



Società Italiana di  
Gerontologia e  
Geriatria

**SIMPOSIO**

IPERTENSIONE E RISCHIO CARDIOVASCOLARE GLOBALE

## **Ipertensione arteriosa e decadimento cognitivo**

### **Hypertension and cognitive impairment in the elderly**

G. BELLELLI, M. TRABUCCHI\*

Gruppo di Ricerca Geriatrica Brescia, Clinica Ancelle della Carità Cremona; \* Università Tor Vergata, Roma e SIGG Firenze

The prevalence and incidence of dementia is expected to exponentially increase in the future 30 years. Accordingly, the identification of the causes of dementia and of the possible risk factors become very important for researchers and clinicians. A growing body of evidence suggests that hypertension may be a risk factor for vascular and neurodegenerative dementias. Recently, it has been shown that hypertension is associated not only with cerebrovascular disease, which is in turn associated with dementia, but it could also affect the course of Alzheimer disease. A strong relationship between long-standing hypertension and cognitive impairment or dementia has been demonstrated by several large observational studies, especially with untreated hypertension. The risk increases with increasing blood pressure. However, the relationship between blood pressure and dementia is not linear. Blood pressure may decrease to normal or low levels before dementia (and especially Alzheimer's disease) becomes clinically manifest. There may also be an association between blood pressure variability in hypertensive patients and impaired cognition. In an extension of the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study in older people and in other studies using the 24-hour non-invasive monitoring of the blood pressure values, an increased blood pressure variability at baseline has been shown to positively correlate with worse cognitive performances. This variability may reflect central nervous system dysregulation or occult injury to the prefrontal autonomic centers, occurring just before the clinical manifestation of dementia. Randomized therapeutic hypertension trials focusing on cognitive function and the occurrence of dementia have shown that an active treatment may be beneficial, although the optimal levels of blood pressure have not yet defined. Future studies, comparing the effect of different classes of antihypertensive drugs on the absolute blood pressure levels and of the 24 hour blood pressure variability, are expected to further clarify this topic.

**Key words:** Hypertension • Blood pressure • Cognitive impairment • Dementia

### **Introduzione**

Sulla base di recenti stime il decadimento cognitivo e la demenza sono destinati a raddoppiare nei prossimi 30 anni fino a divenire una delle priorità sanitarie mondiali<sup>1-3</sup>. In questo ambito l'identificazione dei fattori di rischio che potrebbero essere oggetto di interventi preventivi è una delle strade che studiosi e ricercatori di tutto il mondo stanno esplorando con sempre maggiore attenzione. Il compito è difficile perché negli ultimi anni lo scenario è rapidamente mutato. Se fino a qual-



PACIN editore

■ Corrispondenza: G. Bellelli, Gruppo di Ricerca Geriatrica Brescia, Clinica Ancelle della Carità Cremona.

che tempo fa, ad esempio, era comunemente accettata una separazione netta tra meccanismi fisiopatogenetici responsabili delle forme neurodegenerative e vascolari di demenza, è oggi invece sempre più chiaro che una chiara distinzione è di fatto impossibile. In particolare molti studi concordano nell'affermare che le due forme più frequenti di demenza, la demenza di Alzheimer (DA) e la demenza vascolare (DV) abbiano fattori di rischio comuni.

### Link fisiopatogenetici tra ipertensione arteriosa e decadimento cognitivo

La malattia cerebrovascolare e la DA sono comuni nei soggetti anziani e spesso concomitanti. Sebbene la malattia cerebrovascolare possa essere la principale causa di demenza in un paziente anziano, essa può anche rappresentare una condizione aggiuntiva in grado di esaurire le capacità compensatorie di un tessuto cerebrale già compromesso dai danni neurodegenerativi della malattia di Alzheimer; in altri casi manifestazioni minime, ma concomitanti, di entrambe le condizioni (malattia cerebrovascolare e danni neurodegenerativi della malattia di Alzheimer) possono determinare demenza che altrimenti, senza un meccanismo di tipo additivo, non sarebbe clinicamente evidente <sup>4</sup>. L'ipertensione arteriosa (IA) è certamente uno dei fattori di rischio più noti di malattia cerebrovascolare. Il meccanismo attraverso il quale essa è in grado di determinare danni a livello cerebrovascolare è sostanzialmente duplice: da un lato può determinare lesioni vascolari macroscopiche, quali infarti o emorragie cerebrali, ma dall'altro può contribuire anche allo sviluppo di lesioni vascolari microscopiche, attraverso l'ispessimento delle pareti delle arteriole e dell'endotelio <sup>5</sup>. Tipicamente queste ultime lesioni si localizzano a livello delle regioni cerebrali profonde, tra cui i gangli della base, il talamo, ed il cervelletto <sup>6</sup>. Recenti studi hanno poi dimostrato che la malattia cerebrovascolare e le condizioni ad essa associate sono in grado di stimolare anche la formazione di lesioni neurodegenerative tipiche della demenza di Alzheimer (DA), quali grovigli neurofibrillari e placche <sup>7</sup>. Hofman, ad esempio, dimostrò che l'ispessimento aterosclerotico e/o la formazione di placche a livello delle pareti delle arterie carotidi in soggetti ipertesi anziani aumenta di circa 2 volte il rischio di sviluppare DA <sup>8</sup>. Precedentemente Aronson aveva osservato una correlazione significativa tra coronaropatia

e DA <sup>9</sup>. Inoltre l'espressione clinica di malattia tipica della DA può essere amplificata dalla malattia cerebrovascolare. Famoso a questo proposito è il "Nun Study" in cui gli autori osservarono che, a parità di gravità di lesioni neurodegenerative riscontrate all'esame autoptico, le performances cognitive in vita dei soggetti considerati erano significativamente peggiori laddove coesistevano anche lesioni infartuali cerebrali <sup>10</sup>.

### I risultati degli studi trasversali e longitudinali su IA e decadimento cognitivo

Numerosi studi trasversali hanno affrontato la relazione tra funzioni cognitive e IA, ma con risultati spesso discordanti. Infatti, mentre in alcuni studi fu osservata una correlazione negativa tra pressione arteriosa sistolica (PAS) <sup>11</sup>, pressione arteriosa diastolica (PAD) <sup>12-14</sup>, o PAS e PAD <sup>15 16</sup> e decadimento cognitivo, in altri studi non fu riscontrata alcuna correlazione <sup>17-19</sup> o addirittura una correlazione inversa <sup>20</sup>. In parte la variabilità dei risultati è da imputarsi ai differenti metodi di selezione della popolazione e agli strumenti di valutazione neuropsicologica <sup>21</sup>. Deve anche essere ricordato che gli studi trasversali, non essendo in grado di stabilire una relazione temporale tra le variabili per le quali si cerca l'associazione, non consentono per propria natura di definire in modo conclusivo un rapporto causa-effetto. Infine non può essere esclusa la possibilità che trattamenti farmacologici di varia natura e posologia abbiano influenzato i risultati. Una chiave interpretativa più unitaria nella complessa relazione tra funzioni cognitive e IA ci viene fornita dagli studi longitudinali di lunga durata, essendo questi privi dei molti limiti degli studi trasversali. Uno dei primi fu basato sui dati della coorte di Framingham <sup>22</sup>. In questo studio i soggetti reclutati avevano un'età compresa tra i 55 e gli 88 anni; tutti erano ipertesi nonostante molti di essi (88%), al termine dello studio, risulteranno non aver assunto trattamento farmacologico per IA. Il disegno prevedeva periodiche visite di controllo (5 nell'arco di un periodo di 8 anni), mentre la valutazione delle funzioni cognitive veniva effettuata a distanza di 15-20 anni dall'arruolamento. Lo studio dimostrò che non solo il riscontro di valori elevati di PAS e PAD alla baseline, ma anche la persistenza di valori di PA elevati nelle visite di follow-up aumentavano in modo significativo il rischio di decadimento cognitivo. Risultati simili furono os-

servati anche nell'Honolulu-Asia Aging Study <sup>23</sup>, in cui valori di PAS > 160 mmHg o di PAD > 90 mmHg risultarono predittivi di declino cognitivo (in particolare di DA) ad un follow-up effettuato circa 25 anni dopo, e nel Western Collaborative studi in cui Swan dimostrò che la presenza di IA si associava a peggiori performances nei test di memoria verbale <sup>24</sup>. In un altro studio Swan dimostrò anche che valori elevati di PAS in età adulta si associavano non solo a peggiori performances cognitive (velocità psicomotoria e fluency verbale), ma anche ad un maggior grado di atrofia cerebrale ed iperintensità della sostanza bianca alla risonanza magnetica <sup>25</sup>. Recentemente anche un lavoro di Korf, sempre facente parte dell'Honolulu Asia Aging Study ha confermato una stretta relazione tra valori pressori in età adulta e atrofia cerebrale <sup>26</sup>.

Di notevole importanza è il contributo fornito dallo studio condotto da Skoog et al. alcuni anni fa a Göteborg <sup>27</sup>. Si proponeva di analizzare la relazione tra valori di PA e demenza in una popolazione di soggetti anziani (70 anni di media) senza decadimento cognitivo. Mediante osservazioni ad intervalli regolari, per un periodo complessivo di 15 anni, gli autori poterono dimostrare che valori elevati di PAS e PAD alla baseline si associavano ad un rischio significativo di sviluppare demenza a 79-85 anni e che negli anni immediatamente precedenti la comparsa di demenza i valori di PA tendevano paradossalmente a ridursi. Il fenomeno era più evidente tra chi, all'interno di coloro che ammalavano di demenza, avrebbe sviluppato DA. I risultati di questo studio aprirono un vivace dibattito in ambito scientifico. Una delle interpretazioni proposte fu che la riduzione dei valori pressori dovesse essere messa in relazione ad una riduzione dell'attività fisica che si verificava in questi soggetti nelle fasi precedenti la comparsa di demenza. Alternativamente vi fu chi interpretò il fenomeno come il risultato di processi neurodegenerativi interessanti le aree corticali deputate ai meccanismi di regolazione pressoria, suggerendo pertanto che il danno cerebrale preceda la comparsa di ipotensione e non, viceversa, che i bassi valori di PA precedano e quindi inducano la comparsa di declino cognitivo. Va tuttavia precisato che i risultati del presente studio e di studi successivi che confermarono quelli di Skoog non consentono di escludere aprioristicamente ed in modo definitivo che meccanismi di tipo ipoperfusorio cerebrale dovuti a cause di varia natura possano essere coinvolti nel meccanismo fisiopatogenetico che induce declino cognitivo <sup>5 28</sup>.

## Ipotensione arteriosa e decadimento cognitivo

Mentre gli studi del paragrafo precedente hanno descritto condizioni nelle quali il decadimento cognitivo si verifica a partire da una condizione di IA, in questo paragrafo verrà preso in considerazione il rapporto tra decadimento cognitivo e bassi valori pressori. Gli studi EPESE (Established Populations for the Epidemiological Study of the Elderly) e HDPF (Hypertension Detection and Follow-up Program) reclutarono più di 2.000 soggetti con età compresa tra i 65 ed i 102 anni sottoponendoli a test di screening per la valutazione dello stato mentale (Short Portable Mental Status Questionnaire, SPMSQ) e ad un test di memoria (East Boston Memory Test) sia alla baseline che a 3 e 6 anni. La pressione arteriosa venne invece misurata soltanto una volta alla baseline. Lo studio dimostrò che la relazione tra PA e declino cognitivo non è di tipo lineare (ad un incremento dei valori pressori non corrispondeva cioè un proporzionale declino delle performances cognitive), bensì è a forma di "U"; in altri termini sulla base di questi dati gli autori poterono concludere che sia valori superiori che inferiori rispetto a quelli individuati come normali (130-139 mm Hg per la PAS e 70-79 mmHg per la PAD) si associavano ad un maggior numero di errori nei test e dunque ad un maggior rischio di decadimento cognitivo <sup>29</sup>. Sostanzialmente concordanti con questi risultati sono quelli di altri studi, tra i quali vale la pena di segnalare il Bronx Aging Study (488 volontari con età > 75 anni, cognitivamente integri, seguiti con un follow-up medio di 6,7 anni) e lo studio di Guo et al. (1.810 soggetti con età compresa tra i 75 e 100 anni) che confermavano un rischio più elevato di decadimento cognitivo doppio in soggetti con bassi valori di PAD <sup>20 30</sup>.

## Variabilità pressoria e decadimento cognitivo

Non tutti i soggetti affetti da IA sviluppano invariabilmente decadimento cognitivo o demenza e, come è stato già accennato, possono essere necessari un numero di anni estremamente variabile perché il fenomeno si renda evidente. Ciò ha suggerito che anche altri meccanismi, non necessariamente dipendenti dai valori assoluti di PA possano essere coinvolti nel determinismo del decadimento cognitivo.

Negli ultimi anni è stata messa a punto una meto-

dica, nota come monitoraggio non invasivo della pressione arteriosa nelle 24 ore, che consente di predire in modo più affidabile di quanto non sia possibile con le misurazioni tradizionali mediante sfigmomanometro l'insorgenza di danni d'organo secondari ad IA <sup>31</sup>. Questi studi hanno anche dimostrato che esistono sostanzialmente due tipi di variabilità pressoria nelle 24 ore: la variabilità cosiddetta "circadiana", che identifica la fluttuazione dei valori pressori nell'arco delle 24 ore, e la variabilità cosiddetta "infradiana" che invece identifica le fluttuazioni dei valori pressori nell'arco di spazi temporali più brevi, solitamente orari <sup>31</sup>. Un numero crescente di evidenze scientifiche ha dimostrato che alterazioni di questi due tipi di variabilità si associano all'insorgenza di danni d'organo, quali ipertrofia ventricolare sx, stroke, lesioni cerebrovascolari silenti, retinopatia <sup>31-33</sup>. In particolare sia il mancato (no dipping e/o reverse dipping) che un eccessivo decremento (extreme dipping) dei valori pressori notturni sono associati ad una maggior severità di lesioni cerebrovascolari in soggetti anziani ipertesi <sup>34-35</sup>. Recentemente è anche stato dimostrato che un'augmentata variabilità pressoria infradiana in soggetti senza decadimento cognitivo si associa a danni biologici cerebrali ed in particolare ad un maggior grado di atrofia della corteccia <sup>36</sup>. Ciò nonostante ancora pochi lavori scientifici hanno sino ad oggi cercato di chiarire se a seguito dei danni cerebrali indotti da un'alterazione della variabilità pressoria (circadiana o infradiana) si determini una riduzione delle performances cognitive o demenza. Di seguito sono riportati i risultati dei principali studi che hanno affrontato questo tema.

### Variabilità pressoria circadiana e decadimento cognitivo

In uno studio longitudinale (20 anni follow-up) condotto in Svezia su 999 anziani ultrasettantenni di sesso maschile, Kilander e colleghi riscontrarono un'associazione tra assenza di dipping notturno (alterazione della variabilità circadiana definita come calo < 10% dei valori pressori notturni rispetto ai valori diurni) e basse performances cognitive, misurate con il MMSE ed il *trail making test* <sup>37</sup>. In un altro studio su 99 soggetti residenti in nursing home o ricoverati in ospedale geriatrico, Ohya trovò risultati sostanzialmente simili, osservando un'associazione inversa tra valori di MMSE ed assenza di dipping notturno <sup>38</sup>. Al contrario altri studi non trovarono una relazione <sup>39-40</sup>, o trovarono una correlazione tra decadimento cognitivo ed al-

terazione della variabilità infradiana ma non circadiana <sup>41</sup>. Numerosi fattori tra i quali i criteri di selezione della popolazione, il tempo di esposizione al rischio (IA) e differenti livelli di comorbidità possono spiegare la discrepanza dei risultati. Recentemente il nostro gruppo ha dimostrato che laddove la popolazione di ipertesi sia selezionata in modo rigoroso (escludendo dallo studio tutti i pazienti con condizioni cliniche in grado di indurre decadimento cognitivo o influenzare il pattern pressorio nelle 24 ore) ed il tempo di esposizione alla condizione di rischio (ipertensione arteriosa) sia sufficientemente ampio, un'alterazione del profilo circadiano pressorio nelle 24 ore si associa a decadimento cognitivo in soggetti non dementi <sup>42</sup>.

### Variabilità pressoria infradiana e decadimento cognitivo

Pochissimi studi hanno valutato se un'alterazione della variabilità pressoria infradiana si associa a declino cognitivo. Uno di questi, recentemente pubblicato sugli Archives of Internal Medicine, ha arruolato 34 pazienti con declino cognitivo lieve (non dementi) affetti da ipertensione arteriosa di lunga durata in trattamento antipertensivo. I pazienti furono tutti sottoposti a monitoraggio non invasivo pressorio delle 24-h. Quando nell'analisi statistica i pazienti furono suddivisi in 3 gruppi sulla base del MMSE score (1° gruppo con MMSE compreso tra 22 e 24/30; 2° gruppo con MMSE compreso tra 25 e 27/30; 3° gruppo con MMSE > 28/30), gli autori poterono osservare che un aumento della variabilità pressoria infradiana (misurata come somma delle deviazioni standard di tutti i valori di PAS e PAD nelle 24 ore) era associata a punteggi inferiori di MMSE <sup>43</sup>. Dati preliminari di Birkenhäger e collaboratori, riferiti a 446 soggetti arruolati nel Syst-Eur, sono totalmente in linea con i risultati del precedente studio <sup>44</sup>. Anche in quest'occasione i pazienti furono sottoposti a misurazioni tradizionali con sfigmomanometro della PA ed a monitoraggio non invasivo della PA delle 24 ore. La variabilità pressoria fu misurata sia come deviazione standard dalle misure di PA ottenute con sfigmomanometro nel corso di 3 visite consecutive che come somma delle deviazioni standard di tutte le misurazioni pressorie sistoliche e diastoliche ottenute con monitoraggio non invasivo nelle 24 ore. Sia nell'analisi univariata che in quella multivariata, un incremento della variabilità pressoria, misurata con entrambi i modi, si associava ad incremento del rischio di demenza. Anche in que-

sto caso, come per lo studio di Goteborg, è possibile ipotizzare che un danno dei meccanismi di regolazione pressoria possa precedere la comparsa di decadimento cognitivo. La disregolazione pressoria potrebbe essere il risultato di lesioni corticali nelle aree prefrontali in grado a loro volta di indurre alterazioni di tipo neurodegenerativo attraverso meccanismi di lipoalinosi ed ispessimento delle pareti arteriolari <sup>44</sup>. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per confermare quest'ipotesi.

Altri studi hanno valutato la variabilità pressoria in modi differenti. Nell'Honolulu-Asia Aging Study <sup>45</sup> la variabilità fu calcolata come instabilità dei valori pressori nel tempo. La PA fu rilevata alla baseline e in misurazioni successive ottenute tra il 1965 ed il 1993 con metodiche tradizionali (sfigmomanometro). Anche in questo caso (575 soggetti reclutati con età media di 82 anni alla fine dell'osservazione) gli autori notarono una stretta correlazione tra variabilità dei valori di PAS (rilevata attraverso misurazioni ripetute nel tempo) e performances cognitive. È interessante infine osservare che anche una disregolazione posturale può essere associata a peggiori performances cognitive. In una popolazione di 334 soggetti anziani viventi al proprio domicilio, Matsubayashi e colleghi hanno infatti dimostrato che una disregolazione della pressione posturale (misurata come differenza dei valori pressori  $> 0 <$  di 20 mm Hg nel passaggio dalla posizione supina a quella eretta) correlava con peggiori performances al MMSE ed a altri test di valutazione delle abilità visuo-spaziali <sup>46</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 per gli studiosi che continua ad arricchirsi di nuove acquisizioni.

Prendendo spunto principalmente dai risultati degli studi che dimostravano un'efficacia della terapia antipertensiva nella prevenzione dello stroke, numerosi altri studi si prefissero di verificare se la terapia antipertensiva avesse un effetto anche sul decadimento cognitivo. L'Epidemiology of Vascular Aging Study <sup>47</sup>, recentemente conclusosi, durò 4 anni e reclutò 167 soggetti ipertesi (di cui 81 in trattamento antipertensivo) con età compresa tra i 59 ed i 74 anni. Al termine dello studio, gli autori osservarono un'associazione negativa tra livelli di

PAS e funzioni cognitive (misurate con il Mini Mental State Examination, MMSE), con un rischio relativo di declino cognitivo circa quattro volte maggiore nei soggetti non trattati farmacologicamente. Precedentemente Guo e colleghi (nell'ambito del Kungsholmen project) avevano trovato risultati simili, suggerendo un potenziale effetto preventivo dei diuretici sul decadimento cognitivo ma riconoscendo che i risultati dello studio potevano risentire di vizi metodologici, quali la mancanza di accurate informazioni sulla durata del trattamento antipertensivo e sulla concomitanza di malattie cardiovascolari (stroke e cardiopatia ischemica) <sup>48</sup>. Alcuni studi epidemiologici di ampie dimensioni sono stati condotti specificamente con lo scopo di esplorare un potenziale effetto preventivo del trattamento antipertensivo sul declino cognitivo. Lo SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Project) <sup>49</sup> fu uno di questi. Una decina di anni orsono i risultati di questo trial fecero molto scalpore, perché smentivano l'ipotesi di un effetto benefico della terapia antipertensiva ed anzi supportavano l'idea che fosse dannoso abbassare la pressione arteriosa oltre una certa soglia. In realtà lo studio soffriva di numerosi vizi metodologici, sia in termini di progettazione che di analisi, così da rendere poco attendibili i risultati <sup>50</sup>. Il MRC (Medical Research Council), altro grande trial di intervento, dimostrò l'infondatezza di questi timori. Lo studio reclutò più di 4.000 soggetti anziani con ipertensione sistolo-diastolica, randomizzandoli a trattamento farmacologico con diuretico, beta-bloccante o placebo per un periodo di 54 mesi <sup>51</sup>. Al termine del follow-up gli autori non evidenziarono differenze significative nelle performances cognitive tra i soggetti che avevano ricevuto il trattamento antipertensivo ed i controlli, ma fu comunque possibile dimostrare una efficacia certa della terapia nel ridurre gli eventi cardiovascolari. Più recentemente lo studio Syst-Eur reclutò oltre 2400 soggetti anziani con ipertensione sistolica isolata ( $PAS \geq 160$  mmHg,  $PAD \leq 90$  mmHg) effettuando valutazioni relative allo stato cognitivo ed al trattamento antipertensivo per un periodo di 2 anni (il trial è stato terminato prematuramente per una chiara superiorità del trattamento antipertensivo vs placebo nel prevenire eventi cerebrovascolari acuti). Al termine del follow-up fu possibile stimare una riduzione del rischio di demenza pari al 50% nei soggetti trattati farmacologicamente (da 7,7 a 3,8 per 1.000 osservazioni-paziente anno) <sup>52</sup>. Infine lo studio PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study), studio randomizzato, doppio-cieco, controllato verso placebo, reclutò oltre 6.000 sog-

getti con anamnesi positiva per stroke o attacco ischemico transitorio (TIA) <sup>53</sup>. La misura di outcome principale fu la comparsa di demenza (utilizzando i criteri del DSM-IV) e/o decadimento cognitivo (declino di 3 punti o più al MMSE). Dopo un follow-up di 3,9 anni in media, fu riscontrata demenza in 193 (6,3%) dei 3.051 soggetti randomizzati a trattamento farmacologico ed in 217 (7,1%) dei 3.054 randomizzati a placebo con una riduzione del rischio relativo pari al 12% a favore del primo gruppo. Il declino cognitivo si verificò nel 9,1% del gruppo trattato e nell'11% nel gruppo placebo con una riduzione del rischio relativo del 19%, mentre il rischio di decadimento cognitivo o demenza dovuti a eventi cerebrovascolari (stroke o TIA) venivano ridotti rispettivamente del 34% e del 45%. Seppur con qualche riserva (lo studio fu criticato perché non fu rilevato un effetto protettivo della terapia nei soggetti che avevano sviluppato decadimento cognitivo non dovuto ad eventi cerebrovascolari), il PROGRESS confermò i benefici del trattamento antipertensivo.

Sulla base di questi dati si può concludere che il trattamento antipertensivo svolge un effetto protettivo nei confronti del decadimento cognitivo e della demenza. Per tale motivo esso deve essere consigliato soprattutto in età adulta allo scopo di prevenire non soltanto eventi cerebrovascolari o cardiovascolari, ma anche per il decadimento cognitivo e la demenza. Restano tuttavia aperti una serie di problemi. Innanzitutto non è chiaro fino a quale età debba essere trattata l'ipertensione se è vero che le evidenze scientifiche di cui disponiamo si riferiscono soltanto a soggetti con età inferiore agli 80 anni <sup>54</sup>. Inoltre non conosciamo i target pressori di riferimento. In questo senso ha fatto molto discutere uno studio di Qiu et al. che hanno dimostrato che il rischio di DA osservato in associazione a valori molto bassi di PAD (66 mmHg) è tale soltanto in chi effettua un concomitante trattamento antipertensivo <sup>55</sup>. Infine, non è ancora

possibile, allo stato attuale, chiarito se l'effetto della terapia antipertensiva nella prevenzione delle demenze vascolare e neurodegenerativa sia un effetto diretto o mediato dalla prevenzione degli eventi cerebrovascolari. L'argomento è estremamente affascinante e si arricchisce costantemente di nuove acquisizioni; ad esempio, ulteriori chiarimenti sono attesi dai risultati dello SCOPE trial (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) attualmente in corso <sup>56</sup>.

## Conclusioni

La prevenzione del decadimento cognitivo e della demenza rappresenta una delle grandi sfide della medicina contemporanea. L'ipertensione arteriosa, che fino a pochi anni orsono era ritenuta un fattore di rischio soltanto per la DV, è invece oggi salita alla ribalta come fattore di rischio anche per la DA che, come è noto, rappresenta la forma di demenza di gran lunga prevalente negli ultrasessantenni, arrivando ad interessare circa 20 milioni di individui nel mondo e più di 600.000 in Italia. Ciò apre per il futuro nuove prospettive sia per quanto concerne la comprensione dei meccanismi etiopatogenetici nell'associazione tra IA e demenza, sia per quanto concerne i possibili interventi di cura e prevenzione. Siamo soltanto all'inizio di un percorso lungo e tortuoso che è però anche estremamente affascinante ed avvincente. I grandi studi longitudinali che hanno dibattuto i temi dell'associazione tra IA in età adulta e demenza, i trials progettati per verificare se la terapia antipertensiva sia efficace nella prevenzione del decadimento cognitivo, così come gli studi che stanno nascendo per testare una possibile associazione tra variabilità pressoria e demenza costituiscono oggi le prime acquisizioni su cui fondare la ricerca degli anni futuri. È una sfida difficile ma non impossibile.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Melzer D, Ely M, Brayne C. *Cognitive impairment in elderly people: population based estimate of the future in England, Scotland, and Wales*. BMJ 1997;315:462.
- 2 Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L. *Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population - based cohorts - Neurologic Diseases in the Elderly Research Group*. Neurology 2000; 54(Suppl):4-9.
- 3 Ritchie K, Artero S, Touchon J. *Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study*. Neurology 2001;56:37-42.

- 4 Skoog I, Kalaria RN, Breteler MB. *Vascular factors and Alzheimer disease*. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 1999;13(Suppl 3):S106-S114.
- 5 Birkenhäger WH, Forette F, Seux ML, Wang JG, Staessen JA. *Blood pressure, cognitive functions, and prevention of dementias in older patients with hypertension*. Arch Intern Med 2001;161:152-6.
- 6 Farmer ME, White LR, Abbott RD, Wolz MM, Wolf PA. *Blood pressure and cognitive performance: the Framingham study*. Am J Epidemiol 1987;126:1103-14.
- 7 Skoog I. *The relationship between blood pressure and dementia: a review*. Biomed Pharmacother 1997;57:367-75.

- <sup>8</sup> Hofman A, Ott A, Breteler MM, Bots ML, Slooter AJ, van Harskamp F, et al. *Atherosclerosis, apolipoprotein E, and the prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam study*. *Lancet* 1997;349:151-4.
- <sup>9</sup> Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, Hafner A, Masur D, Crystal H, Frishman WH, et al. *Women, myocardial infarction, and dementia in the very old*. *Neurology* 1990;40:1102-6.
- <sup>10</sup> Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Marksbery WR. *Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease: the Nun study*. *JAMA* 1997;277:813-7.
- <sup>11</sup> Seux ML, Thijs L, Forette F, Staessen JA, Birkenhager WH, Bulpitt CJ, et al. *Correlates of cognitive status of old patients with isolated systolic hypertension: the Syst-Eur Vascular Dementia Project*. *J Hypertens* 1998;16:963-9.
- <sup>12</sup> Wallace RB, Lemke JH, Morris MC, Goodenberge M, Kohout F, Hinrichs JV. *Relationship of free-recall memory to hypertension in the elderly: the Iowa 65+ Rural health Study*. *J Chronic Dis* 1985;38:475-81.
- <sup>13</sup> Gale CR, Martyn CN, Cooper C. *Cognitive impairment and mortality in a cohort of elderly people*. *BMJ* 1996;312:608-11.
- <sup>14</sup> Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Paolisso G, Amato L, Canonico S, et al. *The role of blood pressure in cognitive impairment in an elderly population*. *J Hypertens* 1997;15:135-42.
- <sup>15</sup> Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Schering PA. *blood pressure and cognitive function in healthy old people*. *J Am Geriatr Soc* 1993;41:753-6.
- <sup>16</sup> Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, et al. *Essential hypertension and cognitive function: the role of hyperinsulinemia*. *Hypertension* 1993;22:771-9.
- <sup>17</sup> Scherr PA, Hebert LE, Smith IA, Evans DA. *Relation of blood pressure to cognitive functions in the elderly*. *Am J Epidemiol* 1991;134:1303-15.
- <sup>18</sup> Desmond DW, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. *Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort*. *Arch Neurol* 1993;50:166-70.
- <sup>19</sup> Van Boxtel MPJ, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, de Leeuw PW, Jolles J. *Can the blood pressure predict task performance in a healthy population sample?* *J Hypertens* 1997;15:1069-76.
- <sup>20</sup> Guo Z, Fratiglioni L, Winblad B, Vitanen M. *Blood pressure and performances on Mini-Mental State Examination in the very old: cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project*. *Am J Epidemiol* 1997;145:1106-13.
- <sup>21</sup> Seux ML, Forette F. *Effects of hypertension and its treatment on mental function*. *Curr Hypertens Rp* 1999;1:232-7.
- <sup>22</sup> Elias ME, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. *Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham study*. *Am J Epidemiol* 1993;138:353-64.
- <sup>23</sup> Launer J, Masaki K, Petrovitch H, Foly D, Havlik RY. *The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function: the Honolulu-Asia Aging Study*. *JAMA* 1995;274:1846-51.
- <sup>24</sup> Swan GE, Carmelli D, Larue A. *Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults*. *Stroke* 1998;29:2334-40.
- <sup>25</sup> Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Jack LM, et al. *Association of midlife blood pressure to late-life cognitive decline and brain morphology*. *Neurology* 1998;51:986-93.
- <sup>26</sup> Korf ES, White LR, Scheltens P, Launer LJ. *Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study*. *Hypertension* 2004;44:29-34.
- <sup>27</sup> Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, Palmertz B, Andreasson LA, Nilsson L, et al. *15-year longitudinal study of blood pressure and dementia*. *Lancet* 1996;347:1141-5.
- <sup>28</sup> Skoog I. *Higs and lows of blood pressure: a cause of Alzheimer's disease?* *Lancet Neurol* 2003;2:334.
- <sup>29</sup> Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. *Current and remote blood pressure and cognitive decline*. *JAMA* 1999;281:438-45.
- <sup>30</sup> Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. *Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals*. *Neurology* 2003;61:1667-72.
- <sup>31</sup> Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. *Relationship of the 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target organ damage in hypertension*. *J Hypertens* 1987;5:93-8.
- <sup>32</sup> Mancia G, Grassi G. *Mechanisms and clinical implications of blood pressure variability*. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(Suppl):S15-9.
- <sup>33</sup> Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T. *Silent cerebrovascular disease in the elderly: correlation with ambulatory pressure*. *Hypertension* 1990;16:692-9.
- <sup>34</sup> Sander D, Winbeck K, Klingelhfer J, Conrad B. *Extent of cerebral white matter lesions is related to changes of circadian blood pressure rhythmicity*. *Arch Neurol* 2000;57:1302-7.
- <sup>35</sup> Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. *Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives*. *Hypertension* 2001;38:852-7.
- <sup>36</sup> Goldstein IB, Bartzokis G, Guthrie D, Shapiro D. *Ambulatory blood pressure and brain atrophy in the healthy elderly*. *Neurology* 2002;59:713-9.
- <sup>37</sup> 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;31:780-6.
- <sup>38</sup> Ohya Y, Ohtsubo T, Tsuchihashi T, Eto K, Sadanaga T, Nagao T, et al. *Altered diurnal variation of blood pressure in elderly subjects with decreased activity of daily living and impaired cognitive functions*. *Hypertens Res* 2001;24:655-61.
- <sup>39</sup> Van Boxtel MP, Gaillard C, Houx PJ, Buntinx F, de Leeuw PW, Jolles J. *Is nondipping in 24 h ambulatory blood pressure related to cognitive dysfunction?* *J Hypertens* 1998;16:1425-32.
- <sup>40</sup> Cicconetti P, Ciotti V, Monteforte G, Moise A, Chiarotti F, Piccirillo G, et al. *Circadian blood pressure pattern and cognitive function in newly diagnosed older hypertensive*. *Blood Press* 2003; 12:168-74.
- <sup>41</sup> Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. *The effects of*

- short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function.* *Hypertens Res* 2001;24:19-24.
- <sup>42</sup> Bellelli G, Frisoni GB, Lucchi E, Guerini F, Geroldi C, Magnifico F, et al. *Lack of nighttime blood pressure reduction is associated with cognitive deterioration in subjects with long-standing hypertension.* *Blood Pressure Monitoring* 2004;9:71-6.
- <sup>43</sup> Bellelli G, Pezzini A, Bianchetti A, Trabucchi M. *Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia.* *Arch Intern Med* 2002;162:483-4.
- <sup>44</sup> Birkenhäger WH, Forette F, Thijs L. *Increased blood pressure variability may be associated with cognitive decline in hypertensive elderly subjects with no dementia-reply.* *Arch Intern Med* 2002;162:484.
- <sup>45</sup> Havlik RJ, Foley DJ, Sayer B, Masaki K, White L, Launer LJ. *Variability in midlife systolic blood pressure is related to late-life brain white matter lesions: the Honolulu-Asia Aging study.* *Stroke* 2002;33:26-30.
- <sup>46</sup> Matsubayashi K, Okumiya K, Wada T, Osaki Y, Fujisawa M, Doi Y, et al. *Postural dysregulation in systolic blood pressure is associated with worsened scoring on neurobehavioral function tests and leukoarotosis in the older elderly living in a community.* *Stroke* 1997;28:2169-73.
- <sup>47</sup> Tzuorio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. *Cognitive decline in individuals with high blood pressure.* *Neurology* 1999;53:1948-52.
- <sup>48</sup> Guo Z, Fratiglioni L, Zhu L, Fastbom J, Winblad D, Vitanen M. *Occurrence and progression of dementia in a community population aged 75 years and older: relationship of antihypertensive medication use.* *Arch Neurol* 1999;56:991-6.
- <sup>49</sup> Applegate WB, Pressel S, Wittes JG, Luhr J, Shekelle RB, Camel GH, et al. *Impact of the treatment of isolated systolic hypertension on behavioural variables. Results from the Systolic Hypertension in the Elderly Program.* *Arch Intern Med* 1994;154:2154-60.
- <sup>50</sup> Di Bari M, Pahor M, Franse L, Shorr R, Wan J, Ferrucci L, et al. *Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial.* *Am J Epidemiol* 2001;153:72-8.
- <sup>51</sup> Prince MJ, Bird AS, Blizzard RA, Mann A. *Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's treatment trial of hypertension in older adults.* *Br Med J* 1996;312:801-5.
- <sup>52</sup> Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. *Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur trial).* *Lancet* 1998;352:1347-51.
- <sup>53</sup> Tzuorio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. PROGRESS Collaborative Group. *Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease.* *Arch Intern Med* 2003;163:1069-75.
- <sup>54</sup> Goodwin JS. *Embracing complexity: a consideration of hypertension in very old.* *J Gerontol Med Sci* 2003;58A:653-8.
- <sup>55</sup> Qiu C, von Strauss F, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. *Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen Project: a 6-year follow-up study.* *Arch Neurol* 2003;60:223-8.
- <sup>56</sup> Hansson L, Lithell H, Skoog I, Baro F, Banki CM, Breteler M, et al. *Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): baseline characteristics.* *Blood Pressure* 2000;9:146-51.