

# Lze měřením arteriální tuhosti detekovat pacienty s hypertenzí se zvýšeným rizikem demence?

Jitka Mlíková Seidlerová

II. interní klinika FN a LF v Plzni

Poslední data ukazují, že stojíme na prahu pandemie demence. Významným rizikovým faktorem tohoto dosud neléčitelného ireverzibilního onemocnění je hypertenze. Pozornost vědců se nyní upírá na záchyt jedinců se zvýšeným rizikem zhoršení kognitivních funkcí nebo s časným stadiem kognitivního deficitu. Kromě testů kognitivních funkcí a zobrazovacích vyšetření dosud nemáme k dispozici vhodné biomarkery k identifikaci těchto osob. Potenciálně využitelnými biomarkery by mohly být hemodynamické parametry. Prof. Cunha prezentoval na kongresu ESH 2022 dosavadní poznatky, které ukazují, že pokles kognitivních funkcí by mohl souviset s variabilitou krevního tlaku mezi návštěvami u lékaře, tloušťkou intima-media karotických tepen a tuhostí aorty měřené pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (PWV). V současné době probíhá studie CEREBRO, která hodnotí prevalenci kognitivní dysfunkce u pacientů s hypertenzí a hledá časně cévní biomarkery, které korelují s poklesem kognitivních funkcí. Časný záchyt kognitivního zhoršení by vedle včasné a těsné kompenzace hypertenze mohl být cestou, jak v budoucnu snížit prevalenci pokročilých stadií demence.

**Klíčová slova:** demence, kognitivní deficit, hypertenze, tuhost arterií, rychlost šíření pulzní vlny, cerebrální onemocnění malých cév, studie CEREBRO.

## Can measurements of arterial stiffness detect patients with hypertension at increased dementia risk?

Recent data suggest that we are on the verge of a dementia pandemic. Hypertension is a significant risk factor for this so far untreatable irreversible condition. The attention of researchers is now focused on identifying individuals at increased risk of cognitive decline or with early-stage cognitive deficit. Apart from cognitive function tests and imaging studies, no suitable biomarkers to identify these individuals have been available as yet. Haemodynamic parameters could be potentially useful biomarkers. At the ESH 2022 Congress, Professor Cunha presented the current knowledge suggesting that cognitive decline could be related to visit-to-visit blood pressure variability, carotid artery intima media thickness, and aortic stiffness as measured by pulse wave velocity (PWV). Currently, the CEREBRO study is being conducted to evaluate the prevalence of cognitive dysfunction in patients with hypertension and to search for early vascular biomarkers that correlate with cognitive decline. In addition to early and tight control of blood pressure, early detection of cognitive impairment could be a way to reduce the prevalence of advanced stages of dementia in the future.

**Key words:** dementia, cognitive deficit, hypertension, arterial stiffness, pulse wave velocity, cerebral small vessel disease, CEREBRO study.

## Úvod

Hypertenze patří mezi významné rizikové faktory rozvoje demence. Protože v současné době je demence ireverzibilní a možnosti léčby

jsou velmi omezené, zejm. v pokročilejších stadiích, vyvstává potřeba identifikovat pacienty se zvýšeným rizikem poklesu kognitivních funkcí a rozvoje demence. U nich je nutné kromě těsné kompenzace všech kar-

diovaskulárních rizikových faktorů včasné odeslání ke specializovanému vyšetření a případné další péči. Pro záchyt těchto rizikových pacientů s hypertenzí dosud kromě testování kognitivních funkcí nemáme jednoduchý nástroj použitelný v každodenní praxi. Vzhledem k tomu, že pokles kognitivních funkcí souvisí s poškozením mozkových cév a jeho následky, jsou jedním z možných biomarkerů, které by mohly ukazovat na riziko budoucího rozvoje demence, hemodynamické parametry. Odpovědí na otázku, jak korelují jednoduché hemodynamické parametry s výskytem lézí bílé hmoty (WML), kognitivní výkonností a demencí, se zabýval ve své přednášce na kongresu Evropské společnosti pro hypertenzi (ESH) 2022 prof. Cunha (Portugalsko) (1).

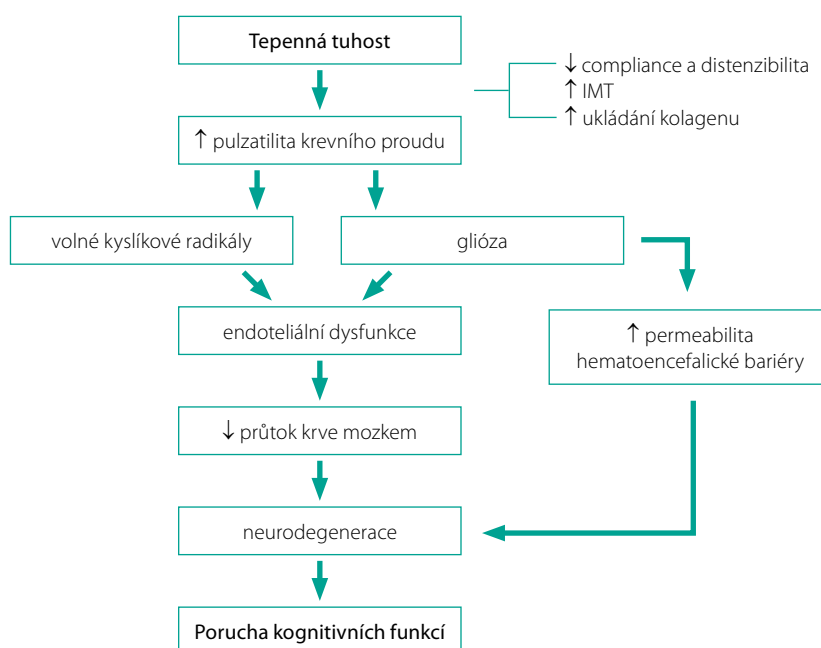
## Souvislost hemodynamických parametrů s cerebrovaskulárním poškozením a zhoršením kognitivních funkcí

Jedním z parametrů, u něhož byla doložena souvislost s poklesem kognitivních funkcí a vznikem demence, je variabilita krevního tlaku mezi kontrolami u lékaře (2). Bylo dokonce zjištěno, že zvýšená variabilita krevního tlaku může být předzvěstí budoucího poklesu kognitivních funkcí a demence (3).

Dalším využitelným parametrem v tomto ohledu by mohla být tuhost arterií. Obrázek 1 ilustruje, jakým mechanismem může být tepenná tuhost asociována s kognitivní dysfunkcí (4). U zvířecích modelů vede nižší poddajnost karotických tepen, zvýšená tloušťka intimy-medie a depozice kolagenu ke zvýšení pulzatility krevního proudu v mozkových tepnách. To má za následek zvýšenou produkci volných kyslíkových radikálů s konsekventním zmnožením gliových buněk. Vyšší oxidační stres je spojen též s endoteliální dysfunkcí a na mozkové úrovni může vést k poruchám hematoencefalické bariéry a zhoršení průtoku krve mozkem. To zhoršuje dodávku nutrientů a odklizení škodlivých toxických produktů a ve svém důsledku vede k degenerativním změnám a zhoršování kognitivních funkcí.

Studie u lidí tuto hypotézu podporují. Bylo zjištěno, že zvýšená tuhost karotických tepen souvisí s incidencí cévních mozkových příhod (CMP) (5). Bylo ale také zjištěno, že u dospělých osob středního věku bez prodělané CMP je větší tloušťka intima-media karotických tepen (průměr 0,92 vs. 0,68 mm) spojena s horším výsledkem testů kognitivních funkcí, a to v různých doménách, jako je rychlost zpracování ( $p < 0,001$ ) nebo exekutivní funkce ( $p < 0,01$ ) (6). Je také známo, že rychlost pulzní vlny (PWV) v aortě zpřesňuje predikci kardiovaskulárních příhod, což doložila i metaanalýza prospektivních observačních dat od 17 635 osob. Jedinci s rychlejší PWV měli častěji CMP, srdeční příhody, vyšší kardiovaskulární i celkovou mortalitu (7). Vyšší PWV je také spojena s větší prevalencí subkortikálních infarktů. Jejich prevalenci zvyšuje i vyšší centrální pulzní tlak (PP) a vyšší index pulzatility (PI). Ve studii se 668 jedinci průměrného věku 75 let bylo u pacientů s vyššími hodnotami PWV, PP a PI pozorováno kromě strukturálních změn mozku také významné zhoršení paměti a exekutivních funkcí (8). Souvislost mezi tuhostí aorty a poklesem kognitivních funkcí u 1 093 dospělých mladého a středního věku hodnotila také Framinghamská kohortová studie 3. generace. Její výsledky ukázaly, že větší tuhost aorty je spojena s větším objemem mozkových komor u osob ve věku 30–45 let a s hyperdenzitami bílé hmoty na MR (jako markery subklinického poškození mozku) a horším skóre kognitivních testů v doméně rychlosti zpracování a exekutivních funkcí u osob ve věku 45–65 let (9). Prospektivní 10leté hodnocení 1 101 osob ukázalo, že vyšší tuhost aorty je nezávislým prediktorem rozvoje demence, Alzheimerovy choroby i mírného kognitivního zhoršení (MCI) (10). Další práce ukázala, že vyšší tuhost aorty je u starších dospělých spojena s nižším průtokem krve mozkem a nižší cerebrovaskulární reaktivitou (11). Vyšší tuhost arterií byla spojena se známkami poškození drobných mozkových cév také ve sdružené analýze 20 průřezových studií (12). U 591 jinak zdravých pacientů s hypertenzí průměrného věku 49 let souvisela vysoká PWV s významně nižším skóre v doméně exekutivních funkcí. Autoři této práce uvádějí, že zvýšená tuhost arterií

**Obr. 1.** Možný mechanismus, jak tepenná tuhost ovlivňuje kognitivní funkce



je lepším prediktorem poklesu kognitivních funkcí ve všech doménách než krevní tlak a mohla by být cílem intervencí v prevenci kognitivního zhoršení (13). Systematický přehled a metaanalýza 29 průřezových a 9 longitudinálních studií ukázaly významné zhoršení celkového skóre kognitivních testů, skóre v doméně paměti a v doméně exekutivních funkcí u osob s vyšší arteriální tuhostí měřené dle PWV. Tato závislost byla nezávislá na demografických a klinických charakteristikách. I tyto výsledky podporují hypotézu, že měření PWV může být účinným nástrojem pro identifikaci jedinců s vysokým rizikem poklesu kognitivních funkcí nebo v časném stadiu kognitivního zhoršení, u nichž je vhodné použít intervence na zpomalení progresu demence (14).

## Studie CEREBRO

V současné době probíhá studie CEREBRO, která hodnotí souvislost mezi hemodynamickými parametry a rizikem demence. Jde o longitudinální neintervenci multicentrickou studii, jejímž cílem je odhadnout prevalenci kognitivní dysfunkce a demence u pacientů s esenciální hypertenzí odeslaných do specializovaných center pro léčbu hypertenze, zjistit které cévní biomarkery (PWV, centrální krevní tlak, augmentační index, amplifikace centrálního krevního tlaku, centrální pulzní tlak, amplifikace centrálního pulzního tlaku a periferní tlak krve) lépe a časněji korelují s rozvojem kognitivního zhoršení, objasnit, zda časné změny velkých tepen souvisejí s časnou kognitivní dysfunkcí,

a posoudit roli longitudinálního měření PWV a mozkové hemodynamiky a jejich vliv na pokles kognitivních funkcí u pacientů s hypertenzí. Vedle hemodynamických parametrů budou pacienti podstupovat neurokognitivní vyšetření, vyšetření přítomnosti deprese a zobrazení mozku MR. Studie zahrnuje několik podstudií, které jsou zaměřeny na vliv střevní mikrobioty na funkce arterií a kognitivní funkce či na epigenetickou regulaci zánětlivých drah v chronobiologii cév a neurokognice. K účasti ve studii se přihlásily Portugalsko, Španělsko, Argentina, Polsko, Řecko, Brazílie a Mexiko. Zařazování pacientů, které začalo v dubnu 2019 a bylo pozdrženo pandemií covidu-19, bylo zatím zahájeno ve 3 zemích (1).

## Závěr

V rozvoji kognitivního zhoršení, demence a CMP hraje významnou roli cerebrální onemocnění malých cév (cSVD). cSVD je výsledkem vzájemné interakce mezi mikro- a makrocirkulací. K záchytu zvýšeného rizika cerebrovaskulárního onemocnění a kognitivního zhoršení lze využít některé markery struktury a funkce arterií. Měření mechanických vlastností cévní stěny totiž může zlepšit identifikaci osob ve zvýšeném riziku rozvoje kognitivní dysfunkce a demence, u kterých kromě dosažení cílových hodnot TK je potřebný i screening kognitivních funkcí a časné odeslání na neurologii v případě záchytu kognitivní dysfunkce. Udržení normálních hodnot krevního tlaku po celý život je významnou součástí prevence ireverzibilních změn vedoucích k demenci (15).

## LITERATURA

1. Cunha PG. The CEREBRO study (CEntRal hEmodynamics, Blood pRessure and cogniti-On). Prezentováno na kongresu EHS, Atény, Cited 17. 6. 2022
2. Rouch L, Cestac P, Sallerin B, et al. S.AGES investigators. Visit-to-Visit Blood Pressure Variability Is Associated With Cognitive Decline and Incident Dementia: The S.AGES Cohort. *Hypertension*. 2020 Oct;76(4):1280-1288.
3. Guimarães Cunha P, Stolarz-Skrzypek K, Persu A. Increased Blood Pressure Variability May Herald Cognitive Decline and Dementia. *Hypertension*. 2020 Oct;76(4):1076-1078.
4. Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem*. 2018 Mar;144(5):527-548.
5. van Sloten TT, Sedaghat S, Laurent S, et al. Carotid stiffness is associated with incident stroke: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 10;66(19):2116-2125.
6. Zeki AI Hazzouri A, Vittinghoff E, Sidney S, et al. 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 Aug;46(8):2190-2196.
7. Ben-Shlomo Y, Spears M, Boustred C, et al. Aortic pulse wave velocity improves cardiovascular event prediction: an individual participant meta-analysis of prospective observational data from 17,635 subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Feb;63(7):636-646.
8. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*. 2011 Nov;134(Pt 11):3398-3407.
9. Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, et al. Association of Aortic Stiffness With Cognition and Brain Aging in Young and Middle-Aged Adults: The Framingham Third Generation Cohort Study. *Hypertension*. 2016 Mar. 67(3): 513-519.
10. Pase MP, Beiser A, Himali JJ, et al. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2256-2261.
11. Jefferson AL, Cambrero FE, Liu D, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation*. 2018 Oct 30;138(18):1951-1962.
12. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RM, et al. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Jun;53:121-130.
13. Hajjar J, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension*. 2016 Jan;67(1):171-175.
14. Alvarez-Bueno C, Cunha PG, Martinez-Vizcaino V, et al. Arterial Stiffness and Cognition Among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational and Longitudinal Studies. *J Am Heart Assoc*. 2020 Mar 3;9(5):e014621.
15. Wohlfahrt P. Porucha kognitivních funkcí a hrozba demence aneb cesta hypertonií k nesoběstačnosti, *Vnitř Lék*. 2022;68(8):532-536