

Universitatea de Medicina si Farmacie

“Carol Davila”

REZUMAT

TEZA DE DOCTORAT

**Specificul patologiei cognitive din perspectiva antropologica a
pacientilor varstnici afectati de boli cardiovasculare**

Conducator stiintific:

CP.I. Dr. Cristiana Glavce

Doctorand:

Florentina Halici

Bucuresti

-2007-

Prefata

Teza a urmarit evaluarea normalitatii imbatrinirii cognitive precum si tulburarile cognitive in contextul patologiei cardiovasculare la varstnici. Patologia cardiovasculara este cauza numarului unu de morbiditate si mortalitate la varstnic, un loc primordial avandu-l patologia hipertensiva. Mortalitatea data de bolile cardiovasculare la varsta a III-a in Romania este de aproximativ 62,1% conform estimarilor. (Instit. Nat. Statistica) Patologia cardiovasculara si factorii de risc asociati acesteia duc la modificari structurale si functionale cerebrale. Tulburarile cognitive aparute in cadrul fenomenului de imbatrinire generala umana, tin de o multitudine de factori genetici, morfologici, mezologici, socio-culturali si individuali si au la randul lor un impact major asupra morbiditatii si autonomiei varstnicului.

Antropologia medicala confera o perspectiva si o viziune mai ampla asupra evolutiei individuale umane si a variabilitatii acestuia atat in contextul normalului cat si in patologic.

I. Introducere. Istoric. Procesul cognitiv de-a lungul ontogenezei- specific de etape. Imbatrinirea cognitiva

I.1. Definirea proceselor cognitive si a stiintei proceselor cognitive

Dezvoltarea umana cuprinde mai multe aspecte: fizice, cognitive, perceptuale, motorii si emotionale. Factorii care influenteaza aceasta dezvoltare sunt in principal de doua tipuri: pe de o parte interni (biologici, ereditari) si pe de alta parte mezologici, de interelationare cu mediul extern.

Cognitia este un termen complex ce cuprinde o serie de procese ca invatarea, memoria, perceptia, gindirea, imaginatia, atentia si constiinta, creativitatea si inteligenta.

I.1.2. Istoricul cunoasterii proceselor cognitive

La inceput abordarea dezvoltarii cognitive s-a facut unilateral, urmarindu-se preponderent evolutia biologica si genetica si s-a omis luarea in calcul a factorului mezologic, de interelationare cu mediul inconjurator si cu cel psiho-social. Sigmund Freud a fost printre primii care a atras atentia asupra rolului deosebit de important a relatiei parinte-copil in dezvoltarea cognitiva a celui din urma. De partea cealalta,

fondatorul behaviourismului, John B. Watson acorda o atentie primordiala daca nu cvasitotala influentei mediului psiho-social asupra dezvoltarii cognitive.

In momentul actual sunt doua teorii principale ale dezvoltarii proceselor cognitive: Piagetiene si non Piagetiene. Rolul deosebit al psihologului elvetian Jean Piaget a constat in incercarea de a uni cele doua abordari asupra dezvoltarii cognitive a copilului, luind in considerare ambii factori, interni si externi.

I.1.3. Teoria majora de dezvoltare cognitiva si perceptuala a lui Piaget

In teoria sa Piaget considera ca fiinta umana este dornica de cunoastere si este extrem de receptiva inca de la inceputul existentei ei. Aceasta dezvoltare cognitivo-perceptuala cuprinde dupa Piaget, 4 stadii: stadiul I sau inteligenta senzori-motorie de la nastere la 2 ani, Stadiul II sau preoperational de la 2 la 7 ani, Stadiul III sau al gindirii operationale concrete de la 7 la 11 ani, Stadiul IV sau a gindirii operationale formale, de la 12 ani.

I.1.4. Domenii ale cognitiei: memoria, limbajul, inteligenta, atentia si procesul invatarii

Invatarea, gindirea, atentia si memoria reprezinta domenii ale cognitiei care interelationeaza strins, iar memoria joaca rolul central. Memoria este procesul psihic care stocheaza, conserva si permite evocarea informatiei. Exista o strinsa interdependentă între celelalte procese cognitive si memorie, aceasta din urma fiind la baza gindirii, invatarii, limbajului, a comunicarii si a altor domenii cognitive. Varsta a III-a este caracterizata de scaderea performantelor memoriei dar intr-un mod diferentiat: cu pastrarea si retinerea informatiilor cu sens in detrimentul informatiilor fara sens.

I.5. Imbatrinirea- definire, teorii si modele de imbatrinire

I.5.1. Definirea imbatrinirii- definire, tipuri, teorii si modele ale imbatrinirii

Centrul de Cercetari Demografice attentiona in 2004 ca ponderea populatiei de 60 de ani si peste, va creste pana in 2025 la 33% daca fertilitatea este in crestere si la 40% daca fertilitatea este constanta. Exista diferente de la tara la tara, in unele tari proportia persoanelor peste 65 ani fiind de 30% . (Biroul de statistica ONU)

Ea este dependenta de genom, de modificarile neuroendocrine, imunologice si nu in ultimul rind de factorii de mediu. Cunoasterea si mai ales posibilitatea influentarii fiecarui factor implicat in fenomenul imbatranirii are o importanta majora.

Variabilitatea interindividuala a functiilor majoritatii organe si sisteme umane, creste odata cu inaintarea in virsta. Imbatrinirea normala cuprinde atat diferente individuale cat si modificari la diferite nivele biologice.

Pina in prezent au fost descrise patru tipuri/ modele de imbatrinire iar imbatrinirea “ideala” (“successful aging”) reprezinta o situatie ipotetica de declin fizic si mental datorat factorilor legati strict de procesul imbatrinirii.

I.5.2. Teorii si modele de imbatrinire

Fenomen complex procesul de imbatrinire este studiat la nivel molecular, celular, de sistem, de pace-maker al imbatrinirii. Exista numeroase teorii privind imbatrinirea : teoria programarii genetice, teoria imunitara, teoria hipoxica, teoria radicalilor liberi, teoria erorilor metabolice. Ceea ce au in comun majoritatea autorilor preocupati de imbatrinire este recunoasterea in determinismul acesteia a doua componente: *componenta genetica*, de programare a individului si *componenta dobindita*, diferita de la un organism la altul, cu mari variatii interindividuale datorate factorilor mezologici si a erorilor ce survin in decursul vietii umane. Imbatrinirea primara, “succesfull ageing”, corespunde modificarilor neurodegenerative care tin de inaintarea in varsta, a unei persoane care este aparent sanatoasa. Imbatrinirea secundara tine de supraadaugarea unei patologii, cu o prevalenta mai mare fiind patologiile cardiovasculare, neurologice, metabolice. Ultimul tip de imbatrinire este reprezentat de imbatrinirea tertiara, la care in plus se adauga fie agravarea bolilor deja existente fie aparitia unor boli terminale. Consecinta este declinul major fizic si cognitiv al varstnicului.

I.5.3. Cercetari actuale privind imbatrinirea cognitiva

Imbatrinirea cognitiva urmareste acelasi determinism ca si imbatrinirea tuturor organelor. Intr-un studiu recent Petrill si colaboratorii au aratat ca influenta genetica asupra variatiei performantelor intelectuale, este responsabila de circa 50% de aceste diferente interindividuale. Performanta cognitiva la varstnici este rezultanta complexa a experientei acumulate, a celor invatate si utilizate cu preponderenta, suprapusa neurodegenerarii fiziologice cerebrale. Odata cu declinul fizic si functional cu inaintarea in virsta, apar si o serie de modificari si scaderi ale proceselor si abilitatilor cognitive. O serie de abilitati si domenii ale proceselor cognitive prezinta un declin

timpuriu care poate fi sezizat chiar din timpul perioade adulte: abilitatile visuo-spatiale, gindirea si rationamentul abstract, viteza memoriei de lunga durata, atentia.

In imbatrinirea normala functiile cognitive ce se modifica mai frecvent si mai evident sunt atentia si memoria. In ultimii ani s-a aratat prin diferite studii longitudinale si transversale ca o serie de boli somatice sau psihice intensifica sau declanseaza deteriorarea cerebrala ulterioara si a functiilor cognitive, fiind in acest sens, in ultimii ani, cercetate patologii specifice. Toti acesti factori nefavorabili au fost numiti factori de asociere a accelerarii declinului functiilor cognitive. Factorii care reduc riscul declinului cognitive sunt: absenta bolilor cardiovasculare si a bolilor cronice, un mediu inconjurator complex, stimulatativ pozitiv favorizat de un status economico-social ridicat, un tip de personalitate flexibil si nu in ultimul rind un status cognitiv ridicat al sotului/sotiei. Toate modificarile proceselor cognitive prezinta mari variatii individuale dar si intre sexe.

Imbatrinirea cognitiva poate capata la virstnic forme diferite, de la *normalitate*, *tulburari cognitive usoare* (*"mild cognitive impairment"*- MCI) pina la *sindroamele dementiale*.

II. Substratul neurobiologic in imbatrinirea cognitiva. Evaluare si clasificare tulburari cognitive

II.1. Modificari structurale la nivelul SNC

Modificarile care au loc la nivelul sistemului nervos central vizeaza diferite structuri (substanta alba, substanta cenuie, neuronii etc.) atat din punct de vedere cantitativ cat si calitativ. Printre cele mai importante modificari se numara:

- formarea de placi degenerative si incrucisari microfibrilare adica alterarea aparatului neurofibrilar (descrisa de Alzheimer si denumite "tangles") considerate mult timp specifice bolii Alzheimer, intilnite insa si la subiectii normali sau in dementele mixte.
- depuneri de amiloid care apare nu numai la pacientii cu boala Alzheimer dar si la cei cu sindroame dementiale de tip vascular si mixt, si de asemenea si la normali,
- modificari ale microcirculatiei cerebrale in special la nivel temporal si frontal,
- afectarea complexelor operationale neuroendocrine

II.2. Modificari cantitative si calitative ale neurotransmitatorilor

Caracterizate in special prin *scaderea numarului receptorilor neuronalii*, *scaderea cantitativa si calitativa a unor neurotransmitatori* si *variate deficite enzimatice*.

II.3. Modificari la nivel molecular

Modificarile la nivel molecular au loc datorita stressului oxidativ cu formarea de radicali liberi, linkage-ul molecular, mutatii si erori somatice.

II.4. Evaluarea structurala si functionala a imbatrinirii cognitive

Modificarile structurale, metabolice si de flux vascular la nivel cerebral care stau la baza tuturor disfunctiilor cognitive pot fi observate si cuantificate.

Procedeele imagistice se grupeaza in metode de *imagistica structurala si functionala*. Dintre cele structurale amintim tomografia computerizata, care este folosita cel mai frecvent si care poate detecta majoritatea cauzelor reversibile ale tulburarilor cognitive. O alta metoda imagistica folosita din ce in ce mai mult este rezonanta magnetica nucleara, cu mare sensibilitate. Dintre procedeele functionale amintim tomografia cu emisie de pozitroni sau cu emisie de particule de protoni dar si rezonanta magnetica nucleara functionala, toate fiind metode selective atat ca indicatii cat si ca adresabilitate. Recent a fost pusa in evidenta cu ajutorul ultrasonografiei Doppler extra si intracraniana, relatia pozitiva intre arteriopatia periferica si prezenta de placi aterosclerotice la ecotomografie dovedita prin ultrasonografie Doppler transcraniana la nivelul arterelor carotidiene interne si un scor compus global al functionarii cognitive.

II.5. Diferente legate de sex in imbatrinirea cognitiva

Dimorfismul sexual se manifesta in cadrul imbatrinirii cognitive atat pe plan structural cat si pe plan functional. Corelate cu acestea exista variatii mari individuale ale performantelor cognitive la varstnici indiferent daca acestia au modificari structurale cerebrale similare sau nu. Aceste variatii nu pot fi inca pe deplin explicate. Factorii care ar putea contribui sunt multipli dar nu explica in totalitate aceste variatii interindividuale. Dintre acestia reamintim: factorii genetici, nutritionali, educationali, stimularea psiho-sociala, etc.

Petrill si colaboratorii au aratat ca influenta genetica asupra variatiei performantelor intelectuale, este responsabila de circa 50% de diferentele interindividuale. Apo-E4 este responsabila de distributia lipidica, de incrucisarile microfibrilare ("tangles") si a depunerii de placi de amiloid la nivelul vaselor cerebrale.

Studii de neuroimagistica si neuropsihologie functionala au remarcat diferente legate de sex atat in structura cat si in functionalitatea cerebrala. Exista o serie de diferente morfologice la nivelul parenchimului cerebral si a unor nuclei cerebrali. S-a emis

ipoteza ca patologia cognitiva este in strinsa legatura cu producerea mai mica sau mai mare a neuronilor corticali. Diferentele intre sexe nu sunt numai de ordin structural si functional ci si metabolic, constantindu-se la varstnici scaderea mai pregnantă a metabolismului glucozei la nivelul hipocampusului la femei in timp ce la barbati declinul metabolismului glucozei nu este semnificativ. Aceste regiuni sunt implicate in variate tulburari cognitive inclusiv in dementa Alzheimer iar implicatiile neuropatologice sunt majore.

II.6.Tulburati cognitive vasculare- clasificare si criterii de diagnostic

Imbatrinirea cognitiva poate capata la varstnic forme diferite, de la normalitate, tulburari cognitive usoare pina la sindroamele dementiale. *Tulburarea cognitiva usoara* (MCI-“mild cognitive impairment”) este un concept dinamic in schimbare, denumit pe rand : uitare benigna legata de varsta, declin al memoriei peste 50 ani, declin cognitiv legat de varsta, plingere mnezica sau disfunctie mnezica primara Prevalenta sa este de 3%-4% in populatia generala si de 30% in camine.

Ea defineste o *stare tranzitorie* dintre *batrinetea normala si dementa cu tulburare de memorie*, invatare si concentrare asociata cu o oboseala mentala, respectiv un deficit de memorie restrins. (ICD -10) Asa cum descria P.J. Visser in 1999, conceptul de tulburare/deficit cognitiv(a) minora/usoara sau lejera, este destul de ambiguu, avand o vasta heterogenitate etiopatologica si clinica, cuprinzind o serie de subtipuri clinice. Importanta deosebita a diagnosticului rezida din prognosticul variat al acestuia, considerindu-se actual ca rata anuala de conversie spre un sindrom demential ar fi in medie de 10% : 7.5% in studii in populatia generală, 15% in studii clinice. Tulburare cognitiva usoara ar reprezenta in medie 3-30% din populatie, procentul variind in functie de forma serviciilor medicale oferite acestor pacienti (spitale, camine, ambulatoriu).

Criteriile lui R.C Peterson de diagnostic a tulburarii cognitive usoare: Tulburari mnezice, ADLs normale, Functia cognitiva global normala, Memoria deficitara raportat la varsta cronologica, Nu exista dementa. Criteriile de diagnostic ale sindroamelor dementiale sunt general valabile pentru orice tip de dementa si sunt clasificate conform DSM-IV. Termenul de tulburari cognitive vasculare- este un termen umbrela si cuprinde de la tulburarea cognitiva usoara pina la dementa vasculara. Caracteristica tulburarilor cognitive vasculare consta intr-o mare heterogenitate a leziunilor vasculare si ale parenchimului cerebral.

II.7. Testarea psihometrica a tulburarilor cognitive

Studierea modificarilor fiziologice in cadrul imbatrinirii cognitive normale dar si patologice, se face cu ajutorul testelor psihometrice standardizate. De asemenea interpretarea si cuantificarea domeniilor cognitive se realizeaza cu ajutorul testelor neuropsihologice sau psihometrice. Cele mai cunoscute teste psihometrice sunt:

- *de tip screening* ca examinarea minimala a starii mintale (*MMSE*- mini mental state examination), *Katz Activities of Daily Living Scale*, *Philadelphia Geriatric Scale*, populare pentru ca sint validate in lumea larga, rapide si usor de administrat. Ele testeaza o serie de aspecte ale disfunctionalitatii proceselor cognitive sau ale proceselor operationale simple,
- *teste mai cuprinzatoare, de diagnostic si de evaluare globala complexa*, unele mai dificil de folosit si care uneori necesita personal calificat in minuirea acestora si care testeaza mai multe aspecte cognitive. *Fluenta verbala*, unul din subtestele des folosite in testarea cognitiva (de exemplu in *CAMCOG*) cuantifica numarul de cuvinte din aceeasi categorie spuse de subiect intr-un minut fiind deci un test care tine cont de timp. Frecvent se roaga pacientul sa spuna cat mai multe animale intr-un minut. *Coeficient de memorie (Q.M)* sau echivalentul acestuia dupa corectia specifica grupei de varsta testeaza nivelul mnezic al subiectului. (Anexa I, Fisa nr. 2, 3, 4)

III. Efectele patologiei cardiovasculare si a factorilor de risc cardiovasculari asupra imbatrinirii cognitive

Numeroase studii longitudinale si transversale au relevat ca o serie de boli somatice si psihice declanseaza sau intensifica deteriorarea cerebrala. Afectiunile vasculare de tipul hipertensiunii arteriale dar si hipotensiunea arteriala, infarctul miocardic, tulburarile de ritm, fibrilatria atriala, insuficienta cardiaca, ateroscleroza vaselor mari duc frecvent la o patologie cognitiva.

Bolile cardiovasculare reprezinta o cauza majora de mortalitate si morbiditate crescuta pe intreg globul, inclusiv in Romania. Patologia cardiovasculara si factorii de risc asociati acesteia duce la modificari structurale cerebrale si functionale. Ea este in strinsa legatura si cu alte patologii indeosebi cu bolile cerebrovasculare. De altfel modificarile structurale si functionale cerebrale se pot prezenta clinic intr-o paleta larga, cu manifestari subclinice, usoare, moderate pina la sindroamele dementiale.

Daca factorii genetici sunt cei cu care ne nastem, factorii de asociere sau de risc ai tulburarilor cognitive apar in decursul vietii: hipertensiunea arteriala, diabetul zaharat dislipidemiile, obezitatea, sedentarismul, fumatul, consumul de alcool, factori trombogenici.

Hipertensiunea arteriala,

Este considerata de departe cel mai important factor de risc independent implicat in patologia cognitiva vasculara. S-a demonstrat in multiple studii ca pacientii cu hipertensiune arteriala au frecvent fluxuri de singe cerebral scazute si leziuni ale substantei albe cerebrale (Kawamoto et al, 1991), Breteler et al, 1994). Nu s-a stabilit cu precizie, care dintre presiunile arteriale (sistolica, diastolica, diferenta dintre acestea) au un impact mai mare asupra tulburarilor cognitive. Ceea ce s-a putut observa a fost: asocierea relativ constant gasita in studiile clinice, dintre hipertensiunea arteriala si reducerea performantei la testele neuropsihologice (in special MMSE), scaderea abilitatilor visuo-spatiale si a atentiei, a flexibilitatii mentale, a procesului de memorizare si invatare, a gindirii abstracte, in timp ce celelalte domenii cognitive ramin deseori neafectate.

Insuficienta cardiaca

Insuficienta cardiaca cronica si severa se insoteste deseori cu tulburari cognitive de diferite grade. Relatia dintre insuficienta cardiaca si patologia cognitiva tinde sa creasca odata cu imbatrinirea populatiei. (Polidori MC., si colab. 2006) Un studiu recent a aratat ca totusi declinul cognitiv global nu este semnificativ alterat datorita bolii fata de nivelul premorbid dar s-au observat disfunctii in domeniu mnezic si al functiei de executie.

Boala cardiaca ischemica

Cea mai frecventa forma a bolii cardiace ischemice asociata in studii cu disfunctii cognitive este reprezentata de boala coronariana ischemica cu tulburari de ritm, in special cu fibrilatia atriala. Aceasta tulburare de ritm a fost semnificativ asociata cu tulburarea cognitiva usoara si prezinta dupa unii cercetatorii o conversie ridicata spre dementa. (Forti P., si colab. 2006) Alti cercetatori o considera un factor de risc independent al declinului cognitiv. (Renzo R., si colab. 1999)

Diabetul zaharat,

In diabetul zaharat s-au observat modificari la nivel structural, al neurotransmitatorilor, electrofiziologic si cognitiv, in concordanta cu nivelul glicemiei serice si cu durata de la debutul bolii metabolice.

Dislipidemiile,

Dislipidemiile reprezinta tulburari ale metabolismului lipidic si sunt clasificate in functie de tipul si valorile fractiei lipidice implicate in disfunctia metabolica. Majoritatea colesterolului seric este transportat sub forma de LDL-colesterol care este asociat cu o prevalenta crescuta a boala coronariana ischemica, de asemenea HDL-colesterol asa numitul colesterol “protector” este dovedit a fi un factor de risc vascular independent. Valorile scazute de HDL-colesterol insotite in special de prezenta hipertensiunii, duc la leziuni la nivelul substantei albe, fapt dovedit intr-un studiu unde s-au observat multiple infarcte lacunare la rezonanta magnetica nucleara, la pacienti hipertensivi si cu diferite tipuri de dislipidemii, fiind insa clinic asimptomatici. (Kawamoto si colab., 1991; Elias P.K., 2005)

Obezitatea,

S-a dovedit ca obezitatea localizata in special in regiunea abdominala reprezinta un factor de risc independent cardiovascular pentru bolile cardiovasculare. Pina in prezent s-au realizat putine studii de corelare a obezitatii cu functia cognitiva la virstnici dar cel putin in studiul Rotterdam nu s-a gasit o astfel de asociatie posibila. (Van Boxtel M., 1997)

Sedentarismul,

Studiul “MAAS” (Maastricht Aging Study) a relevat ca exercitiul fizic poate proteja varstnicul, impiedicind accelerarea declinului cognitiv. De asemenea mai sunt asociate si alte efecte: scaderea presiunii arteriale, imbunatatirea profilului lipidic seric, mentinerea unui flux cerebral adecvat si a performantelor cognitive la un nivel de baza adecvat varstei si educatiei.

Fumatul,

Desi nicotina duce pe termen scurt la cresterea atentiei si a performantelor intelectuale, pe termen lung ea creeaza o hipoxemie moderata cu reducerea fluxului sangvin regional cerebral. De asemenea fumatul produce in timp promovarea aparitiei si accelerarii hipertensiunii arteriale si o reducere a nivelului HDL-colesterol seric, cu efecte negative in principal in cazul sindroamelor dementiale de tip vascular.

Consumul de alcool,

Pina acum nu s-a dovedit ca exista o relatie clara intre consumul cronic de alcool si tulburarile cognitive, totusi din punct de vedere epidemiologic s-a observat o asociere intre accidentele vasculare cerebrale si consumul de etanol. (Elias PK, 1999, van Boxtel M., 1997)

Partea speciala

Cercetarea s-a efectuat in parte in cadrul unei burse doctorale “Marie Curie” sub egida Comunitatii Europene, FP5, programul “Calitatea vietii si Managementul resurselor naturale”, contractul numarul QLK5-CT-2000-60007.

Introducere

In cazul tulburarii cognitive usoare, forma initiala de deteriorare cognitiva, testul de screening MMSE are o sensibilitate relativ mica (49%) dar o specificitate mare de circa 92%, astfel incat pacientii cu un scor mai mic de 27 de puncte au un deficit timpuriu cognitiv sau vor dezvolta in timp un sindrom demential. (Feldam si Jacova 2005)

In procesele degenerative specifice imbatrinirii cardiovasculare dar si in boli cardiovasculare precum hipertensiunea arteriala esentiala, apar modificari structurale si functionale adaptative atat la nivel macrovascular cat si microvascular. Cresterea grosimii complexului intima-medie carotidian si respectiv rarefactia microcirculatiei conjunctivale (fenomen caracterizat prin scaderea densitatii arteriolelor si capilarelor) sunt exemple de astfel de modificari. De asemenea grosimea complexului intima-medie carotidian poate fi folosita si ca indice predictiv al evenimentelor ulterioare cardiovasculare si cerebrovasculare. Lemne C. si colaboratorii au observat ca exista o diferenta semnificativa dreapta-stanga a complexului intima-medie la pacientii hipertensivi. S-a confirmat astfel asocierea grosimii complexului intima-medie cu bolile cerebrovasculare, cu infarctele cerebrale simptomatice dar si cu lacunarismul cerebral, iar unii cercetatori au observat o asociere cu o patologia cerebrovasculara asimetrica, respectiv cu partea stanga cerebrala.

Hipertensiunea a fost de asemenea descrisa ca factor de risc independent, predictor al lacunarismului cerebral si ale leziunilor substantei albe cerebrale, vizualizate prin rezonanta magnetica nucleara ca lacune (“lacuna”), respectiv hiperintensitati (“WMI”), care la rindul lor sunt factori prognostici pentru dezvoltarea in timp a unor deficite cognitive. Leziunile substantei albe cerebrale periventriculare dar si ale substantei albe profunde sunt influentate de o serie de factori de risc cardiovasculari si sunt asociate mai frecvent cu disfunctia cognitiva.

Proiectul de fata si-a propus in prima etapa (studiul I), evaluarea unor parametrii cardiovasculari, biochimici, antropometrici, socio-demografici la un lot de varstnici

care nu au prezentat nici o forma de tulburare cognitiva, acestia fiind inclusi intr-un lot denumit lotul normal. In a doua etapa a lucrarii ne-am propus studierea relatiei dintre unii factori de risc cardiovasculari, biochimici, antropometrici, socio-demografici, obiceiuri pe de o parte si tulburarile cognitive la varstnici pe de alta parte, pe un lot de pacienti diagnosticati cu variate forme de tulburare cognitiva, reprezentind lotul patologic. A treia parte a proiectului (studiul II) a propus abordarea unor parametrii antropometrici si cardiovasculari la un grup de pacienti olandezi diagnosticati cu tulburari cognitive. Studiul cu pacientii romani, internati consecutiv in INGG „Ana Aslan” a fost de tip transversal, si l-am denumit studiul numarul I. Pacientii din studiul olandez au fost internati in spitalul universitar din Maastricht, asociat Institutului de cercetari cardiovasculare, CARIM si Institutului de cercetari cognitive si comportamentale Maastricht. Studiul olandez a fost denumit studiul numarul II. Studiul nr. I a abordat imbatrinirea cognitiva fiziologica si patologica din perspectiva factorilor de risc cardiovasculari traditionali, antropometrici si psihosociali in timp ce studiul nr. II a reiterat relatiile existente intre patologia cognitiva prezenta, microcirculatie, macrocirculatie si leziunile cerebrale.

Metoda si pacienti

Proiectul I s-a desfasurat pe un lot de 422 de varstnici internati consecutiv in INGG „Ana Aslan” pentru variate simptome si cu o patologie diversa. La toti pacientii luati in studiu li s-a explicat obiectivul studiului si au consimtit in a face parte din lotul de cercetare. Toti au fost evaluati global din punct de vedere geriatric si psihogeriatric iar in plus la cei cu tulburare cognitiva prezenta si diagnosticata li s-a facut o testare psihometrica care sa surprinda variate aspecte ale functiei cognitive.

In studiul al II-lea, care a cuprins un lot de pacienti olandezi, s-au inclus 36 de pacienti cu hipertensiune esentiala, diagnosticati in ambulator cu tulburare cognitiva dar care nu prezentau si alte boli cardiovasculare sau neurologice. Comitetul etic medical al spitalului a aprobat desfasurarea studiului. Pacientii au trebuit sa renunte la fumat, cafea si bauturi alcoolice cu cel putin 12 ore inaintea examinarii lor.

S-au efectuat masuratori morfometrice ale microcirculatiei conjunctivei bulbare si masuratori ale grosimii complexului intima-medie (ultrasonografie B-mode), precum si s-au colectat datele de imagistica puse la dispozitie de departamentul de imagistica din spital, conform protocolului studiului. Corelatiile s-au realizat intre datele clinice, de

laborator si evaluarile neuropsihologice iar prelucrarea datelor si analiza statistica s-au realizat folosind un soft Excel 2000 si SPSS 10.

Pregatirea pacientilor si intocmirea bazei de date

Fiecarui pacient care a intrat in studiu i s-a explicat rolul studiului si conditiile de desfasurare a acestuia. Datele personale, numarul foi de observatie, parametrii antropometrici, biochimici, sociofamiliari si obiceiurile pacientilor au fost completate in fisa de cercetare individuala si codificata ulterior in functie de grupa de varsta a pacientului si diagnosticul cognitiv. (Anexa II-Fisa nr. 1) Criteriile de excludere: pacientii diagnosticati cu boli neurologice -accident vascular cerebral recent cu debut in ultimele 6 luni, boala Parkinson, traumatism craniocerebral recent sau complicat, deficiente senzoriale-caz in care testarea neuropsihologica nu se face cu acuretete, tulburari depresive majore, psihoze, sau tulburari de anxietate generalizate- care afecteaza diagnosticul, evolutia si tratamentul oricarei tulburari cognitive, afectiuni acute sau cronice majore in stadii critice sau acute- insuficienta cardiaca acuta sau severa, infarct miocardic acut sau angina instabila, diabet zaharat, insuficienta hepatica sau renala acuta sau severa, insuficienta respiratorie acuta sau cronica, traumatisme craniene acute, boli autoimune, neoplasme. Excluderea acestor boli s-a facut din necesitatea si dorinta de a surprinde si stadiile incipiente tulburarilor cognitive.

Metodologia evaluarii parametrilor biochimici, antropometrici, psihometrici si paraclinici in vederea caracterizarii loturilor

Metode antropometrice

Indicele de masa corporala, parametrul antropometric de importanta majora atat in descrierea normalitatii cat si in cadrul patologiei varstnicului a fost determinat folosind formula $IMC = G/h^2$ (kg/m^2)

Metode biochimice

S-au determinat valorile serice ale urmatoarelor parametrii: biochimici si hematologici: glicemie a jeun, colesterol seric total, fractii lipidice-HDL-colesterol si LDL-colesterol, creatinina, acid uric, hemoglobina, VSH. S-a tinut cont de valorile minime si maxime

specifice varstei a III-a pentru fiecare parametru biochimic. Valorile normale pentru parametrii biochimici si hematologici la varstnici sunt reprezentate in tabelul nr. 4.

Testarea psihometrica

S-a efectuat consultul clinic geriatric si s-au testat pacientii folosindu-se teste neuropsihologice de tip screening. Pe baza acestora ei au fost impartiti in doua loturi: lotul martor, normal si lotul celor cu tulburari cognitive, patologic. Dupa evaluarea geriatrica si neuropsihologica s-au facut o serie de examene paraclinice necesare diagnosticului si care sa reliefeze eventuali factori de risc asociati unei tulburari cognitive. Testarea neuropsihologica a cuprins urmatoarele teste: teste de tip screening: –testul de examinare minima mentala (MMSE) (Anexa I, Fisa nr. 2) si chestionarul geriatric de evaluare cognitiva Philadelphia- Philadelphia Geriatric Cognitive Mental States Questionaries (PhiGCMSQ) (Anexa I, Fisa nr. 3), care permite evaluarea deficitelor sau tulburarilor cognitive minime sau moderate si teste psihometrice efectuate de catre psihologul clinician, care au vizat o serie de subfunctii si domenii cognitive -scala clinica de memorie Wechsler (WMS-I): coeficientul mnezic si fluenta verbala. MMSE-ul a testat diferite aspecte ale functiei cognitive ca orientarea, atentia, inregistrarea, amintirea, posibilitatea de calcul, limbajul si abilitatea constructionala. Cu ajutorul PhiGCMSQ s-a testat la toti pacientii: orientarea temporo-spatiala, atentia, informatii generale, viteza de reactie, memoria de scurta durata, memoria de lunga durata. PhiGCMSQ este utilizata si testata deseori la pacientii varstnici hipertensivi. (Alistair B. si colab., 1999) De asemenea a fost folosita scala clinica de memorie Wechsler (WMS-I), care cuprinde 7 dimensiuni: informatii personale si curente, orientare temporo-spatiala, control mental, memorie logica, memorie directa si inversa a cifrelor, memorie vizuala, memorie asociativa. Rezultatele s-au cuantificat prin coeficientul mnezic (QM), fluenta verbala si s-au identificat diferitele calitati mnezice ale pacientilor din studiu. Un coeficient mnezic sub 90 a insemnat din punct de vedere calitativ prezenta unui deficit in sectorul memoriei. Testarea fluentei verbale a cuprins fluenta verbala la animale. Fluentă verbală la animale (Flv-A) a fost testată rugînd pacientul să numească cît mai multe animale diferite în decurs de 1 minut. (Anexa I, Fisa nr. 4)

Metodele imagistice

În cadrul studiului al II-lea care a cuprins pacienți olandezi, conform protocolului studiului, s-au efectuat o serie de teste de ultrasonografie doppler, microcirculație

conjunctivala si imagistica rezonanta magnetica nucleara, coroborate cu datele pacientilor. Microcirculatia conjunctivei bulbare a fost inregistrata si studiata prin metoda neinvaziva de microscopie intravitala asistata de calculator, denumita CAIM, conform protocolului publicat. (Houben. si colab., 1998)

Metodele statistico-matematice

Datele obtinute ca urmare a evaluarii clinice, paraclinice, antropometrice si psihometrice au fost introduse sub forma unei baze de date (Excel 2000). S-a realizat initial o analiza descriptiva a parametrilor, calculindu-se pentru fiecare variabila in parte media, coeficientul de variatie, derivatia standard, minima, maxima, quartila inferioara, medie si superioara.

Datele au fost analizate statistic folosind un software SPSS-10. Pentru evidentierea factorilor de risc cardiovasculari, antropometrici, sociali asociati imbatrinirii cognitive si a rolului acestora s-a folosit un model de regresie de tip backward si corelatii bivariate (Pearson Corelation), t-test si Wilcoxon test, in functie de caracteristicile datelor, iar analiza Bland-Altman a fost folosita pentru estimarea diferentelor. (Bland JM si Altman DG., 1986) Rezultatele au fost exprimate ca medie $\pm$ DS si semnificatia statistica a fost atribuita pentru $p < 0,05$.

Studiul I-1

Caracteristicile pacientilor din lotul normal

Lotul normal, fara patologie cognitiva a fost alcatuit din 238 de pacienti varstnici cu varsta cuprinse intre 60 si 93 de ani. Toti pacientii din ambele loturi normal si patologice au fost impartiti pe grupe de varsta. Lotul normal cuprinde 186 de femei (78,2%) si 52 de barbati (21,8%). (Fig. 2)

Educatia pacientilor

Pe intreg lotul normal, statistica descriptiva a aratat o medie a anilor de instruire mai mare la barbati comparativ cu femeile din lot.

Mediu de viata si obiceiurile pacientilor din lotul normal

Majoritatea pacientilor din lot, 150 (62,6%), caracteristica valabila atat la femei cat si la barbati, locuiesc in mediu urban, in timp ce restul de 89 (37,4%) sunt din mediu

rural. (Fig. 7) Daca este sa observam tendinta pacientilor de a consuma alcool pe sexe, putem observa ca majoritatea femeilor nu consuma bauturi alcoolice, in timp ce la barbati raportul este deja inversat dupa cum se observa in graficele de mai jos. (Fig 11, 12) Analizind pe sexe, se poate observa ca la femei, majoritatea dintre paciente nu fumeaza, adica 153 (82,3% dintre femeile din lotul normal). La barbati proportia celor care au declarat ca fumeaza este aproximativ egala cu a celor care au spus ca nu fumeaza.

Prezenta patologiei cardiovasculare la pacientii din lotul normal

Majoritatea pacientilor din lotul normal nu au fost diagnosticati cu hipertensiune arteriala esentiala (58,9%), iar dintre acestia, ambele sexe s-au regasit in proportii destul de apropiate. Am luat in considerare de asemenea si numarul de ani de la debutul sau mai bine zis de la data diagnosticarii prezentei hipertensiunii, stiind ca durata acesteia are un rol important in aparitia si evolutia tulburarilor cognitive. In cazul lotului nostru normal, pacientele cu diagnosticul de hipertensiune esentiala (nu a fost niciun caz de HTA secundara, renala sau endocrina prezinta hipertensiune arteriala de aproximativ 5 ani, in timp ce barbati se cunosc ca fiind hipertensivi de peste 10 ani. In cadrul patologiei cardiovasculare, excluzind hipertensiunea, pacientii atat femeile cat si barbati au prezentat o prevalenta mare a bolii cardiace ischemice, in diferitele ei forme (angor de efort, tulburari de ritm sau conducere) cu exceptia formelor grave care au intrat in criteriile de excludere. Prezenta insuficientei cardiace nu a fost atat de semnificativa: la femei doar 6,5% sufera de insuficienta cardiaca diferite grade si la barbati procentul a fost usor mai ridicat si anume 17,3% dintre acestia.

Caracteristicile antropometrice

Datorita procesului de involutie a inaltimii odata cu inaintarea in varsta si dat fiind ca acest parametru nu a fost cuantificat din punct de vedere al evolutiei, s-a luat in calcul indicele de masa corporala ca indicator antropometric. Indicele de masa corporala cuantifica gradul de corpulentia, indice cunoscut in literatura medicala ca factor de risc traditional cardiovascular.

Femeile din lotul normal au prezentat un IMC in medie de 27,48, iar barbati de 25,32. (Tabel 1) De asemenea ambele sexe se situeaza conform OMS la gradul de preobezitate (IMC 25,0-29,9) (Tabel 2) Este de remarcat astfel ca desi normalitatea

conform clasificarii OMS al indicelui de masa corporala se situeaza intre 18,5-24,9 totusi pacientii din lotul normal din studiul nostru prezinta conforma scalei sigmatice si a mediei valorilor IMC, la ambele sexe o „normalitate” care se suprapune putin cu valorile internationale, fiind situate la femei intre 22,2-32,8 iar la barbati intre 20,6-30,1.

Acest fapt pune in discutie necesitatea evaluarii normalitatii indicelui de masa corporala in populatia romana varstnica. Faptul ca pacientii nostri au valori ale IMC mai ridicate decat normele internationale in domeniu poate explica in parte prevalenta mare a bolilor cardiovasculare din Romania, cauzate in mare parte de o alimentatie dezechilibrata. (Tabel 3, Fig. 23)

Caracteristicile si variabilitatea parametrilor biochimici ai pacientilor din lotul normal, fara patologie cognitiva

Corelatiile dintre un profil lipidic defavorabil (exprimat prin nivele ale colesterolului seric total sau a trigliceridelor serice crescute) si declinul cognitiv sunt cunoscute. De asemenea, pacientii diabetici prezinta disfunctii cognitive evidente iar sindroamele anemice sau disfunctia renala (exprimate si prin valori modificate ale hemoglobinei si creatininei) pot duce direct sau indirect la disfunctii cognitive. De asemenea se cunoaste relatia dintre acid uric si ateroscleroza si nu in ultimul rind intre creatinina si indicele de masa corporala. Unul dintre obiectivele studiului a fost si de a evalua descriptiv valorile parametrilor obtinuti intr-un esantion normal si patologic la varstnicii din tara noastra cu standardele normale de la varstnici. (Tabel 4)

Valorile medii ale parametrilor biochimici si hematologici, prezentate la femei si barbati in tabelele 5 si 6 s-au incadrat in standardele romanesti, mai putin valorile colesterolului si ale fractiunilor lipidice, a caror medii atat la femei cat si la barbati au fost peste limitele superioare, iar in cazul acidului uric au fost spre limitele superioare la ambele sexe, confirmind inca odata influenta factorilor mezologici (aport nutritional defavorabil, obiceiuri alimentare, traditii culinare etc).

Testele psihometrice la pacientii din lotul normal, fara patologie cognitiva

La lotul normal distributia scorurilor a aratat ca majoritatea au avut scoruri mari la MMSE, fapt care este firesc tinind cont ca in acest lot pacientii nu prezentau nici o disfunctie cognitiva. Distributia scorurilor MMSE au fost la ambele sexe a fost

asemanatoare cu o frecventa mai mare la valoarea de 28 respectiv 30 de puncte, atat la femei cat si la barbatii din lotul normal. (Fig. 33) In ceea ce priveste valorile scorurilor testelor psihometrice Philadelphia, fluentei verbale si coeficientului mnezic, mediile acestor valori au fost apropiate la ambele sexe, observandu-se totusi o usoara performanta mai buna a femeilor din lotul normal la testarea coeficientului mnezic. (Tabel 18, Fig. 34) Distributia valorilor testelor psihometrice folosite arata o corelare pozitiva semnificativa statistic intre MMSE si Philadelphia Geriatric Scale, ambele teste urmarind domenii cognitive similare, precum si corelari pozitive cu celelalte teste neuropsihologice dar nesemnificative statistic. (Fig. 32, Tabel 18, 19)

S-au observat urmatoarele corelatii bivariate, semnificative statistic:

Varsta se coreleaza *negativ* cu MMSE si fractiunile lipidice ($P < 0,01$) si pozitiv cu creatinina ($p < 0,01$)

- Philadelphia se coreleaza *negativ* cu durata HTA si HDL ($p < 0,01$), negativ cu hemoglobina ($p < 0,05$)
- Coeficientul mnezic se coreleaza *negativ* cu prezenta hipertensiunii arteriale si durata acesteia ($p < 0,01$) si cu HDL ($p < 0,05$)
- Obiceiul de a consuma alcool este corelat *pozitiv* cu prezenta insuficientei cardiace ($p < 0,05$) iar cele doua obiceiuri de a fuma si de a consuma alcool se intercoreleaza *pozitiv* semnificativ ($p < 0,01$).

Testind un model de regresie liniara de tip backward, s-a observat ca exista corelatii semnificative statistic diferite pe sexe sugerand inca odata dimorfismul sexual amintit intr-un capitol anterior, diferentiere observata atat in cadrul parametrilor antropometrici, biochimici si hematologici dar si pe plan neurocognitiv.

In lotul normal, la *femei* s-a observat corelarea semnificativ statistica intre MMSE si varsta ($P < 0,01$), LDL-colesterol, HDL-colesterol ($p < 0,05$) (Fig. 35)

La *barbati* raportul se schimba, cel mai bun predictor al valorilor MMSE a fost fractiunea lipidica HDL-colesterolul ($p < 0,01$), urmat de varsta si LDL-colesterol ($p < 0,05$). (Fig. 36, Tabel 19, 20)

Studiul I-2

Caracteristicile pacientilor din lotul patologic

Lotul patologic, alcatuit din pacienti diagnosticati cu tulburare cognitiva usoara, moderata sau severa, a fost alcatuit din 121 de pacienti varstnici cu varsta cuprinse

intre 60 si 95 de ani. Lotul patologic cuprinde 82 de femei (67,8%) si 39 de barbati (32,2%). (Fig. 36)

Educatia pacientilor

Pe intreg lotul statistica descriptiva a aratat o medie a anilor de instruire mai mare la barbati comparativ cu femeile din lot, aceeasi tendinta fiind observata si cuartilele de sfert, jumatate si $\frac{3}{4}$ din lotul normal.

Mediu de viata si obiceiurile pacientilor din lotul patologic

Majoritatea pacientilor, 87 (71,9%) locuiesc in mediu urban, in timp ce restul de 34 (28,0%) sunt din mediu rural. (Fig. 43) Daca este sa observam tendinta pacientilor de a consuma alcool pe sexe, observam ca majoritatea femeilor nu consuma bauturi alcoolice, in timp ce la barbati raportul este inversat. Obiceiul de a fuma se prezinta similar cu lotul normal, adica majoritatea femeilor nu fumeaza in timp ce la barbati, procentul de fumatori este similar cu cel declarati nefumatori.

Prezenta patologiei cardiovasculare la pacientii din lotul patologic

In lotul patologic s-a putut observa, ca majoritatea pacientilor prezentau hipertensiune arteriala esentiala (65,9%), majoritatea femei (70%). (Fig. 51, 52, 53)

Pacientele au fost diagnosticate cu boala hipertensiva in medie de aproximativ 5 ani. In schimb barbati hipertensivi din lotul patologic s-au grupat in doua categorii, cei care prezentau HTA de mai putin 5 ani si aceia care prezentau boala de mai mult de 15 ani. In privinta prezentei bolii cardiace ischemice s-a observat ca aproximativ 30% dintre pacientii lotului patologic atat barbati cat si femeile au fost diagnosticati cu aceasta boala. (Fig. 55, 56) Doar 11% dintre femeile si 15,4% dintre barbati din lotul patologic sufera de insuficienta cardiaca.

Caracteristicile antropometrice

Femeile din lotul patologic au prezentat un IMC in medie de 27,27, iar barbati de 25,64. Normalitatea pacientilor din lotul cognitiv nu se suprapune normalitatii internationale conform OMS, unde normalul reprezinta un indice de 18,5-24,9, mai curand apartine starii de preobezitate. Peste 70% dintre pacientii de ambele sexe, din lotul patologic se incadreaza in clasa de preobezitate, sugerand inca odata, aport nutritional inadecvat, sedentarism. (Tabele 21, 21; Fig 57)

Caracteristicile si variabilitatea parametrilor biochimici ai pacientilor din lotul patologic

Dispersia si indicatorii tendintei centrale a parametrilor biochimici glicemie, hemoglobina, viteza de sedimentare a hematiilor, colesterolul seric total, HDL-colesterolul, LDL-colesterolul, trigliceridele, creatinina si acidul uric, prezentate in tabelele 23 si 24, indica populatii omogene, conform valorii coeficientului de variatie, care se situeaza atat la femei cat si la barbati in jur de 10 %, in cazul glicemiilor, a hemoglobinei, populatii relativ omogene in cazul colesterolului total, HDL-colesterolului si LDL-colesterolului, creatininei si populatii heterogene in cazul trigliceridelor, VSH-ului si a acidului uric. Media valorilor parametrilor testati a fost in limite conform varstei, cu mentiunea ca profilul lipidic al pacientilor din acest lot a fost la nivelul limitelor superioare, asa precum au existat destul de frecvent si valori extreme. S-au discutat de asemenea si scalele sigmatice pentru fiecare parametru in parte.

Testele psihometrice la pacientii din lotul patologic

La lotul patologic s-a observat prevalenta relativ mica a tulburarilor cognitive severe si anume 4 pacienti (3 femei si 1 barbat) din cei 238 de pacienti, care ar reprezenta un procent de 1,68%. Formele de dementa severa au apartinut in lotul patologic studiat preponderent subiectilor de sex feminin deoarece scorul minim al MMSE-ului a fost atribuit la o pacienta de sex feminin, in timp ce la barbati scorul minim a fost de 10. Ambele valori insa sunt atribuite formelor de disfunctie cognitiva severa. (MMSE minim in lot= 5) (Tabel nr. 34)

De asemenea media scorului MMSE atat la femei cat si la barbati se afla in limitele valorilor care apartin tulburarilor cognitive usoare ($21 \leq \text{MMSE} < 27$). Distributia scorurilor MMSE la barbati a fost mult mai uniforma si omogena cu doua peak-uri, unul la scorul de 22 de puncte si cel mai mare la scorul maxim pentru acest lot, de 26 de puncte. (Tabel 35)

In ceea ce priveste valorile scorurilor testelor psihometrice Philadelphia, fluentei verbale si coeficientului mnezic, mediile acestor valori au fost usor mai ridicate la femei fata de barbati, in special in cazul coeficientului mnezic, dar diferentele nu au fost semnificative statistic ($p > 0,05$). (Tabel 36, 37)

S-au observat urmatoarele corelatii semnificative statistic (Tabel nr. 39, 40):

- Varsta se coreleaza *negativ* cu QM si BCI si Hb ($P < 0,05$)

- MMSE se coreleaza *pozitiv* cu Phi ($p<0,01$) (Tabel 38, fig. 68)
- Philadelphia se coreleaza *pozitiv* cu MMSE ($p<0,01$) si *pozitiv* cu QM ($p<0,05$)
- Fluenta verbala se coreleaza *negativ* cu prezenta hipertensiunii arteriale ($P<0,05$)
- Coeficientul mnezic se coreleaza *pozitiv* cu Phi, *negativ* cu varsta ($p<0,05$), prezenta hipertensiunii arteriale si BCI ($p<0,05$), cu TG ($p<0,05$) si creatinina ($p<0,01$)
- Obiceiul de a consuma alcool este corelat *pozitiv* cu prezenta insuficientei cardiace ($p<0,05$) iar cele doua obiceiuri de a fuma si de a consuma alcool se intercoreleaza *pozitiv* semnificativ ($p<0,01$)
- Prezenta hipertensiunii arteriale esentiale a fost corelata *pozitiv* ($p<0,05$) cu indicele de masa corporala.

Testind un model de regresie liniara de tip backward, s-a observat ca exista corelatii semnificative statistic diferite pe sexe sugerand inca odata dimorfismul sexual observat si la pacientii din lotul normal, diferente observata atat in cadrul parametrilor antropometrici, biochimici si hematologici dar si pe plan neurocognitiv.

La femeile din lotul patologic s-au observat corelatii semnificative statistic intre MMSE si glicemie, TG si LDL-colesterol. La barbatii din lotul patologic s-au observat corelatii semnificative statistic intre MMSE si glicemie, TG si durata de la debutul hipertensiunii. Diferentele intre sexe nu se rezuma la fractiile lipidice si colesterol. La pacientii din lotul normal exista diferente semnificative statistic intre sexe pe varsta ($p<0,01$) si nivelul trigliceridelor serice ($p<0,05$). (Tabel 41) In schimb in lotul patologic exista diferente semnificative statistic intre sexe la nivelul educatiei (factor protector cunoscut al functiei cognitive), obiceiurile pacientilor, glicemiei ($p<0,01$) si a acidului uric seric ($p<0,05$). (Tabel 41)

Studiind pacientele de sex feminin din cele doua loturi, normal si patologic s-a observat ca exista diferente semnificative statistic de varsta ($p<0,01$), educatie ($p<0,01$), prezenta bolii cardiace ischemice ($p<0,05$), colesterol ($p<0,01$) si trigliceride serice ($p<0,05$) (Tabel 42) La barbatii din cele doua loturi, diferentele semnificative statistic s-au observat la parametru varsta glicemie ($p<0,01$), si trigliceride ($p<0,05$). (Tabel 43)

Studiul II

Caracteristicile pacientilor din lotul olandez

In al II-lea studiu al nostru au fost inclusi 23 de barbati (63,8%) si 13 femei (36,2%). (Figura 1) Media de varsta a intregului lot a fost de 59,14 ani. Majoritatea pacientilor atat femeile cat si barbatii nu fumeaza sau nu consuma bauturi alcoolice. (Tabel 2) Media indicelui de masa corporala la barbati a fost de 27,47 kg/m², mai mare ca valoare ca media IMC la femei, de 25,14 kg/m². (Figura 2) Densitatile vasculare masurate la nivelul conjunctivei bulbare a ochiului drept-stang, precum si valorile complexului intima-medie dreapta-stanga au fost prezentate in tabele. (Tabel 3, 4, 9) S-a observat o diferenta semnificativa statistic intre densitatea capilarelor conjunctivale dreapta-stanga ($p < 0,0001$) si de asemenea la nivelul densitatii venulelor dreapta-stanga ($p < 0,05$) si a arteriolelor dreapta-stanga ($p < 0,05$) (Tabel 5, 6) Analiza Bland-Altman a fost folosita pentru estimarea diferentelor valorilor medii ale capilarelor de la nivelul celor doua conjunctive dreapta-stanga. (Fig. 4) Ecuatia de regresie liniara a confirmat relatia dintre densitatile capilarelor conjunctivale de la nivelul celor doi ochi dreapta-stanga. (Fig. 5, Tabel 4) S-a putut observa scaderea densitatii vasculare globale in special la nivelul ochiului stang la toti pacientii studiati si o distributie neomogena a densitatii microcirculatiei conjunctivei bulbare de la nivelul ambilor ochi.

De asemenea s-au observat diferente semnificative statistic intre cele doua sexe a densitatilor vasculare la nivelul conjunctivei la nivelul capilarelor ($p < 0,05$). (Tabel 7) Testul Wilcoxon a aratat o diferenta semnificativ statistic intre complexe intima-medie dreapta-stanga ($p < 0,05$) dar fara semnificatie statistica intre valorile diametrelor lumenelor arterelor carotide comune dreapta si stanga a intregului lot. Pe sexe s-au observat diferente semnificativ statistice la barbati. (Tabel 7, 8, 9) Exista de asemenea o corelatie *negativa* intre complexul intima-medie stang si densitatea arteriolara stanga dar fara semnificatie statistica ($p > 0,05$). *Nu s-au gasit corelatii semnificativ statistic intre IMT si microcirculatia conjunctivala.*

De asemenea din intreg lotul, 22 de pacienti (59,45%) au prezentat WMI subcorticale dintre care 16 pacienti (43,24%) au fost de sex masculin iar 6 pacienti (16,21%) de sex feminin. Lacunarismul a fost mai rar intilnit la ambele sexe. S-au observat diferente semnificative statistic intre sexe ale *leziunilor periventriculare* ($p < 0,05$) dar si *subcorticale* ($p < 0,05$). S-a observat de asemenea o usoara predominanta a leziunilor cerebrale pe partea stanga dar fara semnificatie statistica. ($p > 0,05$) (Tabel 9) De asemenea s-au gasit

corelatii pozitive semnificativ statistic intre indexul de masa corporala (IMC) si hiperintensitatile substantei albe cerebrale ($p < 0,0001$). Analiza de regresie multipla a relevat legatura dintre acestea si densitatile capilare de partea stanga dar fara semnificatie statistica ($p > 0,05$).

Discutii si concluzii

Ambele studii, atat lotul cu pacienti romani cat si lotul cu pacientii olandezi au confirmat rolul factorilor de risc cardio- si cerebrovasculari traditionali in procesul imbatrinirii cognitive. Studiul I a abordat imbatrinirea cognitiva fiziologica si patologica din perspectiva factorilor de risc cardiovasculari, antropometrici si psihosociali, studiul II a reiterat relatiile existente intre patologia cognitiva prezenta si micro- respectiv macrocirculatie. S-au observat diferente semnificative intre parametrii antropometrici si biochimici la cele doua populatii, care desi apartin aceleiasi spatiu european sunt individualizate geografic, genetic, psihosocial si medical. Ambele populatii au un background genetic si mezologic diferit si prezinta variatii populationale si individuale ale parametrilor testati.

In studiu I, in ambele loturi, normal fara patologie cognitiva si cel patologic, numarul femeilor a fost mai mare fata de cel al barbatilor, proportia fiind in lotul normal de aproximativ 3/1 iar in cel patologic de 2/1 in favoarea femeilor. Acest fapt ar putea avea mai multe explicatii, incepand cu speranta de viata mai mare a femeilor (raportul femei/ barbati din populatia romana, ca indicator demografic este in favoarea sexului feminin: $\text{sex ratio} = M \times 100F = 95,2$, durata medie de viata la sexul masculin este de 65,46 ani in timp ce la sexul feminin este de 73,32 ani, favorizind predominanta sexului feminin in populatia varstnica) si terminand cu observatia ca adresabilitatea la medic este mai mare in randul femeilor decit al barbatilor din motive psihosociale. In lotul patologic, cum era de asteptat, majoritatea au avut un nivel scazut si mediu de educatie. Corelatia educatie-cognitie era de asteptat, dat fiind ca s-a observat ca un nivel de educatie cat mai ridicat si o preocupare continuua spre un exercitiu al mintii ofera posibilitatea protejarii subiectilor de eventualele deteriorari cognitive. In lotul normal femeile provin destul de echilibrat din ambele medii rural si urban in proportii asemanatoare, in schimb la barbati majoritatea sunt din orase, intarind ideea ca adresabilitatea barbatilor la serviciile medicale este mai selectiva si este apanajul celor din mediu urban, cel putin teoretic mai informati daca nu si cu un nivel cultural mai

mare. La lotul patologic observatia precedenta in cazul barbatilor ramina valabila dar se observa ca adresabilitatea femeilor este mai mare la categoria celor de la orase. Cu alte cuvinte, odata ce patologia cognitiva isi pune amprenta femeile nu mai au aceeasi adresabilitate la serviciile medicale. Este interesanta de asemenea intercorelarea obiceiurilor fumat-alcool la pacientii din lot sugerand ca cei care consuma bauturi alcoolice sunt mai predispusi sa fumeze iar corelatia gasita intre consumatorii de alcool si insuficienta cardiaca nu este intimplatoare, relatia fiind cunoscuta in patologia cardiovasculara. In studiul nostru atat pacientii din lotul normal (pacienti fara tulburari cognitive) cat si cei din lotul patologic au prezentat o medie a IMC-ului in valoare de peste 25 indicind faptul ca ambele sexe se situeaza conform OMS la gradul de obezitate. Femeile au fost cele care in ambele loturi au prezentat tendinta la valori mai mari si chiar la valori extreme. (Tabel 5, 6, 32, 33; Fig. 23, 54) Aceasta s-ar putea datora unei alimentatii neechilibrate, hiperglucidica si hiperlipidica explicabila la randul ei printr-o informare neadecvata, culturii dar si indiferentei sau nivelului social, de cele mai multe ori scazut in rindul pensionarilor. Acelasi fenomen se va intilni si in cazul profilului lipidic si glucidic al pacientilor din studiu. In lotul patologic prevalenta hipertensiunii arteriale a fost mai mare decat la lotul normal. (Fig 16, 17, 18, 50, 51, 52) Remarcabila este prevalenta ridicata a femeilor hipertensive in ambele loturi, de peste 60%. Prevalenta bolii cardiace ischemice este si mai mare in ambele loturi si la ambele sexe dar cu o predominanta de data aceasta a sexului masculin. Aceasta confirma rolul protector al statusului hormonal feminin fata de bolile cardiovasculare la femeile in perioada lor fertila si in anii perimenopauza. Dupa instalarea menopauzei aceasta protectie dispare iar incidenta bolilor cardiovasculare este similara la ambele sexe.

Prezenta hipertensiunii arteriale esentiale a fost corelata pozitiv ($p < 0,05$) cu indicele de masa corporala, asociere cunoscuta din literatura de specialitate. De remarcat insa ca la pacientii din lotul patologic, IMC nu a fost corelat direct semnificativ statistic cu functia cognitiva, respectiv cu scorurile MMSE, si astfel asocierea dintre cele doi parametrii, observata in alte studii a fost infirmata, cel putin in lotul nostru patologic. In lotul cu patologii cognitive, disfunctia cognitiva a fost corelata cu hipertensiunea arteriala esentiala, boala cardiaca ischemica, glicemia si profilul lipidic al subiectilor. De data aceasta, diferit fata de lotul normal, pacientii din lotul cognitiv au prezentat corelatii semnificative statistic intre disfunctia cognitiva exprimata prin scorurile obtinute la testarea psihometrica si valorile mari ale glicemiei serice a jeun precum si ale TG si LDL-colesterolului. Toti acesti ultimi parametrii sunt

considerati in literatura de specialitate ca factori de risc cardio- si cerebrovasculari traditionali. Relatia dintre performantele cognitive si nivelul ridicat al glicemiei serice este cunoscuta. (Ravaglia G. si colab. 2003, Elias F. si colab. 2005, Vanhanen M. si colab. 1998)

Ceea ce este interesant este faptul ca in ambele loturi, valorile coeficientului mnezic s-au corelat semnificativ statistic cu acesti parametrii amintiti mai sus in timp ce teste ca MMSE-ul sau Philadelphia Geriatric Scale nu au reusit sa surprinda aceste corelatii, confirmind pe de o parte atat valoarea de screening a acestui ultim test dar si posibila inadaptabilitate a acestuia de a sesiza variatii minore a disfunctiilor cognitive comparativ in cazul nostru cu celalalt test neuropsihologic de screening respectiv MMSE-ul. Corelarea negativa a varstei cu QM si BCI si Hb ($P < 0,05$) sugereaza impactul imbatrinirii asupra memoriei, cu scaderea performantei acesteia si cresterea incidentei patologiei cardiace, in cazul pacientilor din lotul nostru patologic fiind vorba de boala cardiaca ischemica. Interesant este faptul ca la pacientii din lotul normal asocierea dintre inaintarea in varsta si coeficientul mnezic nu a fost semnificativa statistic poate sa sublinieze ca imbatrinirea nu este obligatoriu insotita de disfunctie semnificativa mnezica. Pe de alta parte imbatrinirea duce la scaderea usoara a hemoglobinei din diferite cauze, valorile hemoglobinei la varstnici pot fi gasite usor mai scazute. Si aceasta asociere insa nu a aparut la lotul normal , fapt ce confirma rolul sindroamelor anemice in patologia cerebrovasculara cu consecinte pe plan cognitiv.

Din punctul de vedere al testarii psihometrice, MMSE-ul sa corelat *pozitiv* cu Philadelphia Geriatric Scale ($p < 0,01$). (Tabel 38, fig. 68). Pe de alta parte Philadelphia se coreleaza *pozitiv* cu MMSE ($p < 0,01$) si *pozitiv* cu QM ($p < 0,05$) Desi ne asteptam ca ambele teste de screening sa coreleze pozitiv cu coeficientul mnezic, doar testul Philadelphia Geriatric Scale a corelat semnificativ statistic cu acesta.

Fluenta verbala se coreleaza *negativ* cu prezenta hipertensiunii arteriale ($P < 0,05$) Prezenta patologiei cardiace si aici este vorba de hipertensiune a determinat scaderea fluentei verbale. Observatia nu este noua deoarece se cunoaste faptul ca bolile cardiovasculare pot determina la varstnici scaderea vitezei de lucru cu impact negativ pe variate teste neuropsihologice, iar fluenta verbala este dependenta si de viteza de lucru, care de altfel scade odata cu imbatrinirea. Faptul ca asocierea lipseste la lotul normal ne duce cu gandul la rolul negativ al patologiei cardiace asupra functiei cognitive, fiind suprapusa si interconditionandu-se imbatrinirii propriu-zise.

Coeficientul mnezic se coreleaza pozitiv cu Phi, negativ cu varsta ($p<0,05$), prezenta hipertensiunii arteriale si BCI ($p<0,05$), cu TG ($p<0,05$) si creatinina ($p<0,01$) De asemenea testarea memoriei a aratat o sensibilitate aparte fata de bolile cardiovasculare, imbatrinire dar si de alti parametrii biochimici care reliefeza disfunctiile metabolice si renale.

Din punctul de vedere al dimorfismului sexual la pacientii din lotul normal exista diferente semnificative statistic pe varsta ($p<0,01$) si nivelul trigliceridelor serice ($p<0,05$). (Tabel 41) In schimb in lotul patologic exista diferente semnificative statistic intre sexe la nivelul educatiei (factor protector cunoscut al functiei cognitive), obiceiurile vicioase ale pacientilor, glicemiei ($p<0,01$) si a acidului uric seric ($p<0,05$).

La femeile din lotul patologic s-au observat corelatii semnificative statistic intre MMSE si glicemie, TG si LDL-colesterol. Ceea ce este interesant dar nu surprinzator, consta din asocierea pozitiva dintre valorile glicemiei serice si scorurile MMSE, stiindu-se rolul deosebit de important si defavorabil al prezentei diabetului in patologia cognitiva. Mai mult decat atat, glicemia a fost in modelul de regresie ales, cel mai bun predictor al evenimentelor cognitive, inaintea celorlalti parametrii aferenti dislipidemiilor: trigliceridele serice si LDL-colesterolul. Este de subliniat de asemenea ca ultimii parametrii amintiti sunt cunoscuti factori de risc cardio- si cerebrovasculari, cu impact major asupra respectivelor patologii, dar ceea ce da o importanta si mai mare acestei corelarii este tocmai faptul ca prezenta diabetului zaharat a fost criteriu de excludere pentru pacientii din studiu nostru. (Fig. 69)

Studiind pacientele de sex feminin din cele doua loturi, normal si patologic s-a observat ca exista diferente semnificative statistic de varsta ($p<0,01$), educatie ($p<0,01$), prezenta bolii cardiace ischemice ($p<0,05$), colesterol ($p<0,01$) si trigliceride serice ($p<0,05$) (Tabel 42) Ne asteptam sa gasim diferente de varsta, educatie, profil lipidic defavorabil intre pacientele cu tulburari cognitive si cele fara tulburari cognitive, toti acesti parametrii fiind recunoscuti cu impact major asupra functiei cognitive. Nu ne-a mirat prezenta bolii cardiace ischemice, ca factor de risc al disfunctiei cognitive dar ne-am fi asteptat ca si prezenta hipertensiunii arteriale sa faca aceeasi diferenta. Explicatia ar consta in faptul ca majoritatea pacientelor din lotul patologic prezinta HTA de putin timp, mai exact de mai putin de cinci ani iar modificarile structurale date de boala hipertensiva, inca nu si-au facut simtita prezenta clinic.

La barbatii din lotul patologic s-au observat corelatii semnificative statistic intre MMSE si glicemie, TG si durata de la debutul hipertensiunii. Glicemia a fost si la

barbati, in modelul de regresie ales, cel mai bun predictor al evenimentelor cognitive, inaintea celorlalti parametrii: trigliceridele serice si durata in ani de la debutul bolii hipertensive. (Fig. 70) Ceea ce ni se pare interesant este rolul hipertensiunii nu atat ca prezenta dar mai curand ca durata a acesteia de la debutul ei, ceea ce se poate explica prin efectul temporal al modificarilor structurale vasculare si cerebrale asupra imbatrinirii cognitive la ambele sexe. In studiul nostru aceasta asociere nu a aparut la femei si este posibil ca aceasta sa se datoreze faptului ca debutul bolilor cardiovasculare la femei se face relativ mai tarziu (tot datorita protectiei hormonale) sau ca ratele de dezvoltare a deteriorarilor vasculare si cerebrale sunt mai lente la femei decat la barbati. Intrebarea care se pune in continuare este de ce LDL-colesterolul nu este in cazul barbatilor din lotul patologic, predictiv al disfunctiei cognitive cum se intimpla la femei. Putem considera ipotetic ca factorul protector gasit la barbatii din lotul normal, cu impact semnificativ statistic pe functia cognitiva si anume HDL-colesterolul, ii protejeaza cardiovascular si contrabalanseaza efectul negativ al LDL-colesterolului, ceea ce ar intari ideea ca il putem considera ca un marker de longevitate asa cum a fost descris intr-un studiu recent. (Aray Y., 2004) La barbatii din cele doua loturi, diferentele semnificative statistic s-au observat la parametru varsta glicemie ($p < 0,01$), si trigliceride ($p < 0,05$). Considerand cele discutate mai sus, credem ca prezenta bolilor cardiovasculare nu mai face diferenta statistica tocmai datorita faptului ca barbatii din ambele loturi prezinta de timpuriu aceste boli, durata bolii hipertensive fiind similara in ambele loturi iar parametrii biochimici, glicemia si trigliceridele serice sunt consecinta unui aport nutritional pe termen lung neadecvat. (Tabel 43)

Ceea ce s-a remarcat in timpul studiului al II-lea, a fost densitatea vasculara conjunctivala stanga *evident mai redusa* decit a celei din partea dreapta, datorata in principal capilarelor si venulelor conjunctivei bulbare stangi. Aceasta ar putea sugestiona ca hipertensiunea sau/si un alt proces degenerativ (ca de exemplu procesul de imbatrinire) afecteaza mai mult pe stanga sau ca procesul aterosclerotic debuteaza mai devreme la acest nivel. Este posibil sa existe o relatie inversa intre densitatea microcirculatiei capilare si imbatrinire iar conjunctiva bulbara stanga sa fie chiar mai vulnerabila. Aceste fapte intaresc *ipoteza ca procesul de ateroscleroza poate avea rate diferite de dezvoltare la nivelul diferitelor sisteme vasculare* (Lemne si colab., 1995)

Un alt fapt interesant se refera la *dimorfismul sexual* observat. Procesul de rarefactie a fost observat predominant la barbati. Desi efectul protector al hormonilor sexuali feminini, la pacientele aflate in perioada fertila a vietii lor, este bine cunoscut,

iar protectia cardiovasculara diferentiata pe sexe a fost dovedita in experimentele pe modele animale ale hipertensiunii (Papanek si colab., 1998), totusi acestea nu pot explica pe deplin faptele observate in acest studiu. Numarul pacientelor din studiu a fost la jumatate fata de cel al pacientilor, fapt ceea ce scade relevanta observatiilor observate dar media de varsta a fost similara. Media de varsta a pacientelor din studiu a fost de 56,3 ani, deci era in zona anilor peri-menopauza (conform studiilor olandeze). *Complexul intima-medie a aratat o tendinta de crestere asimetrica cu predominanta stanga*, semnificativ statistic, fenomen observat si intr-un studiu recent (Rodriguez si colab., 2003). Pe sexe s-au observat *diferente semnificative statistic intre cele doua lumene dreapta-stanga*. Diferentele semnificativ statistice intre dreapta si stanga a complexelor IMT si a procesului aterosclerotic si hipertensiv de rarefactie la nivelul microcirculatiei conjunctivale, sugereaza diferente de dezvoltare a proceselor dar nu s-au putut face corelatii cu microcirculatia cerebrala si procesele degenerative de la nivel cerebral la pacientii din lot.

Dupa cum s-a observat imagistic, leziunile substantei albe cerebrale, fie periventriculare, fie subcorticale au predominat fata de lacunarismul cerebral. Faptul ca *leziunile substantei albe cerebrale vizualizate prin RMN sunt corelate cu indicele de masa corporala* nu este o noutate, corelatia fiind reiterata recent, obezitatea si supraponderalitatea fiind factori favorizanti ai aparitiei acestora. (Gustafson si colab., 2004) Hiperintensitatile substantei albe cerebrale au fost corelate dar nesemnificativ statistic cu densitatea capilarelor conjunctive stangi si nu putem atribui nicio semnificatie deosebita acestui fenomen. Este insa posibil ca circulatia cerebrala stanga sa fie mai susceptibila accidentelor vasculare si leziunilor cerebrale, datorita jocului de forte presionale de la nivelul arterelor carotidiene dar daca acesta ar fi cazul atunci am fi gasit normal sa existe si in lotul studiat de noi o relatie semnificativ statistic intre leziunile substantei albe cerebrale si valorile complexului intima-medie stangi si mai putin a microcirculatiei conjunctivale stangi chiar daca aceasta este tributara arterei carotide interne stangi. Este prematur a atribui semnificatii clinice observatiilor din acest studiu, dar *asimetria diferitelor mecanisme adaptative*, la diverse nivele vasculare, este un fenomen interesant.

Variabilitatea populationala existenta s-a manifestat si pe sexe, asa cum era de asteptat. S-au remarcat diferente semnificative statistic intre cele doua sexe in privinta patternului lipidic, cognitiv si cardiovascular, confirmind diferentele fiziologice existente intre sexe, precum si cele patologice cognitive si vasculare. Particularitatile

statusului hormonal feminin duc la o exprimare diferită a comorbidităților asociate bolilor cardiovasculare și de aceea tratamentul și evoluția bolilor asociate trebuie privite din această perspectivă. Din punct de vedere al IMC, atât bărbații cât și femeile din ambele populații au prezentat valori medii crescute care îi clasează în clase de preobezitate și obezitate pe majoritatea pacienților. Femeile olandeze au prezentat ca medie un IMC mai crescut decât al românelor dar la bărbați raportul a fost invers. În ambele cazuri IMC constituie un factor de risc redutabil al evenimentelor cardiocerebrovasculare și implicit al evenimentelor cognitive viitoare.

Sumarizând datele obținute, s-a remarcat:

- Importanța unor *factori de risc cardiovasculari tradiționali în patologia cognitivă*,
- Prezența unui *dimorfism sexual* atât la nivelul parametrilor antropometrici, biochimici, psihometrici dar și din punctul de vedere structural vascular și cerebral,
- Impactul unui *profil lipidic defavorabil în disfuncția cognitivă și rolul de “predictor” sau “marker” posibil al HDL-colesterolului în disfuncțiile cognitive minore*
- *LDL-colesterol, TG –ca posibili factori de risc independenți ai tulburărilor cognitive usoare/minore*,
- *Sensibilitatea coeficientului mnezic și al fluentei verbale în sesizarea unor disfuncții cognitive usoare*,
- Coeficientul mnezic posibil *“barometru” sensibil* al disfuncției cognitive usoare și relația acestuia cu LDL, HDL și vârstă,
- Asimetria paturilor vasculare, cu *diferențe importante între microcirculația și macrocirculația dreaptă-stângă la pacienții hipertensivi*. Acestea confirmă marea variabilitate a forțelor presionale și a dezvoltării proceselor lor degenerative la nivel carotidian, care au fost în lotul olandez corelate cu prezența patologiei cognitive dar și a celei cerebrale subclinice. De asemenea asimetria patologiei cerebrovasculare observată într-un studiu recent (Rodriguez și colab., 2003), ne duce cu gândul că și deteriorările la nivel cerebral pot fi asimetrice atât structural cât și funcțional cu diferențe în disfuncția cognitivă și la o preponderență a unor disfuncționalități datorate de modificările patului micro- și macrovascular.

Structurând factorii de risc cardiovasculari observați în ambele studii, putem spune că femeile se “luptă” cu disfuncțiile metabolice iar bărbații cu bolile cardiovasculare,

ambele cu consecinte directe sau indirecte asupra imbatrinirii cognitive. In consecinta, exista diferente clare intre sexe, la nivelul functiei cognitive, a prezentei bolilor cardiovasculare si a unor factori de risc, diferente care pot fi generate de factori de mediu diferiti (aport nutritional diferit, obiceiuri preponderente diferite, status hormonal diferit) dar probabil si conditionate genetic, prin debut si dezvoltari diferite ale degenerarilor aferente imbatrinirii si prin stimularea mecanismelor deteriorative vasculare si cerebrale.

