία στην έναρξη, τον σχεδιασμό, την οργάνωση και την αλληλουχία των σκέψεων^{6,9}. Η αρρυθμική υπέρταση γενικότερα συσχετίζεται, με διάφορες καταστάσεις γνωσιακής εξασθένησης συμπεριλαμβάνοντας την απότομη γνωστική έκπτωση, την κακή γνωστική απόδοση, την ήπια γνωστική εξασθένηση και την άνοια¹⁰.

Κλινικές μελέτες που συσχετίζουν την υπέρταση με τη γνωστική δυσλειτουργία

Εδώ και δεκαετίες, πολλά δεδομένα μελετών συσχετίσαν την αρρυθμική υπέρταση με επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας. Η μελέτη Syst-Eur, μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη δοκιμή με τη χρήση εικονικού φαρμάκου, συμπεριέλαβε ηλικιωμένους ασθενείς με αυξημένη ΣΑΠ και διερεύνησε εάν η χορήγηση αντιυπερτασικής αγωγής θα μπορούσε να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της άνοιας. Στην μελέτη φάνηκε ότι η επιθετική θεραπεία με έναν αναστολέα των διαύλων ασβεστίου, τη νιτροενδιπίνη, μείωσε στο μισό το ποσοστό άνοιας που εμφανίζονταν, από τις 7,7 στις 3,8 περιπτώσεις ανά 1.000 ασθενείς-έτη¹¹.

Σε διαχρονική μελέτη με βάση τον πληθυσμό ηλικιωμένων ατόμων στη δυτική Γαλλία εξετάστηκε εάν η αρχική υψηλή ΑΠ και η χορήγηση αντιυπερτασικής θεραπείας προδικάζουν την εμφάνιση γνωσιακής έκπτωσης. Με βάση την τελική αξιολόγηση στα 4 έτη, ο κίνδυνος γνωσιακής έκπτωσης υπολογίστηκε στο 4,3 (95% CI, 2,1 έως 8,8) για όσους δεν ελάμβαναν αντιυπερτασική θεραπεία και στο 1,9 (95% CI, 0,8 έως 4,4) σε εκείνους που ελάμβαναν θεραπεία. Επιπρόσθετα, στα άτομα με υψηλή αρτηριακή πίεση, η γνωστική έκπτωση εμφανίστηκε σε σχετικά σύντομο χρονικό διάστημα και ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος σε υπερτασικούς ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία¹².

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση πέντε τυχαιοποιημένων μελετών που περιελάμβανε 28.008 ασθενείς, αξιολογήθηκε η επίδραση της αντιυπερτασικής θεραπείας στην άνοια. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 4,3 ετών, η αντιυπερτασική θεραπεία φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο της άνοιας κατά 13% με μια μείωση της ΣΑΠ/ΔΑΠ κατά 10/4 mmHg¹³.

Επίπεδα-στόχος της ΑΠ και γνωστική εξασθένηση

Τα επιθυμητά επίπεδα-στόχος για τη μείωση της εμ-

φάνισης γνωστικής εξασθένησης έχουν κατά καιρούς γίνει αντικείμενο εκτενούς συζήτησης. Σε προοπτική διαχρονική επιδημιολογική μελέτη για τη γήρανση που διενεργήθηκε στη Χονολουλού [The Honolulu Asia Aging Study (HAAS)] και αφορούσε τους παράγοντες κινδύνου και τις νευροπαθολογικές διαταραχές που συσχετίζονται με τη γνωστική έκπτωση και την άνοια σε ηλικιωμένους Ιαπωνοαμερικανούς άνδρες, τα αυξημένα επίπεδα ΑΠ που δεν αντιμετωπίστηκαν στη μέση ηλικία αποτέλεσαν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση άνοιας. Τα δεδομένα έδειξαν ότι το 27% των περιπτώσεων άνοιας μπορούσε να αποδοθεί σε επίπεδα ΣΑΠ > 120 mmHg μεταξύ ανδρών που δεν είχαν λάβει επαρκή θεραπεία¹⁴.

Επιπρόσθετα, σε τυχαιοποιημένη μελέτη που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες και το Πουέρτο Ρίκο μεταξύ υπερτασικών ηλικίας 50 ετών και άνω χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, ή εγκεφαλικό επεισόδιο, αξιολογήθηκε η επίδραση που είχε ο εντατικός έλεγχος της ΑΠ στον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Οι συμμετέχοντες τυχαιοποιήθηκαν είτε σε επίπεδα-στόχο της ΣΑΠ < 120 mmHg (ομάδα εντατικής θεραπείας, n = 4.678) είτε σε επίπεδα-στόχο της ΣΑΠ < 140 mmHg (τυπική ομάδα θεραπείας, n = 4.683). Μεταξύ 9.361 συμμετεχόντων [μέση ηλικία, 67,9 έτη, 3.332 γυναίκες (35,6%)], οι 8.563 (91,5%) ολοκλήρωσαν τουλάχιστον μία αξιολόγηση γνωστικής λειτουργίας. Η διάμεση περίοδος παραέμβασης υπολογίστηκε στα 3,34 έτη. Ο εντατικός έλεγχος της ΑΠ μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης μιας ήπιας γνωστικής εξασθένησης (14,6 έναντι 18,3 περιπτώσεων ανά 1.000 ανθρωπο-έτη· HR, 0,81· 95% CI, 0,69-0,95), ενώ επιπρόσθετα ο εντατικός έλεγχος της ΑΠ μείωσε σημαντικά και το συνδυασμένο ποσοστό ήπιας γνωστικής εξασθένησης ή άνοιας (2.204 περιπτώσεις άνοιας ανά 1.000 ανθρωπο-έτη· HR, 0,85· 95% CI, 0,74-0,97). Ωστόσο, σε αυτή τη μελέτη, η θεραπεία με στόχο επίπεδα ΣΑΠ < 120 mmHg σε σύγκριση με στόχο < 140 mmHg δεν οδήγησε σε σημαντική μείωση του κινδύνου πιθανής άνοιας. Λόγω του πρόωρου τερματισμού της μελέτης και των λιγότερων σε ποσοστό από το αναμενόμενο περιπτώσεων άνοιας, θεωρήθηκε ότι η μελέτη μπορεί να ήταν ανεπαρκής για το συγκεκριμένο τελικό σημείο¹⁵.

Έχει επίσης μεγάλο ενδιαφέρον το γεγονός ότι μεμονωμένες μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς υποστηρίζουν μια σχέση σχήματος U μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και της γνωστικής λειτουργίας. Σε ανάλυση που περιελάμβανε δεδομένα από τη

μελέτη του Rotterdam και τη μελέτη H-70 του Göteborg, η υπέρταση στις μεγάλες ηλικίες φάνηκε να προστατεύει από την επερχόμενη άνοια. Πιο συγκεκριμένα, εξετάστηκε η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και της άνοιας και η πιθανή τροποποίηση της επίδρασης της ανά ηλικία, σε ένα σύνολο δεδομένων από τις δύο προοπτικές μελέτες. Τα άτομα προέρχονταν από τη μελέτη του Rotterdam (n = 6.668), μια διαχρονική πληθυσμιακή μελέτη μεταξύ ατόμων ηλικίας 55 ετών και άνω, και από τη μελέτη H-70 του Göteborg (n = 317), μια μελέτη σε άτομα ηλικίας 85 ετών κατά την έναρξή της. Υπολογίστηκε ο σχετικός κίνδυνος της άνοιας χρησιμοποιώντας Cox ανάλυση παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων προσαρμοσμένη για την ηλικία, το φύλο και την τοποθεσία. Η μέση παρακολούθηση εκτιμήθηκε στα 2,1 έτη. Με βάση τα αποτελέσματα ο κίνδυνος της άνοιας μειώθηκε με την αύξηση των επιπέδων της ΑΠ (για κάθε 10 mmHg αύξηση της ΣΑΠ: RR = 0,93, 95% CI = 0,88-0,99· ενώ για κάθε 10 mmHg αύξηση της ΔΑΠ: RR = 0,89, 95% CI = 0,79-1,00). Αυτή η συσχέτιση περιορίστηκε στα άτομα που χρησιμοποιούσαν αντιυπερτασικά φάρμακα. Τα άτομα που είχαν άνοια κατά την έναρξη της μελέτης εμφάνισαν μια μεγαλύτερη μείωση των επιπέδων της ΑΠ κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης σε σύγκριση με εκείνα που δεν είχαν άνοια. Είναι φανερό ότι η συγκεκριμένη μελέτη υποδηλώνει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και του κινδύνου εμφάνισης άνοιας στα ηλικιωμένα άτομα που λαμβάνουν αντιυπερτασική αγωγή. Αυτοί οι ασθενείς πιθανά να χρειάζονται υψηλότερα επίπεδα ΑΠ για να διατηρήσουν μια επαρκή εγκεφαλική αιμάτωση¹⁶. Τέλος σε ανάλυση δεδομένων από την προοπτική μελέτη του Rotterdam που συμπεριέλαβε 3.078 άνδρες και γυναίκες, με αρχική ηλικία τα 55 έως 84 έτη μαζί με 276 άνδρες και γυναίκες, με αρχική ηλικία τα 85 έτη, από την προοπτική μελέτη Leiden 85-plus, φάνηκε ότι στους νεότερους συμμετέχοντες (ηλικία < 65 έτη), η ΣΑΠ και η ΔΑΠ δεν συσχετίστηκαν με τη γνωστική λειτουργία 11 χρόνια αργότερα. Ενώ για τα άτομα ηλικίας από 65 έως 74 έτη, οι υψηλότερες αρχικές τιμές της ΣΑΠ και της ΔΑΠ σχετιζόνταν με την εμφάνιση μιας χειρότερης γνωστικής λειτουργίας 11 χρόνια αργότερα. Στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (≥ 75), οι υψηλότερες ΣΑΠ και ΔΑΠ σχετιζόνταν με καλύτερη γνωστική λειτουργία στο τέλος της παρακολούθησης. Αυτή η επίδραση ήταν ισχυρότερη στη μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα (ηλικία > 85 ετών). Έτσι, σε αυτή τη μελέτη τα αυξημένα επίπεδα της

ΑΠ συσχετίστηκαν με μεγαλύτερο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης στα άτομα κάτω των 75 ετών, αλλά με καλύτερη γνωστική λειτουργία στα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας¹⁷. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι σε ηλικιωμένα άτομα, τα μειωμένα επίπεδα της ΑΠ μπορεί να οδηγήσουν σε υποάρδευση του εγκεφάλου και κατά συνέπεια σε χειρότερη γνωστική λειτουργία¹⁷.

Ο ρόλος της διαστολικής ΑΠ στη γνωστική λειτουργία

Τα δεδομένα που έχουμε για τη συσχέτιση των επιπέδων της διαστολικής ΑΠ με τη γνωστική λειτουργία προέρχονται από μια πρόσφατη post hoc ανάλυση της μελέτης SPRINT MIND (Systolic Blood Pressure Intervention Trial Memory and Cognition in Decreased Hypertension) που όρισε τυχαία υπεραστικούς συμμετέχοντες σε έναν εντατικό στόχο (ΣΑΠ < 120 mmHg, n=4.278) ή σε έναν τυπικό στόχο (ΣΑΠ < 140 mm Hg, n=435). Στον ίδιο πληθυσμό αξιολογήθηκε, με βάση τα τεταρτημόρια των επιπέδων της ΔΑΠ, το αποτέλεσμα της παρεμβάσης στη γνωστική λειτουργία και την εγκεφαλική ροή αίματος. Φάνηκε ότι οι ασθενείς στην εντατική ρύθμιση των επιπέδων της ΑΠ είχαν χαμηλότερα ποσοστά επίπτωσης άνοιας ή ήπιας γνωστικής εξασθένησης σε σύγκριση με την τυπική ομάδα, ανεξάρτητα από τα επίπεδα των τεταρτημορίων της ΔΑΠ. Η αναλογία κινδύνου για πιθανή άνοια ή γνωστική εξασθένηση στην εντατική ρύθμιση, έναντι του τυπικού στόχου ήταν 0,91 (95% CI, 0,73-1,12) στο χαμηλότερο τεταρτημόριο της ΔΑΠ και 0,70 (95% CI, 0,48-1,02) στο υψηλότερο τεταρτημόριο της ΔΑΠ αντίστοιχα, με τιμή P αλληλεπίδρασης το 0,24. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα για εμφάνιση άνοιας (αλληλεπίδραση P=0,06) και για γνωστική εξασθένηση (αλληλεπίδραση P=0,80). Επιπρόσθετα, η επίδραση της εντατικής θεραπείας στην εγκεφαλική ροή αίματος δεν επηρεάστηκε από τα επίπεδα της αρχικής ΔΑΠ (αλληλεπίδραση P=0,25). Τέλος, μεταξύ των συμμετεχόντων εντός του χαμηλότερου τεταρτημορίου της ΔΑΠ, η εντατική έναντι της τυπικής θεραπείας της ΑΠ οδήγησε σε μια τάση αύξησης στην εγκεφαλική ροή αίματος κάθε χρόνο [+0,26 (95% CI, -0,72 έως 1,24) mL/(100 g.min)]. Επισημαίνεται λοιπόν ότι η εντατική ρύθμιση της ΑΠ δεν φάνηκε να έχει επιζήμια επίδραση στη γνωστική λειτουργία και στην εγκεφαλική αιμάτωση σε ασθενείς με χαμηλές αρχικές τιμές ΔΑΠ¹⁸.

Κίνδυνος για γνωστική έκπτωση εξαρτώμενος από την ηλικία (σύγκριση μέσης ηλικίας έναντι προχωρημένης ηλικίας)

Η επίδραση των επιπέδων της ΑΠ στη γνωστική λειτουργία στην προχωρημένη ηλικία εμφανίζεται ισχυρότερη όταν λαμβάνονται υπόψη τα επίπεδα της ΑΠ στη μέση ηλικία. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα δεδομένα από ανάλυση κοόρτης της μελέτης ARIC, όπου η αρρυθμιστη υπέρταση στη μέση ηλικία και η αυξημένη ΣΑΠ στη μέση ηλικία και όχι στην όψιμη ζωή, είναι αυτή που συσχετίζεται με μια χειρότερη γνωστική δυσλειτουργία κατά τη διάρκεια των 20 ετών παρακολούθησης. Στη συγκεκριμένη μελέτη, στη μέση ηλικία παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση της γνωστικής λειτουργίας σε λευκούς σε σύγκριση με αφροαμερικανούς ασθενείς στα υψηλότερα επίπεδα ΑΠ⁷. Στην διάρκεια των 20 ετών παρακολούθησης η γνωστική έκπτωση επιβεβαιώθηκε σε 3 επαναλαμβανόμενα γνωστικά τεστ. Σε άτομα με αυξημένα επίπεδα ΑΠ στα πιο όψιμα έτη της ζωής τους, αυτές οι συσχετίσεις δεν επιβεβαιώθηκαν⁷.

Σε μια άλλη μελέτη περίπτωσης-ελέγχου (Case control study) που συμπεριέλαβε έξι ευρωπαϊκές βάσεις ηλεκτρονικών δεδομένων σημειώθηκαν 291.780 περιπτώσεις άνοιας, σε 29.170.549 ελέγχους. Φάνηκε ότι, τα επίπεδα του δείκτη μάζας σώματος, η ΣΑΠ και η ολική χοληστερόλη ήταν χαμηλότερα στις περιπτώσεις με άνοια σε σύγκριση με την ομάδα έλεγχου και αυτή η διαφορά ήταν πολύ εμφανής την στιγμή της διάγνωσης¹⁹.

Σε μια ομάδα 4,28 εκατομμυρίων ατόμων, χωρίς γνωστή αγγειακή πάθηση και άνοια που εντοπίστηκε στα ηλεκτρονικά αρχεία υγείας της πρωτοβάθμιας περίθαλψης στο Ηνωμένο Βασίλειο (Clinical Practice Research Datalink), τα επίπεδα της ΑΠ στη διάρκεια του χρόνου συσχετίστηκαν με την αγγειακή άνοια τη στιγμή της διάγνωσης. Επιπρόσθετα προσδιορίστηκαν οι συσχετίσεις μεταξύ των επιπέδων της ΑΠ και της άνοιας σε μια πληθυσμιακή κοόρτη με εμφάνιση παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου και εγκεφαλικού επεισοδίου (Oxford Vascular Study). Η συσχέτιση μεταξύ της συνήθους ΣΑΠ και του κινδύνου αγγειακής άνοιας μειωνόταν με την ηλικία (αναλογία κινδύνου, 1,62· 95% CI 1,13-2,35, ανά 20 mmHg υψηλότερης ΣΑΠ στα 30-50 έτη· 1,26, CI 1,18-1,35 σε έτη· 51-70 και 0,97, CI 0,92-1,03 στα 71-90 έτη· τάση P=0,006). Στην κοόρτη με βάση τον πληθυσμό, η ΣΑΠ ήταν προγνωστική για 5ετή κίνδυνο άνοιας χωρίς ενδείξεις αρνητικής συσχέτισης σε μεγαλύτερες ηλικίες, ανεξάρτητα από προηγού-

μενο παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή εγκεφαλικό επεισόδιο²⁰.

Απεικονιστικές τεχνικές επιβεβαίωσης της προερχόμενης από την υπέρταση άνοιας

Σήμερα, με τις προηγμένες απεικονιστικές τεχνικές επιβεβαιώνεται η μεγάλη σημασία και η επίδραση που έχει η αρρυθμιστή υπέρταση στην πρόκληση άνοιας. Μελέτες που χρησιμοποιούν τεχνικές απεικόνισης για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας και της άνοιας υποστηρίζουν τη σημασία της αρρυθμιστής υπέρτασης στη μέση ηλικία. Η υψηλή ΑΠ προηγείται των βλαβών της εγκεφαλικής λευκής ουσίας και υποδηλώνει ότι στον γενικό πληθυσμό η θεραπεία της υπέρτασης θα μπορούσε να μειώσει την εξέλιξη των βλαβών της λευκής ουσίας (cerebral white matter lesions)²¹.

Άτομα με ανεξέλεγκτη μη θεραπευμένη υπέρταση εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη εξέλιξη στις βλάβες της λευκής ουσίας σε σύγκριση με υπεραστικά άτομα που λαμβάνουν θεραπεία [διαφορά (95% CI), 0,12 (0,00-0,23) mL/έτος]. Στη συγκεκριμένη μελέτη υποστηρίζεται η άποψη ότι η υψηλή ΑΠ προηγείται των βλαβών της λευκής ουσίας και ότι η θεραπεία της υπέρτασης θα μπορούσε να μειώσει την εξέλιξη στις βλάβες της λευκής ουσίας στον γενικό πληθυσμό²¹.

Τα δεδομένα επιβεβαιώνονται και σε μελέτη διδύμων του Εθνικού Ινστιτούτου Καρδιάς, Πνεύμονα και Αίματος, (National Heart, Lung, and Blood Institute Twin Study), όπου η ΣΑΠ στη μέση ηλικία συσχετίστηκε όχι μόνο με έναν μεγαλύτερο αριθμό βλαβών της λευκής ουσίας στη μετέπειτα ζωή αλλά και με μικρότερο όγκο παρεγχύματος του εγκεφάλου²².

Με βάση τις προαναφερόμενες μελέτες αποδεικνύεται ότι η αυξημένη ΣΑΠ στη μέση ηλικία είναι ένας πολύ σημαντικός προγνωστικός παράγοντας τόσο για την επερχόμενη γνωστική δυσλειτουργία όσο και για τις ογκομετρικές μειώσεις και την ατροφία του εγκεφάλου που αποδεικνύονται με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας στα μετέπειτα χρόνια της ζωής. Επειδή, και η μείωση της νευροσυμπεριφορικής λειτουργίας συσχετίζεται με μειωμένο όγκο εγκεφάλου και αυξημένο όγκο/αριθμό βλαβών της λευκής ουσίας, συμπεραίνουμε επίσης ότι η μακροπρόθεσμη επίδραση της αυξημένης ΣΑΠ στη μείωση της νευροσυμπεριφορικής λειτουργίας στα τέλη της ζωής πιθανά να προκαλείται από τη χρόνια, αρτηριακή επίδρασή της, στα δομικά χαρακτηριστικά του εγκεφάλου²².

Στην Ουψάλα, της Σουηδίας, 999 άνδρες σε μια πληθυσμιακή μελέτη κοόρτης παρακολούθηθηκαν σε σχέση με παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου από την ηλικία των 50 ετών. Στην ηλικία των 70 ετών φάνηκε ότι όσοι εμφάνιζαν ένα μοντέλο «μη εμβάθυνσης» (non dipping circadian pattern) και επίμονα υψηλή 24ωρη ΑΠ με τη χρήση 24ωρης περιπατητικής καταγραφής εμφάνιζαν επίσης και χειρότερη γνωστική λειτουργία²³. Τα ευρήματα και εδώ επιβεβαιώνουν την πεποίθηση για πιο άμεση παρέμβαση στη ρύθμιση της ΑΠ σε πρώιμα στάδια, για την αποφυγή γνωστικής έκπτωσης και εκδήλωσης άνοιας²³.

Στη μελέτη Framingham Offspring Cohort, σε 549 συμμετέχοντες, χωρίς ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου και άνοιας με εύρος ηλικίας 55 έως 64,9 ετών και παρακολούθηση από 5 έως 7 έτη, που υποβλήθηκαν σε αξιολογήσεις νευροψυχολογίας και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (υποομάδα, n=454) αξιολογήθηκαν οι αλληλεπιδράσεις της υπέρτασης με το γονίδιο της APOE-epsilon. Στο συνολικό δείγμα, η βασική πίεση παλμού ήταν αυτή που συσχετίστηκε 5 έως 7 χρόνια αργότερα με τη χειρότερη εκτελεστική ικανότητα, μικρότερο όγκο εγκεφάλου και μεγαλύτερο όγκο στις κοιλίες του κροταφικού κέρατος. Μεταξύ των φορέων του γονιδίου APOE-epsilon4, η πίεση παλμού συσχετίστηκε και με τη διαμήκη μείωση της οπτικοχωρικής οργάνωσης. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η εμφάνιση αυξημένης αρτηριακής σκληρίας, που καταδεικνύεται από την αυξημένη πίεση παλμού, μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην πρώιμη γνωστική έκπτωση και στην ατροφία του εγκεφάλου στη μέση ηλικία έως την όψιμη ζωή, ιδιαίτερα μεταξύ των φορέων του συγκεκριμένου γονιδίου APOE-epsilon4²⁴.

Ένα άλλο συστατικό της ΑΠ που προκαλεί το ενδιαφέρον είναι η μεταβλητότητα της ΑΠ που έχει επίσης περιγραφεί σε αρκετές μελέτες ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για τη μειωμένη γνωστική λειτουργία. Η υψηλότερη διακύμανση από επίσκεψη σε επίσκεψη στην ΑΠ, ανεξάρτητα από τη μέση αρτηριακή πίεση, συσχετίστηκε με μειωμένη γνωστική λειτουργία σε μεγάλη ηλικία²⁵.

Ο ρόλος της αρτηριακής σκληρίας στη γνωστική δυσλειτουργία σε υπερτασικούς ασθενείς

Αυξάνονται συνεχώς τα δεδομένα που υποστηρίζουν τη συσχέτιση της αυξημένης αρτηριακής σκληρίας με τη γνωστική δυσλειτουργία. Αυτή η συσχέτιση αξιολογήθηκε σε 308 ηλικιωμένα άτομα που

ανέφεραν εξασθένηση της μνήμης²⁶. Παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ταχύτητας του σφυγμικού κύματος (PWV) και της γνωστικής λειτουργίας ($P < 0,0001$). Η PWV εμφανίστηκε σημαντικά υψηλότερη σε άτομα που εμφάνιζαν αγγειακή άνοια ($15,2 \pm 3,9$ m/s) ή νόσο Alzheimer ($13,3 \pm 2,9$ m/s) σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς γνωστική έκπτωση ($11,5 \pm 2,0$ m/s, $P < 0,001$). Επιπρόσθετα, η PWV ήταν υψηλότερη σε άτομα με γνωστική έκπτωση ($12,6 \pm 2,6$ m/s) σε σύγκριση με άτομα χωρίς γνωστική έκπτωση ($11,5 \pm 2,0$ m/s, $P = 0,01$). Τα αποτελέσματα ανέδειξαν τη σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας και της γνωστικής δυσλειτουργίας, υποδηλώνοντας εντέλει ότι οι λειτουργικές αλλαγές του αρτηριακού συστήματος θα μπορούσαν να εμπλέκονται στην εμφάνιση της άνοιας (αγγειακή τύπου άνοια ή νόσος Alzheimer)²⁶.

Σε μια μονοκεντρική, συγχρονική μελέτη παρατήρησης μελετήθηκε μια ομάδα 600 ηλικιωμένων ασθενών με απώλεια μνήμης και συγκρίθηκε με 55 άτομα αντίστοιχης ηλικίας χωρίς άνοια (ομάδα ελέγχου). Η ταχύτητα σφυγμικού κύματος εκφραζόμενη με τον δείκτη baPWV ήταν υψηλότερη στη νόσο Alzheimer, στην αγγειακή και μεικτή άνοια σε σύγκριση με την ήπια γνωστική εξασθένηση και την ομάδα ελέγχου ($P < 0,05$). Επιπρόσθετα, η υψηλότερη ταχύτητα baPWV προέβλεψε την παρουσία νόσου Alzheimer, αγγειακής άνοιας, μεικτής άνοιας και ήπιας γνωστικής εξασθένησης με την αναλογία πιθανοτήτων 6,46, 8,74, 6,16 και 6,19, αντίστοιχα. Τα ευρήματα και σε αυτή τη μελέτη υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με ήπια γνωστική εξασθένηση και άνοια έχουν πιο δύσκαμπτες αρτηρίες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου²⁷.

Ασθενείς με υπέρταση και έκπτωση νεφρικής λειτουργίας

Στο παρελθόν, μελετήσαμε τη γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς με εγκατεστημένη νεφρική νόσο (XNN). Παρατηρήσαμε ότι σε κάθε στάδιο της νεφρικής νόσου, ο κίνδυνος γνωστικής δυσλειτουργίας αυξανόταν σημαντικά. Επίσης σημαντικό ρόλο στην επιδείνωση της γνωστικής λειτουργίας σε αυτούς τους ασθενείς παίζουν επιπρόσθετοι παράγοντες, όπως τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης ($Hb < 11$ g/dl), τα αυξημένα επίπεδα παραθορμόνης (PTH) και το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Αξιοσημείωτο ήταν και το γεγονός ότι ασθενείς με τιμές πίεσης παλμού < 60 mmHg ή ασθενείς που ελάμβαναν ανταγωνιστές ασβεστίου εμφάνιζαν καλύτερη εκτε-

λεστική λειτουργία²⁸. Έχουμε επίσης υποστηρίξει ότι σε ασθενείς με XNN, τα υψηλά επίπεδα δεικτών αρτηριακής σκληρίας, είτε άμεσα μετρούμενα ως ταχύτητα σφυγμικού κύματος cf-PWV, είτε εκτιμώμενα έμμεσα ως αορτική πίεση παλμού PP, συσχετίζονται με γνωστούς δείκτες γνωστικής δυσλειτουργίας (MMSE)²⁹. Επιπρόσθετα, δείξαμε ότι οι υπερτασικοί ασθενείς με νεφρική νόσο που ελάμβαναν θεραπεία με αναστολέα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης – αλδοστερόνης (RAAS), ιωμπερσαράνη, εμφάνιζαν μείωση των δεικτών της αρτηριακής σκληρίας, βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας παράλληλα με επίσης σημαντικές μειώσεις της ΑΠ (περιφερική και κεντρική) και την μείωση της απέκκρισης του λευκώματος³⁰.

Τελικά, η αρρυθμιστή υπέρταση σταδιακά μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της αορτικής σκληρίας που με τη σειρά της μπορεί να επιδεινώσει τη γνωστική λειτουργία. Είναι γνωστό ότι η αρτηριακή σκληρία που προκαλείται από την υπέρταση μπορεί να προκαλέσει διαταραχές της μικροκυκλοφορίας του εγκεφάλου που οδηγούν σε γνωστική δυσλειτουργία. Μια ακόμη ενδιαφέρουσα παρατήρηση είναι ότι η γνωστική δυσλειτουργία με τη σειρά της μπορεί να προκαλέσει τη μη συμμόρφωση στη φαρμακευτική θεραπεία και κατά συνέπεια σε αρρυθμιστή υπέρταση και αυτός ο φαύλος κύκλος μπορεί να συνεχίζεται για χρόνια³¹. Αντίθετα, σε υπερτασικούς ασθενείς, ένα υψηλό επίπεδο συμμόρφωσης στη φαρμακευτική αγωγή όχι μόνο μειώνει τα επίπεδα της ΑΠ, αλλά διατηρεί τη γνωστική και τη νεφρική λειτουργία και μειώνει την απέκκριση του λευκώματος³⁰.

Πιθανοί εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Υποστηρίζεται ότι η παθοφυσιολογία της γνωστικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς συσχετίζεται με την αναδιαμόρφωση των μικρών εγκεφαλικών αγγείων, που προκαλεί αυξημένο πάχος τοιχώματος, αύξηση της αναλογίας του μέσου τοιχώματος προς τον αυλό, μείωση του αγγειακού αυλού και του συνολικού όγκου του τοιχώματος³². Η παροχή αίματος από τα τερματικά αρτηρίδια είναι επισημής διότι είναι ιδιαίτερα ευάλωτα σε υπερτασικές αιχμές ενώ από την υποξία-ισχαιμία το υποφλοιώδες τμήμα της λευκής ουσίας είναι πολύ πιθανό να υποστεί βλάβη³³. Αυτά τα μικρά αγγεία του εγκεφάλου είναι μοναδικά και σε καταστάσεις αρρυθμιστής υπέρτασης τα κύτταρά τους δέχονται μια συνεχή ροή μεγάλου όγκου αίματος σε όλη τη διάρ-

κεια της καρδιακής συστολής/διαστολής παράλληλα με πολύ χαμηλές αγγειακές αντιστάσεις. Δεδομένης της ιδιαίτερης ανατομίας και φυσιολογίας αυτών των μικρών αγγείων, ο εγκεφαλικός ιστός είναι ευαίσθητος στις μικροαγγειακές προσβολές και την έκθεση σε παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Ως αποτέλεσμα, είναι πιο επιρρεπής στην ανάπτυξη αυτού που συνήθως αναφέρεται ως νόσος των μικρών αγγείων του εγκεφάλου^{34,35}. Το τελικό αποτέλεσμα της αρρυθμιστής υπέρτασης είναι οι υποκλινικές βλάβες της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, οι μικροαμιορραγίες και τα λανθάνοντα έμφρακτα²⁰.

Ένας άλλος προτεινόμενος μηχανισμός υποστηρίζει ότι η αρτηριακή σκληρία προηγείται της εμφάνισης της υπέρτασης, αυξάνοντας την πιθανότητα να συμβάλλει στην αύξησή της, μειώνοντας την αγγειακή συμμόρφωση και αυξάνοντας την πίεση παλμού³⁶. Επιπρόσθετα η αύξηση της αρτηριακής σκληρίας των μεγάλων αρτηριών και η διαταραχή στην παλμικότητα της ροής συμβάλλουν στη νόσο των μικρών εγκεφαλικών αγγείων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ροής του αίματος σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τη γνωστική λειτουργία, όπως τα βασικά γάγγλια και ο ιππόκαμπος^{20,37}. Έτσι λόγω αυτών των επιβλαβών μικροαγγειακών δράσεων, η αρτηριακή σκληρία μπορεί να είναι ένας ευαίσθητος προγνωστικός παράγοντας των επακόλουθων αλλοιώσεων της λευκής ουσίας και της γνωστικής εξασθένησης³³.

Ο έλεγχος της ΑΠ βελτιώνει τη γνωστική δυσλειτουργία;

Σε γενικές γραμμές η πρόληψη της γνωστικής δυσλειτουργίας περιλαμβάνει κατά κύριο λόγο τη θεραπεία των πρωτοπαθών ασθενειών και τον έλεγχο των νευρολογικών και ψυχοπαθολογικών συνδρόμων. Ωστόσο η αντιμετώπιση της υπέρτασης, της αθηροσκλήρωσης και της καρδιακής ανεπάρκειας, παίζουν σημαντικό ρόλο στη βελτίωση της εγκεφαλικής κυκλοφορίας και του μεταβολισμού. Ειδικότερα η επίδραση της υπέρτασης μελετήθηκε στη μελέτη Honolulu Asia Aging Study on Japanese American men που συμπεριέλαβε ιαπωνοαμερικανούς άνδρες με συστηματική παρακολούθηση από το 1965. Στη μελέτη εκτιμήθηκε ο κίνδυνος εμφάνισης άνοιας και γνωστικής δυσλειτουργίας και συσχετίστηκε με τη διάρκεια χορήγησης αντιυπερτασικής θεραπείας. Το δείγμα ομαδοποιήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας (ως υπερτασικοί που δεν έλαβαν ποτέ θεραπεία, υπερτασικοί που έλαβαν θεραπεία

<5 έτη, από 5 έως 12 έτη, >12 έτη). Τα νορμοτασικά άτομα έως το 1991 συμπεριλήφθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια της χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων, τόσο μικρότερος είναι ο κίνδυνος για εμφάνιση άνοιας. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι στους υπερτασικούς άνδρες, η διάρκεια της αντιυπερτασικής θεραπείας σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για άνοια και γνωστική δυσλειτουργία³⁸.

Τα αποτελέσματα επιβεβαιώθηκαν και σε μια πιο πρόσφατη μελέτη στην οποία φάνηκε ότι τα άτομα με υπέρταση που ελάμβαναν αντιυπερτασικά είχαν μικρότερη έκπτωση γνωστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια των 20 ετών παρακολούθησης σε σύγκριση με τα άτομα με υπέρταση που δεν έλαβαν θεραπεία [-0,050 (95% CI, -0,003 έως 0,097) έναντι -0,079 (95% CI, -0,156 έως -0,02 βαθμοί z) συνολική βαθμολογία]. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν επίσης ότι η φαρμακευτική αγωγή μπορεί να μειώσει την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας που αποδίδεται στην υπέρταση⁷.

Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση δεδομένων ασθενών σε μελέτες διαχρονικής κοόρτης επιβεβαιώθηκε επίσης ότι η χρήση αντιυπερτασικών σκευασμάτων συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας σε σύγκριση με άτομα με υπέρταση χωρίς θεραπεία σε όλες τις ηλικίες μέχρι το τέλος της ζωής. Στην κύρια, μερικώς προσαρμοσμένη ανάλυση που περιελάμβανε 14 μελέτες, τα άτομα με υπέρταση χωρίς θεραπεία είχαν 42% αυξημένο κίνδυνο άνοιας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες [αναλογία κινδύνου (HR), 1,42, 95% CI 1,15-1,76, P = 0,001] και 26% αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με άτομα με υπέρταση που έλαβαν θεραπεία [HR, 1,26; 95% CI, 1,03-1,53, P = 0,02]. Τα άτομα με υπέρταση που έλαβαν θεραπεία δεν είχαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο άνοιας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (HR, 1,13, 95% CI, 0,99-1,28, P = 0,07). Η χρήση αντιυπερτασικών σκευασμάτων συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο άνοιας σε σύγκριση με άτομα με υπέρταση χωρίς θεραπεία σε όλες τις ηλικίες μέχρι το τέλος της ζωής τους. Τα άτομα με υπέρταση που έλαβαν θεραπεία δεν είχαν αυξημένο κίνδυνο άνοιας σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες³⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αρρυθμιστή υπέρταση στη μέση ηλικία συσχετίζεται με μια χειρότερη γνωστική λειτουργία. Η επιθετική μείωση της αρτηριακής πίεσης και η διάρκεια χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων μει-

ώνουν την επίπτωση της άνοιας οποιασδήποτε μορφής. Η μείωση του κινδύνου γνωστικής εξασθένησης θα μπορούσε να είναι ένας από τους πολλαπλούς στόχους της αντιυπερτασικής θεραπείας σε συνδυασμό με την πρόληψη της καρδιακής και της χρόνιας νεφρικής νόσου.

SUMMARY

P. Theofilis, G. Doumani, C.G. Tsatsani, N. Volis, K. Kampourelli, V. Thimis, E. Xanthopoulou, D. Smirloglou, R. Kalaitzidis

The role of hypertension in cognitive function

Arterial Hypertension 2024; 33: 167-175.

Cognitive impairment and subsequent dementia is considered the leading cause of mortality in nursing homes and assisted living facilities. In patients with established dementia, it is argued that hypertension is the main risk factor for small vessel ischemic disease and additional cortical white matter lesions. Cognitive domains and impairments associated with hypertension include learning, memory, attention, abstract reasoning, mental flexibility, psychomotor skills, executive function, and attention. It is uncontrolled hypertension in midlife, not late life, that is associated with worse cognitive impairment. Advanced imaging techniques confirm the effect of uncontrolled hypertension in causing dementia. Functional changes of the arterial system and an increase in arterial stiffness could be involved in the onset of dementia. In most studies, it is argued that better blood pressure control and duration of antihypertensive medication are associated with the incidence of dementia. In this review, the available data on the relationship between cognitive dysfunction and hypertension are examined.

Key-words: hypertension, cognitive function, cognitive impairment, dementia, antihypertensive therapy

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018; 71(6): 1269-324.
- McIntyre RS, Cha DS, Soczynska JK, et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depress Anxiety* 2013; 30(6): 515-27.
- Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* 2023; 41(12): 1874-2071.
- Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020; 323(19): 1934-44.
- Scuteri A, Benetos A, Sierra C, et al. Routine assessment of cognitive function in older patients with hypertension seen by primary care physicians: why and how-a decision-making support from the working group on 'hypertension and the brain' of the European Society of Hypertension and from the European Geriatric Medicine Society. *J Hypertens* 2021; 39(1): 90-100.
- Waldstein SR, Jennings JR, Ryan CM, et al. Hypertension and neuropsychological performance in men: interactive effects of age. *Health Psychol* 1996; 15(2): 102-9.
- Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol* 2014; 71(10): 1218-27.
- Goldstein FC, Hajjar IM, Dunn CB, Levey AI, Wharton W. The Relationship Between Cognitive Functioning and the JNC-8 Guidelines for Hypertension in Older Adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017; 72(1):121-6.
- Erkinjuntti T. Subcortical vascular dementia. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13 Suppl 2: 58-60.
- Cheon EJ. Hypertension and cognitive dysfunction: a narrative review. *J Yeungnam Med Sci* 2023; 40(3): 225-32.
- 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(9137): 1347-51.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53(9): 1948-52.
- Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6(1): I-LXII.
- Gelber RP, Launer LJ, White LR. The Honolulu-Asia Aging Study: epidemiologic and neuropathologic research on cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* 2012; 9(6): 664-72.
- Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321(6): 553-61.
- Ruitenbergh A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12(1): 33-9.
- Euser SM, van BT, Schram MT, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(7): 1232-7.
- Jiang C, Li S, Wang Y, et al. Diastolic Blood Pressure and Intensive Blood Pressure Control on Cognitive Outcomes: Insights From the SPRINT MIND Trial. *Hypertension* 2023; 80(3): 580-9.
- Perera G, Rijnbeek PR, Alexander M, et al. Vascular and metabolic risk factor differences prior to dementia di-

- agnosis: a multidatabase case-control study using European electronic health records. *BMJ Open* 2020; 10(11): e038753.
20. Emdin CA, Rothwell PM, Salimi-Khorshidi G, et al. Blood Pressure and Risk of Vascular Dementia: Evidence From a Primary Care Registry and a Cohort Study of Transient Ischemic Attack and Stroke. *Stroke* 2016; 47(6): 1429-35.
 21. Verhaaren BF, Vernooij MW, de Bouer, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* 2013; 61(6): 1354-9.
 22. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, et al. Association of mid-life blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology. *Neurology* 1998; 51(4): 986-93.
 23. Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31(3): 780-86.
 24. Nation DA, Preis SR, Beiser A, et al. Pulse Pressure Is Associated With Early Brain Atrophy and Cognitive Decline: Modifying Effects of APOE-epsilon4. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016; 30(3): 210-5.
 25. Sabayan B, Wijsman LW, Foster-Dingley JC, et al. Association of visit-to-visit variability in blood pressure with cognitive function in old age: prospective cohort study. *BMJ* 2013; 347: f4600.
 26. 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(10): 2193-7.
 27. Hirasawa A, Nagai K, Miyazawa T, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in outpatients with dementia and mild cognitive impairment compared with community residents without dementia. *J Geriatr Cardiol* 2022; 19(8): 594-602.
 28. Kalaitzidis RG, Karasavvidou D, Tatsioni A, et al. Risk factors for cognitive dysfunction in CKD and hypertensive subjects. *Int Urol Nephrol* 2013; 45(6): 1637-46.
 29. Karasavvidou D, Boutouyrie P, Kalaitzidis R, et al. Arterial damage and cognitive decline in chronic kidney disease patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2018; 20(9): 1276-84.
 30. Kalaitzidis RG, Balafa O, Dounousi E, Stagikas D, Tsimihodimos V. Adherence to Treatment, Arterial Stiffness and Cognitive Function in Irbesartan-Treated Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Curr Vasc Pharmacol* 2021; 19(5): 565-71.
 31. Kalaitzidis RG, Panagiotopoulou T, Stagikas D, Pappas K, Balafa O, Elisaf MS. Arterial Stiffness, Cognitive Dysfunction and Adherence to Antihypertensive Agents. Is there a Link to Hypertensive Patients? *Curr Vasc Pharmacol* 2020; 18(4): 410-7.
 32. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res* 2017; 120(3): 449-71.
 33. Jefferson AL, Cambronero FE, Liu D, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation* 2018; 138(18): 1951-62.
 34. Mogi M, Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiol Res Pract* 2011; 2011: 306189.
 35. Thompson CS, Hakim AM. Living beyond our physiological means: small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function: a unifying hypothesis. *Stroke* 2009; 40(5): e322-e330.
 36. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA* 2012; 308(9): 875-81.
 37. Siedlinski M, Carnevale L, Xu X, et al. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure. *Eur Heart J* 2023; 44(23): 2114-25.
 38. Peila R, White LR, Masaki K, Petrovitch H, Launer LJ. Reducing the risk of dementia: efficacy of long-term treatment of hypertension. *Stroke* 2006; 37(5): 1165-70.
 39. Lennon MJ, Lam BCP, Lipnicki DM, et al. Use of Antihypertensives, Blood Pressure, and Estimated Risk of Dementia in Late Life: An Individual Participant Data Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2023; 6(9): e2333353.