

XXI X CONGRESSO  
NAZIONALE ANCE

10 - 13 Ottobre 2019

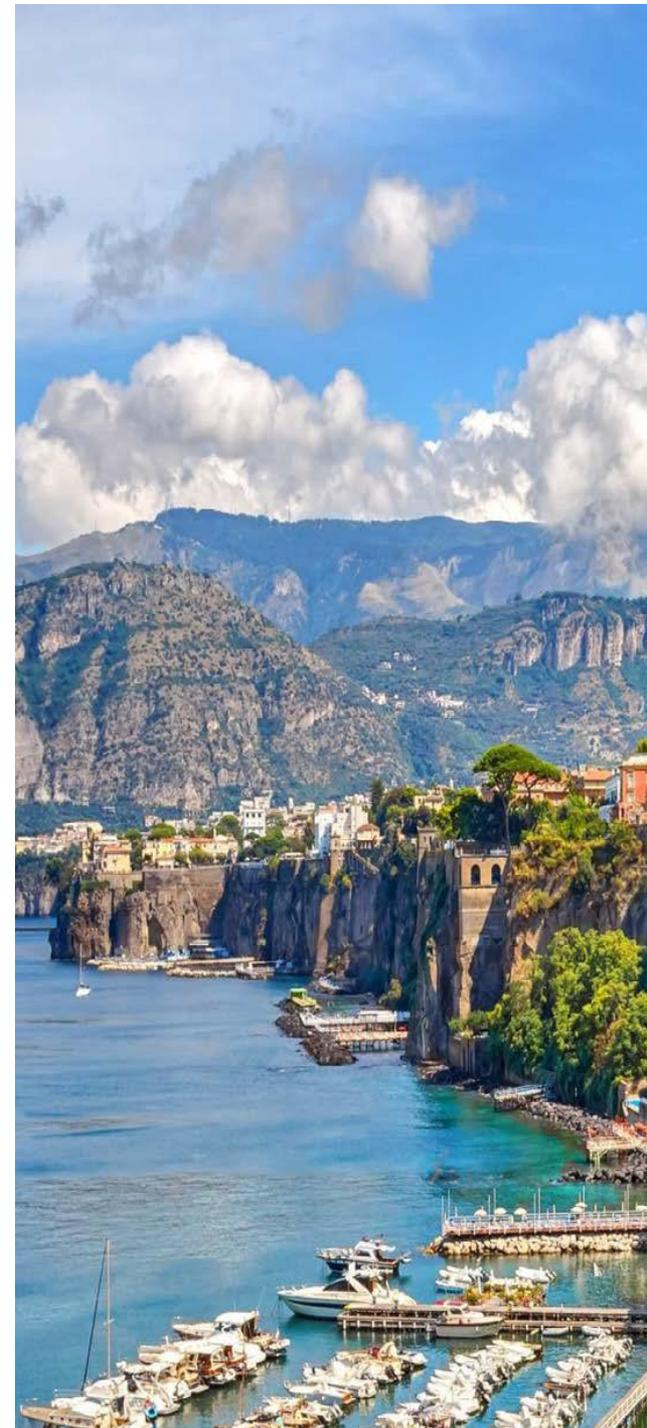
*Centro Congressi Hilton Sorrento Palace Sorrento (NA)*



Il paziente iperteso: l'importanza del  
riconoscimento precoce del danno  
evolutivo cerebrovascolare

Fabio Biferali

UOS Cardiologia Territoriale (ex Roma A)



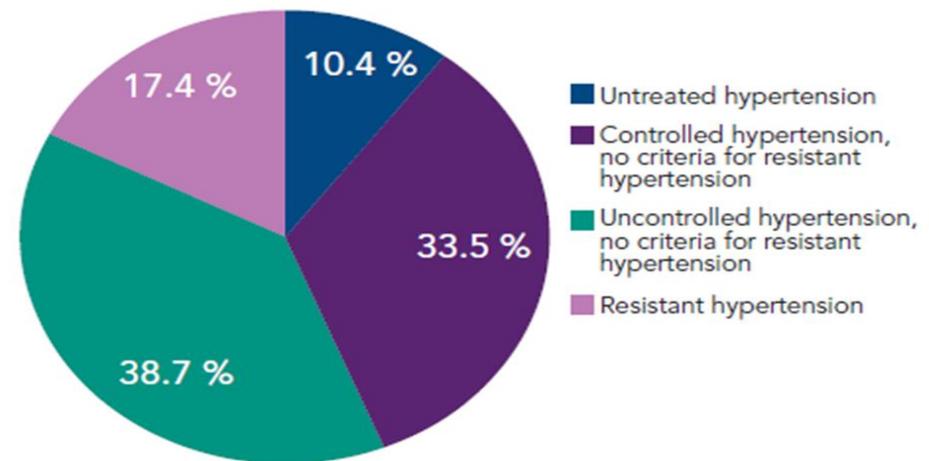
# L'Ipertensione

## LA MADRE DI TUTTE LE MALATTIE CARDIOVASCOLARI

- L'ipertensione: il principale e più diffuso fattore di rischio cardiovascolare **MODIFICABILE** ( con una prevalenza stimata del 30/45 % fino a salire a più del 60% negli ultra sessantenni; 150 milioni solo in Europa) con un aumento stimato del 15–20% nel 2025
- L'aumento della PA >140/90 mmhg è responsabile nel mondo, della causa principale di morte prematura, rendendo conto di quasi 10 milioni di decessi nel 2015

- Infarto Miocardico,
- Scompenso Cardiaco
- Stroke
- FA
- **Decadimento cognitivo**
- **Demenza**
- IRC.

Figure 1: Prevalence of Resistant Hypertension According to the ESC/ESH Definition in a Hypertension Outpatient Clinic (Pisa, Italy)

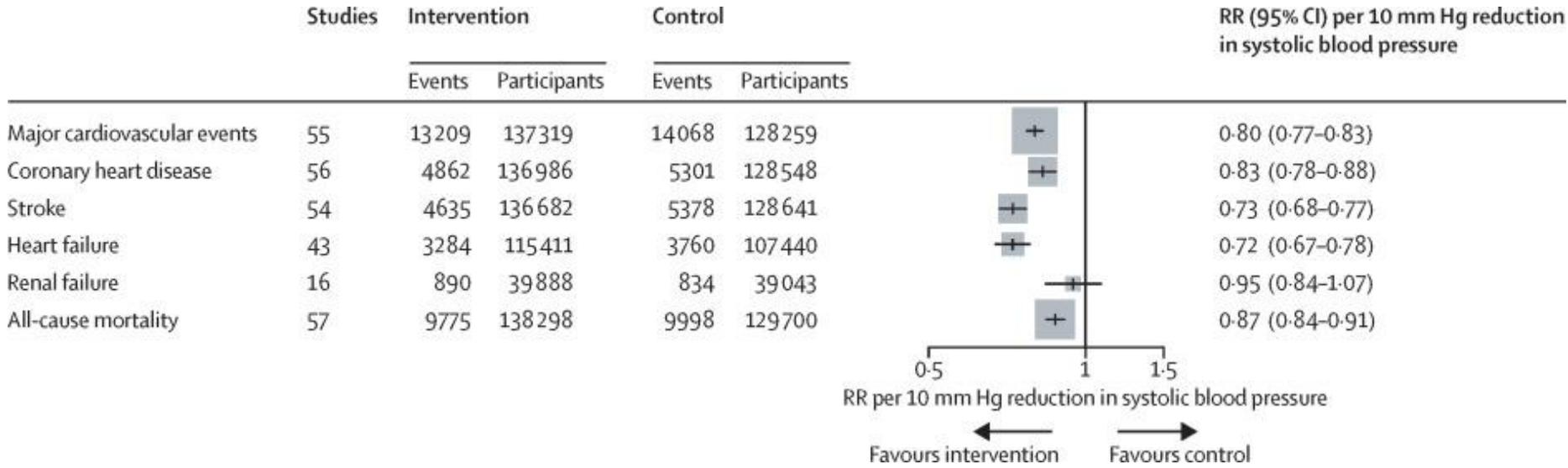


Unpublished data referring to 586 hypertensive patients accessing for the first time to a hypertension outpatient clinic in Pisa, Italy. RH = resistant hypertension.

Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Dena Ettehad, et al. Lancet 2016

Metanalisi 123 studi, 600.000 pz; – 10 mmhg di PAs corrispondeva a: una riduzione del:

- 20% eventi CV maggiori;
- 17% rischio malattia coronarica
- 27% di ictus;
- 28% Scompenso Cardiaco;
- 13% morte per tutte le cause.



# A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control- SPRINT trial NEJM 2015

- Among patients at high risk for cardiovascular events but without diabetes, targeting a systolic blood pressure of less than 120 mm Hg, as compared with less than 140 mm Hg, resulted in lower rates of fatal and nonfatal major cardiovascular events and death from any cause, although significantly higher rates of some adverse events were observed in the intensive-treatment group.

-27 % del n. di morti per cause cardiovascolari



## A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control

The SPRINT Research Group<sup>a</sup>

# OBIETTIVI DI TRATTAMENTO ESC 2018

**2018**

Si raccomanda sempre un target di **PAD < 80 mmHg** per tutti i pazienti ipertesi, indipendentemente dal livello di rischio e dalle comorbidità.

**2018**

È raccomandato il raggiungimento di una PAS tra **130-139 mmHg**, **se tollerato**.

La tollerabilità è il fattore discriminante nella strategia terapeutica



PAS  $\leq$  130 mmHg  
(Popolazione generale adulta)



Il nuovo GOAL  
130/80 mmhg 18/65 anni  
PAs 140/130 mmhg 80anni  
purche' non fragili

# Ipertensione declino cognitivo - epidemiologia

Si prevede che il morbo di Alzheimer e le relative demenze colpiscano 115 milioni di persone in tutto il mondo entro il 2050

L'Ipertensione, che colpisce oltre il 75% delle persone di età superiore ai 65 anni, è stato identificato come un fattore di rischio potenzialmente modificabile per MCI (mild cognitive impairment) e demenza negli studi osservazionali.

nel 4° e 5° decennio di vita, in particolare l'ipertensione non trattata, aumenta il rischio di compromissione cognitiva 20-30 anni dopo e che la stessa preceda l'insorgenza della demenza.

Power MC..Epidemiology 2013

Al contrario, gli studi che includono individui nella loro ottava, nona e decima decade di vita non sono riusciti a trovare una tale associazione o hanno trovato che la PA alta fosse protettiva contro il deterioramento cognitivo.

Waldstein SR.. Hypertension 2005

## Ipertensione e declino cognitivo

### Systolic Blood Pressure Variation and Mean Heart Rate Is Associated With Cognitive Dysfunction in Patients With High Cardiovascular Risk

Michael Böhm, Helmut Schumacher, Darryl Leong, Giuseppe Mancia, Thomas Unger, Roland Schmieder, Florian Custodis, Hans-Christoph Diener, Ulrich Laufs, Eva Lonn, Karen Sliwa, Koon Teo, Robert Fagard, Josep Redon, Peter Sleight, Craig Anderson, Martin O'Donnell, Salim Yusuf

© 2015 American Heart Association, Inc. *Hypertension*

---

24,593 patients  
randomized

## Conclusion

This study demonstrates that **long-term SBP variations** and **mean HR** levels are associated with the development of cognitive dysfunction, decline, and deterioration in high risk patients with atherosclerosis or after stroke or high-risk diabetes mellitus.

# Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia

The SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group (Jeff D. Williamson et al)

JAMA. January 28, 2019.

## SPRINT MIND: Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia

Multicenter, randomized clinical trial

Objective: To assess if intensive blood pressure control reduce the occurrence of dementia as compared moderate control?



Patients with hypertension



Intensive BP control



Standard BP control



occurrence of dementia



**9,361** adults aged 50 years or older with hypertension but without diabetes or history of stroke.



intensive control  
SBP < 120 mmHg  
(n=4278)



vs

standard control  
SBP < 140 mmHg  
(n=4285)



### Primary Outcomes

**7.2%**

adjudicated probable dementia  
(cases per 1000 person-years)  
HR 0.83; 95% CI, 0.67-1.04, P=0.10

**8.6%**

### Secondary Outcomes

**14.6%**

Mild cognitive impairment  
HR 0.81; 95% CI, 0.69-0.95, P=0.007

**18.3%**

**20.2%**

Composite of dementia and MCI  
HR 0.85; 95% CI, 0.74-0.97, P=0.01

**24.1%**

In ambulatory adults with hypertension, intensive BP control (SBP < 120 mmHg) did not reduce risk of probable dementia but significantly reduced mild cognitive impairment.

nuovi casi di MCI ridotti del 19%  
(HR = 0,81, 95% CI = 0,70-0,95, p = 0,01)

MCI e probabile demenza per tutte le cause ridotto del 15%  
(HR = 0,85, IC 95% = 0,74-0,97, p = 0,02)

**Variabilità Pressoria:** La PA oscilla sostanzialmente nell'arco di 24 ore come risultato di fattori quali il cambiamento posturale, il ritmo circadiano e la variabilità fisiologica generale. (associate a disfunzione autonoma, come l'ipotensione ortostatica, diventano più frequenti con l'aumentare dell'età e possono essere associate a deficit cognitivi).

PA NON DIPPER potenziale fattore di rischio per deterioramento cognitivo.

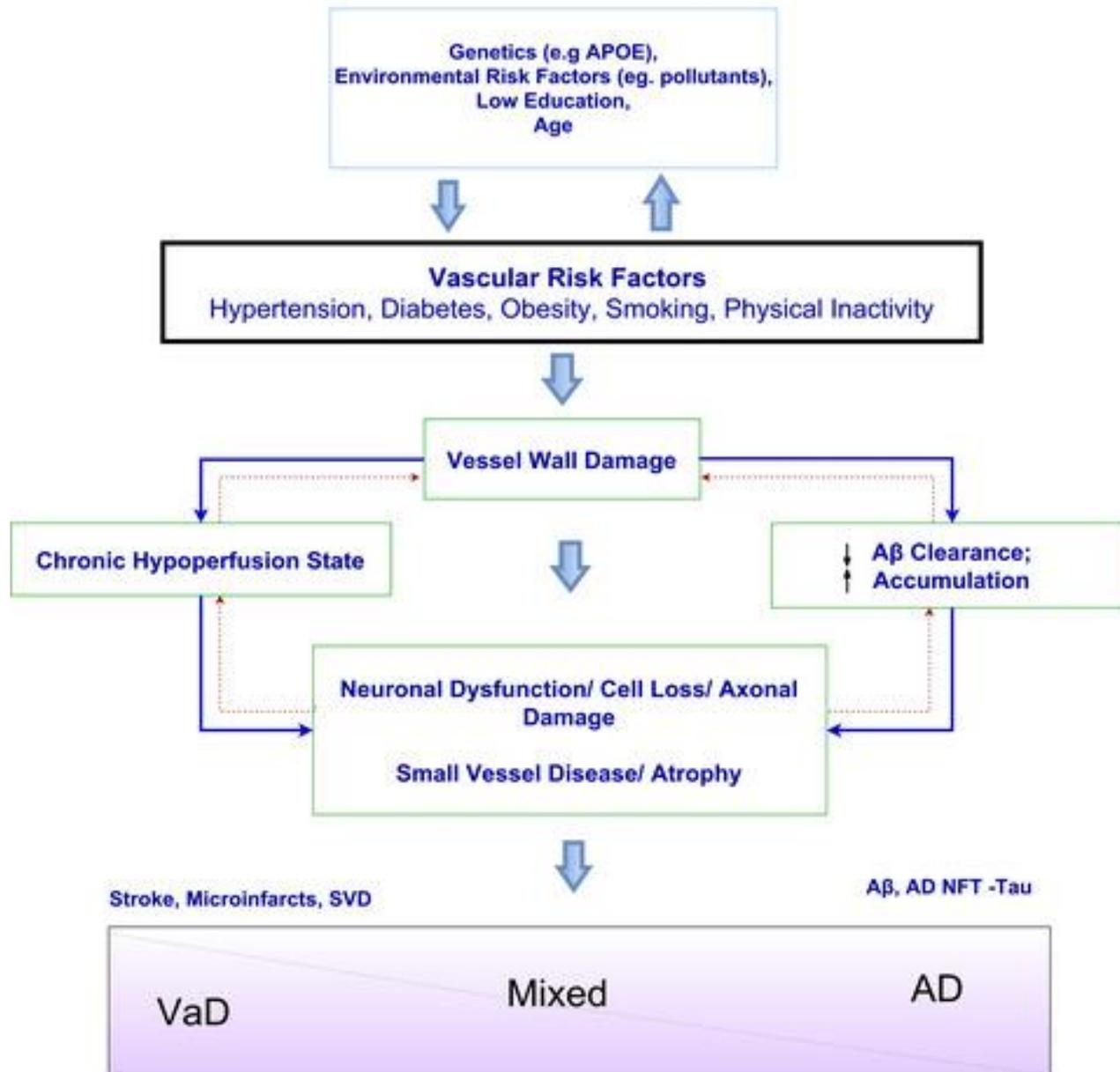
Rose KM ..Hypertension 2002

**La pressione pulsatile** misura di irrigidimento arterioso, che aumenta con l'età e nell'ipertensione cronica.

Elevazioni nella pressione di polso sono state associate a deterioramento cognitivo [Waldstein SR , Hypertension 2008], malattia dei vasi piccoli cerebrali e biomarcatori della malattia di Alzheimer [Nation DA JAMA Neurol2015].

Rispetto alla pressione arteriosa, si ritiene che la pressione pulsatile quantifica più precisamente l'esposizione di organi bersaglio come il cervello [Webb AJS Stroke 2012]

# Vascular Mediators of Dementia



# Le Variabili Cliniche e Declino Cognitivo

Perdere il filo di una conversazione, avere difficoltà a ragionare e prendere decisioni sono segni clinici indicativi di MCI. (circa il 15-20 per cento delle persone oltre i 65 anni)

COSA EVIDENZIARE nella valutazione cardiologica:

1- Pressione arteriosa media

2- Variabilità pressoria.

3- Frequenza cardiaca (nei pazienti dopo l'ictus, il declino cognitivo è stato accelerato nei pazienti con un HR > 67 bpm) (Bohm M. *European Heart Journal*, XI/2012)

4- *L'ottimizzazione della terapia antipertensiva*

## 4 -Farmaci e miglioramento cognitivo

meta-analisi (RCT trial) che ha confrontato le proprietà neuro-protettive di diverse classi di farmaci antiipertensivi ha trovato che i **bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB)** sono superiori ai beta-bloccanti, ai diuretici e agli ACE inibitori per prevenire il declino cognitivo. (Marpillat *NLJ -Hypertension* 2013)

# Ipertensione e Declino Cognitivo (principali demenze)

- **Morbo di Alzheimer**
- **Demenza vascolare**
- **Demenza con il corpo di Lewy**
- **Demenza Fronto Temporale**

circa il 50% degli individui con Alzheimer mostrano una patologia cerebrovascolare significativa sull'autopsia.

Insieme, questi risultati suggeriscono che le malattie cardiovascolari, il morbo di Alzheimer e la demenza vascolare possono avere una patofisiologia comune.



**Kant** (filosofo), **Maurice Ravel** (musicista), **Charlton Heston** (attore, premio oscar), **Ronald Reagan** (presidente USA), **Peter Falk** (attore) **Rita Hayworth** (attrice)

## Fattori di rischio per la demenza vascolare

- **Età avanzata**
- **Ictus**
- **Iperensione arteriosa**
- **Patologie cardiache**
- **Diabete**
- **Fumo**
- **Dislipidemia**
- **Iperomocisteinemia**
- **Fattori genetici: angiopatie amiloidi, gene Notch 3 nel cromosoma 19 nella CADASIL, allele Epsilon 4 dell'ApoE**
- **Scarsa riserva cognitiva**

## Fattori di rischio per la Demenza di Alzheimer

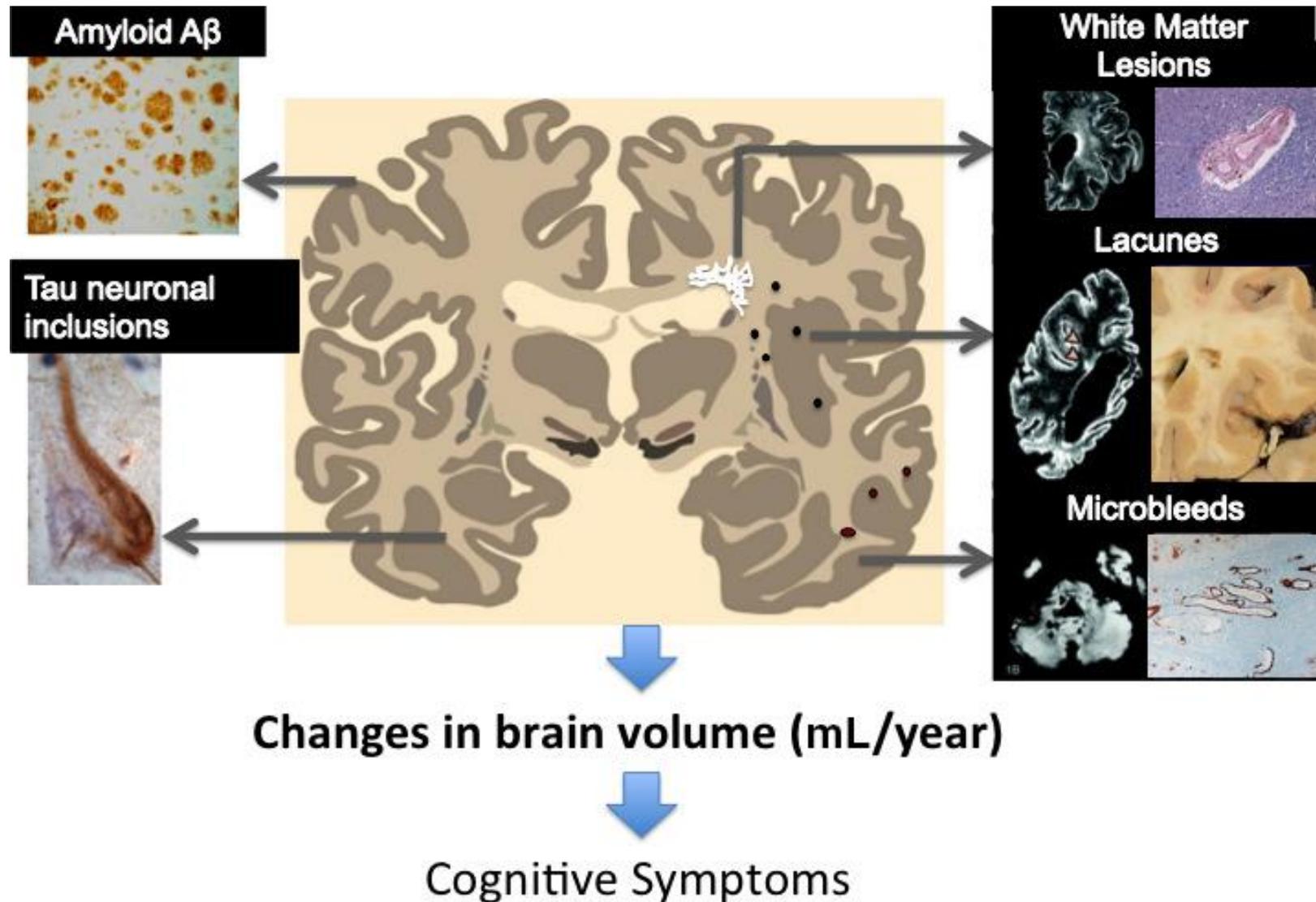
- **Età**
- **Storia familiare**
- **Mutazioni sui cromosomi 1, 14, 21**
- **Trauma cranico**
- **Sindrome di Down**
- **Scarsa riserva cognitiva**
- **Iperensione arteriosa**
- **Diabete**
- **Dislipidemia**
- **Patologie cardiache**
- **Ipossia/ischemia**
- **Iperomocisteinemia**

# Gli aumenti della PA s/d sono risultati associati a riduzione del Gray Matter Volume

- il trattamento dell'ipertensione o il mantenimento di una PA ottimale nella prima età adulta potrebbe essere essenziale per prevenire la cascata patofisiologica di malattia cerebrovascolare e **riduzione della materia grigia**.
- è stato proposto che le regioni temporali e frontali mediali potrebbero essere particolarmente sensibili agli effetti della pulsazione, dell'ipoperfusione e dell'ischemia

Association of peripheral blood pressure with gray matter volume in 19- to 40-year-old adults  
**H. Lina Schaare, Neurology® 2019;92:e1-e16**

# Malattia di Alzheimer e Demenza Vascolare



accumulo di **proteina beta amiloide** al di fuori dei neuroni e all'aggregazione di **proteina tau** all'interno delle cellule

(CHARLS trial) studio preliminare presentato dai ricercatori della Columbia University Mailman School of Public Health presso la American Heart Association's Hypertension 2019



11.000 adulti dello studio longitudinale cinese (CHARLS) tra il 2011 e il 2015, con età pari o superiore a 55 anni con ipertensione non trattata hanno avuto un tasso più rapido di declino cognitivo rispetto ai partecipanti con ipertensione trattata o senza ipertensione.

**«La pressione arteriosa sembra accelerare il declino cognitivo tra gli adulti di mezza età e quelli più anziani, ma il trattamento dell'ipertensione può rallentarlo»**

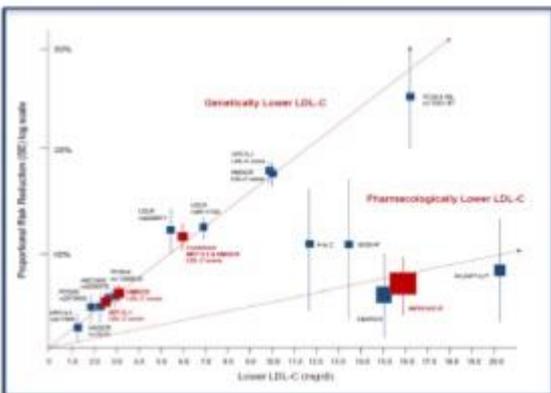
# Combined effect of lower LDL-c and lower SBP on the lifetime risk of cardiovascular disease

ESC Congress 2019 in Paris, by Brian A Ference (Cambridge, UK)

L'esposizione per tutta la vita alla combinazione di C-LDL <1 mmol / L (38,67 mg / dL) e SBP <10 mmHg era associata a un rischio di eventi CV inferiore dell'80% e ad un rischio di morte CV inferiore dell'68%.

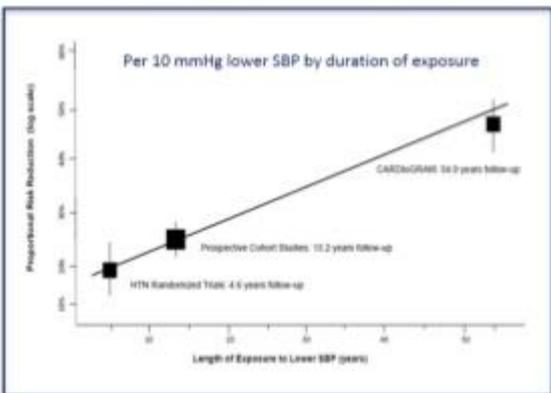
## Background

LDL-C and risk of cardiovascular disease



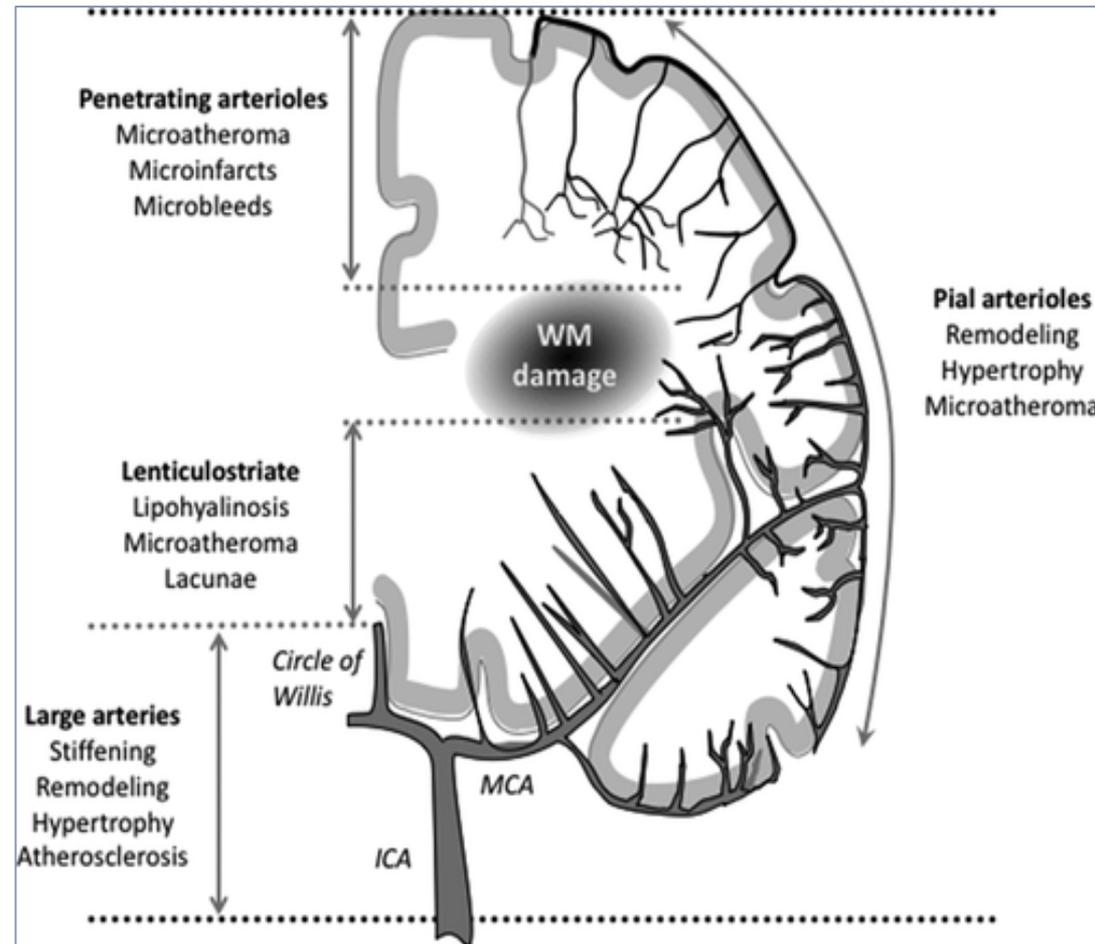
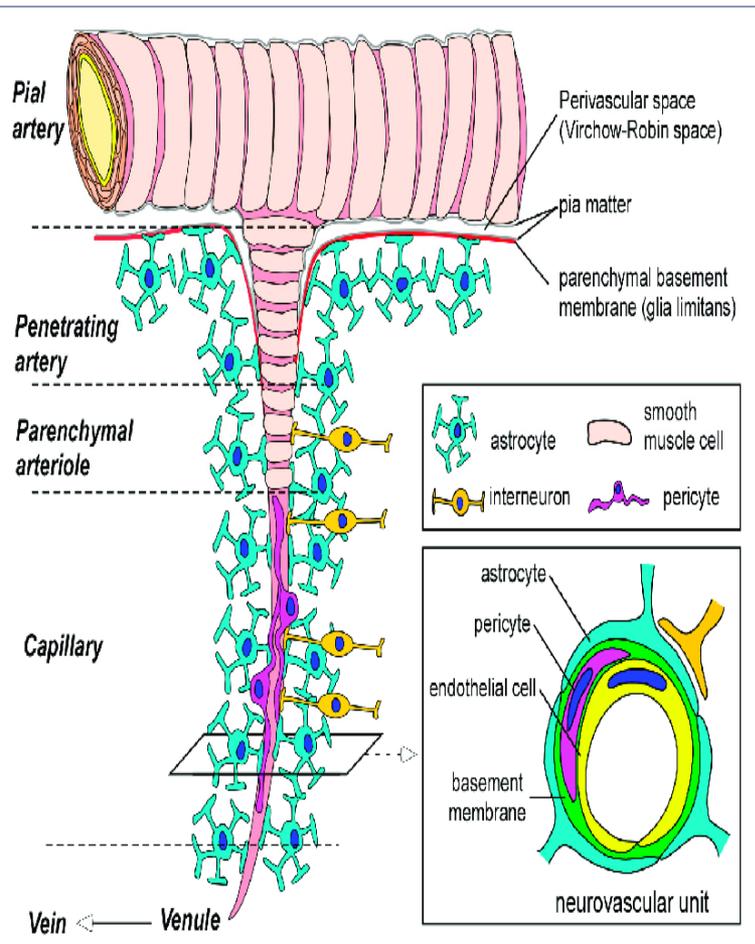
Ference, BA et al. J Am Coll Cardiol 2015;65:1552-61.

SBP and risk of cardiovascular disease



Ference B A et al. Hypertension, 2014;63:1182-1188.

Le arterie lenticulostriate, e le altre provenienti dal circolo di Willis deputate alla vascolarizzazione delle strutture cerebrali profonde, inclusa **la sostanza bianca (WM)**, sono coinvolte nel processo degenerativo vascolare ipertensivo con riduzione dell'afflusso di sangue e probabile danno della WM subcorticale.

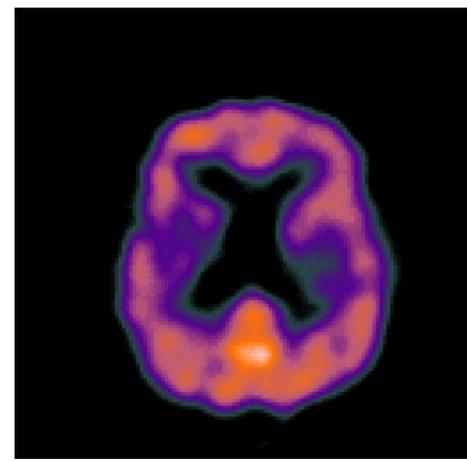
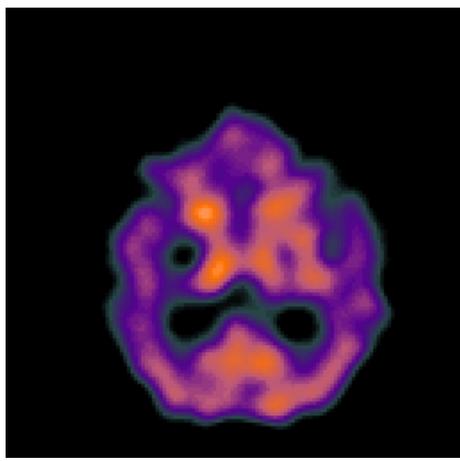
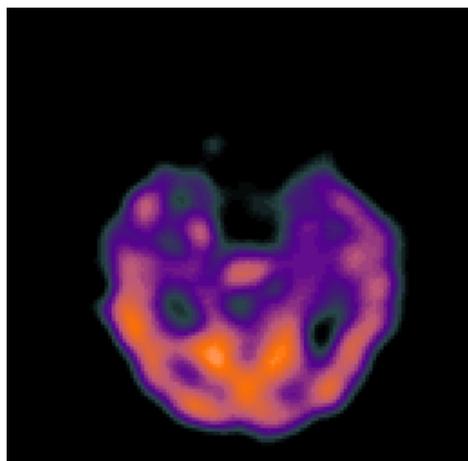
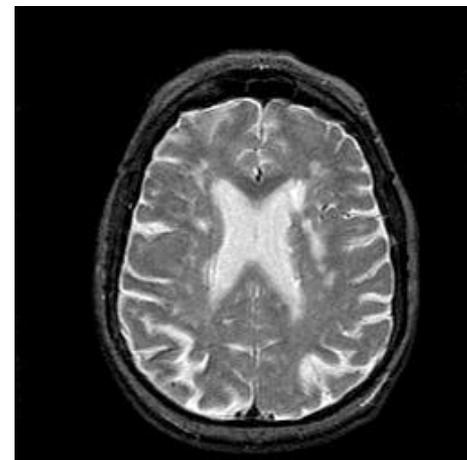
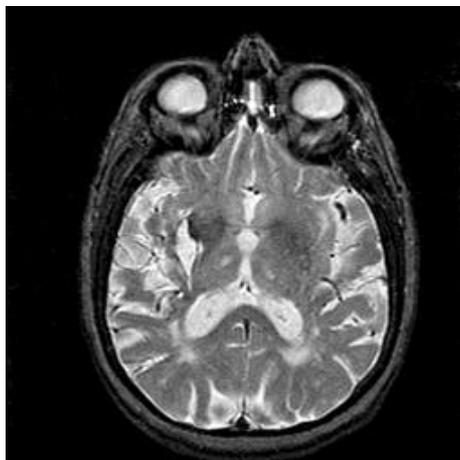
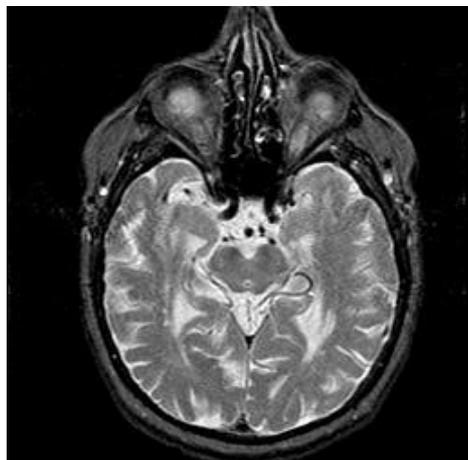


## Principali sintomi potenzialmente associati a un declino cognitivo lieve

Iniziali difficoltà nel ricordare fatti avvenuti da pochi giorni, settimane o mesi o nel trattenere nuove informazioni.	SI	NO
Difficoltà di concentrazione/facile distraibilità durante la lettura, la visione di un film, la conversazione ecc.	SI	NO
Difficoltà nel prendere decisioni che prima non creavano problemi, nel pianificare attività mediamente complesse, nel comprendere/seguire istruzioni (ad es., sul funzionamento di un elettrodomestico).	SI	NO
Occasionali momenti di spaesamento mentre si è fuori casa.	SI	NO
Maggior tendenza ad avere reazioni impulsive.	SI	NO
Depressione o perdita di interesse nelle attività abituali.	SI	NO
Ansia e/o irritabilità.	SI	NO

Rispondere positivamente a più della metà delle domande deve essere recepito come un campanello di allarme, da non sottovalutare, e richiede quindi una indagine ed una verifica più approfondita.

# RM e SPECT in un caso di demenza vascolare



# Quale è il compito del cardiologo ?

- 1- Controllare e trattare precocemente i fattori di rischio CV  
(ipertensione, dislipidemia, diabete mellito, tabagismo, eccesso ponderale)
- 2- Rilevare precocemente i segni clinici della disfunzione cognitiva

## Il Test dell'Orologio

(Clock Drawing Test)

ESC Munich August 27, 2018

**Utility of the clock drawing test as cognitive screening in patients with arterial hypertension**

G.H. Cerezo, A. Vicario, et al Cardiovascular Institute of Buenos Aires (ICBA), Argentina,

**disegnare il quadrante e riconoscere l'ora esatta può aiutare a svelare eventuali deficit cognitivi.**

Il Test, poco costoso e facile da effettuare, si è rilevato un utile screening del declino cognitivo nei pazienti ipertesi

# Il test dell'orologio misura del declino cognitivo

## Clock Drawing Test

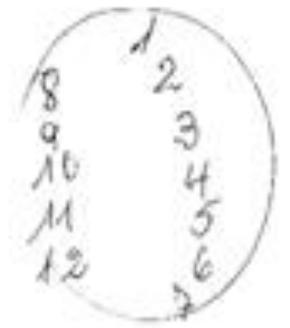
**Normal**



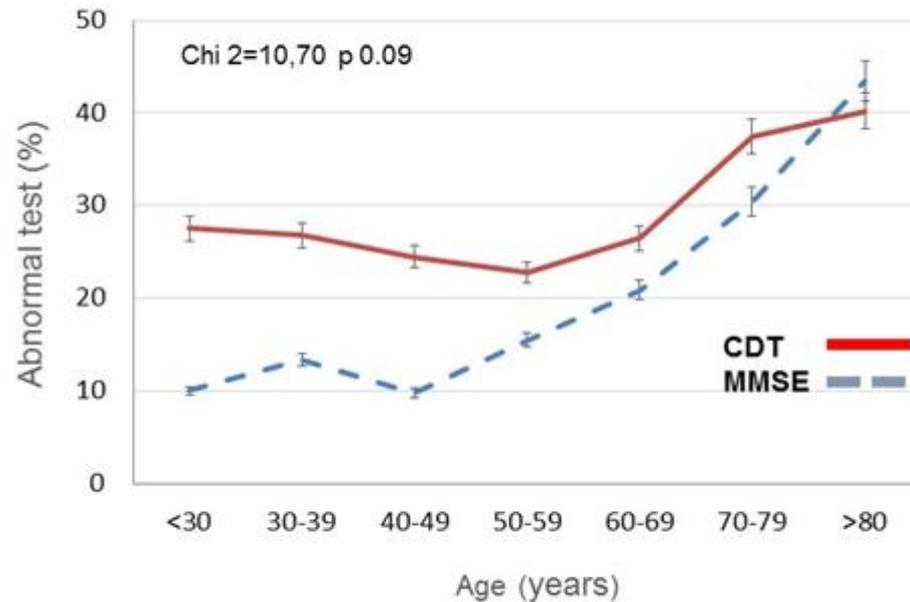
**Moderate**



**Severe**



Clock Drawing Test vs Mini-Mental Test



Il CDT richiede la attivazione di varie funzioni neuro-psicologiche: percezione uditiva, memoria uditiva, capacità di astrazione, memoria visiva, percezione visiva, funzioni visivo-spaziali, capacità programmatiche, funzioni visivo motorie , funzioni esecutive.

## Messaggio Conclusivo

1. L'ipertensione è emersa come una delle principali cause di compromissione cognitiva legata all'età.
2. Gli studi epidemiologici **solo nei paesi sviluppati** supportano l'evidenza che l'incidenza o la prevalenza specifica della demenza nell'età è diminuita negli ultimi 20 anni (Qiu et al. 2009; Langa 2015; Prince et al. 2016). Questi risultati implicano che il rischio di demenza è modificabile se vengono presi di mira precocemente i fattori di rischio vascolare. (PRECOCE TERAPIA ANTIPERTENSIVA per prevenire il riadattamento vascolare cerebrale).
3. La variazione della FC e della PA (entrambi in sinergia) sono da considerare dei marcatori di disfunzione cognitiva dei pazienti ad alto rischio e sono da inserire nel contesto clinico e nella valutazione prognostica del paziente iperteso.
4. La risonanza magnetica e la PET possono rilevare cambiamenti nel volume del cervello correlato all'atrofia e l'evidenza della patologia DA.
5. **Nonostante questo noto fattore di rischio, la funzione cognitiva non è ancora misurata di routine nei pazienti con ipertensione.**
6. I test dell'orologio (**Clock Drawing Test**) per il clinico può essere utile per rilevare la disfunzione cognitiva.

**per non fare troppo tardi...e' ora di guardare l'orologio!**



grazie per l'attenzione