

UDK 616.12-008.331.1:616.892.3
616.831-007:616.892.3
COBISS.SR-ID 262944012

ISSN 0350-2899. - God. 43, br. 1 (2018), str. 5-12.

UTICAJ ARTERIJSKE HIPERTENZIJE NA NASTANAK CEREBRALNIH LEZIJA KOD PACIJENATA SA DEMENCIJOM

INFLUENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION ON OCCURRENCE OF CEREBRAL LESIONS IN PATIENTS WITH DEMENTIA

Bojan Pavković, Marija Zarić, Mirjana Marković, Aleksandra Caričić, Aleksandra Huljić, Milica Kuljanin, Jasna Marjanov, Bojan Prokić

DOM ZDRAVLJA „DR SIMO MILOŠEVIĆ“ ČUKARICA, POŽEŠKA 82, BEOGRAD, SRBIJA

Sažetak: Arterijska hipertenzija se svrstava u promenljive faktore rizika za aterosklerozu koja predstavlja jedan od vodećih uzroka cerebrovaskularne bolesti. Ishemijske i hemoragijske lezije mozga, koje mogu biti udružene i sa neurodegenerativnim lezijama, osnova su patofiziološkog supstrata demencija. Kognitivni deficit kod pacijenata sa demencijom negativno se odražava na kvalitet njihovog života, što ukazuje na značaj prevencije cerebrovaskularnih lezija, koja se postiže, pored ostalih mera, adekvatnim regulisanjem arterijske hipertenzije. Cilj rada bio je da ispita uticaj arterijske hipertenzije na nastanak cerebralnih lezija kod pacijenata sa demencijom. Podaci za retrospektivnu studiju dobijeni su iz zdravstvenih kartona pacijenata. Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: životna dob između 65 i 85 godina, prisutan kognitivni deficit u sklopu demencije, cerebralne lezije verifikovane nalazom neuroimidžinga, farmakološki netretirana hiperholesterolemija, negativna lična anamneza o pušenju i odsustvo dijabetes melitusa. Kriterijum za isključivanje bio je verifikovana intrakranijalna hemoragija i arijalna fibrilacija. Pacijenti su podeljeni u tri grupe na osnovu nalaza neuroimidžinga kojim je ustanovljeno prisustvo samo cerebrovaskularnih ishemijskih ili cerebralnih neurodegenerativnih lezija ili njihova udruženost. Pacijenti su dalje razvrstani na one sa i one bez arterijske hipertenzije. Za obradu podataka korišćen je statistički softver Statistica 13.2, kao i metode deskriptivne i analitičke statistike. U studiju je uključeno ukupno 72 pacijenta, od čega 37 muškaraca (51%). Prema nalazu neuroimidžinga prisustvo cerebrovaskularnih ishemijskih lezija verifikovano je kod 25 pacijenata (35%), cerebralnih neurodegenerativnih lezija kod 28 pacijenata (39%), dok su mešovite lezije bile prisutne kod 19 pacijenata (26%). Na osnovu značajnosti razlike učestalosti arterijske hipertenzije u definisanim grupama pacijenata sa određenim patoanatomskim lezijama utvrđeno je da ona nije statistički značajna između grupa sa cerebrovaskularnim ishemijskim i mešovitim lezijama ($p > 0,05$), ali da je visoko značajna između grupa pacijenata sa cerebrovaskularnim ishemijskim i cerebralnim neurodegenerativnim lezijama ($p < 0,01$), kao i između grupa sa cerebralnim neurodegenerativnim i mešovitim lezijama ($p < 0,01$). Razlika u udelu muškaraca i žena u odnosu na hipertenziju nije statistički značajna ni u jednoj od definisanih grupa patoanatomskih lezija. Ovom studijom potvrđeno je da arterijska hipertenzija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak cerebrovaskularnih ishemijskih, ali ne i cerebralnih neurodegenerativnih lezija koje dovode do kognitivnog deficita kod pacijenata sa demencijom i rizikom za aterosklerozu usled farmakološki netretirane hiperholesterolemije.

Ključne reči: arterijska hipertenzija, ateroskleroza, demencija, neuroimidžing.

Summary: Arterial hypertension is classified into variable risk factors for atherosclerosis, which is one of the leading causes of cerebrovascular disease. Ischemic and hemorrhagic lesions of the brain, which can be associated with neurodegenerative lesions, are the basis of the pathophysiological substrate of dementia. The cognitive deficit in patients with dementia negatively affects the quality of their lives, which indicates the importance of the prevention of cerebrovascular lesions, and it is achieved, in addition to other measures, by adequate regulation of arterial hypertension. The aim of this study was to examine the effect of arterial hypertension on the development of cerebral lesions in patients with dementia.

Adresa autora: Bojan Pavković, Dom zdravlja „Dr Simo Milošević“ Čukarica, Požeška 82, Beograd, Srbija
E-mail: bojan.pavkovic@live.com
Rad primljen: 08.03.2018. Elektronska verzija objavljena: 09.05.2018.
www.tmg.org.rs

Retrospective study data were obtained from medical records of patients. Inclusion criteria for this study were: age between 65 and 85, cognitive deficits in dementia, cerebral lesions verified by neuroimaging, pharmacologically untreated hypercholesterolemia, negative personal history of smoking and the absence of diabetes mellitus. The exclusion criterion was verified intracranial haemorrhage. Patients were divided into three groups based on neuroimaging findings that detected the presence one of the next two - only cerebrovascular ischemic or cerebral neurodegenerative lesions, or associate presence of both. Patients are further classified into those with and those without arterial hypertension. For data processing statistical softver Statistica 13.2 was used, as well as methods of descriptive and analytical statistics. The study included a total of 72 patients, of which 37 male (51%). According to the neuroimaging findings, the presence of cerebrovascular ischemic lesions was verified in 25 patients (35%), cerebral neurodegenerative lesions in 28 patients (39%), while mixed lesions were present in 19 patients (26%). Based on the significance of the difference in the incidence of arterial hypertension in defined groups of patients with certain pathoatomic lesions, it was found that there was not statistically significant difference between groups with cerebrovascular ischemic and mixed lesions, but highly significant difference was present between patients with cerebrovascular ischemic and cerebral neurodegenerative lesions ($p < 0.01$), as well as between groups with cerebral neurodegenerative and mixed lesions ($p < 0.01$). The difference in the proportion of male and female in relation to hypertension is not statistically significant in any of the defined groups of pathoatomic lesions. This study has confirmed that arterial hypertension represents a significant risk factor for the occurrence of cerebrovascular ischemic but not cerebral neurodegenerative lesions that lead to cognitive deficits in patients with dementia and risk of atherosclerosis due to pharmacologically untreated hypercholesterolaemia.

Key words: arterial hypertension, atherosclerosis, dementia, neuroimaging.

UVOD

Demencija je stanje koje podrazumeva značajno smanjenje kognitivnih sposobnosti, uključujući i deficit pamćenja, promene raspoloženja i probleme u komunikaciji i rasuđivanju [1]. Postala je prioritet javnog zdravlja i socijalne zaštite širom sveta, s obzirom da se broj pacijenata sa demencijom povećava uglavnom zbog starenja stanovništva [2]. Demencija praćena gubitkom intelektualnih sposobnosti, dovoljno teška da ometa radno ili socijalno funkcionisanje, postala je glavni teret javnog zdravlja u SAD [3], gde je prevalencija u 2012. godini bila 8,8% među populacijom od 65 i više godina [4].

Arterijska hipertenzija predstavlja jedan od glavnih faktora rizika za nastanak demencija [5]. Kontrola krvnog pritiska u srednjem životnom dobu može poboljšati zdravlje mozga i smanjiti rizik za demenciju u starijem dobu [6].

Arterijska hipertenzija i hiperlipidemija ostvaruju mnogo sličnih efekata na arterijski zid, a oksidativni stres, njihov zajednički mehanizam, može aktivirati gene uključene u stvaranju inflamatornog procesa, koji u prisustvu hiperlipidemije, dovodi do formiranja aterosklerotičnog plaka [7]. Procenjuje se da jedan od pet ishemijskih moždanih udara potiče

od karotidnih plakova, uglavnom usled arterioarterijske embolizacije [8]. Ateroskleroza je među najčešćim patološkim promenama u ishemijskoj kardiovaskularnoj i cerebrovaskularnoj bolesti [9]. U studiji kohorte pacijenata nakon lakunarnog moždanog udara, povezanih sa bolestima malih krvnih sudova, 50% pacijenata je kasnije patilo od blagog kognitivnog oštećenja ili demencije [10]. Procesi starenja u krvnim sudovima povećavaju rizik za sistemske patofiziološke procese (ateroskleroza) i rizik od cerebrovaskularnog oštećenja [11].

Vaskularni i neurodegenerativni poremećaji su česti kod starijih osoba i mogu koegzistirati kod istog pacijenta [12]. Ovi procesi u osnovi demencije su međusobno potencirani u razvoju kognitivnog oštećenja, dajući kliničke fenotipove i neuroimidžing koji se preklapaju [13]. Mešovita demencija, Alchajmerova demencija i vaskularna demencija su najčešći tipovi demencije [14]. Nekoliko studija baziranih na autopsiji je prijavilo prevalenciju demencije 39%-44%, od čega 36%-50% odgovara Alchajmerovoj demenciji, 30%-43% vaskularnoj demenciji, a 20%-22% mešovitoj demenciji [13].

Cilj ovog istraživanja bio je da ispita uticaj arterijske hipertenzije na nastanak cerebralnih lezija kod pacijenata sa demencijom kod kojih je postojao rizik za aterosklerozu usled prisustva farmakološki netretirane hiperholesterolemije.

MATERIJAL I METODE

Retrospektivna opservaciona studija sprovedena je na uzorku pacijenata u Domu zdravlja „Dr Simo Milošević“ Čukarica u Beogradu. Podaci za istraživanje dobijeni su iz zdravstvenih kartona pacijenata kod kojih je prethodno od strane neurologa ili psihijatra dijagnostikovana jedna od formi demencije prema MKB-10 kriterijumima.

Kriterijumi za uključivanje u studiju bili su: životna dob između 65 i 85 godina, prisutan kognitivni deficit u sklopu demencije, utvrđen kliničkom kvalitativnom procenom, kao i primenom upitnika Mini Mental State Examination (MMSE), cerebralne lezije verifikovane nalazom neuroimidžinga, farmakološki netretirana hiperholesterolemija, negativna lična anamneza o pušenju i odsustvo dijabetes melitusa. Kriterijum za isključivanje bila je verifikovana intrakranijalna hemoragija i atrijalna fibrilacija.

Pacijenti su podeljeni u tri grupe na osnovu nalaza neuroimidžinga, kojim je ustanovljeno prisustvo samo cerebrovaskularnih ishemijskih lezija (CVIL) ili cerebralnih neurodegenerativnih lezija (NDL) ili njihova udruženost (MxL). Od neuroimidžing metoda radi dijagnostičke obrade pacijenata na sekundarnom ili tercijarnom nivou zdravstvene zaštite primenjivani su MDCT sken i/ili MRI endokranijuma, transkranijalni dopler (TCD) krvnih sudova mozga i kolor dopler sken (CDS) magistralnih arterija vrata. Pacijenti su dalje razvrstani na one sa arterijskom hipertenzijom (HTAp) i one bez arterijske hipertenzije (nonHTAp). Kod svih HTAp bila je primenjena

antihipertenzivna farmakoterapija. Kod pacijenata sa CVIL isključeni su atrijalna fibrilacija, tromboza leve srčane komore i aterosklerotski plak aorte kao uzrok nastanka tromboembolije i posledične ishemijske lezije mozga.

U istraživanju je postavljena radna hipoteza da između vrste cerebralnih lezija i arterijske hipertenzije ne postoji povezanost, tj. da ne postoji statistički značajna razlika učestalosti arterijske hipertenzije između definisanih grupa pacijenata sa određenim patoanatomskim lezijama, te da razlika u udelu muškaraca i žena u odnosu na hipertenziju nije statistički značajna ni u jednoj od definisanih grupa patoanatomskih lezija.

Za obradu podataka korišćen je statistički softver Statistica 13.2. U cilju statističke deskripcije primenjene su mere centralne tendencije, a u cilju statističke analize primenjen je Hi-kvadrat test radi ispitivanja signifikantnosti razlike učestalosti posmatranih varijabli.

REZULTATI

U studiju je uključeno ukupno 72 pacijenta, od čega 37 muškaraca (51%) i 35 žena (49%). Prema nalazu neuroimidžinga prisustvo cerebrovaskularnih ishemijskih lezija verifikovano je kod 25 pacijenata (35%), cerebralnih neurodegenerativnih lezija kod 28 pacijenata (39%), dok su mešovite lezije bile prisutne kod 19 pacijenata (26%). Arterijsku hipertenziju imalo je 45 pacijenata (63%), koja je kod 36 (80%) bila regulisana antihipertenzivnom terapijom.

Tabela 1. Vrednosti krvnog pritiska po grupama prema klasifikaciji Evropskog udruženja za kardiologiju
Table 1. Values of blood pressure by groups according to the classification of the European Society of Cardiology

Krvni pritisak	Broj pacijenata	Sistolni krvni pritisak $\bar{x} \pm sd$	Dijastolni krvni pritisak $\bar{x} \pm sd$
Optimalan	3	108,33 \pm 7,64	68,33 \pm 2,89
Normalan	7	123,57 \pm 2,44	80,00 \pm 0,00
Visok normalan	17	131,76 \pm 2,46	85,00 \pm 0,00
Stadijum I hipertenzije	21	147,14 \pm 6,04	92,62 \pm 2,56
Stadijum II hipertenzije	20	165,00 \pm 4,87	102,00 \pm 2,51
Stadijum III hipertenzije	4	190,00 \pm 10,80	115,00 \pm 4,08
Ukupno	72	146,94 \pm 19,83	92,43 \pm 10,58

Legenda: \bar{x} - srednja vrednost, sd - standardna devijacija.
Legend: \bar{x} - mean, sd - standard deviation.

Na osnovu značajnosti razlike učestalosti arterijske hipertenzije u definisanim grupama pacijenata sa određenim patoanatomskim lezijama utvrđeno je da ona nije statistički značajna između grupa sa cerebrovaskularnim ishemijskim i mešovitim lezijama, ali da je značajna između grupa pacijenata sa cerebrovaskularnim ishemijskim i cerebralnim neurodegenerativnim lezijama

($p < 0,01$), kao i između grupa sa cerebralnim neurodegenerativnim i mešovitim lezijama ($p < 0,01$). Razlika u udelu muškaraca i žena u odnosu na hipertenziju, posmatrano po definisanim grupama patoanatomskih lezija, nije statistički značajna u grupi CVIL i MxL ($p > 0,01$), ali jeste statistički značajna u grupi NDL ($p < 0,01$), gde značajno veći udeo imaju muškarci.

Tabela 2. Distribucija ispitanika u odnosu na arterijsku hipertenziju prema vrsti cerebralnih lezija i polu
Table 2. Distribution of subjects in relation to arterial hypertension by type of cerebral lesions and gender

cerebral lesion type	HTAp			nonHTAp			Σ (m+f) ₁ +(m+f) ₂
	m	f	(m+f) ₁	m	f	(m+f) ₂	
CVIL	9	11	20	2	3	5	25
NDL	8	2	10	11	7	18	28
MxL	6	9	15	1	3	4	19
Σ	23	22	45	14	13	27	72

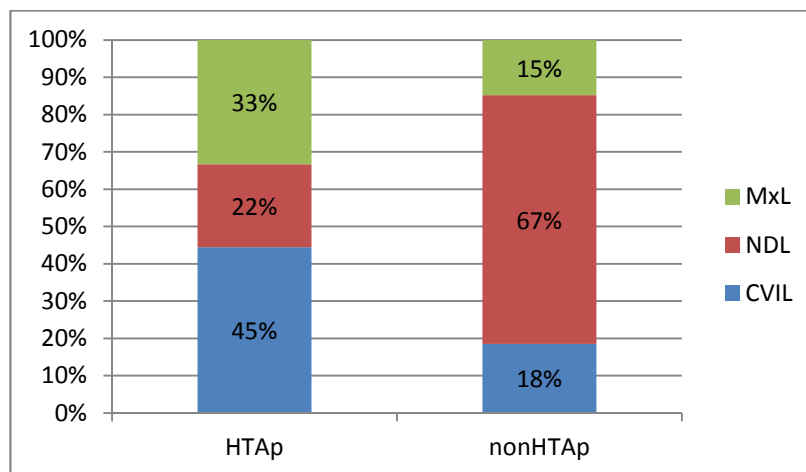
Legenda: HTAp - pacijenti sa arterijskom hipertenzijom, nonHTAp - pacijenti bez arterijske hipertenzije, m - muškarci, f - žene, CVIL - cerebrovaskularne ishemijske lezije, NDL - neurodegenerativne lezije, MxL - mešovite lezije.

Legend: HTAp - patients with arterial hypertension, nonHTAp - patients with no arterial hypertension, m - male, f - female, CVIL - cerebrovascular ischemic lesions, NDL - neurodegenerative lesions, MxL - mixed lesions.

Ako se ispituje veza između dveju varijabli, vrste cerebralnih lezija (CVIL, NDL, Mx) i arterijske hipertenzije (HTAp, nonHTAp) na celom uzorku, empirijska vrednost Hi-kvadrat testa iznosi 14,03 pa visoko statistički značajno postoji zavisnost između ove dve varijable ($p < 0,01$). Ispitivanjem povezanosti između ovih dveju varijabli posebno za muškarce i posebno za žene, empirijske vrednosti Hi-kvadrat testa iznose redom 4,38 i 2,05 i ne postoji statistički značajna razlika. U ispitivanju razlike između udela HTAp sa CVIL (80%) i MxL (78,95%) za celi uzorak, p-vrednost iznosi 93,17% te se može zaključiti da ne postoji statistički značajna razlika između ovih udela ($p > 0,01$). Međutim, u ispitivanju razlike između udela HTAp sa CVIL (80%) ili MxL (78,95%) za celi uzorak te udela NDL (35,71%), p-vrednost iznosi 0,36% pa se tada može zaključiti da postoji visoko statistički značajna razlika između ovih udela ($p < 0,01$).

Ispitivanjem razlike između udela HTAp za CVIL između muškaraca (39,13%) i žena (50%), p-vrednost iznosi 46,32% te se prihvata pretpostavka da ne postoji statistički značajna razlika u udelima muškaraca i žena ($p > 0,05$). Ispitivanjem razlike između udela HTAp za MxL između muškaraca (26,08%) i žena (40,91%), p-vrednost iznosi 29,17% i ne nalazi se statistički značajna razlika u udelima muškaraca i žena. Međutim, ispitivanjem razlike između udela HTAp za NDL između muškaraca (34,78%) i žena (9,09%), p-vrednost iznosi 3,82% te postoji statistički značajna razlika ($p < 0,01$), pri čemu muškarci imaju veći udeo. Kod nonHTAp statistički značajne razlike između muškaraca i žena po pojedinim vrstama CVIL, NDL i MxL ne postoje, verovatno usled malog uzorka.

Grafikon 1. Učestalost vrsta cerebralnih lezija u odnosu na arterijsku hipertenziju
Chart 1. Frequency of cerebral lesions types in relation to arterial hypertension



Legenda: HTAp - pacijenti sa arterijskom hipertenzijom, nonHTAp - pacijenti bez arterijske hipertenzije, CVIL - cerebrovaskularne ishemijske lezije, NDL - neurdegenerativne lezije, MxL - mešovite lezije.

Legend: HTAp - patients with arterial hypertension, nonHTAp - patients with no arterial hypertension, CVIL - cerebrovascular ischemic lesions, NDL - neuronegenerative lesions, MxL - mixed lesions.

DISKUSIJA

Prevenција, identifikacija i smanjenje rizika od demencije, kao i pružanje kvaliteta nege osobama sa demencijom izdvojeni su od strane Svetske zdravstvene organizacije među deset glavnih istraživačkih prioriteta za smanjenje globalnog opterećenja demencijom do 2025. godine [15]. Glavni promenljivi faktori rizika za kognitivno oštećenje i demenciju odnose se ili utiču na vaskularni sistem, uključujući hipertenziju, pušenje, gojaznost, dijabetes, hiperholesterolemiju i nedostatak fizičkog vežbanja [16]. Kardiovaskularne bolesti i faktori rizika, kao što su hipertenzija i dijabetes melitus, identifikovani su kao determinante mortaliteta, ali samo u studijama starijih pacijenata sa demencijom [17].

Hipertenzija povećava aterosklerotski rizik i predstavlja glavni faktor rizika za srčani udar i ishemijski moždani udar putem prekida normalnog toka krvi [18]. Pored toga, visok krvni pritisak je primarni faktor rizika za hemoragijski moždani udar usled povećane vaskularne osetljivosti na rupturu u mozgu [19]. Aproksimativno, 87% moždanih udara su ishemijski [20]. Hipertenzija je jedan od vodećih uzroka morbiditeta i mortaliteta bez obzira na vrstu moždanog udara [21]. Hipertenzija je identifikovana kao jedan od najznačajnijih promenljivih faktora rizika za moždani udar i

može rezultirati vaskularnom demencijom [22]. Cerebralna autoregulacija je često oštećena kod hipertoničara i starijih osoba i doprinosi razvoju moždanog udara, vaskularnog kognitivnog poremećaja i vaskularne demencije [23].

Arterijska hipertenzija, takođe, pospešuje kapilarno proređivanje, posebno u dubokoj beloј masi hemisfera i bazalnim ganglijama, povezana je sa infiltracijom perivaskularnih makrofaga, povećanim oksidativnim stresom, endotelijalnom disfunkcijom i kompromitovanom funkcionalnom hiperemijom, a ove promene pospešuju formiranje malih lakunarnih infarkta, asimptomatskih lezija bele mase, mikroinfarkta i mikrokrvarenja, što je sve u korelaciji sa padom kognitivne funkcije kod pacijenata sa vaskularnom i Alchajmerovom demencijom [23].

Kada je reč o uticaju hipertenzije na kognitivne funkcije, u literaturi se mogu naći različiti podaci. Jedna studija je utvrdila oštećenje dugotrajne memorije i izvršnog funkcionisanja u hipertenzivnim slučajevima, u drugoj studiji utvrđeno je da je hipertenzija bila povezana sa funkcionisanjem memorije samo kod muškaraca, u trećoj studiji nisu utvrđene kognitivne razlike kada su upoređivane nehipertenzivne i medikamentima tretirane hipertenzivne grupe i na kraju, u četvrtoj studiji, longitudinalni dokazi sugerisali su povezanost između hipertenzije i kognitivnog pada u

srednjem, ali ne i u kasnom životnom dobu [24]. U studiji koja se bavila ispitivanjem povezanosti promenljivih faktora rizika sa Alchajmerovom bolešću korišćenjem genetičkih varijanti nije nađena povezanost između vrednosti sistolnog krvnog pritiska i Alchajmerove bolesti [25]. Efekti antihipertenzivne terapije na kognitivnu funkciju u kontrolisanim studijama bili su oprečni, a meta-analize studija nisu dale jasne dokaze da li antihipertenzivna terapija smanjuje incidenciju demencija [26].

Uticaj holesterola na nastanak demencija i značaj terapije statinima u njihovoj prevenciji bili su predmet mnogih istraživanja. U studijama koje su analizirale efekat holesterola na demencije, navodi se da su kod vaskularne demencije, kako visok nivo LDL-holesterola, tako i nizak nivo HDL-holesterola poznati faktori rizika za aterosklerozu karotidnih i moždanih arterija, što može rezultirati kognitivnim oštećenjem zbog cerebralne hipoperfuzije ili embolizma. Kod Alchajmerove demencije postoje oprečni epidemiološki podaci, gde po nekima povišen nivo serumskog holesterola povećava rizik za njen razvoj, dok u drugima nema efekta ili postoji negativna povzanost [27]. Dosadašnji dokazi ukazuju da statini dati u poznijem životnom dobu nemaju efekta u prevenciji kognitivnog pada i demencije [28], dok vodič Američkog udruženja za srce sugeriše da lečenje hiperholesterolemije u prevenciji demencije ima nesigurnu korist [29]. Mi smo se opredelili da u studiju uključimo samo pacijente kod kojih je verifikovana hiperholesterolemija, bez primene hipolipemijskih medikamenata u bilo kom prethodnom periodu.

U našoj studiji klasifikacija cerebralnih lezija, cerebrovaskularne ishemijske, neurodegenerativne i mešovite bazirana je na nalazu neuroimidžinga. Neuroimidžing povećava tačnost dijagnoze za različite podtipove demencije [30]. Multimodalnost neuroimidžing podataka, kao što su MRI i PET pružaju dragocene uvide u abnormalnosti [31]. MRI je korišćena u nekoliko studija za strukturnu i funkcionalnu karakterizaciju neuroloških poremećaja u celom mozgu [32]. Intenzitet i stadijum neurodegeneracije mogu se identifikovati pomoću atrofije merene strukturnom MRI [33]. U studiji koja je ispitala incidenciju demencija u posmatranoj populaciji korišćene su neuroimidžing metode, magnetna rezonanca i kompjuterizovana tomografija, samostalno ili u kombinaciji [34]. Tokom

desetogodišnjeg praćenja, od 1562 ispitanika životne dobi 60 i više godina, 358 je razvilo demenciju, od čega je 238 ispitanika doživelo Alchajmerovu demenciju, 93 vaskularnu demenciju, a 43 druge tipove demencije, pri čemu je od ispitanika 21 sa Alchajmerovom demencijom i 22 sa vaskularnom demencijom imalo druge koegzistirajuće tipove demencije, od kojih je 16 bilo sa mešovitim tipom Alchajmerove i vaskularne demencije [34].

Hemoragijski moždani udari karakterišu se većim volumenom lezije i višim intrakranijalnim pritiskom, uopšteno se ispoljavaju težim oštećenjem mozga i zahvataju različite regije mozga u odnosu na ishemijske moždane udare [35]. Pored toga, strategije lečenja posle intrakranijalne hemoragije i subarahnoidalne hemoragije mogu doprineti manjem kapacitetu oporavka tkiva mozga [36]. Zbog većih posledica i neophodnosti složenijeg sagledavanja, pacijenti sa demencijom nakon hemoragijskih lezija mozga nisu obuhvaćeni našim istraživanjem.

Kako bi se isključio uticaj hiperglikemije kod pacijenata obolelih od dijabetes melitusa i nikotina kod pušača, ovi pacijenti nisu uključivani u istraživanje. Dokazano je da vaskularni faktori rizika, kao što su hipertenzija, dislipidemija i dijabetes, igraju važnu ulogu u razvoju umerenog kognitivnog oštećenja, demencije i Alchajmerove bolesti. [37] Mnoge studije su pokazale da osobe sa dijabetes melitusom imaju veći rizik od demencije i kognitivne disfunkcije [38], a hiperglikemija je uključena u mehanizme kognitivne disfunkcije povezane sa dijabetes melitusom [39]. Dugotrajna supklinička hiperglikemija predstavlja faktor rizika za umereno kognitivno oštećenje u starijih osoba [40]. Povišen odnos glikoziliranog albumina i hemoglobina A1c značajno je povezan sa rizikom od Alchajmerove demencije [41]. Pušači u poređenju sa nepušačima imaju veći stepen atrofije mozga i manju gustinu sive mase [42], a nivo plazma kotinina, metabolita nikotina, upravo proporcionalno je povezan sa rizikom od demencije [43].

ZAKLJUČAK

U ovom istraživanju potvrđeno je da arterijska hipertenzija predstavlja značajan faktor rizika za nastanak cerebrovaskularnih ishemijskih, ali ne i cerebralnih neurodegenerativnih lezija koje dovode do kognitivnog deficita kod pacijenata sa

demencijom i rizikom za aterosklerozu uz prisustvo farmakološki netretirane hiperholesterolemije, nezavisno od pola.

Prisustvo cerebrovaskularnih ishemijskih lezija verifikovano je kod 25 pacijenata (35%), cerebralnih neurodegenerativnih lezija kod 28 pacijenata (39%), dok su mešovite lezije bile prisutne kod 19 pacijenata (26%). Na osnovu značajnosti razlike učestalosti arterijske hipertenzije u definisanim grupama pacijenata sa određenim patoanatomskim lezijama utvrđeno je da ona nije statistički značajna između grupa sa cerebrovaskularnim ishemijskim i mešovitim lezijama, ali da je visoko značajna između grupa pacijenata sa cerebrovaskularnim ishemijskim i cerebralnim neurodegenerativnim lezijama ($p < 0,01$), kao i između grupa sa cerebralnim neurodegenerativnim i mešovitim lezijama ($p < 0,01$). Ova studija doprinosi boljem razumevanju uticaja promenljivih faktora rizika, kao što je arterijska hipertenzija, ali i dislipidemija, na nastanak demencija, i ukazuje na značaj redukcije njihovog nepovoljnog uticaja u predisponiranih pacijenata, te neophodnost njihove blagovremene i adekvatne dijagnostike i lečenja. Imajući u vidu da približno 50-80% osoba sa demencijom ne dobija pravovremeno dijagnozu demencije, a 45-55% osoba sa dijagnozom demencije dobija dijagnozu nespecifične demencije u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, ova studija doprinosi adekvatnijem pristupu u dijagnostičkoj evaluaciji pacijenata sa demencijom.

LITERATURA

- Hung CM, Li YC, Chen HJ, Lu K, Liang CL, Liliang PC, et al. Risk of dementia in patients with primary insomnia: a nationwide population-based case-control study. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):38. Available from: <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/article/s/10.1186/s12888-018-1623-0>
- Ohara T, Oishi E, Ninomiya T. Day-to-day blood pressure variability and dementia. *Oncotarget*. 2017;8(70):114416-7.
- Wei J, Hu Y, Zhang L, Hao Q, Yang R, Lu H, et al. Hearing Impairment, Mild Cognitive Impairment, and Dementia: A Meta-Analysis of Cohort Studies. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2017;7(3):440-52.
- Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):51-8.
- Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1):49-55.
- Sabayan B, Sorond F. Reducing Risk of Dementia in Older Age. *JAMA*. 2017;317(19):2028.
- Alexander RW. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension*. 1995;25(2):155-61.
- Moroni F, Magnoni M, Vergani V, Ammirati E, Camici PG. Fractal analysis of plaque border, a novel method for the quantification of atherosclerotic plaque contour irregularity, is associated with pro-atherogenic plasma lipid profile in subjects with non-obstructive carotid stenoses. *PLoS One*. 2018;13(2). Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0192600>
- Lv JX, Kong Q, Ma X. Current advances in circulating inflammatory biomarkers in atherosclerosis and related cardio-cerebrovascular diseases. *Chronic Dis Transl Med*. 2017;3(4):207-12.
- Jacova, C., Pearce, L. A., Costello, R., McClure, L. A., Holliday, S. L., Hart, R. G., et al. Cognitive impairment in lacunar strokes: the SPS3 trial. *Ann Neurol*. 2012;72(3):351-62.
- Jaul E, Meiron O. Systemic and Disease-Specific Risk Factors in Vascular Dementia: Diagnosis and Prevention. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:333. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2017.00333/full>
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-713.
- Custodio N, Montesinos R, Lira D, Herrera-Pérez E, Bardales Y, Valeriano-Lorenzo L. Mixed dementia: A review of the evidence. *Dement Neuropsychol*. 2017;11(4):364-70.
- Chui HC, Ramirez-Gomez L. Clinical and imaging features of mixed Alzheimer and vascular pathologies. *Alzheimers Res Ther*. 2015;7:21. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-015-0104-7>
- Shah H, Albanese E, Duggan C, Rudan I, Langa KM, Carrillo MC, et al. Research priorities to reduce the global burden of dementia by 2025. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1285-94.
- Deckers K, Schievink SHJ, Rodriquez MMF, van Oostenbrugge RJ, van Boxtel MPJ, Verhey FRJ, et al. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(9). Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184244>
- Rhodijs-Meester HFM, Lieder H, Koene T, Lemstra AW, Teunissen CE, Barkhof F, et al. Disease-related determinants are associated with mortality in dementia due to Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018;10(1):23. Available from: <https://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-018-0348-0>

18. Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):138-49.
19. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Suh I. Comparison of blood pressure-associated risk of intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage: Korea Medical Insurance Corporation study. *Hypertension.* 2005;46(2):393-7.
20. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015;131:29-322.
21. Mullen MT, McKinney JS, Kasner SE. Blood pressure management in acute stroke. *J Hum Hypertens.* 2009;23:559-69.
22. Singh M, Raj D, Raina SK, Gandhi MK, Chander V. Using Multistate Observational Studies to Determine Role of Hypertension and Diabetes as Risk Factors for Dementia. *J Neurosci Rural Pract.* 2016;7(5):3-6.
23. Shekhar S, Liu R, Travis OK, Roman RJ, Fan F. Cerebral Autoregulation in Hypertension and Ischemic Stroke: A Mini Review. *J Pharm Sci Exp Pharmacol.* 2017;2017(1):21-7.
24. Stephan BCM, Minett T, Muniz-Terrera G, Harrison SL, Matthews FE, Brayne C. Neuropsychological profiles of vascular disease and risk of dementia: implications for defining vascular cognitive impairment no dementia (VCI-ND). *Age Ageing.* 2017;46(5):755-60.
25. Larsson SC, Traylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ.* 2017;359:5375. Available from: <http://www.bmj.com/content/359/bmj.j5375>
26. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol.* 2008;7(8):683-9.
27. Appleton JP, Scutt P, Sprigg N, Bath PM. Hypercholesterolaemia and vascular dementia. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(14):1561-78.
28. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;1:003160. Available from: <http://cochranelibrary-wiley.com/wol1/doi/10.1002/14651858.CD003160.pub3/full>
29. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke.* 2011;42(9):2672-713.
30. Staffaroni AM, Elahi FM, McDermott D, Marton K, Karageorgiou E, Sacco S, et al. Neuroimaging in Dementia. *Semin Neurol.* 2017;37(5):510-37.
31. Zhou T, Thung KH, Zhu X, Shen D. Feature Learning and Fusion of Multimodality Neuroimaging and Genetic Data for Multi-status Dementia Diagnosis. *Mach Learn Med Imaging.* 2017;10541:132-40.
32. Lama RK, Gwak J, Park JS, Lee SW. Diagnosis of Alzheimer's Disease Based on Structural MRI Images Using a Regularized Extreme Learning Machine and PCA Features. *J Healthc Eng.* 2017;2017:5485080. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/jhe/2017/5485080/>.
33. Lee W, Park B, Han K. Classification of diffusion tensor images for the early detection of Alzheimer's disease. *Comput Biol Med.* 2013;43(10):1313-20.
34. Takae K, Hata J, Ohara T, Yoshida D, Shibata M, Mukai N, et al. Albuminuria Increases the Risks for Both Alzheimer Disease and Vascular Dementia in Community-Dwelling Japanese Elderly: The Hisayama Study. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(2). Available from: <http://jaha.ahajournals.org/content/7/2/e006693>
35. Corraini P, Henderson VW, Ording AG, Pedersen L, Horváth-Puhó E, Sørensen HT. Long-Term Risk of Dementia Among Survivors of Ischemic or Hemorrhagic Stroke. *Stroke.* 2017;48(1):180-6.
36. Van Dijk BJ, Vergouwen MD, Kelfkens MM, Rinkel GJ, Hol EM. Glial cell response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage - Functional consequences and clinical implications. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1862(3):492-505.
37. Ricci G, Pirillo I, Tomassoni D, Sirignano A, Grappasonni I. Metabolic syndrome, hypertension, and nervous system injury: Epidemiological correlates. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(1):8-16.
38. Umegaki H, Makino T, Uemura K, Shimada H, Hayashi T, Cheng XW, et al. The Associations among Insulin Resistance, Hyperglycemia, Physical Performance, Diabetes Mellitus, and Cognitive Function in Relatively Healthy Older Adults with Subtle Cognitive Dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:72. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2017.00072/full>
39. Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(1):75-89.
40. Wang F, Zhao M, Han Z, Li D, Zhang S, Zhang Y, et al. Long-Term Subclinical Hyperglycemia and Hypoglycemia as Independent Risk Factors for Mild Cognitive Impairment in Elderly People. *Tohoku J Exp Med.* 2017;242(2):121-8.
41. Mukai N, Ohara T, Hata J, Hirakawa Y, Yoshida D, Kishimoto H, Koga M, Nakamura U, Kitazono T, Kiyohara Y, Ninomiya T. Alternative Measures of Hyperglycemia and Risk of Alzheimer's Disease in the Community: The Hisayama Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):3002-10.
42. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement.* 2014;10(3):122-45.
43. Batty GD, Shipley MJ, Kvaavik E, Russ T, Hamer M, Stamatakis E, Kivimaki M. Biomarker assessment of tobacco smoking exposure and risk of dementia death: pooling of individual participant data from 14 cohort studies. *J Epidemiol Community Health.* 2018. Available from: <http://jech.bmj.com/content/early/2018/01/24/jech-2017-209922.full>