

# Il legame tra ipertensione e demenza nel paziente anziano

*La relazione tra elevati valori pressori e decadimento delle funzioni cognitive, condizioni ad alta prevalenza nella popolazione anziana, è stata oggetto di studio negli ultimi anni.*

*Ma se il nesso causale è definito per la demenza vascolare e l'ipertensione arteriosa, è invece ancora sotto indagine la correlazione tra valori pressori elevati e la demenza di Alzheimer*

**Augusto Zaninelli**

Medicina Generale, Università di Firenze

Una importante review<sup>(1)</sup>, ormai di qualche anno fa, analizzando i dati dei principali studi prospettici condotti con lo scopo di dimostrare una correlazione fra ipertensione arteriosa e demenza, ha espresso un generale e convincente consenso nell'attribuire, ad elevati valori pressori in età adulta, un ruolo favorente la comparsa di demenza in età avanzata, diluendo alcune convinzioni legate a precedenti osservazioni che avanzano un ruolo dell'ipotensione in età avanzata nello sviluppo di demenza o che evidenziavano come in soggetti anziani già affetti da demenza i valori pressori tendevano piuttosto a un maggior decremento nel follow-up rispetto ai soggetti non dementi. La relazione tra l'ipertensione ed il decadimento delle funzioni cognitive, due tra le condizioni a più alta prevalenza nella popolazione anziana (circa 75% e 30%,

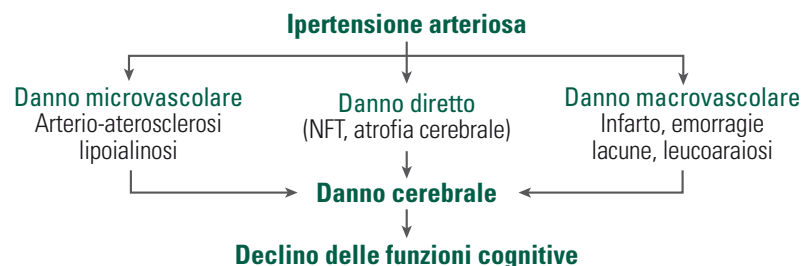
rispettivamente) è divenuta oggetto di studio negli ultimi anni. Infatti se il nesso causale fra demenza vascolare ed ipertensione arteriosa è meglio definito, è ancora dibattuto il possibile rapporto fisiopatologico tra ipertensione arteriosa e demenza di Alzheimer (figura 1).

## ► Demenza, ipertensione e altri fattori di rischio

È opinione diffusa che i fattori di rischio cardiovascolari modificabili ivi includendo l'ipertensione, l'uso-abuso di alcool, il fumo di sigarette ed alcune abitudini alimentari giochino un importante ruolo quale target di prevenzione delle cause vascolari di decadimento cognitivo. Il ruolo dell'ipertensione arteriosa e la persistenza di elevati valori sfingici protratti prima dell'insorgenza della demenza vascolare, nonché l'indicazione al trattamento

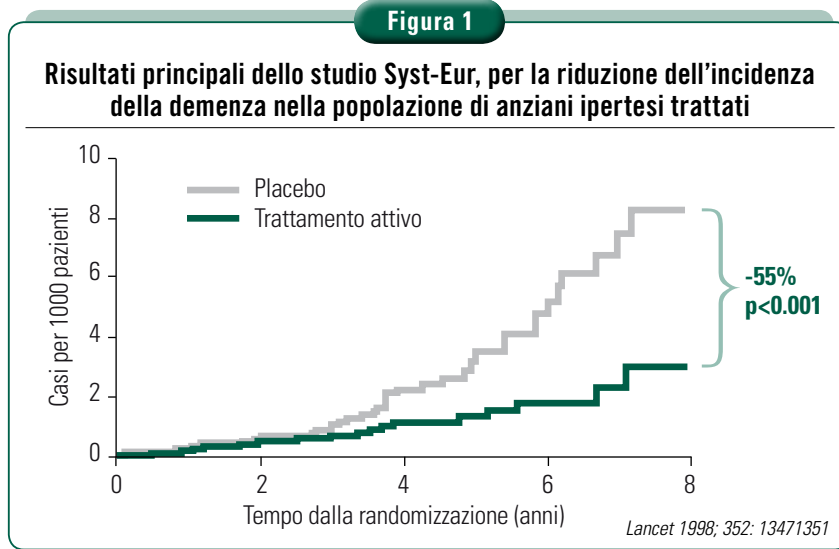
Figura 1

### Possibili meccanismi attraverso cui l'ipertensione arteriosa può causare deficit cognitivi



NFT= neurofibrillary tangles, cioè depositi di aggregati neurofibrillari a livello intracellulare

sono concetti ormai da tempo convalidati<sup>(2)</sup>. I dati di Di Carlo relativi agli anziani ipertesi di età inferiore a 75 anni<sup>(3)</sup> sembrano sottolineare come un adeguato trattamento pressorio possa essere importante, in questa fascia di età, per evitare danni cognitivi a distanza. Nello studio SYST-EUR<sup>(4)</sup>, il trattamento dell'ipertensione determina una riduzione dell'incidenza di demenza del 50% (da 7.7 a 3.8 per 1000 pazienti/anno, figura 2). Nello studio Honolulu-Asia il riscontro di elevati valori pressori nell'età media era associato ad un peggioramento cognitivo nell'età più avanzata<sup>(5)</sup>. Il declino cognitivo era proporzionale al grado di ipertensione sistolica (per ogni 10 mmHg di incremento di sistolica si eleva del 7% il rischio di "media" compromissione delle funzioni cognitive e del 5% quello di "elevata" compromissione). Oltre all'ipertensione, altri sono i fattori di "rischio" per declino cognitivo: essi sono età, genere, razza-etnia, aspetti genetici, livello culturale-educazionale, fumo di sigaretta, infarto miocardico, diabete, ipercolesterolemia, consumo eccessivo di alcool, obesità, inattività fisica, iperomocisteinemia, ipoperfusione cerebrale imputabile ad eventi emodinamici. Altri studi, poi, sembrano attribuire una correlazione fra ipertensione e demenza degenerativa, tipo Alzheimer. Diversi meccanismi fisiopatologici spiegherebbero questa relazione, infatti, studi istopatologici mostrano che nel 25-50% dei casi esiste un'associazione tra lesioni vascolari (infarti e lacune) e lesioni neuropatologiche tipiche della malattia di Alzheimer (accumulo di  $\beta$ -amiloide e grovigli neuro-fibrillari<sup>(6)</sup>). I disordini cognitivi possono esse-



re associati, ovviamente, anche a lesioni miste (vascolari e degenerative) con presenza sia di lesioni ischemiche focali sia di ischemia cronica della sostanza bianca che si traduce alla diagnostica per immagini con lesioni diffuse della sostanza bianca definite come "leucoaraiosi", espressione della malattia dei piccoli vasi arteriosi cerebrali e della severità dell'aterosclerosi cerebrale. I disordini del microcircolo cerebrale e della funzione endoteliale potrebbero essere responsabili dei disordini cognitivi nei pazienti ipertesi a causa delle modifiche a carico della barriera ematoencefalica con aumento della permeabilità vascolare e stravasamento di proteine nel parenchima cerebrale, determinando un accumulo di proteine di  $\beta$ -amiloide. Inoltre, la  $\beta$ -amiloide favorirebbe una produzione eccessiva di radicali liberi nelle cellule endoteliali con conseguente attivazione dei meccanismi infiammatori (citochine e richiamo dei leucociti) e modulatori dello stress ossidativo alla base dell'aterosclerosi<sup>(7)</sup>. Successivamente, studi longitudinali

hanno dimostrato come alti valori di pressione arteriosa in età adulta sono predittivi di incidenza di demenza in età avanzata. Valori di pressione arteriosa cronicamente alti stimolano la crescita di cellule muscolari lisce nei vasi di resistenza e quindi l'ispessimento della media nel letto vascolare intracerebrale. Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che l'ipertensione sposta la curva di autoregolazione del circolo cerebrale verso valori di pressione più alta, calcolata di circa 30 mmHg in più, nello stesso tempo il limite inferiore a cui il circolo cerebrale si adegua per mantenere flussi ematici utili alla corretta perfusione risulta più difficile da raggiungere (per la rigidità del microcircolo) e quindi i sintomi dell'ipoperfusione cerebrale si manifestano a livelli di pressione più elevati rispetto ai soggetti con pressione arteriosa normale. È importante, quindi, iniziare il trattamento antipertensivo quanto prima al fine di prevenire il riadattamento del meccanismo di autoregolazione cerebrale. Per questo, negli ultimi anni, gli studi

hanno spostato la loro attenzione sulla fase iniziale della malattia, ovvero quella legata al disturbo della memoria iniziale, indicato come *Mild Vascular Cognitive Impairment*, dimostrandone il ruolo predittivo dell'ipertensione<sup>(8)</sup>.

### ► Il deficit cognitivo lieve o iniziale

Il termine di *Mild Vascular Cognitive Impairment* (VCI)<sup>(8)</sup>, è stato coniato per identificare pazienti ad un livello di deterioramento molto precoce e quindi potenzialmente trattabili prima che si sia verificato un danno sostanziale e probabilmente irreversibile. Rockwood et al.<sup>(9)</sup> hanno riportato come il VCI sia una condizione frequente (5% dei soggetti al di sopra dei 65 anni) e che tutti i "sottotipi" di VCI sono caratterizzati da un aumento del rischio di morte e di istituzionalizzazione. Nel *Canadian Study of Health and Aging*<sup>(10)</sup>, dopo 5 anni dalla prima osservazione, dei 149 soggetti con VCI non-demenza (VCI-ND), 77 erano deceduti (52%), mentre 58 (46%) erano andati incontro a demenza; le donne risultavano a rischio maggiore di demenza rispetto agli uomini, mentre dei 32 soggetti vivi al *follow-up* ma non dementi, solo quattro presentavano un miglioramento della performance cognitiva. Questi dati dimostrano inequivocabilmente come la condizione chiamata VCI possa rappresentare un potenziale obiettivo per le terapie di prevenzione possibili nei confronti della demenza. Una recente consensus del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* e del *Canadian Stroke Network* sul VCI, conclude che le linee guida proposte più che la fine rappresentano l'inizio di un percorso diagnostico, sottolineando le molteplici difficoltà diagnostiche e i vari aspetti interpretativi finora espressi<sup>(11)</sup>.

### ► Effetto del trattamento antipertensivo sulle funzioni cognitive e sulla prevenzione della demenza

L'efficacia del trattamento antipertensivo in termini di prevenzione di decadimento cognitivo è un argomento estremamente interessante che continua ad arricchirsi di nuove acquisizioni. Studi condotti ormai 15 o 20 anni fa, effettivamente, avevano posto alcuni dubbi sull'efficacia del trattamento antipertensivo, sia sulla salute in generale dei pazienti ipertesi grandi anziani e sia, nello specifico, anche sugli effetti positivi nei confronti del deficit cognitivo. L'osservazione, però che le complicanze, in termini di demenza vascolare, nei pazienti con ictus cerebrale ischemico sono evidenti, quanto è altrettanto evidente l'ipertensione arteriosa come fattore di rischio principale per l'ictus, ha indotto a proseguire gli studi in tal senso. Recentemente, infatti, i risultati di molti trial controllati hanno dimostrato come anche la variazione della pressione arteriosa durante la giornata, rilevata mediante la registrazione ambulatoriale, è predittiva di decadimento cognitivo. Infatti, alti valori di pressione arteriosa durante le ore notturne, lo stato di non-dipper e l'esagerata variabilità della pressione sono tutti parametri che si sono dimostrati influenzare la funzione cognitiva. Inoltre, alcuni hanno dimostrato come non solo i valori di pressione arteriosa a riposo ma come anche la reattività della pressione arteriosa sistolica e diastolica sotto sforzo è risultata associata ad una diminuzione della performance ai test di memoria verbale immediata e ritardata. Per-

tanto, la ricerca farmacologica ha rivolto crescente interesse anche ad individuare terapie che possano impedire l'insorgenza o rallentare la progressione del decadimento cognitivo. Certamente rilevanti appaiono i risultati emersi dalla metanalisi<sup>(12)</sup> che mostra come l'uso di bloccanti del recettore dell'angiotensina II sia associato ad una significativa riduzione d'incidenza e progressione di malattia d'Alzheimer e demenza vascolare rispetto ai soggetti in terapia con farmaci cardiovascolari diversi.

### ► Conclusione

L'allungamento della vita media e le stime di sopravvivenza dei prossimi anni, impongono una riflessione determinante: non basta prolungare la vita, occorre parallelamente aumentare il periodo di assenza di importanti disabilità, fra cui il deficit cognitivo e la demenza. Per questo, l'ipertensione arteriosa va considerata come un fattore di rischio anche per lo sviluppo di deficit cognitivo. Il trattamento dell'ipertensione rende il decadimento delle funzioni cognitive un danno potenzialmente prevenibile. Un'attenta valutazione da parte del medico di medicina generale e dello specialista deve quindi considerare il decadimento cognitivo non solo come comorbilità ma come un vero e proprio danno d'organo. Di conseguenza, lo studio del paziente iperteso dovrebbe, sin dall'inizio, comprendere una valutazione cognitiva, almeno di primo livello, per orientare il medico verso le misure di prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari prima della manifestazione clinica del deficit cognitivo.

## Bibliografia

1. Nagai M et Al. *Am J Hypertens*. 2010 Feb;23(2):116-24
2. Gorelick PB, Erkinjuntti T, Hofman A, Rocca WA, Skoog I, Winblad B. Gorelick PB, Erkinjuntti T, Hofman A, Rocca WA, Skoog I, Winblad B. Prevention of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1999; 13 (Suppl 3): S131-S139
3. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Inzitari D. Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Maggi S, Grigoletto F, Scarlato G, Inzitari D. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factors, impact on disability. The Italian Longitudinal Study on Aging. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 775-782
4. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, Babeanu S, Bossini A, Gil-Extremera B, Girerd X, Laks T, Lilov E, Moissejev V, Tuomilehto J, Vanhanen H, Webster J, Yodfat Y, Fagard R. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351
5. Peila R, White LR, Petrovich H, Masaki K, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Peila R, White LR, Petrovich H, Masaki K, Ross GW, Havlik RJ, Launer LJ. Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment: the Honolulu-Asia aging study. *Stroke* 2001; 32: 2882-2289
6. Skoog I. Highs and lows of blood pressure: a cause of Alzheimer's disease? *Lancet Neurol* 2003;2:334
7. Aharon-Peretz J, Daskovski E, Mashiach T, Kliot D, Tomer R. Aharon-Peretz J, Daskovski E, Mashiach T, Kliot D, Tomer R. Progression of dementia associated with lacunar infarctions. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003; 16: 71-77
8. Hachinski VC, Bowler JV. Vascular dementia [letter]. *Neurology* 1993; 43: 2159-2160
9. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, McDowell I. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. *Neurology* 2000; 54: 447-451
10. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, Ostbye T, Wolfson C, Gauthier S, Verreault R, McDowell I. Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, Hachinski V, Hogan DB, Feldman H, Ostbye T, Wolfson C, Gauthier S, Verreault R, McDowell I. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia. *Neurology* 2001; 57: 714-716
11. Roman GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, Lopez-Pousa S, Arizaga R, Wallin A. Roman G, Schdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, Lopez-Pousa S, Arizaga R, Wall A. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci* 2004; 226: 81-87
12. Li NC et Al *BMJ* 2010;340:b5465