

## Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертонией пожилого и старческого возраста

Шарашкина Н. В.<sup>1</sup>, Остапенко В. С.<sup>1</sup>, Ткачева О. Н.<sup>1</sup>, Рунихина Н. К.<sup>1</sup>, Котовская Ю. В.<sup>1,2</sup>, Мхитарян Э. А.<sup>1</sup>, Лысенков С. Н.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова” Минздрава России — ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов” Минобрнауки России. Москва; <sup>3</sup>Биологический факультет ФГБОУ ВО “Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова”. Москва, Россия

**Цель.** Изучить когнитивный статус у пожилых пациентов с артериальной гипертонией, наблюдающихся в поликлинических условиях.

**Материал и методы.** В исследование вошли 356 пациентов; средний возраст 74,9±6,1 года, 80,4% из них — женщины. Для оценки когнитивных функций до и после лечения выполняли нейропсихологическое тестирование с использованием MMSE — краткой шкалы оценки психического статуса; теста рисования часов; теста literalных и категориальных ассоциаций.

**Результаты.** В группе пациентов <80 лет выраженность когнитивных нарушений по MMSE коррелировала с показателями артериального давления (АД): для систолического АД ( $r=-0,22$ ,  $p=0,0003$ ), для диастолического АД ( $r=-0,13$ ,  $p=0,03$ ), т.е. у пациентов с более высоким АД были отмечены низкие баллы по шкале оценки когнитивного статуса по результатам корреляционного анализа Спирмена. В то время как в группе ≥80 обе корреляции оказались незначимы, для систолического АД ( $r=-0,05$ ,  $p=0,64$ ), для диастолического АД ( $r=-0,13$ ,  $p=0,25$ ).

**Заключение.** У пациентов пожилого и старческого возрастов с артериальной гипертонией должен быть дифференцированный подход к уровню АД в зависимости от возраста и наличия когнитивных расстройств, комплексный подход к терапии у этих больных может предотвратить дальнейшее прогрессирование ухудшения когнитивного статуса.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, когнитивные нарушения, деменция, пожилые.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 34–38  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-34-38>

Поступила 19/05-2017

Принята к публикации 06/06-2017

### Cognition disorders in hypertensive patients of older age and senile

Sharashkina N. V.<sup>1</sup>, Ostapenko V. S.<sup>1</sup>, Tkacheva O. N.<sup>1</sup>, Runikhina N. K.<sup>1</sup>, Kotovskaya Yu. V.<sup>1,2</sup>, Mkhitarian E. A.<sup>1</sup>, Lysenkov S. N.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow; <sup>2</sup>Peoples’ Friendship University of Russia. Moscow; <sup>3</sup>Biological Faculty of the Lomonosov Moscow State University. Moscow, Russia

**Aim.** To assess cognitive status of the older age patients with arterial hypertension, in outpatient setting.

**Material and methods.** Totally, 356 patients included, age 74,9±6,1 y., 80,4% females. For cognition assessment before and after the treatment, neuropsychological test was done, with MMSE — short scale of psychic status assessment, drawing test; literal and categoric associations test.

**Results.** In the group <80 y.o. the prominence of MMSE disorders correlated with blood pressure values (BP): for systolic BP ( $r=-0,22$ ,  $p=0,0003$ ), for diastolic BP ( $r=-0,13$ ,  $p=0,03$ ), i.e. in higher BP patients there were lower points in cognition scale by Spearman correlation. In

the group ≥80 y. both correlations were non-significant, for systolic BP ( $r=-0,05$ ,  $p=0,64$ ), and for diastolic BP ( $r=-0,13$ ,  $p=0,25$ ).

**Conclusion.** In older age and senile patients with arterial hypertension there should be differential approach to BP management according to the age and cognition disorders, complex approach to treatment in these patients might prevent further worsening of cognitive decline.

**Key words:** arterial hypertension, cognition disorders, dementia, senile.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 34–38  
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-34-38>

АГ — артериальная гипертензия, АГП — антигипертензивные препараты, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, САД — систолическое артериальное давление, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, MMSE — Mini mental State Examination (краткая шкала оценки психического статуса).

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 244-27-50

e-mail: sharashkina@inbox.ru

[Шарашкина Н. В. — к.м.н., зав. лабораторией амбулаторной гериатрии, Остапенко В. С. — ассистент кафедры болезней старения, врач-гериатр, Мхитарян Э. А. — к.м.н., зав. лабораторией нейрогериатрии и когнитивных расстройств, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор, Рунихина Н. К. — д.м.н., заместитель директора, Котовская Ю. В. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения, <sup>2</sup>зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института, Лысенков С. Н. — к.б.н., м.н.с. лаборатории биологии старения и биоинформатики, <sup>3</sup>с.н.с. кафедры биологической эволюции биологического факультета].

Старение населения происходит чрезвычайно быстро. Ежедневно во всем мире 1 млн человек достигают 60-летнего возраста. Средняя продолжительность жизни во многих странах значительно выросла за последние десятилетия. Наибольшая продолжительность жизни отмечена в Японии, Швейцарии (83 года), Греции, Израиле, Франции и Германии (82 года). В России население >65 лет составляет 12,9%, пенсионного возраста — 23%, и по прогнозам к 2020г численность пенсионеров увеличится до 26%.

Нарушения когнитивных функций являются одной из наиболее актуальных проблем в современной медицине, т.к. значительно ухудшают качество жизни, приверженность лечению и уменьшают продолжительность жизни пациента. Артериальную гипертензию (АГ) рассматривают в настоящее время как ведущий фактор риска развития когнитивных нарушений, которые представляют одно из наиболее распространенных нарушений у людей пожилого и старческого возрастов. Старение организма человека сопровождается снижением способности к обучению — лица пожилого и старческого возрастов хуже усваивают новую информацию. В настоящее время отмечается значительная распространенность когнитивных нарушений, в т.ч. сосудистого генеза в популяции, что связано с увеличением частоты случаев АГ и старением населения [1, 2].

Пациенты с подобными нарушениями требуют особого подхода к назначению терапии: даже начальные проявления затрудняют применение лекарственных препаратов, снижают комплаентность, сопряжены с возможной передозировкой, в частности инсулина, антикоагулянтов, антигипертензивных препаратов, что может вызвать тяжелые нежелательные последствия, требующие госпитализации пациента.

При признаках снижения когнитивных функций от специалиста требуется больше усилий, необходим индивидуальный подход и дополнительные мероприятия для обеспечения выполнения тех или иных рекомендаций.

Цель — изучение когнитивного статуса у пожилых пациентов с АГ, наблюдающихся в поликлинических условиях.

## Материал и методы

Одномоментное исследование проводилось в нескольких поликлиниках г. Москвы и включало пациентов с АГ в возрасте  $\geq 65$  лет, вне зависимости от повода обращения. Участковые врачи и врачи-специалисты поликлиник направляли пациентов в кабинет доврачебного приема, где собирали независимый от амбулаторной карты анамнез, оценивали фактический прием ранее назначенных лекарственных препаратов, а также измеряли артериальное давление (АД). АД измеряли в положении сидя после 5-минутного отдыха, двукратно с интервалом не менее 1 мин по методу Короткова с по-

мощью калиброванного сфигмоманометра и плечевой манжеты, НЕМ-7200 М3 (“Omron Healthcare”, Киото, Япония). У всех пациентов собирали анамнез, проводили физикальное и неврологическое обследования; было получено информированное согласие пациентов на участие в исследовании. Для оценки когнитивных функций использовали метод нейропсихологического тестирования, применяя краткую шкалу определяющей психической статус MMSE (Mini mental State Examination); тест рисования часов; тест литеральных и категориальных ассоциаций. Из исследования исключали пациентов с наличием тяжелых соматических заболеваний: выраженная сердечная, почечная и печеночная недостаточность; клинически значимые другие неврологические или психические заболевания; установленная нейродегенеративная деменция, тотальная афазия; а также нежелание пациента сотрудничать в рамках исследования.

При статистической обработке результатов использовали пакеты программ SPSS 16.0 и Statistica 6.0. Для непрерывных показателей с нормальным распределением результаты представлены как среднее и его стандартное отклонение (M/SD). Для исследования взаимосвязи между непрерывными показателями применялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Дискретные переменные представлены в виде процента от общего числа больных в группе. Для их сравнения применяли анализ таблиц сопряженности с применением критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность или точный тест Фишера. Различие считали статистически значимым при значениях двустороннего  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование включены 315 пациентов среднего возраста  $74,9 \pm 6,1$  года, доля женщин составила 80,4%. Высшее образование имели 54,8% пациентов, и 9% на момент проведения исследования продолжали работать. Из сопутствующих заболеваний в анамнезе у 55 (17,4%) пациентов был инфаркт миокарда, у 42 (13,3%) — острое нарушение мозгового кровообращения, у 76 (24,1%) — сахарный диабет 2 типа. Преобладающим вариантом АГ была изолированная систолическая АГ. Систолическое АД (САД)  $> 140$  мм рт.ст. при измерении на приеме встречалось в 51,1% (n=161) случаев; при этом диастолическое АД (ДАД)  $> 90$  мм рт.ст. — только у 11,7% (n=37) пациентов. Монотерапию на момент включения получали 34% (n=107) пациентов, комбинированная терапия была у 36,8% больных двухкомпонентными комбинациями, на долю трехкомпонентных комбинаций приходилось 22,5%, остальные 6,3% получали четырехкомпонентные комбинации. Наиболее часто назначаемым классом антигипертензивных препаратов (АГП) были ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и бета-адреноблокаторы — 53,7% и 50,5%, соответственно, второе место по частоте назначения занимали тиазидные диуретики (38,6%), 34% — антагонисты кальция 23,9% — блокаторы рецепторов ангиотензина II.

В таблице 1 представлено распределение пациентов по уровню снижения когнитивного статуса по данным опросника MMSE. Было отмечено, что когнитивные расстройства встречаются достаточно часто — 44,1% пациентов в той или иной степени страдают когнитивными расстройствами: 38,5% в виде додементных когнитивных нарушений, 5,1% в виде деменции легкой и средней степеней тяжести. Хорошо известно, что АГ играет важную роль в развитии и прогрессировании когнитивных расстройств, при нейропсихологическом тестировании у больных АГ отмечаются несколько худшие когнитивные функции, чем у лиц с нормальным АД. Особенно значительной была эта ассоциация в отношении исполнительных функций у женщин: анализ информации, решение задач, выявление сходств и различий, обобщение, активность, мотивация, построение программы, умозаключение, произвольное внимание.

В представленном исследовании показано наличие слабой, но статистически значимой отрицательной обратной связи между уровнем САД, ДАД и показателями когнитивных функций (таблица 2). Сходные результаты были получены по корреляционному анализу Спирмена. У пациентов <80 лет степень выраженности когнитивных нарушений по MMSE коррелировала с показателями АД: для САД ( $r=-0,22$ ,  $p=0,0003$ ), для ДАД ( $r=-0,13$ ,  $p=0,03$ ), иными словами, у пациентов с более высоким АД были выявлены низкие баллы по шкале оценки когнитивного статуса. В то время как у пациентов  $\geq 80$  лет обе корреляции оказались незначимы, для САД ( $r=-0,05$ ,  $p=0,64$ ), для ДАД ( $r=-0,13$ ,  $p=0,25$ ).

## Обсуждение

Взаимосвязь старения, АГ и состояния когнитивных функций является сложной и до конца не

изучена. Тем не менее, величину АД можно считать маркером, отражающим состояние сосудов головного мозга. По степени тяжести выделяют умеренные и выраженные когнитивные расстройства или деменцию. Наиболее тяжелые изменения, которые вызывают профессиональную и бытовую дезадаптацию пациента, принято обозначать термином деменция. Менее тяжелые нарушения, которые, тем не менее, выходят за рамки возрастной нормы, и заметны для окружающих, согласно современным представлениям называют умеренными когнитивными нарушениями. На данном этапе изменения когнитивных функций незаметны для окружающих, но ощущаются самим пациентом и подтверждаются при тщательном исследовании с применением чувствительных методов. В связи с тем, что повреждение мозга при сосудистых заболеваниях, прежде всего, влияют на зрительное восприятие, кратковременную память и визуально-моторную координацию, при проведении оценочных тестов в основном обращали внимание на эти области [3, 4]. Необходимо принимать во внимание, что когнитивные нарушения — прогрессирующее состояние, которое трансформируется в деменцию достаточно быстро. Согласно [5], у 5-15% пациентов с умеренными когнитивными нарушениями деменция развивается уже через год.

Возрастные изменения могут быть усилены появлением АГ, а АГ увеличивает риск развития атеросклероза в сонных артериях и увеличения толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ). Одним из механизмов формирования когнитивного дефицита у пациентов с увеличением ТКИМ внутренних сонных артерий может быть снижение регионарного мозгового кровотока и, как следствие, гипоксия головного мозга [6]. В ряде исследований показано, что увеличение ТКИМ связано со снижением регионарного мозгового кровотока в задней затылочной и передней височной областях. Эти зоны связаны с функцией памяти [7]. Структурные изменения в мелких артериях, такие как сужение просвета и увеличение соотношения между толщиной стенки и диаметром сосуда, которые возникают в результате перестройки сосудистых гладких мышечных клеток вокруг просвета сосуда, лежат в основе повышения общего периферического сопротивления на фоне АГ. Кроме изменения структуры и функции сосудистых гладких мышечных

Таблица 1

Когнитивный статус  
у обследованных пациентов по данным MMSE

Баллы	Пациенты, n (%)
28-30 (норма)	178 (56,5%)
24-27 (додементные когнитивные нарушения)	121 (38,4%)
20-23 (деменция легкой степени)	13 (4,1%)
11-19 (деменция умеренной степени)	3 (0,9%)

Таблица 2

Когнитивный статус и уровень АД у пациентов пожилого возраста

Параметры исследования	Пациенты <80 лет			Пациенты >80 лет		
	MMSE 28-30 баллов	MMSE <27 баллов	p	MMSE 28-30 баллов	MMSE <27 баллов	p
САД, мм рт.ст.	141,7 $\pm$ 22,93	152,0 $\pm$ 23,94	p=0,0005	144,1 $\pm$ 22,44	145,7 $\pm$ 27,04	p>0,05
ДАД, мм рт.ст.	80,7 $\pm$ 9,12	91,0 $\pm$ 8,21	p=0,03	78,5 $\pm$ 8,55	77,9 $\pm$ 8,23	p>0,05

клеток важную роль в патологическом ремоделировании мелких артерий у пациентов с АГ играет перестройка внеклеточного матрикса.

Повышение АД ассоциируется с нарушением зависимой от эндотелия вазодилатации и увеличением жесткости сосудистой стенки. Это способствует развитию некоторых ишемических изменений, влекущих увеличение проницаемости через гематоэнцефалический барьер, накопление межклеточной жидкости, в результате чего по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга происходит увеличение гиперинтенсивности белого вещества. Высокое АД способствует дальнейшему прогрессированию морфологических изменений, увеличению гиперинтенсивности белого вещества и риску развития инфаркта головного мозга. Выполненные в последние годы работы обнаружили, что АГ ассоциировано с глубокими изменениями в лобной доле головного мозга и изменениями микроструктуры белого вещества [8, 9].

Обнаружение взаимосвязи высокого АД и нарушения когнитивных функций у пациентов <80 лет подтверждается данными литературы. По результатам эпидемиологического исследования EVA STUDY (Etude du Vieillissement Artériel Study) выявлена взаимосвязь высокого АД и расстройств когнитивных функций у пожилых пациентов [10]. В исследовании HAAS (Honolulu-Asia Aging Study) повышение САД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивало риск развития умеренных когнитивных нарушений на 7%, а тяжелых на 9% [11]. Интересным представляется популяционное исследование Uppsala Longitudinal Study of Adult Men с участием пациентов молодого возраста. Длительность наблюдения в данном исследовании составила 40 лет. Из 2268 лиц, изначально включенных в исследование, у 349 развилась деменция. САД повышает риск развития не только сосудистой, но и других типов деменции [12].

В то же время важным представляется отсутствие полученных корреляций у пациентов >80 лет. В клинических проспективных исследованиях было продемонстрировано, что когнитивные расстройства у пациентов старшей возрастной группы, по крайней мере частично, связаны с АГ [13, 14]. Большинство наблюдений свидетельствуют о влиянии АГ в среднем возрасте на повышение риска когнитивных нарушений в последующей жизни. Напротив, у хрупких, очень старых пациентов низкий уровень АД или его быстрое снижение способствуют более быстрому прогрессированию когнитивных нарушений и развитию тяжелой деменции [15].

Сходные результаты были получены при анализе межгрупповых различий у пациентов без когнитивных нарушений и с выявленными изменениями. Статистически достоверные различия были определены у пациентов в возрасте <80 лет,

а в группе ≥80 лет различия не были выявлены (таблица 2). В исследованиях The Leiden 85-plus Study было выявлено, что уровень АД у людей старческого возраста постепенно начинает снижаться за 3 года до смерти. Высокое АД у людей >80 лет может быть компенсаторным механизмом для поддержания перфузии органов, и, в конечном счете, предотвращать заболеваемость и функциональный дефицит [15].

Снижение когнитивных функций является частью естественных процессов старения мозга. Однако оно может принимать различные формы в зависимости от тяжести процесса: от физиологических при нормальном старении до значительного снижения когнитивных функций — развитие умеренных когнитивных нарушений и деменции [16]. Хорошо известно, что возрастные изменения головного мозга затрагивают, прежде всего, нейродинамические факторы когнитивных функций. С возрастом уменьшается показатель, характеризующий процессы запоминания, хранения и воспроизведения информации, т.е. объем оперативной памяти. По-видимому, степень выраженности возрастного снижения когнитивных способностей может быть обусловлена генетическими факторами, зависит от уровня образования, профессии, а также от перенесенных ранее заболеваний.

Из обследованных пациентов ~6% страдают деменцией легкой и средней степеней тяжести. На фоне АГ происходят изменения стенки микроциркуляторного русла, развивается атериосклероз, что приводит к изменению физиологической реактивности сосудов. В этих условиях снижение сердечного выброса за счет развившейся сердечной недостаточности, избыточной антигипертензивной терапии (АГТ) развивается гипоперфузия в зонах терминального кровообращения.

Адекватная АГТ способна предупреждать развитие цереброваскулярных осложнений, включая повторные нарушения мозгового кровообращения и когнитивные расстройства. Протективные свойства АГТ в отношении органов-мишеней уже в течение многих лет являются одним из критериев эффективной терапии АГ. Несмотря на то, что связь между инсультом, деменцией и АГ очевидна, вопрос о роли АГТ в профилактике деменции стал изучаться относительно недавно. Ряд авторов показали, что у пациентов с АГ и сосудистой деменцией уровень САД в пределах 135-150 мм рт.ст. приводит к улучшению или стабилизации показателей интеллектуальных функций, в то время как при более высоком уровне АД наблюдается ухудшение этих функций. Даже незначительное снижение АД (<5 мм рт.ст. САД и <3 мм рт.ст. ДАД) улучшает результаты теста MMSE и может ослаблять механизмы, способствующие развитию болезни Альцгеймера. В настоящее время продолжают исследования различных

групп АГП с целью выявления дополнительного нейропротективного эффекта.

Известно, что классическая ренин-ангиотензин-альдостероновая система принимает участие в регуляции сосудистого тонуса и ангиотензина II. Несколько лет назад Ganten's D. открыл независимую локальную ренин-ангиотензин-альдостероновую систему головного мозга, в состав которой входят ангиотензиноген, пептидазы и специфические протеиновые рецепторы, что обуславливает необходимость внесения изменений в стратегию лечения. ИАПФ вызывают дилатацию артерий мелкого и среднего калибров, в частности средней мозговой артерии, улучшают функцию эндотелия сосудов, уменьшают выраженность гипертрофии сосудистой стенки. В ряде клинических исследований показано положительное воздействие на церебральное кровообращение ИАПФ у пациентов с АГ и значимыми стенозами внечерепных артерий.

У пациентов >80 лет при исходном САД >160 мм рт.ст. необходимо снижать САД до 150-140 мм рт.ст. По-видимому, это обусловлено тем, что как повышение АД, так и гипотония могут способствовать развитию когнитивного дефицита, особенно у пациентов пожилого возраста.

Результаты клинических исследований динамики когнитивных нарушений на фоне применения тех или иных классов АГП неоднозначны. В настоящее время на основании клинических и экспериментальных данных можно утверждать,

что только два класса АГП: антагонисты кальция и антагонисты рецепторов ангиотензина независимо от их антигипертензивного эффекта обладают способностью предотвращать когнитивные нарушения. Было установлено, что в познавательном процессе большое значение имеет активность рецепторов АТ2 головного мозга на фоне сохраненного уровня ангиотензина II. Антагонисты кальция не влияют на уровень ангиотензина II, а антагонисты рецепторов ангиотензина изолированно блокирует только АТ1 рецепторы, деятельность рецепторов АТ2 не нарушается, что обеспечивает сохранение когнитивной функции [1]. Известные плейотропные механизмы антагонистов кальция: антиатерогенный, позитивное влияние на реологию, эндотелий сосудов, гиперинсулинемию, увеличивают их потенциальную способность предотвращать когнитивные нарушения у пожилых пациентов при АГ, а также при сочетании АГ с сахарным диабетом и/или атеросклерозом.

Таким образом, снижение когнитивного статуса ассоциировано с высоким АД в группе пациентов <80 лет, в то время как в группе ≥80 лет взаимосвязь повышенного уровня АД и когнитивного статуса неоднозначна. Для практических целей важна своевременная терапия АГ в зависимости от целевого уровня АД в каждой возрастной группе пациентов пожилого и старческого возрастов, адекватная коррекция АД способна позитивно модифицировать когнитивный прогноз.

## Литература

- Forette F, Seux M, Staussen J. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 14 Vol. 162(18): 2046-52.
- Belleli G, Blanchetti A, Trabucchi M. Blood pressure and cognitive impairment in the elderly. *Curr Hypertens Rev* 2006; 2(1): 1-9.
- Kearney-schwartz A, Kossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke* 2009; 40: 1229-36.
- Rabkin S, Jarvie G. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment. *Blood Press* 2011; 20(5): 274-83.
- Larrieu S, Letenneur L, Porgogozo J. Incidence and outcome of mild cognitive impairment in a population-based prospective cohort. *Neurology* 2002; 59: 1594-9.
- Sojkova J, Beason-Held LL, Metter EJ. Intima-Media Thickness and Regional Cerebral Blood Flow in Older Adults. *Stroke* 2010; 41: 273-9.
- Grady CL. Functional brain imaging and age-related changes in cognition. *Biological Psychology* 2000; 54: 259-81.
- Verhaaren B, Vernooij M, de Boer R, et al. High blood pressure and cerebral white matter lesion progression in the general population. *Hypertension* 2013; 61(6): 1354-9.
- Singh-Manoux A, Marmot M. High blood pressure was associated with cognitive function in middle-age in the Whitehall II study. *J Clin Epidemiol* 2005; 58: 1308-15.
- Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, Alperovitch A. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. *EVA Group. Neurology* 1999; 53: 1948-52.
- Petrovitch H, White LR, Ross GW, et al. Accuracy of clinical criteria for AD in the Honolulu-Asia Aging Study, a population-based study. *Neurology* 2001; 24; 57(2): 226-34.
- Jakobsson E, Gaston-Johansson F, Ohlén J, Bergh I. Clinical problems at the end of life in a Swedish population, including the role of advancing age and physical and cognitive function. *Scand J Public Health* 2008; 36(2): 177-82.
- Kilander L, Nyman H, Boberg M, et al. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-6.
- Ronnemaa E, Zethelius B, Lannfelt L, Kilander L. Vascular risk factors and dementia: 40-year follow-up of a population-based cohort. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 31(6): 460-6.
- Sabayan B, Oleksik A, Maier A, et al. High blood pressure and resilience to physical and cognitive decline in the oldest old: the Leiden 85-plus Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 2014-9.
- Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, et al. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17(2): 63-7.