

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE „CAROL DAVILA”
BUCUREȘTI

REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

**AFECTAREA MICROVASCULARĂ ȘI
MACROVASCULARĂ LA PACIENȚII CU
HIPERTENSIUNE ARTERIALĂ ȘI DETERIORARE
COGNITIVĂ**

COORDONATOR ȘTIINȚIFIC:

PROF. UNIV. DR. OVIDIU ALEXANDRU BĂJENARU

DOCTORAND:

ATHENA CRISTINA RIBIGAN

Introducere

Hipertensiunea arterială reprezintă unul dintre cei mai importanți factori de risc modificabili pentru bolile cerebro-vasculare, care afectează mai mult de o treime din populație, în prezent aceasta beneficiind de resurse terapeutice importante. Hipertensiunea arterială alături de alți factori de risc cardio-vasculari participă la dezvoltarea bolii aterosclerotice, fiind bine cunoscut faptul că hipertensiunea arterială este un factor de risc major pentru accidentul vascular cerebral și infarctul miocardic. Efectul hipertensiunii la nivelul vaselor mici cerebrale nu este foarte clar stabilit în prezent existând un interes deosebit în acest domeniu. De asemenea, o atenție sporită a fost acordată în ultimii ani leziunilor determinate de afectarea structurală și funcțională a vaselor mici la nivelul parenchimului cerebral. Aceste leziuni fac parte din spectrul bolii de vase mici cerebrale, termenul de boală de vase mici cerebrale referindu-se defapt la un sindrom al căror manifestări clinice, neurospihologice, imagistice și neuropatologice sunt determinate de tulburările de la nivelul microcirculației cerebrale.

În ultimii ani monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale timp de 24 ore a devenit o metodă de diagnostic și optimizare a tratamentului tot mai utilizată cu scopul de a preveni apariția bolii cerebrovasculare deoarece aceasta determină dizabilitate de diferite grade și pe termen lung o mare probabilitate de apariție a disfuncțiilor cognitive.

Odată cu creșterea speranței de viață prin intensificarea măsurilor de prevenție primară și secundară a bolilor cardiovasculare și cerebrovasculare cu mortalitate ridicată a crescut și incidența și prevalența tulburării neurocognitive, îmbătrânirea fiind asociată cu o creștere importantă a prevalenței și incidenței tulburărilor neurocognitive de cauză degenerativă sau vasculară, prevalența acestei boli dublându-se la fiecare creștere a vârstei cu 5 ani după vârsta de 65 ani. Deteriorarea cognitivă este strâns corelată cu prezența hipertensiunii arteriale așa cum reiese din numeroase studii.

Având în vedere toate cele menționate anterior scopul acestui studiu este de a stabili o corelație între afectarea vaselor mari cervico-cerebrale (evaluată prin examen Doppler al vaselor cervico-cerebrale și măsurarea grosimii intimă-medie) și a vaselor mici cerebrale (evaluată prin determinarea vasoreactivității cerebrale) induse de hipertensiunea arterială, efectele hipertensiunii asupra parenchimului cerebral, profilul tensional în funcție de valorile tensiunii arteriale la monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore și tulburarea cognitivă ușoară, moderată sau severă. Trebuie menționat că în ultimii ani au fost publicate studii referitoare la asocierea unora dintre parametrii descriși mai sus și deteriorarea cognitivă, unele dintre ele având loturi cu un număr mic de pacienți dar fără a stabili toate aceste corelații la același lot de pacienți.

Hipertensiunea arterială

Hipertensiunea arterială reprezintă creșterea tensiunii arteriale sistolice peste 140 mmHg și/sau a tensiunii arteriale diastolice peste 90 mmHg.

Conform ghidului de management al hipertensiunii arteriale al Societații Europene de Hipertensiune/Societații Europene de Cardiologie publicat în 2013 HTA se clasifică în funcție de severitate după cum urmează: gradul I (TAs 140-159 mmHg și/sau TAd 90-99 mmHg), gradul II (TAs 160-179 mmHg și/sau TAd 100-109 mmHg), gradul III (TAs \geq 180 mmHg și/sau TAd \geq 110 mmHg) și HTA sistolică izolată (TAs \geq 140 mmHg și TAd <90 mmHg) (1).

Prezența unor valori crescute ale tensiunii arteriale în cazul cărora au fost excluse cauzele secundare precum boala renovasculară, insuficiența renală, feocromocitomul, aldosteronismul sau formele mendeliene poartă denumirea de hipertensiune arterială esențială, primară sau idiopatică. Acest tip este cel mai frecvent întâlnindu-se la nouăzeci și cinci la sută dintre pacienții cu HTA (2).

La nivel mondial aproximativ un miliard de persoane prezintă HTA (3) incidența și prevalența acestei boli crescând cu vârsta (4). În anul 2012 prevalența HTA la nivel mondial a fost de 29,2% în cazul sexului masculin și de 24,8% la sexul feminin (5). Hipertensiunea arterială apare ca urmare a unei interacțiuni între factorii de mediu și cei genetici (6). În ultimii ani odată cu descoperirea și dezvoltarea testelor de asociere genică a putut fi demonstrată prezența mutațiilor anumitor gene implicate în modificarea căilor de reglare ale tensiunii arteriale (7).

Există mai multe mecanisme care participă la menținerea tensiunii arteriale în limite normale și orice tulburare apărută la nivelul acestora poate juca un rol în apariția HTA (8).

Tulburările determinate de hipertensiunea arterială la nivelul vaselor cervico-cerebrale

Modificările induse de hipertensiunea arterială la nivelul structurii peretelui vascular

Hipertensiunea arterială reprezintă un factor de risc important pentru bolile cerebrovasculare având de asemenea un rol și în apariția deteriorării cognitive (9). Complicațiile acestei boli sunt determinate de efectele pe care valorile crescute ale tensiunii arteriale le au la nivel vascular, HTA fiind un factor de risc important pentru bolile cardiovasculare și cerebrovasculare și prin faptul că aceasta participă la dezvoltarea aterosclerozei (10).

Ateroscleroza este o boală degenerativă, care afectează difuz arterele mari de tip muscular și elastic și care se caracterizează prin prezența plăcilor de aterom formate din lipide, celule inflamatorii, țesut conjunctiv, componente extracelulare precum proteine ale matrixului, enzime și depozite de calciu (11). Prin intermediul studiilor prospective observaționale au fost identificați mai mulți factori de risc modificabili pentru boala aterosclerotică în cazul cărora dacă există o prevenție și un tratament corespunzător conduc la o scădere semnificativă a mortalității de cauză vasculară, așa cum s-a întâmplat în țările bine dezvoltate în ultimele șase decenii (12).

Arterele pacienților cu HTA se caracterizează din punct de vedere structural print-o tunica medie de dimensiuni crescute, un lumen cu diametru mic și prin creșterea matricei extracelulare (13). Hipertrofia cu îngustarea consecutivă a lumenului vascular reprezintă una dintre caracteristicile aterosclerozei. Endoteliul vascular are rol în controlul creșterii în dimensiuni a mușchiului neted vascular, în mod normal având efect inhibitor, contribuind la îngustarea vasului în cazul în care este disfuncțional (14).

Prin definiție disfuncția endotelială (DET) reprezintă defapt o serie de modificări potențial reversibile ale funcției endoteliale, celulele endoteliale afectate producând citokine proinflamatorii, factori de creștere, specii reactive de oxigen, factori procoagulanți, anticoagulanți precum și alți factori (15). DET este considerată, de fapt, un indiciu precoce al prezenței bolii aterosclerotice precedând apariția plăcii de aterom (16). Stressul oxidativ pare să reprezinte cel mai important mecanism celular care stă la baza dezvoltării DET (17). În prezent există date clinice și experimentale care susțin ipoteza existenței unei strânse relații între inflamație și DET (18). Procesul inflamator care induce apariția DET poate fi de cauză infecțioasă sau poate să apară în contextul unor boli

sistemice non-infecțioase (19). Se pare că există defapt o relație cauzală între inflamație și stressul oxidativ, stressul oxidativ poate spori exprimarea căilor de semnalizare responsabile de inflamația vasculară iar celulele inflamatorii eliberează cantități crescute de O_2^- (17).

În cadrul procesului de ateroscleroză celulele musculare netede vasculare (CMNV) sunt implicate în remodelarea peretelui arterial pentru a putea menține un flux sanguin corespunzător (20).

Remodelarea vasculară este un proces activ de modificare a structurii peretelui vascular care implică tulburări ale următoarelor funcții celulare: creșterea, moartea, migrarea celulară și sinteza sau degradarea matrixului extracelular. Este dependentă de interacțiunea dinamică între factori de creștere locali, substanțe vasoactive și stimuli hemodinamici fiind un proces activ care apare ca răspuns la tulburările hemodinamice de lungă durată (21). Pe lângă modificările structurale precum ateroscleroza și lipohialinoza, HTA determină la nivelul vaselor cerebrale modificări adaptative precum remodelarea de tip hipertrofic sau eutrofic. De asemenea o consecință a HTA este creșterea rigidității peretelui arterial (22).

Remodelarea și hipertrofia arterelor cerebrale reprezintă procese adaptative care au ca scop reducerea stressului exercitat asupra peretelui vascular și protejarea arteriolelor, capilarelor distale și venulelor de TA crescută iar incapacitatea arterelor de la nivelul circulației cerebrale de a se remodela secundar valorilor crescute ale TA are efecte nefavorabile precum apariția edemului vasogen și alterarea barierei hematoencefalice (BHE) (23). Studiile experimentale au fost cele care au susținut ipoteza conform căreia remodelarea diferă între anumite segmente inclusiv la nivelul circulației cerebrale dovedind că remodelarea apare mai precoce în cazul arterei cerebrale medii decât la nivelul arterelor piale, această ipoteză conform căreia vasele de calibru mai mic sunt afectate mai tardiv fiind în concordanță cu studiile care au evidențiat că rezistența vasculară crește la nivelul vaselor de calibru mic în cazul unor valori susținut crescute ale TA (23).

Lipohialinoza reprezintă o leziune vasculară, focală care constă în pierderea structurii normale a peretelui vascular și prezența celulelor spumoase murale iar în fazele acute în prezența necrozei fibrinoide a peretelui vascular. Aceasta afectează arterele mici cu diametru între 40-200 micrometri (24). Acest proces se caracterizează prin acumularea de material hialin subintimal determinând subțierea peretelui vascular cu formarea secundară a unor dilatații anevrismale și extravazarea eritrocitelor prin acest perete alterat (25). În final apare ocluzia lumenului vascular și ischemia distală, astfel formându-se niște cavități denumite lacune. Același proces poate determina și ruperea peretelui vascular având ca și consecință apariția hemoragiei intraparenchimatoase (25).

Lipohialinoza este de obicei întâlnită în cazul unor valori tensionale crescute pe termen lung în timp ce în cazul unor creșteri bruște are valorilor tensiunii arteriale precum encefalopatia hipertensivă și eclampsia se poate observa mai frecvent necroza fibrinoidă (26).

Arterioscleroza este un termen cu origine grecească care înseamnă rigidizarea și îngroșarea peretelui arterial. Acest proces a fost descris inițial ca fiind caracterizat prin prezența a trei tipuri de leziuni: ateroscleroza, scleroza calcifiantă medială Mönckeberg și arterioloscleroza (11).

Modificările funcționale determinate de hipertensiunea arterială la nivelul circulației cerebrale

Autoreglarea cerebrală reprezintă capacitatea intrinsecă a vascularizației cerebrale de a menține un flux sanguin constant indiferent de variațiile presiunii de perfuzie (27).

La pacienții cu hipertensiune arterială de lungă durată curba normală a autoreglării cerebrale (curba fluxului sanguin cerebral în funcție de TA medie) este deviată către dreapta pentru a proteja creierul în cazul valorilor tensionale extrem de mari însă nu se cunoaște care este durata și cât de mari trebuie să fie valorile TA astfel încât acest fenomen să se producă (28). Așadar în cazul pacienților cu HTA pentru a fi menținuți aceiași parametri ai fluxului sanguin cerebral presiunile de perfuzie trebuie să aibă valori mai mari (22). Însă acest mecanism adaptativ predispune la apariția hipoperfuziei în momentul în care TA scade sub limita inferioară a celei mai mici valori din spectrul valorilor curbei (29) și poate avea ca efect apariția leucoaraiozei (30). Această adaptare hemodinamică funcțională care apare la pacienții cu HTA este probabil determinată de modificările structurale menționate în capitolul anterior, deoarece creșterea grosimii peretelui vascular și îngustarea lumenului vascular au ca efect reducerea capacității de dilatație maximală (31). În cazul unor valori tensionale crescute peste nivelul valorilor din spectrul celor pentru care există capacitatea de autoreglare arteriolele se deschid forțat datorită presiunii intraluminală crescute și se dilată (32), ulterior fluxul sanguin și presiunea la nivelul microcirculației cresc și apare distrucția barierei hematoencefalice, edem vasogen, creșterea presiunii intracerebrale și în cele din urmă hemoragie cerebrală (29).

Boala de vase mici cerebrale

Boala de vase mici cerebrale reprezintă un spectru de procese patologice care afectează vasele mici de la nivel cerebral precum arterele mici, arteriolele, capilarele, venele de calibr mic și venulele însă de cele mai multe ori acest termen este folosit pentru a face referință la componenta arterială a circulației cerebrale. De asemenea, acest termen este folosit în practica curentă mai degrabă pentru a descrie leziunile la nivelul parenchimului cerebral secundare unor anomalii ale vaselor mici cerebrale deoarece spre deosebire de vasele de calibr mare acestea nu pot fi vizualizate în vivo cu aceeași acuratețe. O altă problemă este faptul că termenul este folosit în unele situații necorespunzător, descriind doar componenta ischemică a fenomenelor patologice precum infarctele lacunare deși trebuie avut în vedere că pacienții cu BVMC au risc crescut și de hemoragie intracerebrală (33).

Termenul de BVMC se referă la un sindrom al căror manifestări clinice neurologice, neuropsihologice, imagistice și neuropatologice sunt determinate de tulburări care apar la nivelul vaselor mici cerebrale, BVMC afectând cu predilecție vasele de la nivelul ganglionilor bazali și substanței albe periventriculare, arterele leptomeningeale, vascularizația talamusului, a substanței albe cerebeloase și a trunchiului cerebral, de obicei vasele corticale nefiind afectate (34).

Dintre factorii de risc hipertensiunea arterială reprezintă factorul de risc cel mai frecvent pentru toate tipurile de leziuni prezente la nivelul parenchimului cerebral în BVMC (35). Trebuie menționat faptul că profilul factorilor de risc pentru BVMC este diferit de profilul tipic pentru boala vasculară care afectează vasele mari (36).

În prezent, conform unei lucrări publicate în septembrie 2016 termenul de BVMC este utilizat pentru a descrie o serie de modificări imagistice la nivelul substanței albe și a substanței cenușii subcorticale care include infarctul subcortical de dimensiuni mici,

recent, lacunele, hiperintensitățile de substanță albă, microsângerările cerebrale, spațiile perivascularare dilatate și atrofia cerebrală (37, 38).

Tulburarea neurocognitivă

Tulburarea neurocognitivă este definită conform DSM V publicat de către Societatea Americană de Psihiatrie în anul 2013 ca un sindrom clinic caracterizat printr-un declin semnificativ față de un nivel anterior de performanță care afectează unul sau mai multe domenii ale cogniției precum memoria și învățarea, limbajul, funcția executivă, atenția complexă, funcția perceptual-motorie și cogniția socială. Acest declin trebuie să fie raportat de către pacient, sesizat de către aparținător sau medic și trebuie documentat prin teste neuropsihologice standardizate sau în absența acestor teste prin alte metode clinice care pot fi cuantificate. Deficitele cognitive interferă cu independența în activitățile zilnice, pacientul având nevoie de ajutor cel puțin în cazul activităților complexe precum plătitul facturilor și administrarea medicației; acestea nu apar exclusiv în contextul deliriumului și nu sunt considerate ca aparținând unei tulburări mentale precum tulburarea depresivă majoră sau schizofrenia (39).

Deteriorarea cognitivă ușoară

Deteriorarea cognitivă ușoară (MCI – mild cognitive impairment) reprezintă o tulburare ușoară a uneia sau mai multor funcții cognitive, evidențiată prin teste neuropsihologice, care nu interferă cu activitățile zilnice dar este disproporționată față de vârsta și nivelul educațional al pacientului. MCI este considerată un factor de risc pentru apariția demenței însă doar 30% dintre pacienții cu MCI dezvoltă deteriorare cognitivă moderată sau severă, restul fie rămân cu MCI stabilă fie funcțiile cognitive se îmbunătățesc (40).

Boala de vase mici prezintă la pacienții cu MCI se asociază cu disfuncție executivă, scăderea vitezei de procesare și tulburări de memorie. Nu este foarte clar care este mecanismul prin care BVMC contribuie la apariția deteriorării cognitive. Se presupune că BVMC determină apariția deteriorării cognitive prin întreruperea circuitelor cortico-striate frontale secundar prezenței lacunelor și hiperintensităților de la nivelul substanței albe, consecința tuturor acestor modificări fiind alterarea funcției lobului frontal. Folosind IRM funcțională în stare de repaus și tractografia s-a demonstrat că există o legătură strânsă între funcția cognitivă, integritatea structurală a substanței albe și funcționalitatea rețelelor neuronale (41).

Demența

Demența reprezintă defapt un concept care înglobează mai multe sindroame clinice neuropsihologice secundare unor boli care determină anumite modificări fiziopatologice cerebrale. Aceste sindroame sunt diferite din punct de vedere clinic și evolutiv în funcție de distribuția topografică a leziunilor cerebrale și tipul acestor anomalii (degenerative, vasculare, post-traumatice, metabolice) (42). În ultimii ani cercetătorii au încercat să renunțe la acest termen și să introducă toate aceste boli în categoria tulburărilor neurocognitive majore (43).

Tulburarea neurocognitivă vasculară

Inițial tulburarea neurocognitivă vasculară a fost denumită demență muti-infarct dar în cele din urmă s-a observat că există mai multe tipuri de leziuni vasculare care pot determina apariția acestei entități și nu doar prezența mai multor infarcte motiv pentru care ulterior s-a utilizat termenul de demență vasculară, fiind diferențiată de boala Alzheimer prin prisma existenței factorilor de risc vasculari, a evenimentelor vasculare și a manifestărilor bolii vasculare cerebrale și sistemice (44). Tulburarea neurocognitivă vasculară reprezintă a doua cauză de demență după boala Alzheimer, uneori leziunile vasculare coexistând cu modificările patologice specifice bolii Alzheimer, iar tulburarea cognitivă indusă de aceste leziuni fiind cunoscută sub denumirea de demență mixtă (45). Tulburarea neurocognitivă vasculară poate să apară atât secundar leziunilor determinate de afectarea vaselor mari dar și în contextul bolii de vase mici cerebrale, fiind mai importantă localizarea leziunilor decât dimensiunea acestora (45).

Deteriorarea cognitivă în contextul bolii de vase mici cerebrale

Riscul de apariție al deteriorării cognitive de cauză vasculară la pacienții cu BVMC este de 5 până la 25 de ori mai mare decât în populația generală cu aceeași vârstă și sex. În studii clinice între 36 și 67% dintre cazurile de deteriorare cognitivă au fost determinate de BVMC (46). Deteriorarea cognitivă asociată BVMC afectează în principal următoarele funcții cognitive: atenția, memoria de lucru, viteza de procesare, funcția executivă și anumite aspecte ale memoriei (46).

Obiectivele studiului

Obiectivul principal al acestui studiu constă în cercetarea asocierii între afectarea vaselor mari cervico-cerebrale și a vaselor mici cerebrale induse de hipertensiunea arterială și deteriorarea cognitivă.

În cadrul acestui studiu am avut următoarele obiective:

- Evaluarea severității afectării micro-vasculare evaluată prin teste de vasoreactivitate cerebrală la pacienții cu hipertensiune arterială și deteriorare cognitivă față de cei fără deteriorare cognitivă
- Stabilirea funcțiilor cognitive cel mai sever afectate la pacienții cu afectare microvasculară evidențiată prin teste anormale de vasoreactivitate cerebrală
- Evaluarea severității afectării macro-vasculare evaluată prin măsurarea grosimii intimă-medie la pacienții cu hipertensiune arterială și deteriorare cognitivă față de cei fără deteriorare cognitivă
- Stabilirea funcțiilor cognitive cel mai sever afectate la pacienții cu afectare macrovasculară
- Stabilirea unei asocieri între profilul TA la monitorizarea/24 ore și tulburarea cognitivă

Materiale și metode

Criteriile de includere: semnarea consimțământului informat după ce în prealabil pacientul/reprezentantul legal a fost informat despre participarea în acest studiu, hipertensiunea arterială, vârsta mai mare de 18 ani, absența tulburării neurocognitive la pacienții incluși în lotul martor, prezența tulburării neurocognitive la pacienții incluși în

lotul de studiu, pacient cooperant, fereastră osoasă temporală prin care se pot însonda arterele cerebrale pentru a efectua teste de vasoreactivitate cerebrală.

Criteriile de excludere: diabetul zaharat, fibrilația atrială sau alte tulburări de ritm cardiac, stenoza semnificativă hemodinamic la nivelul axului carotidian, subclavio-vertebral sau circulației intracerebrale, accidentul vascular cerebral de mari dimensiuni, prezența unor leziuni cerebrale precum tumori primare, determinări secundare, leziuni secundare unor boli infecțioase ale sistemului nervos central, malformații arteriovenoase, dezechilibre hidroelectrolitice și metabolice, insuficiența renală cronică severă, neoplasmul, istoric de chimioterapie și radioterapie, insuficiența cardiacă congestivă severă, etilismul cronic.

Metodele prin care au fost investigați pacienții incluși în studiu

Monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore

Pentru monitorizarea ambulatorie a TA pe 24 ore s-a folosit un aparat BTL-08, ABPM. Aparatul de monitorizare a fost setat să măsoare TA la 15 minute pe parcursul zilei între orele 6 și 22 și la 30 minute pe parcursul nopții între orele 22 și 6. În funcție de valorile tensiunii arteriale pe parcursul înregistrării pacienții pot fi împărțiți în 4 subgrupuri: profil dipper extrem, profil dipper, profil non-dipper, profil riser/reverse-dipper

Examinarea ultrasonografică a vaselor cervico-cerebrale

Pentru această evaluare s-au folosit cele două echipamente aflate în dotarea Laboratorului de Ultrasonografie al Clinicii de Neurologie al Spitalului Universitar de Urgență București: echipament Philips XD 7XE dotat cu două sonde, echipament DWL Doppler Box cu sondă pentru examinarea transcraniană de 2 MHz și sondă pentru examinarea extracraniană de 4 MHz.

Grosimea intimă-medie (IMT) a fost evaluată la nivelul ambelor artere carotide prin utilizarea sistemului Philips HD 7XE prin intermediul unui soft automat. IMT este măsurat pe o distanță de 1 cm la nivelul arterei carotide comune, la o distanță de 1 cm de bulbul carotidian.

Evaluarea vasoreactivității cerebrale

Pentru determinarea vasoreactivității cerebrale (VMR) am folosit sistemul DWL Doppler Box X. Evaluarea VMR s-a efectuat prin calcularea indicelui de menținere a apneei (breath-holding index – BHI), software-ul fiind dotat cu o metodă de calcul automat fiind necesară doar introducerea în calcul a numărului de secunde în care a fost menținută apneea. După determinarea BHI pentru fiecare arteră la toate cele 3 măsurători s-a ales valoarea maximă dintre cele 3 valori a BHI stâng și drept aceasta considerându-se valoarea optimă iar valoarea finală a BHI s-a obținut prin calcularea mediei aritmetice a BHI optim obținut la nivelul ACM stângi și drepte. Vasoreactivitatea cerebrală a fost considerată alterată la valori ale BHI < 1,03% (47, 48).

Evaluarea imagistică

Pentru evaluarea imagistică a pacienților înrolați în acest studiu s-a folosit imagistica prin rezonanță magnetică. Evaluarea imagistică a fost efectuată atât pentru excluderea unor AVC de mari dimensiuni, a unor tumori sau a altor leziuni a căror existență ar conduce la

excluderea din studiu a pacienților cât și pentru a evidenția prezența sau absența efectelor induse de hipertensiunea arterială la nivelul parenchimului cerebral.

Evaluarea neuropsihologică

Testarea neuropsihologică a fost efectuată de către un neuropsiholog specializat folosind o baterie de teste standardizate pentru diagnosticul de tulburare neurocognitivă, pentru fiecare pacient fiind folosite aceleași teste. Dintre testele efectuate la evaluarea neuropsihologică în cadrul studiului nostru am utilizat următoarele teste: MMSE, MoCA și testul ceasului deoarece aceste teste sunt utilizate la scară largă atât în practica clinică cât și în cercetare astfel încât datele obținute în urma prelucrării statistice să poată fi comparate cu datele existente în literatură.

Prelucrarea statistică a datelor

Datele demografice, cele referitoare la caracteristicile clinice ale celor două loturi și cele obținute prin intermediul investigațiilor prezentate anterior au fost introduse într-o bază de date și analizate statistic prin intermediul softurilor Medcalc 14.12.0 (MedCalc Software, Ostend, Belgium) și NCSS 10 (NCSS, LLC. Kaysville, Utah, USA).

Rezultate

Descrierea loturilor de pacienți

În studiu au fost incluși 86 de pacienți care s-au prezentat în Clinica de Neurologie a Spitalului Universitar de Urgență București pentru evaluare clinică și terapeutică în perioada 01.01.2014 – 30.06.2016. Pacienții au fost selectați pe baza criteriilor de includere și de excludere, fiind împărțiți în două loturi:

- **Lotul martor** în care au fost înrolați 40 pacienți cu hipertensiune arterială fără deteriorare cognitivă
- **Lotul cu deteriorare cognitivă** în care au fost incluși 46 pacienți cu hipertensiune arterială și deteriorare cognitivă

Date demografice și caracteristicile clinice ale pacienților din cele două loturi

Tabelul 1. Date demografice și caracteristici clinice ale pacienților incluși în cele două loturi de studiu

	Lotul cu deteriorare cognitivă (n=46)	Lotul martor (n=40)	Valoarea p
Date demografice			
Vârsta (ani)	70.2 ± 11.4	61.8 ± 11.1	0.0008
Sex			0.3
Masculin	24 (52.17%)	17 (42.5%)	
Feminin	22 (47.83%)	23 (57.5%)	
Caracteristici clinice			
Tratament antihipertensiv	40 (86.9%)	36 (90%)	0.7

Intervalul de la diagnosticul HTA (luni)	102 (24;144)	66 (12;120)	0.08
Profilul HTA			0.03
Dipper	17 (36.96%)	24 (60%)	
Non-dipper	29 (63.04%)	16 (40%)	
Dislipidemia	44 (95,6%)	37 (92.5%)	0.6
Tratament hipolipemiant	32 (69,5%)	25 (62,5%)	0.4
Colesterol total	167 (147; 213)	188.5 (145.5; 235.5)	0.5
HDL colesterol	49 (41; 64)	46.5 (39.5; 67)	0.9
LDL colesterol	100.1 (79.2; 140)	119 (76.4; 145)	0.5
Trigliceride	94 (72.5; 126)	96 (65.5; 147)	0.9
Sindrom inflamator	16 (34.7%)	4 (10%)	0.009
IRM cerebral			0.3
Hiperintensități la nivelul substanței albe	26 (56,5%)	26 (65%)	
Lacune	13 (28,2%)	6 (15%)	
Fără leziuni	7 (15,2%)	8 (20%)	

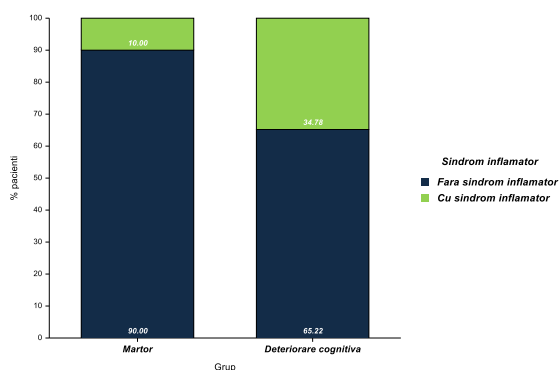
În tabelul 10 sunt prezentate datele demografice și caracteristicile clinice ale celor două loturi de pacienți. Datele sunt exprimate ca număr relativ și procente relative pentru variabilele categoricale sau mediană și percentilele 25 și 75 pentru variabilele continue cu distribuție non-normală și ca medie și deviație standard pentru cele cu distribuție normală.

Analizând vârsta pacienților din cele două grupuri studiate prin intermediul testului Student T, am constatat că vârsta pacienților din grupul cu deteriorare cognitivă este semnificativ mai mare față de vârsta pacienților incluși în grupul martor (70.2 ± 11.4 vs. 61.8 ± 11.8 , $p=0.0008$).

Folosind testul Fisher deoarece am constatat că în lotul martor au existat doar 4 pacienți cu sindrom inflamator se observă că numărul de pacienți cu sindrom inflamator din lotul cu deteriorare cognitivă ($n=16$) este semnificativ mai mare față de numărul de pacienți cu sindrom inflamator din grupul martor ($n=4$) ($p=0.009$).

În figura 1 este prezentată distribuția pacienților din cele două grupuri în funcție de prezența sindromului inflamator.

Figura 1. Distribuția pacienților din cele două grupuri în funcție de prezența sindromului inflamator



Analizând cele două loturi folosind testul Pearson's Chi-Square se constată că nu există diferență semnificativă statistic între cele două loturi în ceea ce privește prezența sau absența leziunilor la nivelul parenchimului cerebral (χ^2 (2, N=86)=2.23, $p=0.3$).

În continuare am împărțit pacienții în funcție de aspectul IRM cerebral în două grupuri respectiv cu boală de vase mici cerebrale și fără boală de vase mici cerebrale și s-a observat că nu există o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește prevalența bolii de vase mici cerebrale $\chi^2(1, N=86)=0.33, p=0.5$, numărul de pacienți cu boală de vase mici cerebrale fiind semnificativ mai mare în ambele grupuri, 32 pacienți în lotul martor (80%) respectiv 39 pacienți (84.78%) în lotul cu deteriorare cognitivă.

Caracteristicile pacienților din lotul cu deteriorare cognitivă

Valoarea mediană a punctajelor obținute la evaluarea prin MMSE de către pacienții din lotul cu deteriorare cognitivă a fost 26 (25-75 IQR: 22; 27), 7 puncte (25-75 IQR: 5; 7.5) în cazul testului ceasului și 19 puncte (IQR 25-75: 16; 22) pentru evaluarea prin testul MOCA.

În tabelul 2 sunt prezentate valorile medianei și intervalele dintre quartile pentru toate domeniile MOCA în ordinea în care acestea au fost efectuate.

Tabel 2. Mediana și intervalul dintre quartile pentru domeniile MOCA

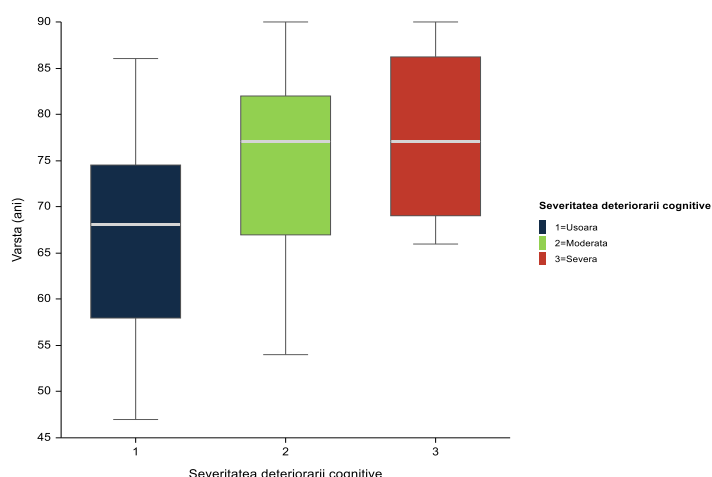
Denumirea domeniului	Mediana	Intervalul dintre quartile
Vizuospațial/Executiv	3	2; 4
Denumire	3	2.75; 3
Atenție	4	3; 6
Limbaj	1	1; 2
Abstractizare	1	0.75; 2
Reamintire	1	0; 2
Orientare	6	5; 6

Dintre cei 46 pacienți cu deteriorare cognitivă la includerea în studiu 29 pacienți (63%) au prezentat deteriorare cognitivă ușoară, 11 moderată (24%) și 6 pacienți (13%) au prezentat tulburare neurocognitivă severă.

Analizând asocierea între sex și severitatea tulburării neurocognitive prin intermediul testului Pearson's Chi-Square se constată că nu există o asociere semnificativă statistic între cele două variabile ($p=0.9$). Dintre cei 29 pacienți cu deteriorare cognitivă ușoară 15 pacienți au fost de sex masculin (51.72%) și 14 de sex feminin (48.28%). În cadrul grupului cu tulburare neurocognitivă moderată a existat, de asemenea, o ușoară predominanță a sexului masculin (6 vs. 5 pacienți) iar în grupul cu tulburare neurocognitivă severă cele 2 sexe au fost reprezentate în proporții egale (câte 3 pacienți).

Vârsta medie în grupul de pacienți cu deteriorare cognitivă a fost de 70.2 ani. Deși variabila vârstă are o distribuție normală, din cauza numărului relativ mic de pacienți din grupul cu deteriorare cognitivă și a rezultatelor analizei varianței, am decis să analizăm asocierea dintre severitatea deteriorării cognitive și vârsta prin intermediul testului Kruskal-Wallis. Rezultatele acestui test ($\chi^2(2)=6.37, p=0.04$) au aratat ca asocierea dintre cele 2 variabile are semnificație statistică. Utilizând în continuare testul Dunn pentru a studia semnificația diferențelor de vârstă în funcție de severitatea deteriorării cognitive, am constatat că vârsta pacienților cu deteriorare cognitivă ușoară diferă semnificativ de cea a pacienților cu deteriorare cognitivă moderată ($z=1.99$) dar nu diferă semnificativ de cea a pacienților cu deteriorare cognitivă severă ($z < 1.96$). În figura 2 sunt prezentate vârstele pentru cele trei grupuri de pacienți din lotul cu deteriorare cognitivă.

Figura 2. Distribuția vârstelor în cele 3 grupuri de pacienți din lotul cu deteriorare cognitivă



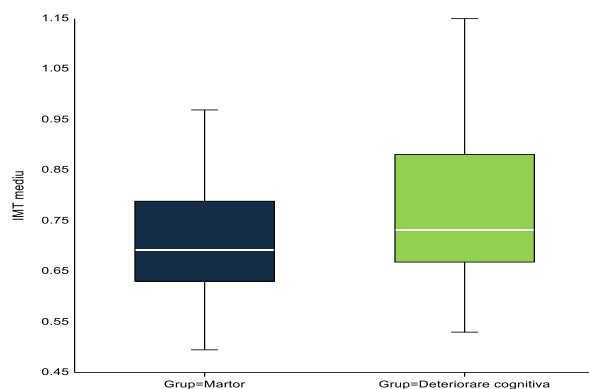
În funcție de aspectul IRM cerebral (prezența sau absența leziunilor vasculare și/sau a atrofiei) pacienții din lotul cu deteriorare cognitivă au fost împărțiți în 3 grupuri: cu deteriorare cognitivă degenerativă (nu se decelează leziuni vasculare), mixtă (sunt prezente leziuni vasculare și atrofie), vasculară (sunt prezente doar leziuni vasculare fără atrofie). Cei mai mulți dintre pacienți (n=39) au prezentat deteriorare cognitivă cu mecanism mixt.

În grupul de pacienți cu tulburare neurocognitivă de cauză degenerativă predomină sexul feminin în timp ce în grupul cu deteriorare cognitivă mixtă există o ușoară predominanță a bărbaților fără a exista o asocieră semnificativă statistic între sexul pacienților și tipul de deteriorare cognitivă (p=0.09).

Grosimea intimă-medie (IMT) la pacienții incluși în studiu

În cadrul studiului am folosit valoarea IMT mediu calculată folosind media aritmetică a IMT la nivelul ambelor artere carotide. Am analizat valorile IMT mediu pentru tot lotul de pacienți și prin intermediul testului D'Agostino-Pearson (p=0.045) am stabilit pentru această variabilă o distribuție non-normală. Mediana IMT mediu la pacienții incluși în studiu a fost 0.72 (IQR 25-75: 0.64; 0.83), valoarea minimă a IMT mediu a fost 0.49 iar cea maximă 1.15. Mediana valorilor IMT în cazul pacienților fără deteriorare cognitivă a fost 0.69 (IQR 25-75: 0.63; 0.78) iar în cazul pacienților cu deteriorare cognitivă a fost 0.73 (IQR 25-75: 0.67; 0.87). Nu există o diferență semnificativă statistic între valorile IMT la cele două grupuri de pacienți (p=0.1) (Figura 3).

Figura 3. Valorile IMT la pacienții din cele două loturi



Având în vedere că este bine cunoscut faptul că IMT crește odată cu înaintarea în vârstă am inclus datele de studiu într-un model de regresie logistică cu scopul de a ajusta pentru variabila vârstă. Modelul regresiei a avut următorii parametri $\chi^2(2)=11.67$, $p=0.0029$, test Hosmer&Lemeshow: $\chi^2=7.12$, $p=0.5$. S-a observat că valorile IMT nu se asociază cu prezența tulburării neurocognitive atunci când datele sunt ajustate pentru vârstă ($p=0.5$).

Introducând în modelul de regresie logistică și dislipidemia se constată că valorile IMT nu sunt un predictor independent pentru deteriorarea cognitivă nici atunci când ajustarea se efectuează pentru vârstă și prezența dislipidemiei. Modelul regresiei a avut următorii parametri $\chi^2(3)=13.38$, $p=0.0039$, test Hosmer&Lemeshow: $\chi^2=9.004$, $p=0.34$.

Analizând valorile IMT la pacienții de sex feminin din lotul martor și lotul cu deteriorare cognitivă am observat că nu există o diferență semnificativă statistic între valorile IMT la cele două grupuri ($p=0.5$), observație care se menține și în cazul pacienților de sex masculin ($p=0.45$).

Folosind testul Fisher s-a observat că nu există diferență semnificativă statistic ($p=0.55$) între numărul de pacienți cu ateromatoză din lotul martor (12.5%) și cel din lotul cu deteriorare cognitivă (19.5%), totuși există un număr ușor mai mare de pacienți cu ateromatoză în grupul de pacienți cu deteriorare cognitivă.

De asemenea, s-a constatat că nu există o diferență semnificativă statistic între prevalența ateromatozei la cele două sexe din întreg lotul de studiu ($p=0.07$) însă se poate observa o prevalență mai crescută a ateromatozei la sexul masculin (24.39%) comparativ cu sexul feminin (8.89%).

Analizând prevalența ateromatozei la pacienții de sex feminin și masculin din lotul martor am observat că există o prevalență mai mare a ateromatozei la sexul masculin (23.53%) comparativ cu sexul feminin (2.35%) însă nu există o diferență semnificativă statistic ($p=0.14$), aceleași rezultate obținându-se și în cazul grupului cu deteriorare cognitivă.

Data fiind distribuția non-normală a variabilelor MMSE, testul ceasului și MOCA am utilizat coeficientul Spearman rho pentru a aprecia gradul de corelație între IMT și aceste variabile pentru toți pacienții incluși în studiu și am constatat că în tot lotul de pacienți, între cele 2 variabile, MMSE și IMT, corelația este slabă ($r=-0.26$, 95%CI -0.45;-0.06, $p<0.012$). Nu există o corelație ($p<0.22$) între testul ceasului și IMT iar în cazul MOCA corelația a fost slabă ($r=-0.229$, 95%CI -0.42;-0.01, $p<0.03$).

Analizând relația dintre valorile IMT și scorul MMSE la pacienții cu deteriorare cognitivă am constatat că nu există nici o corelație între cele două variabile ($p=0.39$), fapt observat și în cazul testului ceasului ($p=0.71$) și MOCA ($p=0.24$).

În continuare, am evaluat relația dintre valorile IMT și scorurile obținute în mod individual pentru fiecare domeniu al testului MOCA și am remarcat o corelație slabă între variabilele abstractizare ($r=-0.3$, 95%CI -0.5;-0.01) și reamintire ($r=-0.3$, 95%CI -0.55;-0.01).

Vasoreactivitatea cerebrală la pacienții incluși în studiu

Rezultatele testului D'Agostino-Pearson ($p=0.13$) au stabilit pentru această variabilă o distribuție normală. Media valorilor BHI în cazul pacienților incluși în studiu a fost 1.13 ± 0.37 . Media valorilor BHI mediu la pacienții fără deteriorare a fost 1.27 ± 0.27 . (Figura 4) iar în cazul pacienților cu deteriorare a fost 1.01 ± 0.33 (Figura 5).

Figura 4: Distribuția valorilor BHI mediu la grupul martor

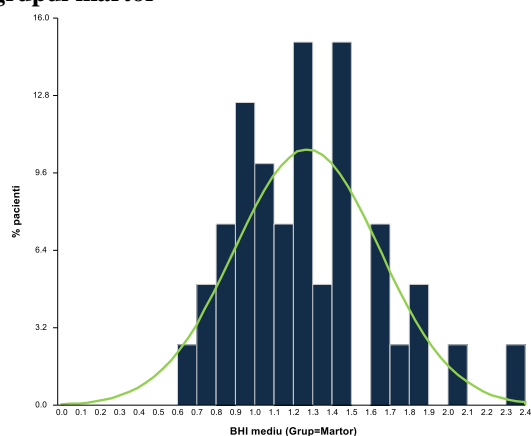
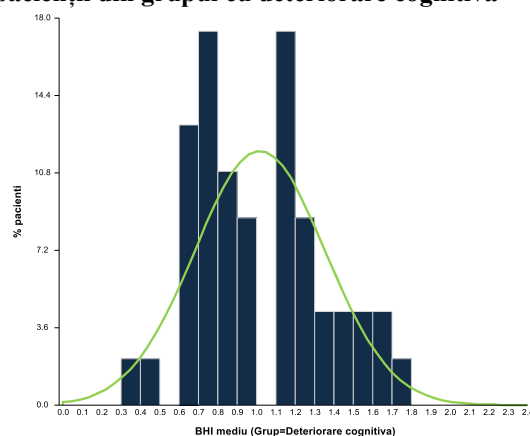
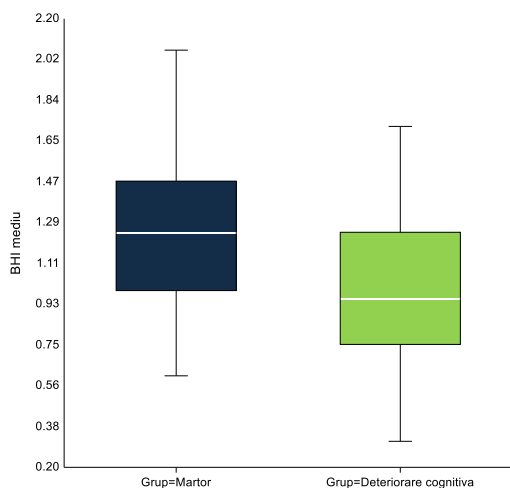


Figura 5: Distribuția valorilor BHI mediu la pacienții din grupul cu deteriorare cognitivă



Analizând valorile BHI la pacienții din cele două loturi de studiu prin intermediul testului T am constatat că există o asociere semnificativă statistic între valorile acestui indice și prezența deteriorării cognitive ($p=0.001$) (Figura 6).

Figura 6: Valorile BHI la pacienții din cele două grupuri de studiu



Dat fiind că media vârstelor în cele două loturi de studiu a fost semnificativ diferită, am ajustat datele obținute anterior în funcție de vârstă. Introducând datele într-un model de regresie logistică cu variabila dependentă deteriorarea cognitivă și variabilele independente BHI mediu și vârsta am constatat că BHI mediu este un predictor independent pentru deteriorarea cognitivă indiferent de vârstă ($p=0.01$). Modelul regresiei a avut următorii parametri $\chi^2(2)=18.09$, $p=0.001$, test Hosmer&Lemeshow: $\chi^2=4.13$, $p=0.8$. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 3.

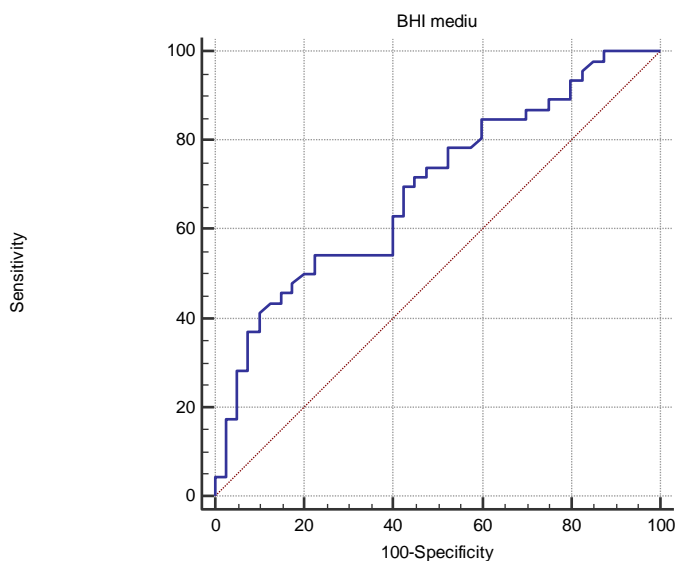
Tabel 3. Predictorii independenți pentru deteriorarea cognitivă

Variabila	Coeficient	Eroarea standard	Valoarea p	OR	Limita inferioară a 95% CI	Limita superioară a 95% CI
BHI mediu	-1.79	0.72	0.01	0.16	0.03	0.69

Vârsta	0.05	0.02	0.008	1.06	1.01	1.10
Constanta	-1.67					

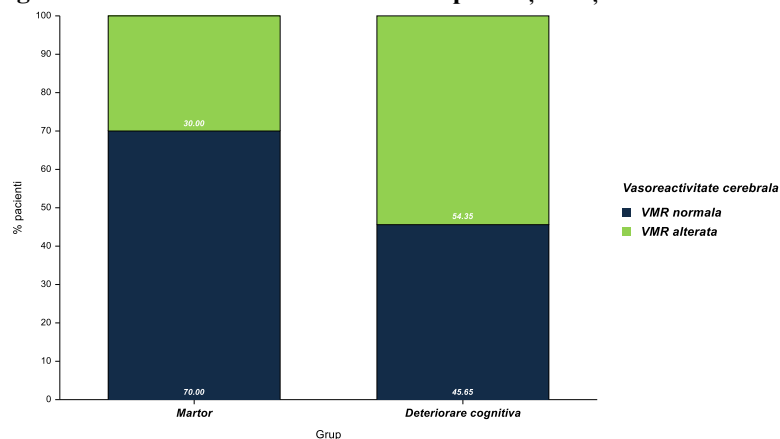
Pentru a estima ce valoare prag a BHI orientează cel mai echilibrat între prezența sau absența deteriorării cognitive în grupul nostru de studiu, am efectuat analiză prin curba ROC astfel am obținut pentru BHI un index Youden J de 0.318, criteriul asociat fiind o valoare BHI ≤ 0.97 (parametrii analizei: AUC 0.691, eroarea standard 0.05, 95%CI 0.58-0.78, $z=3.36$, $p=0.0008$). pentru această valoare prag de 0.97 a BHI sensibilitatea și specificitatea de a prezice deteriorarea cognitivă sunt de 54.35% respectiv 77.5%. (Figura 7)

Figura 7. Curba ROC: BHI pentru predicția tulburării neurocognitive



În continuare în funcție de valoarea prag de 1.03 pentru BHI am împărțit grupul de studiu în pacienți cu vasoreactivitate cerebrală normală și vasoreactivitate cerebrală alterată. Am constatat că în grupul de pacienți fără deteriorare cognitivă 30% ($n=12$) dintre pacienți au avut valori ale BHI < 1.03 în timp ce în grupul cu deteriorare cognitivă 54.35% dintre pacienți au avut valori ale BHI sub această valoare prag ($p=0.02$). Rezultatele obținute sunt prezentate grafic în figura 8.

Figura 8: Vasoreactivitatea cerebrală la pacienții cu și fără deteriorare cognitivă



Utilizând un model de regresie logistică în care am introdus ca parametrii independenți vasoreactivitatea cerebrală (variabilă dihotomică) și vârsta iar ca parametru dependent deteriorarea cognitivă, am constatat că vasoreactivitatea cerebrală alterată este un predictor independent pentru deteriorarea cognitivă. Modelul regresiei a avut următorii parametrii $\chi^2(2)=16.16$, $p=0.0003$, test Hosmer&Lemeshow: $\chi^2=6.89$, $p=0.44$. Rezultatele obținute sunt prezentate în tabelul 4.

Tabel 4. Predictorii independenți pentru deteriorarea cognitivă

Variabila	Coefficient	Eroarea standard	Valoarea p	OR	Limita inferioară a 95% CI	Limita superioară a 95% CI
Vasoreactivitate alterată	-1.05	0.48	0.03	2.88	1.1	7.5
Vârsta	0.06	0.02	0.002	1.06	1.02	1.11
Constanta	-4.75					

Analizând valorile odds ratio pentru asocierea dintre vasoreactivitatea cerebrală și deteriorarea cognitivă obținute din analiza bivariată și multivariată am constatat că ele sunt similare, ceea ce subliniază faptul că vasoreactivitatea cerebrală este semnificativ asociată cu deteriorarea cognitivă indiferent de vârstă. Valoarea $BHI \leq 1.03$ crește șansa de a avea deteriorare cognitivă de 2.88 ori.

Pentru a aprecia gradul de corelație între BHI și valorile MMSE la pacienții cu deteriorare cognitivă am calculat coeficientul Spearman. Am obținut o valoare rho de 0.34 (95%CI -0.55; 0.57, $p=0.01$) ceea ce denotă o corelație slabă.

De asemenea, am calculat coeficientul Spearman pentru a aprecia gradul de corelație între BHI și testul ceasului la pacienții cu deteriorare cognitivă. Și în acest caz s-a observat prezența unei corelații slabe obținându-se o valoare rho de 0.36 (95%CI -0.07; 0.59, $p=0.01$).

Pentru a evalua gradul de corelație între BHI și valorile MOCA la pacienții cu deteriorare cognitivă am calculat coeficientul Spearman. S-a observat că nu există o corelație între cele două variabile ($p=0.12$) (Figura 69).

Analizând valorile MMSE, testului ceasului și MOCA la pacienții cu vasoreactivitate cerebrală normală și alterată am constatat că există o asociere semnificativă între cele două variabile ($p=0.01$ respectiv $p=0.002$ și $p=0.02$), pacienții cu vasoreactivitate cerebrală alterată având valori semnificativ mai mici ale MMSE, testului ceasului și MOCA comparativ cu grupul celor cu vasoreactivitate cerebrală normală.

Analizând relația dintre scorurile obținute la testul MOCA pentru fiecare domeniu cognitiv și vasoreactivitatea cerebrală am constatat o asociere semnificativă statistic între variabilele vizuospațial/executiv, denumire, limbaj și vasoreactivitatea cerebrală.

Relatia dintre profilul HTA și deteriorarea cognitivă

Având în vedere că în ambele loturi a existat un număr foarte mic de pacienți cu profil reverse-dipper la monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore, aceștia au fost analizați împreună cu pacienții cu profil non-dipper. S-a observat o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri de pacienți în ceea ce privește profilul hipertensiunii arteriale la monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore ($\chi^2(1, N=86)=4.5$, $p=0.03$). Numărul de pacienți cu profil non-dipper din grupul cu deteriorare

cognitivă a fost semnificativ mai mare față de cel din grupul martor, respectiv 29 pacienți în lotul cu deteriorare cognitivă (63.04%) și 16 pacienți (40%) în lotul martor. Totuși ținând cont de faptul că în grupul de studiu există o diferență semnificativă de vârstă între lotul cu deteriorare cognitivă și cel martor am ajustat rezultatele obținute mai sus pentru vârstă. Modelul regresiei a avut următorii parametri $\chi^2(2)=13.22$, $p=0.0013$, test Hosmer&Lemeshow: $\chi^2=8.71$, $p=0.27$. S-a observat că profilul HTA nu se asociază cu prezența tulburării neurocognitive atunci când datele sunt ajustate pentru vârstă.

Analizând scorurile MMSE, MoCA în grupul cu deteriorare cognitivă la pacienții cu profil dipper/non-dipper am constatat că mediana scorurilor MMSE, MoCA este semnificativ mai mică la pacienții cu profil non-dipper față de cei cu profil dipper ($p=0.001$, respectiv $p=0.03$). După ajustarea pentru variabila vârstă semnificația statistică se pierde. Am constatat de asemenea că în grupul cu deteriorare cognitivă scorurile obținute la testul ceasului sunt mai mici la pacienții cu profil non-dipper față de cei cu profil dipper însă fără o semnificație statistică ($p=0.23$).

Analizând scorurile realizate pentru fiecare domeniu MoCA de către pacienții cu deteriorare cognitivă am observat că singura diferență semnificativă statistic se obține pentru orientare, pacienții cu profil non-dipper obținând scoruri semnificativ mai mici la testarea acestui domeniu.

Întrucât severitatea deteriorării cognitive nu este întotdeauna dictată de valoarea unui singur test neuropsihologic, am analizat separat relația dintre severitatea deteriorării cognitive și profilul HTA și am constatat că procentul de pacienți cu profil non-dipper este mai mare în grupul cu deteriorare cognitivă severă, însă fără o semnificație statistică.

Am evaluat relația dintre prezența bolii de vase mici cerebrale și profilul HTA în cazul întregului grup de studiu și am constatat că deși în grupul pacienților cu BVMC prevalența profilului non-dipper este mai mare decât cea din grupul pacienților fără BVMC (53.56% vs. 46.6%) diferența nu atinge pragul semnificației statistice ($p=0.7$) (Figura 9). Rezultatele sunt similare și în cazul în care analiza s-a efectuat doar pentru pacienții cu tulburare neurocognitivă ($p=0.39$) (Figura 10).

Figura 9. Profilul HTA la pacienții cu și fără BVMC din întreg lotul de studiu

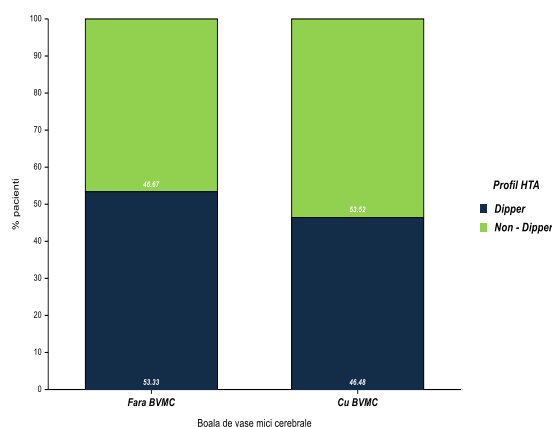
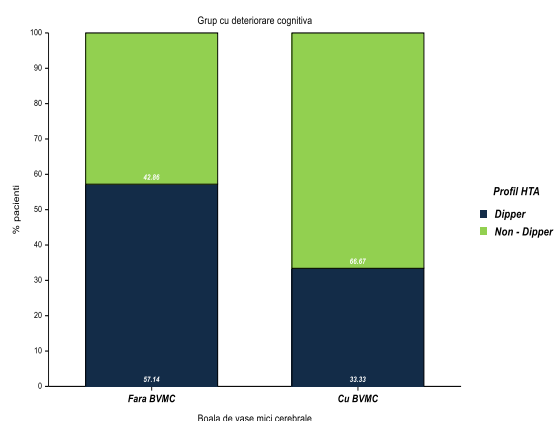


Figura 10. Profilul HTA la pacienții cu și fără BVMC din lotul cu deteriorare cognitivă



Am constatat că 50% dintre pacienții cu deteriorare cognitivă degenerativă și 64,1% dintre pacienții cu deteriorare cognitivă mixtă au profil non-dipper la monitorizarea ambulatorie a TA/24 ore. Diferența dintre cele două procente nu are semnificație statistică ($p=0.6$). Au fost excluși din analiză pacienții cu deteriorare cognitivă vasculară din cauza numărului foarte mic de cazuri incluse în studiu.

Relația dintre afectarea microvasculară, macrovasculară și deteriorarea cognitivă

Pentru a analiza aportul individual al vârstei, vasoreactivității cerebrale afectate și ateromatozei carotidiene în apariția deteriorării cognitive am introdus cele 3 variabile într-un model de regresie logistică care a avut următorii parametrii: $\chi^2(3)=16.33$, $p=0.001$, test Hosmer&Lemeshow: $\chi^2=7.94$, $p=0.33$. Se observă că vârsta și vasoreactivitatea cerebrală afectată se mențin predictorii independenți ai deteriorării cognitive (Tabel 5).

Tabel 5. Relația dintre vârstă, afectarea microvasculară, macrovasculară și deteriorarea cognitivă

Variabila	Coeficient	Eroarea standard	Valoarea p	OR	Limita inferioară a 95% CI	Limita superioară a 95% CI
Vârsta	0.06	0.02	0.03	1.06	1.022	1.11
Vasoreactivitatea cerebrală	1.07	0.49	0.02	2.93	1.12	7.7
Ateromatoza carotidiană	0.27	0.66	0.67	1.31	0.35	4.89
Constanta	-4.7					

Discuții

Cei 86 de pacienți cu hipertensiune arterială incluși în studiu au fost împărțiți în două loturi în funcție de prezența sau absența tulburării neurocognitive.

Media vârstelor pacienților din lotul martor a fost 61.8 ± 11.1 ani iar în lotul cu deteriorare cognitivă a fost 70.2 ± 11.4 ani motiv pentru care la analiza statistică datele de studiu au fost incluse într-un model de regresie logistică cu scopul de a efectua ajustarea pentru vârstă. În lotul martor au fost incluși mai mulți pacienți cu vârste între 41 și 60 ani în timp ce în lotul de pacienți cu deteriorare cognitivă au fost înrolați mai mulți pacienți cu vârste între 71 și 90 ani. Numărul de pacienți cu vârste cuprinse între 61-70 ani a fost egal în cele două loturi. Această diferență se datorează faptului că în studiu au fost incluși toți pacienții cu hipertensiune arterială care s-au prezentat în Clinica de Neurologie a Spitalului Universitar pentru evaluare vasculară și neurocognitivă și care au îndeplinit criteriile de includere/excludere, fiind bine cunoscut faptul că în marea majoritate a cazurilor tulburarea neurocognitivă se asociază cu vârsta mai înaintată.

Nu a existat o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește distribuția pe sexe între cele 2 grupuri însă s-a observat o discretă predominanță a sexului feminin (57.5% vs. 42.5%) în lotul martor în timp ce în lotul de pacienți cu deteriorare cognitivă numărul de pacienți de sex masculin a ușor mai crescut (24 vs. 22). Datele referitoare la distribuția pe sexe vor fi prezentate și interpretate în contextul datelor din literatură ulterior în acest capitol când vor fi prezentate caracteristicile lotului cu deteriorare cognitivă și rezultatele testelor neurocognitive și a investigațiilor paraclinice.

După prelucrarea statistică a datelor am constatat că perioada între momentul diagnosticului hipertensiunii arteriale și momentul includerii în studiu a fost mai lungă în cazul pacienților cu deteriorare cognitivă față de cei din grupul martor 102 luni vs. 66 luni, fără să existe însă o diferență semnificativă statistic între cele două loturi ($p=0.08$) ceea ce

poate conduce la concluzia că pe termen lung hipertensiunea arterială determină modificări la nivelul circulației cervico-cerebrale și parenchimului cerebral care pot induce apariția tulburării neurocognitive fapt care este în acord cu datele din literatură (49), durata HTA asociindu-se cu prezența leziunilor cerebrale periventriculare și subcorticale (50).

Analizând cele două loturi din punct de vedere al prezenței dislipidemie s-a constatat că nu există o diferență semnificativă statistic între cele două loturi ($p=0.6$) în ceea ce privește numărul de pacienți cu și fără dislipidemie. De asemenea am observat că nu există o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește tratamentul hipolipemiant pentru cele două loturi de studiu, cei mai mulți dintre pacienți urmând tratament hipolipemiant. În ceea ce privește valorile colesterolului total, LDL colesterolului, HDL colesterolului și trigliceridelor s-a constatat că nu există o diferență semnificativă statistic între cele două loturi deși valorile colesterolului total, a LDL colesterolului și trigliceridelor au fost ușor mai crescute în lotul martor față de grupul cu deteriorare cognitivă în timp ce valorile HDL colesterolului au fost ușor mai mari la pacienții cu deteriorare cognitivă.

Numărul de pacienți cu sindrom inflamator din lotul cu deteriorare cognitivă ($n=16$) este semnificativ mai mare față de numărul de pacienți cu sindrom inflamator din grupul martor ($n=4$) ($p=0.009$). Este bine cunoscut faptul că sindromul inflamator este prezent în cazul unor boli care care predispun la apariția deteriorării cognitive. Studii clinice recente și studii experimentale au evidențiat faptul că inflamația joacă un rol important în fiziopatologia bolii Alzheimer (51). Un studiu publicat în anul 2010 a concluzionat că proteina C reactivă cu sensibilitate crescută poate fi un marker pentru deteriorarea cognitivă mai ales pentru afectarea memoriei și a funcției vizuospatiale (52).

Cele două loturi de pacienți au fost evaluate și din punct de vedere al aspectului parenchimului cerebral la imagistica prin RM. Am observat că nu există diferență semnificativă statistic între cele două loturi în ceea ce privește prezența sau absența leziunilor la nivelul parenchimului cerebral iar împărțind pacienții în funcție de prezența sau absența bolii de vase mici cerebrale am constatat că nu există o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește prevalența bolii de vase mici cerebrale (80% în lotul martor respectiv 84.78% în lotul cu deteriorare cognitivă). Prevalența bolii de vase mici la pacienții cu tulburare neurocognitivă este mai mare în cadrul acestui studiu față de alte studii clinice în care au fost raportate prevalențe între 36% și 67% (46). Într-un alt studiu prevalența leziunilor de substanță albă la populația vârstnică a fost de 80% fiind ușor mai crescută la pacienții cu tulburare neurocognitivă (53).

În continuare am analizat rezultatele obținute de pacienții cu deteriorare cognitivă la testarea neuropsihologică. Valoarea mediană a punctajelor obținute la evaluarea prin MMSE de către pacienții din lotul cu deteriorare cognitivă a fost 26 puncte, la evaluarea prin testul ceasului a fost 7 puncte iar la testul MOCA a fost 19 puncte. De asemenea, au fost analizate și punctajele obținute pentru fiecare domeniu al testului MOCA. Cei mai mulți dintre pacienții cu deteriorare cognitivă au obținut 3 puncte la testarea pentru funcțiile vizuospatiale și executivă și a capacității de a denumi obiecte. La testarea limbajului majoritatea pacienților a obținut un singur punct iar la testarea capacității de abstractizare 2 puncte. La testarea memoriei cei mai mulți dintre pacienți nu au obținut nici un punct și nici unul dintre pacienți nu a obținut scorul maxim de 5 puncte. Aproximativ 70% dintre pacienții cu tulburare neurocognitivă au obținut scorul maxim la testarea orientării temporo-spatiale fapt care poate fi explicat prin prezența unui număr mare de pacienți cu deteriorare cognitivă ușoară. Dintre cei 46 pacienți cu deteriorare cognitivă la includerea în studiu 63% au prezentat deteriorare cognitivă ușoară, 24% moderată și 13% au prezentat tulburare neurocognitivă severă observându-se că prevalența deteriorării cognitive ușoare a fost de aproape două ori mai mare față de cea a deteriorării cognitive

moderate și severe. Într-un studiu publicat în anul 2005 Rait și colab. raportează o prevalență a deteriorării cognitive ușoare în Marea Britanie aproape dublă față de cea a demenței (54).

Analizând asocierea între sex și severitatea tulburării neurocognitive am observat că nu există o asociere semnificativă statistic între acestea. Dintre cei 29 pacienți cu deteriorare cognitivă ușoară 51.72% au fost de sex masculin și 48.28% de sex feminin. În cadrul grupului cu tulburare neurocognitivă moderată a existat, de asemenea, o ușoară predominanță a sexului masculin (54.55% vs. 45.45%) iar în grupul cu tulburare neurocognitivă severă cele 2 sexe au fost reprezentate în proporții egale.

De asemenea, am analizat și asocierea dintre severitatea deteriorării cognitive și vârstă, constatând că vârsta pacienților cu deteriorare cognitivă ușoară diferă semnificativ de cea a pacienților cu deteriorare cognitivă moderată, fără ca diferențele de vârstă între celelalte grupuri să atingă pragul semnificației statistice. Este bine cunoscut faptul că există o relație între tulburarea neurocognitivă și vârstă după cum este raportat și într-o meta-analiză care a evaluat prevalența tulburării neurocognitive în Europa și care a arătat că prevalența aproape că se dublează la fiecare 5 ani după vârsta de 60 ani (55) însă nu există studii care să estimeze severitatea tulburării neurocognitive în cazul unui lot de pacienți cu deteriorare cognitivă de cauză degenerativă și/sau vasculară în funcție de vârstă.

Pacienții cu tulburare neurocognitivă au fost împărțiți în 3 grupuri: cu deteriorare cognitivă degenerativă, vasculară sau mixtă în funcție de aspectul IRM cerebral. Cei mai mulți dintre pacienți (85%) au prezentat deteriorare cognitivă cu mecanism mixt doar 13% dintre pacienți fiind diagnosticați cu deteriorare cognitivă degenerativă și 2% cu deteriorare cognitivă vasculară. Deși boala Alzheimer a fost considerată cea mai frecventă cauză de demență la populația vârstnică, în ultimii ani cercetările în domeniu au demonstrat că în cele mai multe cazuri patologia neurodegenerativă și cea vasculară coexistă având o prevalență între 10 și 74% în populația generală, această diferență depinzând de definiția patologiei mixte având o prevalență mai mare la pacienții cu tulburare neurocognitivă astfel încât tulburarea neurocognitivă mixtă este probabil cel puțin la fel de frecventă ca și tulburarea neurocognitivă din cadrul bolii Alzheimer (53). Am observat că nu există diferențe semnificative statistic între vârstele pacienților cu deteriorare cognitivă degenerativă și a celor cu deteriorare cognitivă mixtă.

În ceea ce privește distribuția pe sexe pentru pacienții cu deteriorare cognitivă degenerativă și mixtă se observă că în grupul de pacienți cu tulburare neurocognitivă de cauză degenerativă predomină sexul feminin în timp ce în grupul cu deteriorare cognitivă mixtă există o ușoară predominanță a bărbaților însă nu s-a constatat o asociere semnificativă statistic între sexul pacienților și tipul de deteriorare cognitivă. Este bine cunoscut faptul că prevalența bolii Alzheimer este mai mare la femei (56) în timp ce deteriorarea cognitivă vasculară este mai frecventă la sexul feminin (57).

După ce am analizat și discutat în contextul rezultatelor din literatură datele demografice și rezultatele investigațiilor paraclinice ale pacienților din cele două loturi precum și rezultatele obținute de pacienții din lotul cu deteriorare cognitivă la testarea neuropsihologică, vom continua prin a evalua asocierea între afectarea vaselor mari estimată prin intermediul grosimii intimă-medie și tulburarea neurocognitivă. În cadrul studiului de față am folosit IMT mediu, ca și în cazul majorității studiilor publicate până în prezent, valoarea IMT mediu fiind obținută prin utilizarea mediei aritmetice a valorilor IMT măsurat la nivelul arterei carotide comune drepte și stangi. Mediana valorilor IMT mediu în cazul tuturor pacienților incluși în studiu a fost 0.72, mediana valorilor IMT în cazul pacienților fără deteriorare cognitivă fiind mai mică decât în cazul pacienților cu deteriorare cognitivă (0.69 respectiv 0.73) însă am constatat că nu există o diferență semnificativă statistic între valorile IMT la cele două grupuri de pacienți.

Având în vedere că este bine cunoscut faptul că IMT crește odată cu înaintarea în vârstă am inclus datele de studiu într-un model de regresie logistică cu scopul de a ajusta pentru variabila vârstă și am observat că valorile IMT nu se asociază cu prezența tulburării neurocognitive atunci când se efectuează ajustarea pentru vârstă. De asemenea, valorile IMT nu sunt un predictor independent pentru deteriorarea cognitivă nici atunci când se efectuează ajustarea inclusiv pentru prezența dislipidemie. Așadar în cadrul studiului nostru valoarea IMT nu se asociază cu tulburarea neurocognitivă. În literatură există date contradictorii în ceea ce privește relația între IMT și tulburarea neurocognitivă însă datele obținute în cadrul studiului nostru sunt în acord cu cele publicate în urma unei meta-analize, în care au fost evaluați pacienții cu boală Alzheimer și cei cu tulburare cognitivă ușoară, care a concluzionat că deși IMT este mai crescut la pacienții cu boală Alzheimer nu se corelează cu performanța cognitivă în cazul studiilor caz-control, precum este și studiul de față, însă în cazul studiilor longitudinale IMT și severitatea aterosclerozei se corelează cu progresia tulburării cognitive (58). Într-un studiu publicat în anul 2015 în care au fost incluși 348 pacienți (278 fără deteriorare cognitivă și 70 cu deteriorare cognitivă ușoară) urmăriți timp de 5 ani prin testare neurocognitivă a fost evidențiat faptul că IMT crescut la includerea în studiu a fost independent asociat cu riscul de deteriorare cognitivă (59). Într-un alt studiu longitudinal, în care 3386 pacienți au fost evaluați prin testare neuropsihologică și măsurarea IMT la includere și la 2 ani distanță, 174 dintre pacienți au dezvoltat deteriorare cognitivă fapt care a condus la concluzia ca IMT prezice declinul cognitiv la pacienții vârstnici (60). Un studiu în care 200 participanți au fost împărțiți în 3 loturi, 1 lot control fără HTA și 2 loturi de pacienți cu HTA cu și fără deteriorare cognitivă a evidențiat că în cazul pacienților cu deteriorare cognitivă și hipertensiune IMT a fost mai mare, rezultat obținut și în cadrul studiului nostru (61).

Analizând valorile IMT la pacienții de sex feminin din lotul martor și lotul cu deteriorare cognitivă am observat că nu există o diferență semnificativă statistic între valorile IMT la cele două grupuri aceași observație menținându-se și în cazul pacienților de sex masculin.

Analizând distribuția ateromatozei carotidiene în funcție de sex la toți pacienții incluși în studiu s-a constatat că nu există o diferență semnificativă statistic între prevalența ateromatozei la cele două sexe însă se poate observa o prevalență mai crescută a ateromatozei la sexul masculin comparativ cu cel feminin, această diferență menținându-se și în cazul analizei pe loturi. Într-un studiu care a înrolat 1279 de subiecți cu vârste cuprinse între 59-71 ani dintre care 41% au fost de sex masculin s-a observat o asociere moderată între ateroscleroza carotidiană și disfuncția cognitivă la sexul masculin însă în ceea ce privește funcțiile cognitive și IMT la sexul feminin nu a existat nicio asociere (62).

În urma analizei statistice am observat că există o corelație slabă între valorile IMT și rezultatele testelor MOCA și MMSE pentru toți pacienții incluși în studiu dar nu există o corelație între valorile IMT și rezultatele testului ceasului pentru întreg lotul și pentru rezultatele tuturor acestor teste și IMT când analiza este efectuată doar pentru lotul cu deteriorare cognitivă. În continuare, analizând relația dintre valorile IMT și scorurile obținute în mod individual pentru fiecare domeniu al testului MOCA am remarcat că singurele domenii pentru care există o corelație slabă sunt capacitatea de abstractizare și memoria în schimb nu a existat o corelație directă între rezultatele obținute la testarea domeniilor vizuospațial/executiv, denumire, limbaj, atenție, orientare și valorile IMT. În urma evaluării datelor din literatură nu am identificat studii caz-control în care valorile IMT să se asocieze cu tulburarea de memorie însă un studiu longitudinal în care au fost incluși 538 participanți cu vârste între 20 și 93 ani, fără factori de risc cardiovasculari sau boli neurologice, urmăriți timp de 11 ani a demonstrat că pacienții cu IMT mai mare au prezentat un declin accelerat mai ales al memoriei dar și al limbajului și funcției executive

(63). 6 ani mai târziu Frazier și colab. conchid că IMT crescut la pacienții vârstnici este asociat cu disfuncția executivă, însă fără a fi afectată memoria, independent de prezența leziunilor de substanță albă sau a accidentelor vasculare cerebrale (64). Ateroscleroza a fost asociată cu scoruri mai mici la evaluarea funcțiilor cognitive mai ales în cazul memoriei episodice, memoriei semantice, vitezei de procesare și abilităților vizuospatiale dar nu și în cazul memoriei de lucru într-un studiu în care au fost înrolați 1143 pacienți cu vârsta peste 65 ani (65). Dintr-un studiu în care au fost înrolați 105 pacienți cu deteriorare cognitivă ușoară și 76 subiecți în lotul control, fără alți factori de risc cardiovasculari a reieșit că există o asociere semnificativă între IMT și prezența MCI de tip amestic (66). Haley și colab. au observat în urma unui studiu în care au fost incluși pacienți cu vârste cuprinse între 55-85 ani, cu factori de risc cardio-vasculari, că după ajustarea pentru vârstă, sex și factori de risc cardio-vasculari a existat o asociere semnificativă între IMT crescut și performanțele scăzute la testarea atenției și funcției executive însă nu a existat o asociere semnificativă statistic între IMT și limbaj, memorie și funcția executivă (67). Alte două studii au demonstrat că există o asociere semnificativă statistic între IMT crescut și scăderea vitezei de procesare, scăderea atenției și disfuncția vizuospatială și o asociere cu semnificație statistică la limită pentru IMT și funcția executivă (68, 69).

Acest studiu abordează și afectarea vaselor mici evaluată așa cum a fost menționat anterior prin intermediul vasoreactivității cerebrale folosind indicele de apnee.

Mediana valorilor BHI mediu pentru lotul cu deteriorare cognitivă a fost mai mică decât pentru lotul martor (0.95 vs. 1.24).

Analizând valorile BHI la pacienții din cele două loturi de studiu am constatat că există o asociere semnificativă statistic între valorile acestui indice și prezența deteriorării cognitive ($p=0.001$) însă datorită faptului că media vârstelor în cele două loturi de studiu a fost semnificativ diferită, am ajustat datele obținute anterior în funcție de vârstă prin intermediul regresiei logistice și am observat că BHI mediu este un predictor independent pentru deteriorarea cognitivă indiferent de vârstă ($p=0.01$). Datele obținute în cadrul studiului nostru sunt concordante cu cele obținute în numeroase studii publicate în ultimii ani. Keage și colab. au publicat o revizie în care au fost prezentate mai multe studii care au demonstrat o scădere a BHI la pacienții cu boală Alzheimer față de indivizii sănătoși, iar în alte două studii evaluate în cadrul aceleiași lucrări a fost evidențiată o scădere a BHI doar în cazul pacienților cu demență multi-infarct dar nu și în cazul celor cu boală Alzheimer (70). Într-un studiu efectuat pe un număr mic de pacienți care au fost împărțiți în două loturi, respectiv cu demență vasculară și cu boală Alzheimer, la care vasoreactivitatea cerebrală a fost evaluată folosind ca stimul acetazolamida s-a observat că nu există diferență semnificativă statistic între vasoreactivitatea cerebrală la cele două loturi (71). Urbanova și colab. publică în anul 2014 o altă revizie în care mai multe studii au evidențiat că vasoreactivitatea cerebrală evaluată prin utilizarea a diferiți stimuli este semnificativ mai mică la pacienții cu boală Alzheimer față de pacienții din loturile martor, existând doar foarte puține studii care nu susțin această teorie, într-unul dintre acestea rezultatul ar fi putut fi influențat de faptul că punctajul obținut la evaluarea prin MMSE de către pacienți la includerea în studiu a fost foarte crescut. Tot în aceeași lucrare autorii concluzionează că studiile efectuate în ultimii 10 ani au demonstrat ca vasoreactivitatea cerebrală este alterată în ambele tipuri de tulburare neurocognitivă, așa cum a fost prezentat și în studiul descris anterior, însă mai sever în demența vasculară față de cea din boala Alzheimer (58).

Pentru a estima ce valoare prag a BHI orientează cel mai echilibrat între prezența sau absența deteriorării cognitive în grupul nostru de studiu, am efectuat analiză prin curba ROC astfel am obținut o valoare prag de 0.97 a BHI, pentru această valoare sensibilitatea și specificitatea de a prezice deteriorarea cognitivă sunt de 54.35% respectiv 77.5%. Cercetând literatura de specialitate nu am găsit studii cu care să putem compara aceste

valori, în care testele pentru evaluarea vasoreactivității să fie efectuate la pacienți cu aceleași caracteristici ca cei înrolați în studiul nostru. Burati și colab. au publicat un studiu în care valoarea prag a BHI pentru a prezice declinul cognitiv la pacienții cu stenoză carotidiană asimptomatică a fost 0.89, cu o sensibilitate de 72.27 și o specificitate de 74.13 (72).

Împărțind grupul de studiu în pacienți cu vasoreactivitate cerebrală normală și vasoreactivitate cerebrală alterată am constatat că în grupul de pacienți fără deteriorare cognitivă 30% au prezentat vasoreactivitate cerebrală alterată în timp ce în grupul cu deteriorare cognitivă 54.35% dintre pacienți au prezentat afectare microvasculară conform rezultatelor obținute la testarea vasoreactivității ($p=0.02$) observându-se o prevalență mai mare a afectării vaselor mici la pacienții cu tulburare neurocognitivă. Aceste rezultate nu pot fi argumentate sau infirmate deoarece nu au existat studii în literatură care să stabilească prevalența afectării microvasculare la pacienții cu hipertensiune arterială cu și fără tulburare neurocognitivă. În schimb există studii referitoare la prevalența bolii de vase mici cerebrale în cazul tulburării neurocognitive însă cu o variabilitate destul de mare a rezultatelor după cum am discutat și în prima parte a acestui capitol, într-un studiu în care au fost incluși pacienți cu tulburare neurocognitivă vasculară prevalența bolii de vase mici cerebrale ajungând la aproximativ 75% (33).

Utilizând un model de regresie logistică am constatat că vasoreactivitatea cerebrală alterată este un predictor independent pentru deteriorarea cognitivă, ulterior analizând valorile odds ratio pentru asocierea dintre vasoreactivitatea cerebrală și deteriorarea cognitivă obținute din analiza bivariată și multivariată am constatat că ele sunt similare, ceea ce subliniază faptul că vasoreactivitatea cerebrală este semnificativ asociată cu deteriorarea cognitivă indiferent de vârstă, o valoare BHI ≤ 1.03 crescând șansa de a avea deteriorare cognitivă de 2.88 ori.

Plecând de la premiza că vasoreactivitatea cerebrală este un factor cheie în menținerea perfuziei cerebrale și un indicator al afectării microvascularizației cerebrale Wolters și colab. au arătat că o vasoreactivitate crescută la includerea în studiu a fost asociată cu o performanță mai bună la testarea neurocognitivă efectuată la înrolare și cu un risc scăzut de apariție al tulburării neurocognitive pe parcursul perioadei în care pacienții au fost urmăriți (11.5 ± 4.3 ani). În urma acestor rezultate autorii au concluzionat că vasoreactivitatea cerebrală este alterată încă din stadiile subclinice ale demenței, existând o relație strânsă între microcirculația cerebrală și fiziopatologia tulburării neurocognitive sugerând că potențialele mecanisme care ar putea explica această relație sunt reprezentate pe de o parte de efectul direct pe care îl are o vasoreactivitate alterată și pe de altă parte de efectul indirect al disfuncției endoteliale și al BHE prin intermediul altor mecanisme sau o combinație a acestora (73).

În urma analizei statistice am observat o corelație slabă între BHI și valorile MMSE și cele obținute la testul ceasului la pacienții cu deteriorare cognitivă, fără a exista o corelație între BHI și valorile MOCA la aceiași pacienți. De asemenea, nu am constatat o corelație semnificativă între scorurile obținute la evaluarea domeniilor MOCA și valorile BHI. Un studiu publicat de Zavoreo și colab. la care au participat 60 subiecți împărțiți în 3 loturi (un lot cu participanți sănătoși cu vârste cuprinse între 30-40 ani, un lot control de 60-70 ani și un lot cu MCI cu vârste cuprinse între 60-70 ani) a stabilit că există o corelație semnificativă statistic între valorile MOCA și cele ale BHI, după ajustarea pentru vârstă și factori de risc cardio-vasculari însă această diferență nu s-a menținut când a fost evaluată corelația pentru valorile MMSE și a concluzionat că prin intermediul BHI pot fi diferențiați pacienții cu MCI de indivizii sănătoși (74). Rezultatele diferite ale acestui studiu față de studiul nostru pot fi determinate pe de o parte de faptul că în acest studiu au fost incluși doar pacienți cu MCI în timp ce în studiul nostru în lotul cu deteriorare cognitivă au fost

incluși pacienți cu diferite grade de severitate a tulburării neurocognitive și pe de altă parte de diferența între loturile martor.

Însă împărțind pacienții în două grupuri funcție de valorile BHI și analizând valorile MMSE la pacienții cu vasoreactivitate cerebrală normală și alterată am constatat că există o asociere semnificativă între cele două variabile ($p=0.01$), pacienții cu vasoreactivitate cerebrală alterată având valori semnificativ mai mici ale MMSE comparativ cu grupul celor cu vasoreactivitate cerebrală normală, aceleași rezultate fiind obținute și în cazul testului ceasului și MOCA.

Analizând profilul hipertensiunii arteriale în funcție de valorile obținute la monitorizarea ambulatorie a tensiunii arteriale pe 24 ore în cele două loturi de pacienți s-a observat o diferență semnificativă statistic, numărul de pacienți cu profil non-dipper din grupul cu deteriorare cognitivă fiind semnificativ mai mare față de cel din grupul martor (63.04% respectiv 40%). Totuși ținând cont de faptul că în grupul de studiu există o diferență semnificativă de vârstă între lotul cu deteriorare cognitivă și cel martor am ajustat rezultatele obținute pentru vârstă și am constatat că profilul HTA nu se asociază cu deteriorarea cognitivă. Inițial s-a considerat că HTA determină tulburare neurocognitivă datorită prezenței leziunilor cerebrale însă studii recente au demonstrat că HTA poate determina apariția deteriorării cognitive direct sau sinergic cu boala vasculară prin faptul că determină rigidizarea peretelui arterial și scăderea consecutivă a perfuziei cerebrale (75). Există date controversate în literatură referitoare la profilul HTA și tulburarea neurocognitivă. Un studiu publicat în anul 1998 a arătat că profilul non-dipper a fost asociat cu scăderea performanței cognitive (76). Într-o revizie publicată nouă ani mai târziu s-a evidențiat faptul că pacienții cu HTA esențială care prezintă un profil non-dipper au un risc mai mare de a dezvolta tulburare neurocognitivă (77). Rezultatele studiului nostru sunt în acord cu cele ale unui studiu recent în care au fost înrolați 91 pacienți cu HTA fără alte boli care ar fi putut influența performanța cognitivă care a demonstrat că nu există o asociere între profilul non-dipper și scăderea performanței cognitive. Autorii concluzionează că este necesară o reevaluare a studiilor care au demonstrat o asociere semnificativă statistic între profilul HTA și funcțiile cognitive (78).

Analizând asocierea între scorurile obținute de către pacienții cu deteriorare cognitivă la examinarea prin MMSE, testul ceasului, MoCA și profilul HTA, după ce am ajustat pentru variabila vârstă (există o asociere semnificativă între vârstă și scorul MMSE și MoCA în grupul pacienților cu deteriorare cognitivă) am observat că deși inițial în cazul MMSE și MoCA exista o asociere semnificativă statistic cu profilul HTA (mediana scorurilor MMSE/MoCa a fost semnificativ mai mică la pacienții cu profil non-dipper față de cei cu profil dipper), după ajustarea pentru variabila vârstă această semnificație s-a pierdut. Conway și colab. au publicat un studiu în care au folosit testul MoCA pentru evaluarea neurocognitivă, vârsta medie a pacienților incluși în studiu fiind de 72 ani. În acest studiu autorii au observat că există o asociere semnificativă statistic între scorul MoCA și fenomenul de scădere a TA pe parcursul nopții, pentru fiecare scădere a tensiunii arteriale sistolice pe parcursul nopții cu 10% existând o creștere a scorului MoCA cu 0.4 puncte iar pentru fiecare scădere a tensiunii arteriale diastolice pe parcursul nopții cu același procent o creștere a scorului MoCA cu 0.58 puncte (79).

Ulterior am încercat să evaluăm posibilitatea existenței unei relații între domeniile MoCA și profilul HTA. În această situație, singura diferență semnificativă statistic se obține pentru orientare, pacienții cu profil non-dipper obținând scoruri semnificativ mai mici la testarea acestui domeniu.

Întrucât severitatea deteriorării cognitive nu este întotdeauna dictată de valoarea unui singur test neuropsihologic, am analizat separat relația dintre severitatea deteriorării cognitive și profilul HTA și am constatat că procentul de pacienți cu profil non-dipper este

mai mare în grupul cu deteriorare cognitivă severă, însă fără o semnificație statistică. Nu există studii în literatură care să evalueze această asociere însă există studii în care s-a observat o asociere inclusiv între deteriorarea cognitivă ușoară și profilul TA. Într-un studiu în care au fost incluși 144 pacienți dintre care 38 au prezentat deteriorare cognitivă ușoară, Guo și colab. au observat că prevalența deteriorării cognitive ușoare a fost mai mare la pacienții cu profil anormal al TA și a concluzionat după efectuarea unei analize prin regresie logistică multiplă că absența fenomenului normal de scădere a TA pe parcursul nopții este un determinant important pentru deteriorarea cognitivă ușoară (80). În cadrul studiului nostru prevalența profilului non-dipper la pacienții cu MCI a fost 58.62% și a crescut progresiv odată cu creșterea severității tulburării neurocognitive. Acest procent diferă doar foarte puțin de procentul obținut într-un studiu recent, respectiv 60% (81).

Evaluând relația dintre prezența bolii de vase mici cerebrale și profilul HTA în cazul întregului grup de studiu am constatat că deși în grupul pacienților cu BVMC prevalența profilului non-dipper este mai mare decât cea din grupul pacienților fără BVMC diferența nu atinge pragul semnificației statistice ($p=0.7$). Rezultatele sunt similare și în cazul în care analiza s-a efectuat doar pentru pacienții cu tulburare neurocognitivă. Într-o revizie publicată în 2011 de către Sierra și colab. în care aceștia au urmărit asocierea între parametrii obținuți la monitorizarea ambulatorie a TA/24 ore și leziunile de substanță albă sunt menționate mai multe studii în care absența fenomenului de „dipping” a fost asociată cu prezența leziunilor la nivelul substanței albe. De asemenea, autorii au observat o asociere semnificativă statistic între gradul leziunilor și variațiile TA sistolice, pacienții cu profil non-dipper și chiar cei cu profil dipper extrem prezentând mai multe leziuni la nivelul substanței albe cerebrale decât cei cu profil dipper. În cazul pacienților cu profil dipper extrem prezența unui număr mare de leziuni la nivelul substanței albe poate fi explicată de scăderea severă a TA pe parcursul nopții ceea ce conduce la hipoperfuzie cerebrală (82). În aceeași revizie sunt menționate două studii, unul care a înrolat 66 pacienți și altul în care au fost incluși 86 pacienți cu HTA, ale căror rezultate au demonstrat că nu există o asociere între leziunile de substanță albă și profilul HTA (82).

De asemenea, am constatat că 50% dintre pacienții cu deteriorare cognitivă degenerativă și 64,1% dintre pacienții cu deteriorare cognitivă mixta au profil non-dipper la monitorizarea ambulatorie a TA/24 ore însă diferența dintre cele două procente nu are semnificație statistică ($p=0.6$). În cadrul acestei analize au fost excluși pacienții cu deteriorare cognitivă vasculară din cauza numărului foarte mic de cazuri incluse în studiu. Totuși deși nu există semnificație statistică se poate observa că numărul pacienților la care fenomenul de scădere a TA pe parcursul nopții nu este normal este mai mare în cazul deteriorării cognitive mixte. Kim și colab. în urma unui studiu în care au fost înrolați pacienți cu deteriorare cognitivă de diferite grade și leziuni vasculare subcorticale au concluzionat că prevalența profilului non-dipper este mai mare în lotul cu demență vasculară subcorticală și MCI cu leziuni subcorticale față de grupul martor, existând o asociere semnificativă statistic între pierderea capacității de scădere a TA pe parcursul nopții cu mai mult de 10% și demența vasculară subcorticală (83).

Pentru a analiza aportul individual al vârstei, vasoreactivității cerebrale afectate și ateromatozei carotidiene în apariția deteriorării cognitive am introdus cele 3 variabile într-un model de regresie logistică și am observat că vârsta și vasoreactivitatea cerebrală afectată se mențin predictorii independenți ai deteriorării cognitive. Un studiu longitudinal care a urmărit BHI și IMT la includere și la 1 an distanță a concluzionat că aceștia sunt predictorii independenți pentru demență la pacienții cu deteriorare cognitivă ușoară indiferent de ceilalți factori de risc cardio-vasculari și că evaluarea acestor parametrii poate identifica pacienții cu deteriorare cognitivă ușoară cu risc crescut de a dezvolta demență (84). Burrati și colab. au prezentat aceeași concluzie 3 ani mai târziu tot în urma unui

studiu longitudinal cu perioadă de urmărire de 1 an (85). În cadrul studiului nostru lipsește componenta longitudinală de urmărire a pacienților pe o perioadă mai lungă de timp, fiind doar un studiu caz-control dar putem concluziona că o valoare crescută a IMT la o evaluare inițială nu prezice prezența deteriorării cognitive la acel moment însă conform rezultatelor altor studii precum cele menționate anterior prezice apariția în timp a deteriorării cognitive motiv pentru care pacienții cu valori ale IMT crescute necesită o evaluare neuropsihologică riguroasă, periodică chiar dacă evaluarea inițială nu indică prezența tulburării neurocognitive.

Limitele studiului au fost următoarele:

- Prezența unei diferențe semnificative statistic între vârstele pacienților din cele două loturi de studiu motiv pentru care a fost necesară ajustarea pentru vârstă la analiza fiecărui parametru prin intermediul regresiei logistice
- Lotul de studiu nu a fost extrem de mare datorită faptului că au existat criterii de includere/excludere foarte stricte care au dus la excluderea unui număr foarte mare de patologii care ar fi putut influența rezultatele testelor de vasoreactivitate cerebrală sau care ar putea induce tulburare neurocognitivă sau agravarea suplimentară a tulburării neurocognitive preexistente
- Prezența unui număr mic de pacienți cu deteriorare cognitivă vasculară
- Prezența unui număr redus de pacienți cu profil reverse-dipper motiv pentru care acești pacienți au fost analizați împreună cu pacienții cu profil non-dipper având în vedere faptul că în cazul ambelor grupuri de pacienți nu există un fenomen de scădere a TA pe parcursul nopții
- Lipsa unei componente longitudinale a studiului care să urmărească pacienții pe o perioadă de 5-10 ani pentru a putea estima dacă există o asociere între parametrii urmăriți pentru afectarea vasculară și progresia declinului cognitiv

Originalitatea studiului constă în faptul că spre deosebire de alte studii care au evaluat separat parametrii pentru afectarea vaselor cervico-cerebrale, leziunile la nivelul parenchimului cerebral și profilul HTA la monitorizarea ambulatorie a TA pe 24 ore în relație cu funcțiile cognitive în cazul studiului nostru toate aceste date au fost obținute de la același lot de pacienți care nu au prezentat alți factori de risc cardiovasculari decât hipertensiune arterială și dislipidemie, fiind excluse patologii precum fibrilația atrială, stenozele semnificative hemodinamice la nivelul arterelor cervico-cerebrale și alte patologii cardiace care ar fi putut influența rezultatele testelor efectuate în cadrul studiului, fiind primul studiu de acest gen efectuat în România. Conform rezultatelor studiului de față există o asociere semnificativă statistic între afectarea microvasculară evaluată prin teste de vasoreactivitate utilizând BHI și tulburarea neurocognitivă însă acest lucru nu este valabil și în cazul afectării vaselor mari.

Rezultatele obținute conferă studiului o importanță deosebită deoarece acest studiu întărește ipoteza conform căreia BHI poate fi considerat un indicator pentru tulburarea neurocognitivă.

Concluzii

- Acest studiu este primul studiu din România care evaluează asocierea între afectarea structurală și funcțională a vaselor cervico-cerebrale determinată de hipertensiunea arterială, profilul tensiunii arteriale la monitorizarea ambulatorie a TA/24 ore și tulburarea neurocognitivă.

- Studiul de față a demonstrat că atunci când se analizează efectul global al modificărilor micro și macrovasculare induse de hipertensiunea arterială și al profilului hipertensiunii arteriale singurul predictor independent pentru deteriorarea cognitivă este afectarea microvasculară.
- Nu există o asociere semnificativă statistic între afectarea macrovasculară evaluată prin măsurarea IMT și tulburarea neurocognitivă.
- În populația studiată, valorile IMT se corelează slab cu rezultatele testelor MoCA și MMSE dar nu se corelează cu rezultatele testului ceasului.
- Pentru grupul pacienților cu deteriorare cognitivă nu există o corelație între afectarea macrovasculară (apreciată prin intermediul IMT) și rezultatele testelor cognitive cu excepția capacității de abstractizare și memoriei evaluate în cadrul testului MoCA, pentru care există o corelație slabă.
- Afectarea microvasculară evaluată prin intermediul BHI se asociază semnificativ cu deteriorarea cognitivă, o valoare BHI ≤ 1.03 crescând șansa de a avea deteriorare cognitivă de 2.88 ori.
- Valoarea prag a BHI care orientează cel mai echilibrat între prezența sau absența deteriorării cognitive în grupul nostru de studiu a fost 0.97, pentru această valoare sensibilitatea și specificitatea de a prezice deteriorarea cognitivă fiind de 54.35% respectiv 77.5%.
- Există o prevalență mai mare a afectării vaselor mici (estimată printr-o vasoreactivitate cerebrală alterată) la pacienții cu tulburare neurocognitivă față de cei fără deteriorare cognitivă (54.35% vs. 30%).
- În cazul pacienților cu deteriorare cognitivă a existat o corelație slabă între BHI și valorile MMSE, precum și între BHI și cele obținute la testul ceasului, însă nu a existat nicio corelație între BHI și valorile MoCA.
- Există o asociere semnificativă statistic între MMSE și vasoreactivitatea cerebrală, pacienții cu vasoreactivitate cerebrală alterată având valori semnificativ mai mici ale MMSE comparativ cu grupul celor cu vasoreactivitate cerebrală normală, aceleași rezultate fiind obținute și în cazul testului ceasului și MoCA.
- Prevalența leziunilor caracteristice bolii de vase mici cerebrale (evaluate prin IRM cerebral) la pacienții cu tulburare neurocognitivă a fost de 84.78% iar la cei fără tulburare neurocognitivă a fost de 80%, fără a exista însă o diferență semnificativă statistic între cele două grupuri.
- Prevalența tulburării neurocognitive cu mecanism mixt în lotul de pacienți cu deteriorare cognitivă a fost 85% în timp ce doar 13% dintre pacienți au prezentat tulburare neurocognitivă degenerativă.
- Tulburarea neurocognitivă nu este asociată cu pierderea fenomenului de scădere a TA pe parcursul nopții.
- Profilul HTA nu se asociază cu performanța cognitivă la pacienții cu deteriorare cognitivă. Nu există o asociere semnificativă între scorurile MMSE, MoCA și cele obținute la testul ceasului și profilul HTA însă pacienții cu profil non-dipper au prezentat scoruri semnificativ mai mici la testarea orientării temporo-spațiale.
- Nu există o asociere semnificativă statistic între boala de vase mici cerebrale și profilul HTA.
- Profilul HTA nu se asociază cu tipul de deteriorare cognitivă.
- Studiul nostru a demonstrat că există o asociere semnificativă între prezența sindromului inflamator și tulburarea neurocognitivă.
- Nu s-a constatat o asociere semnificativă între prezența dislipidemiei și tulburarea neurocognitivă.

Bibliografie:

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219.
2. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-35.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., 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(19):2560-72.
4. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension*. 1995;25(3):305-13.
5. Kumar J. Epidemiology of hypertension. *Clinical Queries: Nephrology*. 2013;2(2):56-61.
6. Rule AD, Fridley BL, Hunt SC, Asmann Y, Boerwinkle E, Pankow JS, et al. Genome-wide linkage analysis for uric acid in families enriched for hypertension. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2009;24(8):2414-20.
7. Coffman TM. Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nature medicine*. 2011;17(11):1402-9.
8. Beevers G, Lip GY, O'Brien E. ABC of hypertension: The pathophysiology of hypertension. *Bmj*. 2001;322(7291):912-6.
9. Amenta F, Di Tullio MA, Tomassoni D. Arterial hypertension and brain damage--evidence from animal models (review). *Clinical and experimental hypertension*. 2003;25(6):359-80.
10. Ghiadoni L, Taddei S, Virdis A, Sudano I, Di Legge V, Meola M, et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1998;32(1):25-32.
11. Fishbein GA, Fishbein MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2009;133(8):1309-16.
12. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation research*. 2016;118(4):535-46.
13. Gibbons GH, Dzau VJ. The emerging concept of vascular remodeling. *The New England journal of medicine*. 1994;330(20):1431-8.
14. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension*. 1995;25(2):155-61.
15. Porth C, Porth C. *Essentials of pathophysiology : concepts of altered health states*. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
16. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
17. Mudau M, Genis A, Lochner A, Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular journal of Africa*. 2012;23(4):222-31.
18. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction. *Basic research in cardiology*. 2008;103(5):398-406.
19. Liuba P, Karnani P, Pesonen E, Paakkari I, Forslid A, Johansson L, et al. Endothelial dysfunction after repeated *Chlamydia pneumoniae* infection in apolipoprotein E-knockout mice. *Circulation*. 2000;102(9):1039-44.
20. Louis SF, Zahradka P. Vascular smooth muscle cell motility: From migration to invasion. *Experimental and clinical cardiology*. 2010;15(4):e75-85.
21. Renna NF, de Las Heras N, Miatello RM. Pathophysiology of vascular remodeling in hypertension. *International journal of hypertension*. 2013;2013:808353.
22. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell metabolism*. 2008;7(6):476-84.
23. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2013;304(12):H1598-614.
24. Lammie GA. Pathology of small vessel stroke. *British medical bulletin*. 2000;56(2):296-306.
25. Salzman M. *Current Techniques in Neurosurgery*: Springer New York; 2012.
26. Aiyagari V, Gorelick PB. *Hypertension and Stroke: Pathophysiology and Management*: Humana Press; 2010.
27. Immink RV, van den Born BJ, van Montfrans GA, Koopmans RP, Karemaker JM, van Lieshout JJ. Impaired cerebral autoregulation in patients with malignant hypertension. *Circulation*. 2004;110(15):2241-5.
28. Ruland S, Aiyagari V. Cerebral autoregulation and blood pressure lowering. *Hypertension*. 2007;49(5):977-8.
29. Klabunde RE. *Cardiovascular Physiology Concepts*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
30. Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28(3):652-9.
31. Strandgaard S. Cerebral blood flow in the elderly: impact of hypertension and antihypertensive treatment. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1991;4 Suppl 6:1217-21.
32. Mullen MT, McKinney JS, Kasner SE. Blood pressure management in acute stroke. *Journal of human hypertension*. 2009;23(9):559-69.

33. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *The Lancet Neurology*. 2010;9(7):689-701.
34. Rincon F, Wright CB. Current pathophysiological concepts in cerebral small vessel disease. *Frontiers in aging neuroscience*. 2014;6:24.
35. Mok V, Kim JS. Prevention and Management of Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of stroke*. 2015;17(2):111-22.
36. Khan U, Porteous L, Hassan A, Markus HS. Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(7):702-6.
37. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *The Lancet Neurology*. 2013;12(8):822-38.
38. Shi Y, Wardlaw JM. Update on cerebral small vessel disease: a dynamic whole-brain disease. *Stroke and Vascular Neurology*. 2016.
39. American Psychiatric A, American Psychiatric A, Force DSMT. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
40. Clark LR, Delano-Wood L, Libon DJ, McDonald CR, Nation DA, Bangen KJ, et al. Are empirically-derived subtypes of mild cognitive impairment consistent with conventional subtypes? *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*. 2013;19(6):635-45.
41. Papma JM, den Heijer T, de Koning I, Mattace-Raso FU, van der Lugt A, van der Lijn F, et al. The influence of cerebral small vessel disease on default mode network deactivation in mild cognitive impairment. *NeuroImage Clinical*. 2012;2:33-42.
42. Shaik SS, Varma AR. Differentiating the dementias: a neurological approach. *Progress in Neurology and Psychiatry*. 2012;16(1):11-8.
43. Ganguli M, Blacker D, Blazer DG, Grant I, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classification of neurocognitive disorders in DSM-5: a work in progress. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*. 2011;19(3):205-10.
44. Bowler JV. Vascular cognitive impairment. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76 Suppl 5:v35-44.
45. Hugo J, Ganguli M. Dementia and cognitive impairment: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2014;30(3):421-42.
46. Baker JG, Williams AJ, Ionita CC, Lee-Kwen P, Ching M, Miletich RS. Cerebral small vessel disease: cognition, mood, daily functioning, and imaging findings from a small pilot sample. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2012;2:169-79.
47. Zavoreo I, Demarin V. Breath Holding Index in the Evaluation of Cerebral Vasoreactivity. *Acta clinica Croatica*. 2004;43(1):15-9.
48. Jimenez-Caballero PE, Segura T. [Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the Breath-Holding Test]. *Revista de neurologia*. 2006;43(10):598-602.
49. van Swieten JC, Geyskes GG, Derix MM, Peeck BM, Ramos LM, van Latum JC, et al. Hypertension in the elderly is associated with white matter lesions and cognitive decline. *Annals of neurology*. 1991;30(6):825-30.
50. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain : a journal of neurology*. 2002;125(Pt 4):765-72.
51. Akiyama H, Barger S, Barnum S, Bradt B, Bauer J, Cole GM, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*. 2000;21(3):383-421.
52. Noble JM, Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of C-reactive protein with cognitive impairment. *Archives of neurology*. 2010;67(1):87-92.
53. Rahimi J, Kovacs GG. Prevalence of mixed pathologies in the aging brain. *Alzheimer's research & therapy*. 2014;6(9):82.
54. Rait G, Fletcher A, Smeeth L, Brayne C, Stirling S, Nunes M, et al. Prevalence of cognitive impairment: results from the MRC trial of assessment and management of older people in the community. *Age and ageing*. 2005;34(3):242-8.
55. Hofman A, Rocca WA, Brayne C, Breteler MM, Clarke M, Cooper B, et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980-1990 findings. Eurodem Prevalence Research Group. *International journal of epidemiology*. 1991;20(3):736-48.
56. Laws KR, Irvine K, Gale TM. Sex differences in cognitive impairment in Alzheimer's disease. *World journal of psychiatry*. 2016;6(1):54-65.
57. Rizzi L, Rosset I, Roriz-Cruz M. Global epidemiology of dementia: Alzheimer's and vascular types. *BioMed research international*. 2014;2014:908915.
58. Urbanova B, Tomek A, Mikulik R, Magerova H, Horinek D, Hort J. Neurosonological Examination: A Non-Invasive Approach for the Detection of Cerebrovascular Impairment in AD. *Frontiers in behavioral neuroscience*. 2014;8:4.
59. Moon JH, Lim S, Han JW, Kim KM, Choi SH, Park KS, et al. Carotid intima-media thickness is associated with the progression of cognitive impairment in older adults. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46(4):1024-30.
60. Sander K, Bickel H, Forstl H, Etgen T, Briesenick C, Poppert H, et al. Carotid- intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2010;25(4):389-94.

61. Dias Eda M, Giollo LT, Jr., Martinelli DD, Mazeti C, Junior HM, Vilela-Martin JF, et al. Carotid intima-media thickness is associated with cognitive deficiency in hypertensive patients with elevated central systolic blood pressure. *Cardiovascular ultrasound*. 2012;10:41.
62. Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Ruelland I, Ducimetiere P, et al. Ultrasonographic assessment of carotid wall characteristics and cognitive functions in a community sample of 59- to 71-year-olds. The EVA Study Group. *Stroke*. 1996;27(8):1290-5.
63. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. *Stroke*. 2009;40(10):3180-5.
64. Frazier DT, Seider T, Bettcher BM, Mack WJ, Jastrzab L, Chao L, et al. The role of carotid intima-media thickness in predicting longitudinal cognitive function in an older adult cohort. *Cerebrovascular diseases*. 2014;38(6):441-7.
65. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*. 2016;15(9):934-43.
66. Casado-Naranjo I, Romero Sevilla R, Portilla Cuenca JC, Duque de San Juan B, Calle Escobar ML, Fernandez Pereira L, et al. Association between subclinical carotid atherosclerosis, hyperhomocysteinaemia and mild cognitive impairment. *Acta neurologica Scandinavica*. 2016;134(2):154-9.
67. Haley AP, Forman DE, Poppas A, Hoth KF, Gunstad J, Jefferson AL, et al. Carotid artery intima-media thickness and cognition in cardiovascular disease. *International journal of cardiology*. 2007;121(2):148-54.
68. Zeki Al Hazzouri A, Vittinghoff E, Sidney S, Reis JP, Jacobs DR, Jr., Yaffe K. Intima-Media Thickness and Cognitive Function in Stroke-Free Middle-Aged Adults: Findings From the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Stroke*. 2015;46(8):2190-6.
69. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44(2):95-105.
70. Keage HA, Churches OF, Kohler M, Pomeroy D, Luppino R, Bartolo ML, et al. Cerebrovascular function in aging and dementia: a systematic review of transcranial Doppler studies. *Dementia and geriatric cognitive disorders extra*. 2012;2(1):258-70.
71. Likitjaroen Y, Suwanwela NC, Phanthumchinda K. Vasoreactivity induced by acetazolamide in patients with vascular dementia versus Alzheimer's disease. *Journal of the neurological sciences*. 2009;283(1-2):32-5.
72. Buratti L, Viticchi G, Falsetti L, Balucani C, Altamura C, Petrelli C, et al. Thresholds of impaired cerebral hemodynamics that predict short-term cognitive decline in asymptomatic carotid stenosis. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2016;36(10):1804-12.
73. Wolters FJ, de Bruijn RF, Hofman A, Koudstaal PJ, Ikram MA, Heart Brain Connection Collaborative Research G. Cerebral Vasoreactivity, Apolipoprotein E, and the Risk of Dementia: A Population-Based Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2016;36(1):204-10.
74. Zavoreo I, Kes VB, Morovic S, Seric V, Demarin V. Breath holding index in detection of early cognitive decline. *Journal of the neurological sciences*. 2010;299(1-2):116-9.
75. Obisesan TO. Hypertension and cognitive function. *Clinics in geriatric medicine*. 2009;25(2):259-88.
76. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31(3):780-6.
77. Routledge FS, McFetridge-Durdle JA, Dean CR, Canadian Hypertension S. Night-time blood pressure patterns and target organ damage: a review. *The Canadian journal of cardiology*. 2007;23(2):132-8.
78. Kececi Savan D, Cengiz M, Yavuzer H, Yavuzer S, Sulu C, Doventas A, et al. Relation of ambulatory blood pressure measurement and cognitive functions in hypertensive elderly patients. *Aging clinical and experimental research*. 2016;28(4):699-704.
79. Conway KS, Forbang N, Beben T, Criqui MH, Ix JH, Rifkin DE. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community-Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study. *American journal of hypertension*. 2015;28(12):1444-52.
80. Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M, Ochi N, Kido T, et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33(1):32-6.
81. Ibrahim M, Taha T, Mohsen L, El-Elsaadouni N. Could Ambulatory Blood Pressure Monitoring Be a Routine Investigation for Patients with Mild Cognitive Impairment? *Neuroscience&Medicine*. 2015(6):50-7.
82. Sierra C. Associations between Ambulatory Blood Pressure Parameters and Cerebral White Matter Lesions. *International journal of hypertension*. 2011;2011:478710.
83. Kim JE, Shin JS, Jeong JH, Choi KG, Park KD, Kim S. Relationships between 24-Hour Blood Pressures, Subcortical Ischemic Lesions, and Cognitive Impairment. *Journal of clinical neurology*. 2009;5(3):139-45.
84. Viticchi G, Falsetti L, Vernieri F, Altamura C, Bartolini M, Luzzi S, et al. Vascular predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging*. 2012;33(6):1127 e1-9.
85. Buratti L, Balestrini S, Altamura C, Viticchi G, Falsetti L, Luzzi S, et al. Markers for the risk of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 2015;45(3):883-90.