

# Primarni aldosteronizam i kognitivna disfunkcija

---

Herceg, Jakov

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:632901>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-02**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Jakov Herceg**

**Primarni aldosteronizam i kognitivna disfunkcija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad je izrađen na Klinici za internu medicinu, Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Sandre Karanović Štambuk, dr.med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## **POPIS KRATICA**

CNS –središnji živčani sustav

EH – esencijalna hipertenzija

MCI – blago kognitivno oštećenje

MMSE – mini mental test

MOCA – Montrealska ljestvica kognitivne procjene

MR – mineralokortikoidni receptor

MRI – magnetska rezonanca

PA – primarni aldosteronizam

RAAS – renin-angiotenzin-aldosteronski sustav

RR – relativni rizik

WML – lezija bijele tvari

# Sadržaj

## Sažetak

## Summary

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJI.....	1
1.2. PROBIRNI TESTOVI ZA PROCJENU KOGNITIVNE FUNKCIJE.....	3
1.3. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KAO RIZIČNI ČIMBENIK ZA KOGNITIVNU DISFUNKCIJU .....	4
1.3.1. Arterijska hipertenzija.....	4
1.3.2. Utjecaj arterijske hipertenzije na razvoj kognitivnog oštećenja.....	5
1.4. ALDOSTERON, PRIMARNI ALDOSTERONIZAM I KOGNITIVNA FUNKCIJA.....	6
1.4.1. Primarni aldosteronizam.....	6
1.4.2. Utjecaj aldosterona i ostalih komponenti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava na kognitivnu funkciju.....	8
<b>2. HIPOTEZA.....</b>	<b>9</b>
<b>3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>10</b>
<b>4. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>11</b>
<b>5. REZULTATI.....</b>	<b>13</b>
<b>6. DISKUSIJA.....</b>	<b>19</b>
<b>7. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>21</b>
<b>8. ZAHVALA.....</b>	<b>22</b>
<b>9. LITERATURA.....</b>	<b>23</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>29</b>

## Sažetak

# Primarni aldosteronizam i kognitivna disfunkcija

## Jakov Herceg

Oštećenje kognitivne funkcije daje značajan doprinos globalnoj smrtnosti i invaliditetu. Primarni aldosteronizam je stanje okarakterizirano neprimjereno visokim koncentracijama aldosterona koji dovodi do brojnih neželjenih učinaka, počevši od arterijske hipertenzije, hipokalemije do nepovoljnih učinaka na bubrege, srce i krvožilje. Dokazana je veća incidencija kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja u osoba s primarnim aldosteronizmom u komparaciji s pojedincima iste dobi i spola, ali s esencijalnom hipertenzijom. Aldosteron u centralnom živčanom sustavu djeluje na cerebrovaskularno remodeliranje, poticanje vaskularne upale i oksidativnog stresa s posljedičnim poremećajem regulacije protoka krvi u mozgu što može utjecati na pogoršanje kognitivne funkcije. Dodatno, mineralokortikoidni receptori izraženi su u hipokampusu koji ima značajnu ulogu za kognitivnu funkciju čovjeka.

Proveli smo istraživanje na 15 pojedinaca s primarnim aldosteronizmom (PA) i arterijskom hipertenzijom i 15 kontrola iste dobi i spola, ali s esencijalnom hipertenzijom ne bi li utvrdili razliku u kognitivnoj funkciji u ispitanika s PA i posljedičnom hipertenzijom u odnosu na kontrole s esencijalnom hipertenzijom. Analizirali smo opće karakteristike ispitanika i rezultat testova za kognitivnu procjenu: mini mental testa (MMSE) i Montrealske ljestvice kognitivne procjene (MoCa). Između ispitanika i kontrola nije bilo statistički značajne razlike u godinama školovanja, u indeksu tjelesne mase, opsegu struka, kao niti u broju korištenih antihipertenzivnih lijekova. Osobe s PA očekivano su imali više vrijednosti arterijskog tlaka i niže vrijednosti serumskog kalija u odnosu na kontrole ( $155.3 \pm 17.9$  vs  $135.4 \pm 12.2$  mmHg uz  $p=0.001$  za sistolički tlak;  $99.3 \pm 13.1$  vs  $87.6 \pm 4.9$  mmHg uz  $p=0.005$  za dijastolički tlak;  $3.6 \pm 0.5$  vs  $4.4 \pm 0.4$  mmol/l uz  $p<0.001$  za serumski kalij). MMSE testom nije utvrđena značajna razlika između ispitanika i kontrola, međutim MoCa testom je nađena značajna razlika između ispitanika s PA i kontrola, i to na račun slabijeg uspjeha pojedinaca s PA ( $25.133 \pm 2.23$  vs  $27.133 \pm 2.23$ ,  $p=0.021$ ). Uočili smo trend nižih rezultata u pojedinaca s PA u domenama jezika i pažnje i koncentracije (2 (2-3) vs 3 (1-3),  $p>0.05$  i 6 (3-6) vs 6 (5-6),  $p>0.05$ ). Također uočili smo trend većeg broja osoba s patološkim ukupnim rezultatima MoCa testa u odnosu na kontrolnu skupinu (7 vs 3,  $p>0.05$ ). Nismo utvrditi povezanost između rezultata kognitivnih testova i koncentracije aldosterona niti visine omjera aldosterona i renina u pojedinaca s primarnim aldosteronizmom kao niti korelaciju s arterijskim tlakom ( $p>0.05$ ). Rezultati ovog istraživanja idu u prilog povezanosti primarnog aldosteronizma s kognitivnom disfunkcijom i dobar su temelj za istraživanje na većem broju ispitanika i s više analiziranih parametara.

Ključne riječi: kognitivna disfunkcija, mini mental test, Montrealska ljestvica kognitivne procjene, primarni aldosteronizam

## Summary

# Primary aldosteronism and cognitive dysfunction

## Jakov Herceg

Cognitive impairment contributes significantly to global mortality and disability. Primary aldosteronism (PA) is a condition characterized by inappropriately high aldosterone concentrations that lead to numerous adverse effects, ranging from arterial hypertension and hypokalemia to unfavorable effects on the kidney, heart, and vasculature. There is evidence of a higher incidence of cardiovascular and cerebrovascular events in individuals with PA compared to individuals of the same age and sex with essential hypertension. Aldosterone acts in the central nervous system to promote cerebrovascular remodeling, vascular inflammation and oxidative stress, resulting in impaired regulation of cerebral blood flow, which may impact cognitive function. Furthermore, mineralocorticoid receptors are expressed in the hippocampus, which plays a significant role in human cognitive function. We conducted a study on 15 individuals with PA and arterial hypertension, along with 15 age- and sex-matched controls with essential hypertension, in order to determine differences in cognitive function between individuals with PA and consequent hypertension compared to controls with essential hypertension. We analyzed the general characteristics of the participants and the results of cognitive assessment tests: Mini-mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MoCA). There were no statistically significant differences between the participants and controls in years of education, body mass index, waist circumference or the number of antihypertensive medications used. Individuals with PA had expectedly higher blood pressure values and lower serum potassium levels compared to controls ( $155.3 \pm 17.9$  vs  $135.4 \pm 12.2$  mmHg,  $p = 0.001$  for systolic blood pressure;  $99.3 \pm 13.1$  vs  $87.6 \pm 4.9$  mmHg,  $p = 0.005$  for diastolic blood pressure;  $3.6 \pm 0.5$  vs  $4.4 \pm 0.4$  mmol/l,  $p < 0.001$  for serum potassium). There was no difference in MMSE scores between the participants and controls. However, a significant difference was found in MoCA scores between individuals with PA and controls, with PA individuals exhibiting poorer performance ( $25.13 \pm 2.23$  vs  $27.13 \pm 2.23$ ,  $p = 0.021$ ). We observed a trend of lower scores in individuals with PA in the language and attention and concentration domains (2 (2-3) vs 3 (1-3),  $p > 0.05$  and 6 (3-6) vs 6 (5-6),  $p > 0.05$ , respectively). We also noticed a trend of a higher number of individuals with pathological total MoCA scores compared to the control group (7 vs 3,  $p > 0.05$ ). We did not find any significant associations between cognitive test results and aldosterone concentrations or the aldosterone-to-renin ratio in individuals with PA, nor did we observe correlations with blood pressure ( $p > 0.05$ ). The results of this study support the association between hyperaldosteronism and cognitive dysfunction and provide a solid foundation for further research with a larger number of participants and more analyzed parameters.

Key words: cognitive dysfunction, mini-mental status examination, Montreal cognitive assessment, primary aldosteronism

# 1. UVOD

## 1.1. NEUROKOGNITIVNI POREMEĆAJI

Neurokognitivni poremećaj je skupina poremećaja koji se karakteriziraju oštećenjem kognitivnih funkcija, kao što su pamćenje, pažnja, percepcija, jezik, razmišljanje i sposobnost rješavanja problema, nevezano uz normalni proces starenja. Prema kriterijima Dijagnostičkog i statističkog manuala mentalnih poremećaja Američke psihijatrijske organizacije dijagnoza kognitivnog oštećenja može se postaviti kada postoje dokazi značajnog pada kognitivnih sposobnosti u odnosu na prethodnu razinu funkcionalnosti u jednoj ili više kognitivnih domena (kompleksna pažnja, izvršne funkcije, učenje i pamćenje, jezik, perceptivno-motorne sposobnosti ili socijalna kognicija). Pad kognitivnih sposobnosti mora biti temeljen ili na opažanju samog pacijenta, osobe bliske pacijentu ili kliničara da je došlo do značajnog pada kognitivnih funkcija ili je značajno oštećenje kognitivne funkcije dokumentirano standardiziranim neuropsihološkim testiranjem ili kliničkom procjenom stručnjaka. Nadalje, kognitivni deficiti ometaju neovisnost u svakodnevnim aktivnostima (npr. zahtijevaju pomoć kod složenih ključnih aktivnosti svakodnevnog života poput plaćanja računa ili upravljanja lijekovima). Također treba biti utvrđeno kako se kognitivni deficiti ne javljaju isključivo u kontekstu delirija, te se ne mogu objasniti drugim mentalnim poremećajem (npr. velikim depresivnim poremećajem, shizofrenijom) (1).

Kognitivne poremećaje prema težini često dijelimo na blago kognitivno oštećenje i demenciju (2). Blaga kognitivna oštećenja (MCI), prvi puta u potpunosti opisana od strane Petersena i suradnika 1997. godine, općenito se odnose na oštećenje kognicije koja nadilazi normalan pad kognitivnih funkcija povezan s dobi, ali nije dovoljno ozbiljan da značajno ometa svakodnevno funkcioniranje, te najčešće predstavlja prekursor demencije (3). MCI bi trebao biti prepoznat kao dio spektra, s normalnom kognicijom na jednom kraju spektra i demencijom na drugom kraju. Većina ljudi doživljava određeni stupanj kognitivnog pada s godinama, ali MCI nadilazi ovaj "dobno povezani" pad kognicije, no ne ispunjava kriterije za demenciju. Nisu svi slučajevi MCI-a preteče demencije i nisu svi progresivni. Nije uvijek moguće predvidjeti tijek MCI-a kod pojedinaca, ali glavni cilj za kliničare trebao bi biti probir i rana dijagnoza kako bi se mogli identificirati i liječiti uzročni čimbenici te idealno spriječiti ili odgoditi potencijalni napredak prema demenciji (4).

Demencija je stečeno stanje karakterizirano padom kognicije iz područja kognitivnih domena učenja i pamćenja, jezika, izvršnih funkcija, pažnje, perceptivno-motoričke funkcije i socijalne kognicije (1). Tradicionalno je definicija demencija uključivala pad u bar dvije od navedenih kognitivnih domena, i obično se povezivala sa starijom životnom dobi. Danas se pojam demencija sve više zamjenjuje izrazom veliki neurokognitivni poremećaj (5). Definicija velikog



neurokognitivnog poremećaja nešto je šira od termina demencija, jer se njegova dijagnoza može postaviti ako postoji značajan pad kognitivnih funkcija samo u jednoj kognitivnoj domeni (5). Najčešće vrste demencije ili velikih neurokognitivnih poremećaja su neurodegenerativna Alzheimerova demencija i ne-neurodegenerativna vaskularna demencija (6) .

Alzheimerova bolest je najčešći oblik demencije i odgovorna je za do 75% slučajeva bilo to kao samostalna bolest ili zajedno s drugim oblicima demencije (7) . Prvi put je opisana prije više od 100 godina od strane njemačkog psihijatra Aloisa Alzheimerera i nazvana je po njemu (8,9). Tipična dob početka Alzheimerove bolesti može varirati, ali najčešće pogađa osobe koje imaju 65 godina ili više što se često naziva Alzheimerova bolest kasnog početka. Međutim, važno je napomenuti da Alzheimerova bolest može utjecati i na osobe u dobi od 40 ili 50 godina, što se naziva Alzheimerova bolest ranog početka. Najistraženiji faktor rizika za nastanak ranog oblika Alzheimerove bolesti jest naslijeđe. Poseban rizik predstavljaju mutacije na amiloid prekursor protein genu (APP), te na presenilin 1 i 2 genu (PSEN1 i PSEN2). U ranim fazama bolesti, najčešće se javlja gubitak pamćenja u vezi s nedavnim događajima i poteškoće u pronalaženju riječi (10). Kako bolest napreduje, primjetniji postaju sve veći gubitak pamćenja i poteškoće s jezikom. To uzrokuje poteškoće u svakodnevnim aktivnostima poput kupovine, rukovanja novcem i snalaženja u prostoru. Mogu se javiti i drugi simptomi, poput anksioznosti i nedostatka motivacije. Simptomi se obično pogoršavaju kako bolest napreduje (11). Na kraju, osoba postaje nesposobna brinuti se o sebi. U pozadini nastanka Alzheimerove bolesti nalazi se patofiziološki uzorak abnormalnog taloženja netopljivih plakova vlaknastog proteina nazvanog beta-amiloid i isprepletenih vlakana (9). Nakupljanje proteina ometa normalno funkcioniranje moždanih stanica. Također dolazi do nedostatka neurotransmitera acetilkolina, koji je važan za učenje i pamćenje (12).

Vaskularna demencija je drugi najčešći oblik demencije nakon Alzheimerove bolesti. Pripada spektru vaskularnih kognitivnih poremećaja, sindromu koji uključuje sve kognitivne poremećaje u kojih je cerebrovaskularna bolest ili smanjen cerebralni protok krvi posljedično hipoperfuziji ili embolizaciji uzročni čimbenik, pri čemu je vaskularna demencija najozbiljniji oblik ovog sindroma. Bilo koji uzrok ishemijskog moždanog udara, intracerebralnog ili subarahnoidalnog krvarenja mogu dovesti do vaskularne demencije ukoliko je ozljeda dovoljno ozbiljna. Mehanizam u pozadini je smanjenje perfuzije mozga što dovodi do smanjene funkcije neurona i, na kraju, smrti moždanih stanica. Ovisno o lokalizaciji i veličini krvnih žila koje su zahvaćena razlikujemo mikrovaskularne i makrovaskularne cerebralne komplikacije. Cerebralna mikrovaskularna bolest je najčešće uzrokovana arteriosklerotskim promjenama na malim intracerebralnim krvnim žilama koje nastaju kao posljedica dugogodišnje nekontrolirane hipertenzije, dislipidemije, pušenja, prehrambenih navika ili pretilosti (13). Isti rizični faktori mogu dovesti do stvaranja aterosklerotskih plakova u velikim krvnim žilama što može dovesti do ishemijskog moždanog udara (14). Manifestacije vaskularne demencije ovise o prirodi i lokalizaciji patoloških promjena. Osim poteškoća s pamćenjem i jezikom, koje su

karakteristične i za Alzheimerovu bolest, česte su i usporenost kognitivnih procesa, depresija, anksioznost i apatija (15).

## 1.2. PROBIRNI TESTOVI ZA PROCJENU KOGNITIVNE FUNKCIJE

Najčešće korišteni instrumenti za probir osoba s kognitivnom disfunkcijom su Minimalni test (MMSE) i Montrealska ljestvica kognitivne procjene (MoCa). Svakako treba naglasiti da oni nisu dijagnostički instrument jer dijagnoza kognitivnog poremećaja počiva na sintezi kliničke observacije pacijenta od strane iskusnog psihijatra, anamnestičkih podataka dobivenih od samog pacijenta ili osobe koja mu je bliska, uz nadogradnju u vidu rezultata standardiziranih i široko upotrebljivanih testova kognitivnih sposobnosti (16).

MMSE je najšire korišteni test za kognitivne sposobnosti u svijetu (17). MMSE ima maksimalni rezultat od 30 bodova i obično se može provesti u trajanju od 5-10 minuta. Pitanja su grupirana u sedam kategorija koje predstavljaju različite kognitivne domene ili funkcije: Orijentacija u vremenu (5 bodova); Orijentacija u prostoru (5 bodova); Ponavljanje tri riječi (3 boda); Pažnja i računanje (5 bodova); Prisjećanje tri riječi (3 boda); Jezik (8 bodova) i Vizualna konstrukcija (1 bod). Rezultat od 23 ili manje općenito se prihvaćao kao pokazatelj prisutnosti kognitivnog oštećenja pri čemu je ta granica postavljena na temelju rezultata znanstvenih istraživanja koja su koristila MMSE, a ne na temelju smjernica originalnog članka (18). Korištenje grube granice od 23 boda ili manje za ukazivanje na kognitivnu disfunkciju široko je rasprostranjeno u praktičnoj upotrebi (19–21), međutim u posljednje vrijeme pokazalo se nužnim prilagoditi granične vrijednosti MMSE dobi i razini obrazovanja pacijenta. Na temelju mnogih znanstvenih istraživanja donesene su očekivane vrijednosti MMSE s obzirom na dob i razinu obrazovanja (22). Naime ako se ne uzmu u obzir razlike u razini obrazovanja pacijenti s nižim razinama mogu biti pogrešno klasificirani kao dementni, dok se oni s višim razinama mogu propustiti (23,24). Vrijednosti od 23 ili manje za osobe s obrazovanjem do srednje škole i 25 ili manje za osobe s višim obrazovanjem često se koriste za označavanje značajnog oštećenja (25). U metaanalizi provedenoj 2008. utvrđena je osjetljivost MMSE za prepoznavanje pacijenata s kognitivnom disfunkcijom od 76.1% (95% CI = 75.3%, 77.0%), te specifičnost za raspoznavanje zdravih pacijenata od onih sa oštećenjem kognitivnih sposobnosti od 88.6% (95% CI = 87.5%, 89.6%) (26).

Montrealska kognitivna procjena (MoCA) je test koji se sastoji od 30 bodova i provodi se u trajanju od 10 minuta. Razvijen je kao instrument za prepoznavanje osoba koje pokazuju blage kognitivne smetnje (27). Koristeći prag od 26 bodova, MoCA procjenjuje više kognitivnih domena, uključujući pamćenje, vizualno-prostorne sposobnosti, izvršne funkcije, imenovanje, pažnju, jezik, apstrakciju, odgođeno pamćenje i orijentaciju. Test pokazuje izvrsnu osjetljivost u prepoznavanju blage kognitivne insuficijencije i Alzheimerove bolesti (90% odnosno 100% prepoznavanja) te visoku

specifičnost (87%) u identifikaciji zdravih kontrolnih ispitanika (27). MoCA je pokazala veću učinkovitost od MMSE u otkrivanju blagog kognitivnog oštećenja (28).

Ostali testovi kognitivne procjene sličnog vremena trajanja su Abbreviated mental test, Free and cued selective reminding test, 7-minute screen, Six-item cognitive impairment test, međutim navedeni testovi nisu niti približno u toliko čestoj upotrebi kao MMSE i MoCA test te stoga njihova vrijednost pri dokazivanju kognitivne disfunkcije nije istražena niti uvjerljiva kao za MMSE i MoCA (29).

### 1.3. ARTERIJSKA HIPERTENZIJA KAO RIZIČNI ČIMBENIK ZA KOGNITIVNU DISFUNKCIJU

#### 1.3.1. Arterijska hipertenzija

Arterijska hipertenzija se definira kao stanje organizma u kojem je razina krvnog tlaka takva da su koristi od liječenja koje za cilj ima snižavanje krvnog tlaka bilo putem promjene načina života ili lijekova, nedvojbeno veće od rizika liječenja. Povišeni krvni tlak ima patološki učinak na širok spektar organskih sustava u čovjeka. Prije svega na kardiovaskularni, bubrežni te živčani sustav. Također razina krvnog tlaka koja štetno utječe na organizam pacijenta je široka i izrazito varijabilna. Upravo zbog toga nije jednostavno postaviti čvrste vrijednosti iznad kojih definitivno možemo utvrditi kako osoba ima hipertenziju. Međutim, u praksi se od ključne razine pokazalo postojanje standardnih vrijednosti iznad koje se smatra kako pacijent ima povišeni krvni tlak, kako bi se olakšali postavljanje dijagnoze i donošenje odluka o liječenju. Hipertenzijom se tako definira kao stanje kada su vrijednosti sistoličkog krvnog tlaka u ordinaciji veće od 140 mmHg i/ili vrijednosti dijastoličkog krvnog tlaka veće od 90 mmHg (30).

Arterijska hipertenzija u većini slučajeva je primarna ili esencijalna, bez jasnog podležećeg uzroka, međutim u 5-15% slučajeva uzrok je moguće identificirati i ciljano liječiti, tada govorimo o sekundarnoj hipertenziji (30). Najčešći uzroci sekundarne hipertenzije su primarni aldosteronizam, parenhimske bolesti bubrega, renovaskularna bolest i opstruktivna apneja u spavanju (30).

Prevalencija arterijske hipertenzije je izuzetno velika, u 2015. godini procijenjena je na 1.15 milijardi, pri čemu je preko 150 milijuna oboljelih u središnjoj i istočnoj Europi (31). Trideset do četrdeset pet posto odrasle opće populacije boluje od arterijske hipertenzije i ovako visoka prevalencija je konzistentna diljem svijeta, bez obzira na geografski položaj i gotovo neovisna o gospodarskom statusu. Izraženija je u starijim dobnim skupinama, s prevalencijom većom od 60% kod osoba starijih od 60 godina (32).

S obzirom na toliko široku rasprostranjenost hipertenzija je došla u fokus medicinske znanosti i predmet je mnogih istraživanja koja su rezultirala novim spoznajama o utjecaju dobro reguliranog krvnog tlaka na smanjenje morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta (31,33,34). Razvijeno je mnogo visoko učinkovitih i za pacijente podnošljivih terapijskih strategija, koje uključuju promjene životnog

stila i primjenu lijekova koji mogu postići sniženje krvnog tlaka. Unatoč tome, stopa kontrole hipertenzije ostaje loša diljem svijeta i daleko je od zadovoljavajuće. Stoga, arterijska hipertenzija ostaje vodeći spriječivi uzrok kardiovaskularnih bolesti u svijetu, ali i ukupnog mortaliteta u Europi i svijetu (32,35,36).

### 1.3.2. Utjecaj arterijske hipertenzije na razvoj kognitivnog oštećenja

Arterijska hipertenzija dobro je poznata kao rizični čimbenik za nastanak cerebrovaskularnog infarkta, međutim utjecaj hipertenzije na razvoj kognitivnog oštećenja neovisno o moždanom udaru nije toliko naglašan, a prisutan je. Arterijska hipertenzija rizični je čimbenik za razvoj i progresiju MCI i za vaskularnu demenciju (37), a nedavna istraživanja ističu njezinu ulogu i u patogenezi Alzheimerove bolesti (38). Nedavne studije su pokazale da je, osim same hipertenzije, jedan od značajnijih rizičnih faktora za nastanak kognitivne disfunkcije i dnevna varijabilnost krvnog tlaka (39,40). U više kliničkih ispitivanja snižavanje krvnog tlaka antihipertenzivnim lijekovima značajno je smanjilo rizik od demencije ili kognitivnog propadanja (41,42).

U pozadini nastanka kognitivnog oštećenja kod osoba s povišenim krvnim tlakom je oštećenje subkortikalnih malih krvnih žila. Izlaganje malih krvnih žila mozga povišenom krvnom tlaku, pulsirajućem tlaku i protoku dovodi do oštećenja mikrovaskulature (43) koje rezultira oštećenjem bijele tvari, koje na magnetskoj rezonanci (MRI) zapažamo kao hiperintenzitete koje nazivamo lezije bijele tvari (WML) i kortikalnom disfunkcijom (44). Hipertenzija uzrokuje oštećenje moždane funkcije akutnom i prikrivenom cerebralnom ishemijom i krvarenjem, ubrzanim gubitkom moždane tvari, rarefikacijom cerebralne mikrovaskulature i disfunkcijom endotelnih stanica, narušavanjem krvno-moždane barijere te neuroinflamacijom koja utječe na patološko nakupljanje beta-amiloida (45). Ukoliko izostaje normalizacija krvnog tlaka blago kognitivno oštećenje nepovratno progredira u vaskularnu demenciju. Pokazano je da je neregulirana hipertenzija u srednjoj životnoj dobi povezana s viškom rizika za kognitivnu disfunkciju 1.19-1.55 puta (46). Hipertenzija također uzrokuje povećan rizik od nastajanja akutnog ishemijskog moždanog udara i tranzitorne ishemijske atake koji povezani su s povećanim rizikom od kognitivnih oštećenja i demencije (47). Meta-analiza studija provedenih na općoj populaciji izvijestila je o stopi razvitka demencije od 7,4% (u roku od 1 godine) u studijama provedenim na populaciji koja je prvi put doživjela moždani udar, a nisu imali prethodnu povijest demencije, te o prevalenciji od 41,3% (95%CI 29,6–53,1%) u studijama provedenim u bolničkom okruženju kod ponovljenih moždanih udara (48).

Istraživanja su pokazala da oštećenje krvnih žila uzrokovano hipertenzijom ima značajnu ulogu u riziku i razvoju Alzheimerove bolesti. Predloženo je više mehanizama koji potencijalno mogu objasniti povezanost Alzheimerove bolesti s cerebrovaskularnom patologijom. Cerebralna ishemija može dovesti do metaboličkih abnormalnosti u parenhimu, rezultirajući povećanom aktivnošću beta-

sekretaze 1, koja je odgovorna za cijepanje prekursora amiloida u beta-amiloid, potičući razvoj amiloidnih plakova (49). Oštećenje krvno-moždane barijere uslijed kronične hipertenzije također može smanjiti klirens beta-amiloida (50). Studije bazirane na korištenju biomarkera također su primijetile povezanost između Alzheimerove bolesti i bolesti srca i krvnih žila, pri čemu se uočava povećana nakupina beta-amiloida kod pacijenata s povećanom krutosti stijenke krvnih žila, hiperintenzitetima bijele tvari na MRI i mikrokrvarenjima (51). Razgradnja krvno-moždane barijere uslijed hipertenzije omogućuje pristup sadržaju plazme u središnji živčani sustav, što dovodi do proinflamatornog stanja (52). Aktivacija mikroglije i upalno stanje u središnjem živčanom sustavu smatraju se važnom ulogom u patologiji Alzheimerove bolesti, budući da su istraživanja na životinjskim modelima pokazala kako upalni procesi imaju za posljedicu nastanak patohistoloških promjena u tkivu središnjeg živčanog sustava (CNS) nalik na one koje nalazimo kod Alzheimerovoj bolesti (52,53).

#### 1.4. ALDOSTERON, PRIMARNI ALDOSTERONIZAM I KOGNITIVNA FUNKCIJA

Aldosteron je mineralokortikoidni hormon kore nadbubrežne žlijezde i dio renin-angiotenzinske kaskade. Ključni je čimbenik u multifaktorijalnoj regulaciji soli, kalija, krvnog tlaka i acidobazne ravnoteže u organizmu prvenstveno djelujući na distalni tubul nefrona. Međutim osim blagotvornog učinka na održanje homeostaze organizma, u povišenim razinama aldosteron može imati negativne efekte dovodeći do arterijske hipertenzije, ali i vežući se za lokalne mineralokortikoidne receptore u tkivima, poglavito srcu, glatkim mišićnim stanicama krvnih žila i u bubregu, promovirajući upalu, fibrozu i katkada neovaskularizaciju. Mineralokortikoidni receptori nađeni su i u CNS-u te se aldosteron istražuje i u kontekstu kognitivne funkcije. Stanje povezana s povišenim razinama aldosterona su primarni aldosteronizam te sekundarni aldosteronizam u sklopu primjerice stenoze renalne arterije, srčanog popuštanja ili kronične bubrežne bolesti.

##### 1.4.1. PRIMARNI ALDOSTERONIZAM

Primarni aldosteronizam (PA) najčešći je uzrok sekundarne arterijske hipertenzije u svijetu (54). Predstavlja neprimjereno visoko lučenje aldosterona u odnosu na razinu natrija i autonomno u odnosu na svoje glavne regulatore – reninsko-angiotenzinski sustav i koncentraciju kalija, a najčešće je uzrokovan bilateralnom adrenalnom hiperplazijom ili adenomom nadbubreže žlijezde (55).

Prema smjernicama Europskog društva za endokrinologiju (56) na primarni aldosteronizam treba posumnjati i kao probirni test odrediti omjer aldosterona i renina ili reninske aktivnosti u plazmi u slijedećim situacijama : kod pacijenata kojima je izmjeren krvni tlak iznad 150/100 mm Hg na svakom od tri mjerenja provedenih u različitim danima; s rezistentnom hipertenzijom; s kontroliranom hipertenzijom (<140/90 mm Hg), ali uz četiri ili više antihipertenzivna lijeka; kod hipertenzije popraćene spontanom ili diuretikom induciranom hipokalemijom; hipertenzijom i adrenalnim

incidentalomom; hipertenzijom i apnejom u snu; hipertenzijom i obiteljskom anamnezom ranog nastanka hipertenzije ili cerebrovaskularnog incidenta u mladoj dobi (<40 godina); te kod svih srodnika u prvom koljenu hipertenzivnih bolesnika s primarnim aldosteronizmom.

Pozitivan probirni test u većini centara uključuje omjer aldosterona (izraženog u ng/dL) i reninske aktivnosti plazme (izražene u ng/mL/h) viši od 30 i serumsku koncentraciju aldosterona > 15 ng/dL (57). Ukoliko je probirni test pozitivan, koristimo jedan od 4 najčešća potvrdna testa, a to su test parenteralnog opterećenja solju pomoću infuzije fiziološke otopine, test oralnog opterećenja solju, kaptoprilski test i test supresije fludrikortizonom (57). Međutim u slučaju spontane hipokalemije uz nedetektabilnu razinu renina ili reninske aktivnosti u plazmi i koncentraciju aldosterona preko 20 ng/dL (550 pmol/L), opravdano je postaviti dijagnozu PA bez potrebe za daljnjim potvrdnim testovima (56).

Učestalost primarnog aldosteronizma kod pacijenata s hipertenzijom kreće se od 5% do 15% i povećava se s težinom hipertenzije (58–60). Kod pacijenata s rezistentnom hipertenzijom, stopa prevalencije kreće se od 11% do 29% (61,62). Istaknuta prevalencija primarnog aldosteronizma izgleda da je bila znatno podcijenjena, i to najmanje tri do pet puta. Stoga, primarni aldosteronizam predstavlja ozbiljan skriveni javnozdravstveni problem imajući u vidu veliki broj hipertoničara diljem svijeta (55,63), a posebno imajući u vidu činjenicu da su osobe s primarnim aldosteronizmom u komapraciji s pojedincima iste dobi, spola i vrijednosti krvnog tlaka, ali s esencijalnom hipertenzijom, izloženi značajno višem riziku od kardiovaskularnih i bubrežnih komplikacija, uključujući fibrilaciju atriya, infarkt miokarda, moždani udar, kroničnu bubrežnu bolest i smrt (55,64–66). Strukturalne i funkcionalne abnormalnosti srca i krvožilnog sustava česte su posljedice hipertenzivnih stanja, ali postoje mnoge studije koje ukazuju na izraženiji intenzitet tih promjena kod pacijenata s primarnim aldosteronizmom. Prije svega to su hipertrofija lijeve klijetke i aterosklerotske promjene na krvnim žilama koje dovode između ostalog povećane krutosti arterijskih stijenki te povećanog stvaranja aterosklerotskih plakova uključujući i karotide (67–69). Milliez i suradnici izvijestili su o značajno povećanoj stopi kardiovaskularnih događaja kod pacijenata s primarnim aldosteronizmom u usporedbi s pacijentima s esencijalnom hipertenzijom (70). Otkriven je izniman porast relativnog rizika (RR) od moždanog udara (RR: 4.2), infarkta miokarda (RR: 6.5) i fibrilacije atriya (RR: 12.1) kod pacijenata s primarnim aldosteronizmom. Također, u nedavnom istraživanju pronađen je omjer izgleda za infarkt miokarda ili reverzibilnu ishemiju (2.80; 95% CI: 1.30-6.06), moždani udar ili prolaznu ishemijsku ataku (4.36; 95% CI: 1.49-12.80) i trajne aritmije (4.93; 95% CI: 1.89-12.91) kod pacijenata s primarnim aldosteronizmom u usporedbi s pacijentima s esencijalnom hipertenzijom koji su točno usklađeni prema težini i trajanju bolesti (71). Francuska kohortna studija od 460 pacijenata s primarnim aldosteronizmom u kojoj je učestalost zatajenja srca (7.4% naspram 3.6%), koronarne arterijske bolesti (5.6% naspram 1%) i fibrilacije atriya (2% naspram 0.3%) značajno veća nego kod 1291 pacijenata u skupini kontrola s esencijalnom hipertenzijom (72). Stoga dostupni

dokazi snažno podržavaju tvrdnju da su pacijenti s primarnim aldosteronizmom izloženi većem riziku od kardiovaskularnih događaja u odnosu na one s esencijalnom hipertenzijom.

#### 1.4.2. UTJECAJ ALDOSTERONA I OSTALIH KOMPONENTI RENIN-ANGIOTENZIN-ALDOSTERONSKOG SUSTAVA NA KOGNITIVNU FUNKCIJU

Učinak različitih komponenti renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava (RAAS) prije svega angiotenzina II i aldosterona, predmet su brojnih istraživanja i predstavljaju potencijalan novi terapijski smjer u tretmanu neurokognitivnih poremećaja. Studije na životinjama sugeriraju da je RAAS djeluje kao odlučujući faktor u mnogim procesima kojima povišeni krvni tlak utječe na oštećenje središnjeg živčanog sustava (54–56). Infuzija angiotenzina II u mozak štakora povezana je s oštećenjem memorije, neurovaskularnom disfunkcijom i hipoperfuzijom. Kod ljudi, dokazi koji podupiru ulogu RAAS-a u funkciji mozga dobiveni su neizravno iz promatranja pozitivnih učinaka lijekova koji inhibiraju RAAS na očuvanje kognitivnih funkcija (73–75).

Temeljem najnovijih istraživanja koja pružavaju utjecaja RAAS na kognitivnu disfunkciju u fokus dolazi aldosteron budući da je utvrđeno kako uzrokuje oštećenje kognitivnih procesa preko fenomena zvanog aldosteronom posredovano cerebrovaskularno remodeliranje koje vodi do cerebralnog oštećenja hipokampusa. Posljedična disfunkcija hipokampusa značajna je budući da hipokampus ima pivotalnu ulogu za kognitivnu funkciju čovjeka (76). Osim toga, niz prethodnih studija je pokazao da blokada mineralokortikoidnih receptora (MR) može spriječiti cerebrovaskularne događaje, a MR su obilno izraženi u mozgu, posebno u hipokampusu (77,78). Povećane razine aldosterona pokazale su jak utjecaj na preoblikovanje cerebralnih krvnih žila, poticanje vaskularne upale i oksidativnog stresa što rezultira poremećajem regulacije protoka krvi u mozgu, što je glavni patofiziološki mehanizam u nastanku vaskularne demencije (79,80). Osim toga, veza između aldosterona i razvoja ateroskleroze dobro je utvrđena (81). Dinh i suradnici su otkrili da aldosteron svojim djelovanjem preko mineralokortikoidnih receptora povećava oksidativni stres u cerebralnim arterijama te izražaj mRNA proupalnih citokina, kao što su kemokinski ligandi CCL7 i CCL8 te interleukin 1 $\beta$  u mozgu koji promoviraju neuroinflamaciju koja dovodi do kognitivnog oštećenja (82). Također dokazana je i povezanost između razine aldosterona u krvnoj plazmi s pojavom WML na MRI što je pouzdani pokazatelj postojanja cerebralnog oštećenja koje može dovesti do kognitivne disfunkcije (83). Nadalje, temeljem rezultata mnogih istraživanja koja su zabilježila pozitivne učinke primjene RAAS inhibitora kod pacijenata s Alzheimerovom bolesti, poglavito u ranim fazama, donesene su teorije koje govore u prilog uzročne povezanosti između povišene razine aldosterona i razvitka Alzheimerove bolesti (84). Osim utjecaja na kognitivnu disfunkciju zapažena je i moguća povezanost između razine aldosterona u krvi i razvoja anksioznog poremećaja koja dodatno sugerira negativne efekte hiperaldosteronizma na CNS (85).

## **2. HIPOTEZA**

Pojedinci s primarnim aldosteronizmom i arterijskom hipertenzijom imaju izraženiju kognitivnu disfunkciju u odnosu na kontrole s esencijalnom hipertenzijom.



### **3. CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

#### **OPĆI CILJ ISTRAŽIVANJA:**

Usporediti stupanj kognitivne disfunkcije u osoba s primarnim aldosteronizmom i arterijskom hipertenzijom u komparaciji s kontrolama s esencijalnom hipertenzijom

#### **SPECIFIČNI CILJEVI ISTRAŽIVANJA:**

1. Odrediti stupanj kognitivne disfunkcije mini mental testom i Montrealskom ljestvicom kognitivne procjene u pojedinaca s primarnim aldosteronizmom i arterijskom hipertenzijom
2. Odrediti stupanj kognitivne disfunkcije mini mental testom i Montrealskom ljestvicom kognitivne procjene u pojedinaca s esencijalnom hipertenzijom
3. Korelirati vrijednosti serumskog aldosterona s vrijednostima mini mental testa i Montrealske ljestvice kognitivne procjene u osoba s primarnim aldosteronizmom i arterijskom hipertenzijom

## 4. ISPITANICI I METODE

U svrhu ispitivanja utjecaja hiperaldosteronizma na kognitivne sposobnosti proveli smo istraživanje slučaj-kontrola.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu. Svi ispitanici dali su informirani pristanak na sudjelovanje u istraživanju kojim su odobrili korištenje i objavljivanje njihovih podataka u znanstvenom istraživanju pri čemu im je zajamčena anonimnost.

U skupinu slučajeva su bili uključeni ispitanici s biokemijski dokazanim primarnim aldosteronizmom i posljedičnom arterijskom hipertenzijom koji su dijagnosticirani u Zavodu za nefrologiju, arterijsku hipertenziju, dijalizu i transplantaciju Kliničkog bolničkog centra Zagreb i još nisu bili specifično liječeni adrenalektomijom ili antagonistima mineralokortikoidnih receptora. Za svakog pojedinca s primarnim aldosteronizmom uključena je kontrola istog spola i iste dobi, ali s esencijalnom hipertenzijom. Ukupno je uključeno 15 ispitanika s primarnim aldosteronizmom i 15 kontrola s esencijalnom hipertenzijom. U obje skupine je bilo 6 žena, 9 muškaraca, medijana dobi 52 (40-66 godina). Osobe s primarnim aldosteronizmom konsekutivno su dijagnosticirane i potom uključene, a kontrole su akvirirane iz Ambulante za kontinuirano mjerenje arterijskog tlaka istog Zavoda prema karakteristikama slučajeva s primarnim aldosteronizmom. Osobe s preboljelim moždanim udarom ili drugim komorbiditetima koji bi mogli doprinijeti kognitivnoj disfunkciji poput depresije nisu uključeni u istraživanje.

Obrada svih ispitanika je uključivala podatke o dobi i spolu, godinama školovanja, podatak o komorbiditetima te terapiji koju pojedinac koristi. Ispitanicima je izmjeren opseg struka, visina i težina te izračunat indeks tjelesne mase prema formuli:  $težina (kg) / visina (m)^2$ . Arterijski tlak je izmjeren prema preporukama Europskog društva za hipertenziju, 3 puta na ruci s inicijalno višim tlakom, u sjedećem položaju, oscilometrijskim uređajem, koristeći adekvatnu manžetu. Prosječna vrijednost dva zadnja mjerenja korištena je za statističku obradu. Srednji arterijski tlak izračunat je po formuli  $(sistolčki-dijastolčki tlak)/3 + dijastolčki tlak (mmHg)$ . Uzeti su arhivski podaci o vrijednostima serumskog kalija za sve ispitanike i za serumski aldosteron i reninsku aktivnost plazme te izračunat njihov omjer kod ispitanika s potvrđenim primarnim aldosteronizmom. Sva laboratorijska dijagnostika učinjena je u sklopu obrade arterijske hipertenzije netom prije uključivanja u ovo istraživanje.

Za procjenu kognitivne funkcije korištena su dva testa: mini mental test i Montralska ljestvica kognitivne procjene. Rezultat mini mental testa prikazan je kao omjer dobivenog rezultata i očekivanog rezultata za pojedinca koji ovisi o dobi i stupnju školovanja. Rezultat Moca testa prikazan je kao apsolutni broj.

Statistička analiza dobivenih rezultata napravljena je u programu JASP 0.17.2.1 (86). Oblik raspodjele podataka utvrđen je Shapiro-Wilkovim testom, te interpretacijom distribucijskih i Q-Q dijagrama. U slučaju raspodjele koja je odstupala od normale, podaci su prikazani kao medijan i

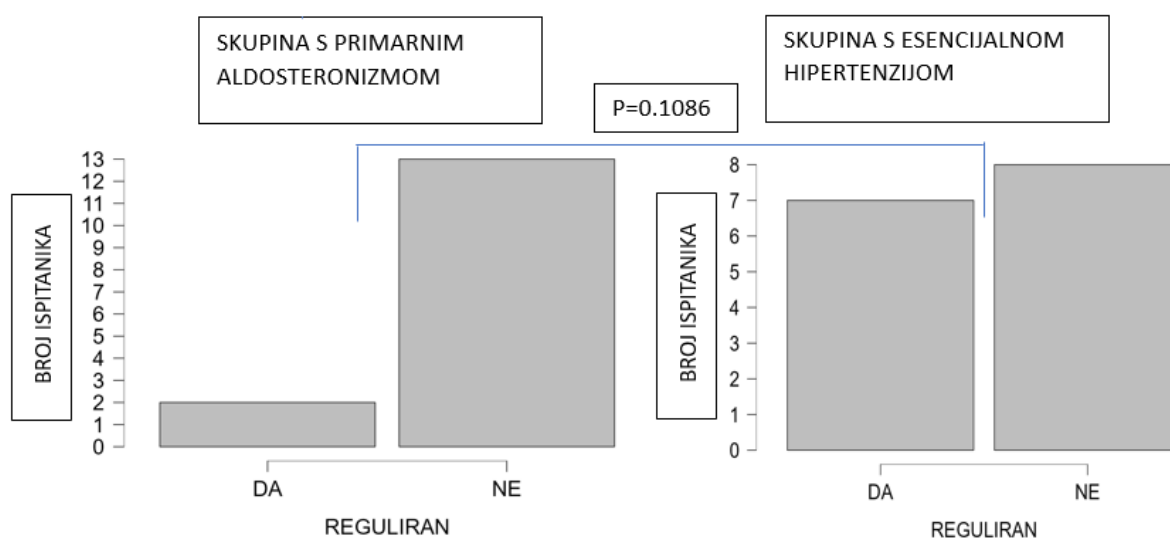
raspon minimalne i maksimalne vrijednosti, te je korišten neparametrijski Mann-Whitney test za analizu razlike između slučajeva i kontrola. U slučaju normalne distribucije, podaci su prikazani kao aritmetička sredina i standardna devijacija. Kada je raspodjela bila normalna ali se varijabilnost podataka znatno razlikovala između skupine slučajeva i kontrola, korišten je Welchov t-test, a ukoliko nije bilo varijabilnosti podataka uz normalnu distribuciju korišten je Studentov t-test. Razlika varijabilnosti između dvije skupine podataka određena je Brown-Forsythe testom. Postojanje korelacije između 2 varijable provjereno je određivanjem vrijednosti koeficijenta rang-korelacije prema Spearmanu u slučaju neparametrijske raspodjele podataka. U slučaju parametrijske raspodjele podataka korišten je Pearsonov test korelacije. Dodatno, razlika ili povezanost kategorijskih varijabilni testirana je Fisherovim egzaktnim testom. Statistička značajnost prihvaćena je uz  $p < 0.05$ .

## 5. REZULTATI

U istraživanje je uključeno 15 ispitanika s primarnim aldosteronizmom i arterijskom hipertenzijom, među kojima je bilo 6 žena i 9 muškaraca, medijana dobi 52 (40-66 godina). Kontrolna skupina uključivala je jednak broj ispitanika s esencijalnom hipertenzijom, istog spola i iste dobi.

Između skupine s primarnim aldosteronizmom i kontrolne skupine nije bilo razlike u godina školovanja (15 (8-19) vs 16 (9-17),  $p=0.364$ ).

Skupine su se razlikovale u prosječnim vrijednostima arterijskog tlaka (155.3 mmHg ( $\pm 17.9$ ) vs 135.4 mmHg ( $\pm 12.2$ ),  $p=0.001$  za sistolički tlak, 99.3 ( $\pm 13.1$ ) mmHg vs 87.6 ( $\pm 4.9$ ) mmHg,  $p=0.005$  za dijastolički tlak), kao i u srednjem arterijskom tlaku (117.9 $\pm 13.8$  vs 103.5 $\pm 6.8$  mmHg,  $p=0.002$ ), no nije bilo statistički značajne razlike među skupinama u broju osoba s kontroliranom hipertenzijom koristeći Fisherov test (Slika 1.).



Slika 1. Broj kontroliranih hipertoničara u skupini s primarnim aldosteronizmom i u skupini s esencijalnom hipertenzijom

Utvrđena je statistički značajna razlika u koncentraciji serumskog kalija na račun očekivano nižih vrijednosti u pojedina s primarnim aldosteronizmom (3.6 mmol/l ( $\pm 0.5$ ) vs 4.4 mmol/l ( $\pm 0.4$ ),  $p<0.001$ ).

Osobe s PA i kontrole s esencijalnom hipertenzijom nisu se razlikovale u vrijednostima indeksa tjelesne mase (28.9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 4.6$ ) vs 29.2 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 6.1$ ),  $p=0.870$ ) kao niti u opsegu struka (100.9 cm, ( $\pm 17.3$ ) vs 102.3 cm ( $\pm 13.4$ ),  $p=0.797$ ) Nije nađeno statističke značajnosti u ukupnom broju lijekova koje su koristili ispitanici ((medijan 3, min-max (2-5) vs medijan 4, min-max (0-7),  $p=0.551$ ), kao niti u broju antihipertenzivnih lijekova ((medijan 3, min-max (2-5) vs medijan 3, min-max (0-6),  $p=0.563$ ).

Navedeni rezultati prikazani su u Tablici 1.

Tablica 1. Karakteristike ispitanika uključenih u istraživanje i razlike između skupina

	SKUPINA S PA	SKUPINA S EH	p
<b>ŠKOLOVANJE (god) medijan (min-max)</b>	15 (8-19)	16 (9-17)	0.364*
<b>SISTOLIČKI TLAK (mmHg), aritmetička sredina (SD)</b>	155.3 (17.9)	135.4 (12.2)	0.001**
<b>DIJASTOLIČKI TLAK (mmHg), aritmetička sredina (SD)</b>	99.3 (13.1)	87.6 (4.9)	0.005***
<b>SREDNJI ARTERIJSKI TLAK (mmHg), aritmetička sredina (SD)</b>	117.9 (13.8)	103.5 (6.8)	0.002***
<b>SERUMSKI KALIJ (mmol/l), aritmetička sredina (SD)</b>	3.6 (0.5)	4.4 (0.4)	<0.001**
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>), aritmetička sredina (SD)</b>	28.9 (4.6)	29.2 (6.1)	0.870**
<b>OPSEG STRUKA (cm), aritmetička sredina (SD)</b>	100.9 (17.3)	102.3 (13.4)	0.797**
<b>BROJ KORIŠTENIH LIJEKOVA (medijan, min-max)</b>	3 (2-5)	4 (0-7)	0.551*
<b>BROJ KORIŠTENIH ANTIHIPERTENZIVA (medijan, min-max)</b>	3 (2-5)	3 (0-6)	0.563*

*EH – esencijalna hipertenzija, ITM – indeks tjelesne mase, PA – primarni aldosteronizam*

\*-Mann-Whitney test

\*\*Student test

\*\*\*Welch test

Kognitivna funkcija procijenjena je Mini mental testom (MMSE) i Montrealskom ljestvicom kognitivne procjene (MoCa).

Maksimalni rezultat Mini mental testa je 30 pri čemu je vrijednost potrebno korigirati prema dobi i godinama školovanja pojedinca, a vrijednost manja od 24 upućuje na kognitivnu disfunkciju.

Kod Montrealske ljestvice kognitivne procjene maksimalni rezultat je također 30. Dobivenom rezultatu testiranja se u slučaju godina školovanja  $\leq 12$  dodaje još jedan bod. Normalnim rezultatom smatra se 26 i više.

U ispitanika s primarnim aldosteronizmom medijan rezultata MMSE iznosio je 27 (22-30), a u kontrolnoj skupini s esencijalnom hipertenzijom 29 (27-30) što je statistički značajna razlika uz  $p=0.05$  dobivenom Mann-Whitney testom, međutim s obzirom da je rezultat MMSE testiranja ovisan o godinama škole, a nismo birali kontrole usklađene prema razini školovanja, vrijednosti smo prilagodili na način da je ukupan dobiveni rezultat pojedinca podijeljen s korigiranim maksimalnim

mogućim rezultatom ovisno o dobi i školovanju te smo promatrali razliku u ovim omjerima, odnosno postocima uspješnosti između dvije skupine. Prosjek uspješnosti na MMSE za skupinu s primarnim aldosteronizmom iznosio je 98.260% ( $\pm 8.179$ ), a za kontrolnu skupinu 101.179% ( $\pm 2.881$ ) što više nije bilo statistički značajno ( $p=0.209$ ) (Tablica 2).

Procjenjivanje kognitivne funkcije MoCa testom utvrdilo je prosjek od 25.133 ( $\pm 2.232$ ) u skupini s primarnim aldosteronizmom te 27.133 ( $\pm 2.232$ ) u kontrolnoj skupini, razlika je bila statistički značajna uz  $p=0.021$ . Rezultati su prikazani u Tablici 2 i na Slici 2.

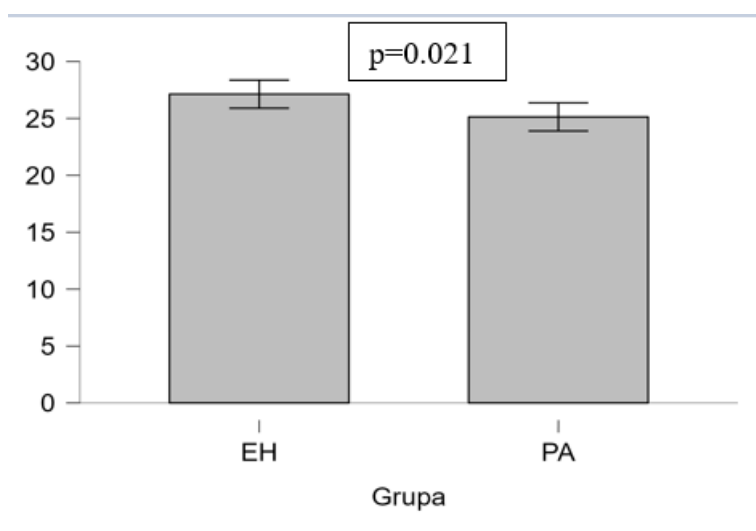
Tablica 2. Rezultati kognitivnog testiranja u ispitivanim skupinama

	Skupina s PA	Kontrolna skupina s EH	p-vrijednost
MMSE (%)	98.260 ( $\pm 8.18$ )	101.179 ( $\pm 2.88$ )	0.209*
MOCA	25.133 ( $\pm 2.23$ )	27.133 ( $\pm 2.23$ )	0.021**

EH – esencijalna hipertenzija, MMSE – mini mental test, MOCA – Montrealska ljestvica kognitivne procjene, PA – primarni aldosteronizam

\* Welch-test

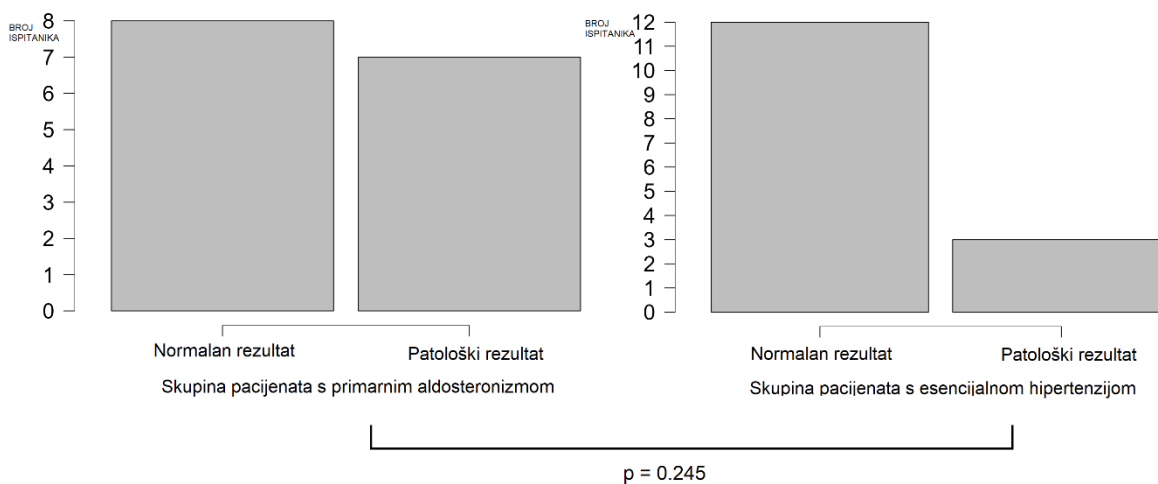
\*\*Studentov t-test



Slika 2. Razlika u uspješnosti testiranja Montralskom ljestvicom kognitivne procjene među skupinama

Broj pojedinaca s patološkim MMSE testom u skupini s primarnim aldosteronizmom iznosio je 1, dok osoba s esencijalnom hipertenzijom i patološkim MMSE testom nije bilo.

Patološki MoCa test bio je prisutan u 7 osoba s primarnim aldosteronizmom i u 3 kontrole s esencijalnom hipertenzijom, no razlika nije dostigla statističku značajnost uz ( $p=0.245$ ) ( Slika 3).



Slika 3. Broj pojedinaca s patološkim rezultatima Montrealske ljestvice kognitivne procjene u skupini s primarnim aldosteronizmom i u kontrola s esencijalnom hipertenzijom

U nastavku smo pojedinačno analizirali kognitivne domene testirane MoCa testom koje su uključivale vizuospacijalne sposobnosti, imenovanje, pažnju i koncentraciju, jezik, apstraktno mišljenje, odgođeno prisjećanje i orijentaciju. Nije nađeno značajne razlike u ovim poddomenama testa između pojedinaca s primarnim aldosteronizmom i kontrola s esencijalnom hipertenzijom, međutim postojao je trend nižih rezultata u domeni pažnje i koncentracije te jezika u skupini s primarnim aldosteronizmom. Rezultati su prikazani u Tablici 3.

Tablica 3. Razlike u domenama kognitivne funkcije testirane Moca testom u ispitivanoj i kontrolnoj skupini

Kategorije MoCA testa	PA	EH	p*
Vizuospacijalne sposobnosti – bodovi, medijan (Min-Max)	4 (2-5)	5 (3-5)	0.206
Imenovanje – bodovi, medijan (Min-Max)	3 (3-3)	3 (3-3)	NaN
Pažnja i koncentracija – bodovi, medijan (Min-Max)	6 (3-6)	6 (5-6)	0.066
Jezik – bodovi, medijan (Min-Max)	2 (2-3)	3 (1-3)	0.085
Apstraktno – bodovi, medijan (Min-Max)	2 (1-2)	2 (1-2)	0.479
Odgođeno prisjećanje – bodovi, medijan (Min-Max)	3 (2-5)	3 (0-5)	0.847
Orijentacija – bodovi, medijan (Min-Max)	6 (6-6)	6 (5-6)	NaN

*EH – kontrolna skupina s esencijalnom hipertenzijom, MoCa – Montralska ljestvica kognitivne procjene, PA – skupina s primarnim aldosteronizam*

*\* Mann Whitney test*

*NaN-nakon grupiranja ne postoji varijanca (razlika)*

Potom je proučavana povezanost povišene razine aldosterone na kognitivnu funkciju u ispitanika s primarnim aldosteronizmom. Spearmanovim korelacijskim testom nije nađena statistička značajnost niti za koncentraciju serumskog aldosterona niti za omjer aldosterona i reninske aktivnosti plazme i rezultate Mini mental i Moca testova što je prikazano u Tablici 4.

Tablica 4. Korelacija serumskog aldosterona i omjera aldosterona i reninske aktivnosti plazme s testovima kognitivne funkcije u ispitanika s primarnim aldosteronizmom

	<b>Koncentracija aldosterona u serumu</b>	<b>Omjer koncentracije aldosterona i reninske aktivnosti plazme</b>
--	---	---



<b>TEST KOGNITIVNE FUNKCIJE</b>	Korelacijski koeficijent	p vrijednost*	Korelacijski koeficijent	p vrijednost*
MMSE	-0.135	0.632	-0.273	0.775
Moca	-0.317	0.250	-0.063	0.822

MMSE – mini mental test, MoCa – Montralska ljestvica kognitivne procjene

\* Spearmanov korelacijski test

Pokazalo se da niti serumski kalij, niti sistolički i dijastolički te srednji arterijski tlak, kao niti indeks tjelesne mase i opseg struka ne koreliraju značajno s testovima kognitivne funkcije u osoba s primarnim aldosteronizmom.

Nije utvrđena niti značajna povezanost u broju korištenih lijekova s rezultatima kognitivnog testiranja u pojedinaca s primarnim aldosteronizmom (Tablica 5).

Tablica 5.

	Kognitivne funkcije	MoCA-rezultat	MMSE-rezultat
<b>Sistolički tlak (mmHG)</b>	Korelacijski koeficijent*	-0.196	-0.108
	p-vrijednost*	0.484	0.701
<b>Dijastolički tlak (mmHg)</b>	Korelacijski koeficijent*	0.084	-0.136
	p-vrijednost	0.766	0.629
<b>Srednji arterijski tlak (mmHg)</b>	Korelacijski koeficijent*	-0.031	-0.133
	p-vrijednost	0.912	0.637
<b>Serumski kalij (mmol/l)</b>	Korelacijski koeficijent*	0.134	-0.224
	p-vrijednost	0.635	0.422
<b>Opseg struka (cm)</b>	Korelacijski koeficijent*	-0.222	0.016
	p-vrijednost	0.427	0.955
<b>ITM/kg (m2)</b>	Korelacijski koeficijent*	-0.407	-0.004
	p-vrijednost	0.132	0.988
<b>Antihipertenzivi (broj)</b>	Korelacijski koeficijent**	-0.033	0.291
	p-vrijednost	0.908	0.292
<b>Lijekovi ukupno (broj)</b>	Korelacijski koeficijent**	-0.033	0.291
	p-vrijednost	0.908	0.292

MMSE – mini mental test, MOCA – Montrealska ljestvica kognitivne procjene, ITM – indeks tjelesne mase

\*Pearsonov korelacijski test

\*\*Spearmanov korelacijski test

## 6. DISKUSIJA

Oštećenje kognitivne funkcije daje značajan doprinos globalnoj smrtnosti i invaliditetu (87). Arterijska hipertenzija poznati je rizični čimbenik za poremećaje kognicije, kako one blage tako i demenciju, i to demenciju prvenstveno vaskularne etiologije, iako je u posljednje vrijeme sve je više dokaza o uključenosti hipertenzije i u etiologiju Alzheimerove bolesti (88). Povišen krvni tlak dakle i neovisno o cerebrovaskularnim incidentima utječe na kognitivnu disfunkciju, a osim ovakvog direktnog efekta, arterijska hipertenzija i indirektno potpomaže nastup kognitivnih poremećaja dovodeći do stanja povezanih s povećanim rizikom za kognitivne poremećaje poput kronične bubrežne bolesti, fibrilacije atrijske i srčanog popuštanja. Renin-angotenzin-aldosteronski sustav pokazao se kao značajna komponentna u patogenezi kognitivnih poremećaja, pri čemu je fokus stavljen na angiotenzin II, međutim sve je više dokaza i za utjecaj aldosterona na kognitivnu funkciju (89–91). Aldosteronizam je stanje okarakterizirano neprimjereno visokim koncentracijama aldosterona koji dovodi do brojnih neželjenih učinaka, počevši od arterijske hipertenzije, hipokalemije do nepovoljnih učinaka na bubrege, srce i krvožilje. Dokazana je veća incidencija kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja u osoba s primarnim aldosteronizmom u komparaciji s pojedincima iste dobi i spola, ali s esencijalnom hipertenzijom (92,93). Imajući u vidu utjecaj aldosterona na cerebrovaskularno remodeliranje, poticanje vaskularne upale i oksidativnog stresa s posljedičnim poremećajem regulacije protoka krvi u mozgu te izraženost mineralokortikoidnih receptora u hipokampusu koji ima značajnu ulogu za kognitivnu funkciju čovjeka, proveli smo istraživanje kognitivne funkcije u 15 pojedinaca s primarnim aldosteronizmom i arterijskom hipertenzijom i 15 kontrola iste dobi i spola s esencijalnom hipertenzijom. Naši ispitanici nisu se razlikovali u godinama školovanja što može biti važan čimbenik pri testiranju kognitivne funkcije. Nije bilo razlike u opsegu struka ili indeksu tjelesne mase između ispitanika s PA i kontrola što je bitno s obzirom na poznatu povezanost adipocita i aldosterona. Osobe s PA očekivano su imali više vrijednosti arterijskog tlaka i niže vrijednosti serumskog kalija s obzirom na efekt aldosterona na retenciju volumena i natrija te ekskreciju kalija. Iznanađujuće, nije bilo razlike u broju korištenih antihipertenziva među ispitanicima i kontrolama, prosjek je bio 3 u obje skupine, no za naglasiti je da u pojedinaca s PA unatoč trima antihipertenzivima tlak nije bio reguliran, dok je kontrolna skupina imala uredne prosječne vrijednosti tlaka uz terapiju. Neregulirana hipertenzija u skupini s PA bila je za očekivati s obzirom da je riječ o pojedincima s PA koji još nisu bili ciljano liječeni adrenalektomijom ili antagonistima mineralokortikoidnih receptora. Testiranje kognitivne funkcije u obje skupine provedeno je dvama probirnim testovima: MMSE i MoCa. Uspjeh na MMSE nije se statistički značajno razlikovao između skupina slučajeva i kontrola, iako je za naglasiti trend nižeg rezultata u skupini PA u odnosu na kontrolu. MoCa testom utvrđena je statistički značajna razlika između ispitanika s PA i kontrola i to na račun slabijeg uspjeha pojedinaca s PA. Vjerojatni razlog u statističkoj značajnosti je potencijalno

manja osjetljivost i specifičnost MMSE od MoCA testa pri detekciji blažih kognitivnih poremećaja (27,28,94). Nismo utvrdili razliku u rezultatima MoCa testa prema pojedinim kognitivnim demenama, no uočili smo trend većeg broja osoba s patološkim ukupnim rezultatima MoCa testa u odnosu na kontrolnu skupinu. Moguće da statistička značajnost nije nađena zbog malog broja ispitanika, a moguće i da samo stanje hiperaldosteronizma nije trajalo dovoljno dugo da bi se ispoljila jasna razlika i nastupilo kognitivno oštećenje u svih ispitanika. Nismo utvrditi povezanost između rezultata kognitivnih testova i koncentracije aldosterona niti visine omjera aldosterona i renina u pojedinaca s primarnim aldosteronizmom, no riječ je o samo jednom vađenju krvi za koncentraciju hormona koja iako povišena i dostatna za dijagnozu primarnog aldosteronizma ne mora nužno u potpunosti odgovarati vrijednostima kojima su bolesnici izloženi kroz dulje vremena. Nismo utvrdili značajnu povezanost između sistoličkog i dijastoličkog tlaka i rezultata kognitivnog testiranja. Moguće je da bi s povećanjem broja ispitanika dobili značajnu korelaciju i za sistolički i dijastolički tlak.

Rezultati ovog istraživanja idu u prilog povezanosti primarnog aldosteronizma s kognitivnom disfunkcijom. Moca test se pokazao i u ovom istraživanju osjetljivijim od MMSE. S obzirom na izostanak korelacije koncentracije aldosterona i rezultatata kognitivnih testova i činjenicu da su pojedinci s PA imali prosječno više vrijednosti arterijskog tlaka, ne možemo definitivno zaključiti o vezi primarnog aldosteronizma i kognitivne disfunkcije neovisno o arterijskoj hipertenziji. Limitacija istraživanja osim malog broja ispitanika jest i činjenica o nepoznatom podatku trajanja bolesti, bilo PA ili esencijalnoj hipertenziji i ranijoj kontroli tlaka u tih osoba te ostalim rizičnim čimbenicima za kognitivnu disfunkciju poput pušenja, dislipidemije i sl. Svakako bilo bi interesantno produbiti ovo pilot istraživanje na većem broju ispitanika i s više analiziranih parametara.

## 7. ZAKLJUČAK

Na uzorku od 15 ispitanika s primarnim aldosteronizmom i arterijskom hipertenzijom bez dodatnih komorbiditeta ili komplikacija ove bolesti, utvrdili smo statistički značajno lošiji rezultat kognitivnog testiranja Montrealskom ljestvicom kognitivne procjene u odnosu na kontrole s esencijalnom hipertenzijom. Analizom poddomena ovog testa nije nađeno statističke značajnosti niti za jednu ispitanu kategoriju, no zapažen je trend nižih rezultata u domenama pažnje i koncentracije te jezika u skupini s primarnim aldosteronizmom u odnosu na kontrole. U skupini s primarnim aldosteronizmom utvrđen je trend većeg broja pojedinaca s patološkim testom kognicije u odnosu na kontrole s esencijalnom hipertenzijom.

Ovakav rezultat u skladu je s teorijama kako visoke razine aldosterona utječu na propadanje kognitivnih sposobnosti. Dobiveni podaci ukazuju na veliku potencijalnu korist provođenja sličnih istraživanja većeg obuhvata s obzirom na veliku učestalost hiperaldosteronizma te moguću dodatnu potencijalnu korist antagonista mineralokortikoidnih receptora.

## **8. ZAHVALA**

Zahvaljujem se od sveg srca mentorici doc.dr.sc. Sandri Karanović Štambuk dr.med. na izrazitom strpljenju i pomoći kroz čitav tok istraživanja.

## 9. LITERATURA

1. American Psychiatric Association. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). 2013.
2. Demarin T. Neurologija. Medicinska naklada; 2008.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Kokmen E, Tangelos EG. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997;9 Suppl 1:65–9.
4. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2017 Aug;33(3):325–37.
5. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol*. 2014 Nov;10(11):634–42.
6. Denning T, Sandilyan MB. Dementia: definitions and types. *Nursing Standard*. 2015 May 13;29(37):37–42.
7. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2009 Jun 30;11(2):111–28.
8. Maurer K, Volk S, Gerbaldo H. Auguste D and Alzheimer's disease. *The Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1546–9.
9. Eratne D, Loi SM, Farrand S, Kelso W, Velakoulis D, Looi JC. Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis. *Australas Psychiatry*. 2018 Aug;26(4):347–57.
10. Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum. *Medical Clinics of North America*. 2019 Mar;103(2):263–93.
11. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008 Feb;23(2):170–7.
12. Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease. *Neuropeptides*. 2015 Aug;52:1–18.
13. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 2011 Sep;42(9):2672–713.
14. Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Stern Y, Sano M, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort: results of a longitudinal study. *Neurology*. 1994 Oct;44(10):1885–91.
15. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2003 Feb;2(2):89–98.
16. Young J, Meagher D, MacLullich A. Cognitive assessment of older people. *BMJ*. 2011 Sep 7;343(sep07 1):d5042–d5042.
17. Shulman KI, Herrmann N, Brodaty H, Chiu H, Lawlor B, Ritchie K, et al. IPA survey of brief cognitive screening instruments. *Int Psychogeriatr*. 2006 Jun;18(2):281–94.
18. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *Journal of Psychiatric Research*. 1975 Nov;12(3):189–98.
19. Magaziner J, Bassett SS, Hebel JR. Predicting performance on the Mini-Mental State Examination. Use of age- and education-specific equations. *J Am Geriatr Soc*. 1987 Nov;35(11):996–1000.
20. O'Connor DW, Pollitt PA, Hyde JB, Fellows JL, Miller ND, Brook CP, et al. The reliability and validity of the Mini-Mental State in a British community survey. *J Psychiatr Res*. 1989;23(1):87–96.

21. Kay DW, Henderson AS, Scott R, Wilson J, Rickwood D, Grayson DA. Dementia and depression among the elderly living in the Hobart community: the effect of the diagnostic criteria on the prevalence rates. *Psychol Med.* 1985 Nov;15(4):771–88.
22. Crum RM. Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA.* 1993 May 12;269(18):2386.
23. Wood RY, Giuliano KK, Bignell CU, Pritham WW. Assessing cognitive ability in research: use of MMSE with minority populations and elderly adults with low education levels. *J Gerontol Nurs.* 2006 Apr;32(4):45–54.
24. Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. *Journal of the American Geriatrics Society.* 1992 Sep;40(9):922–35.
25. Folstein M, Anthony JC, Parhad I, Duffy B, Gruenberg EM. The meaning of cognitive impairment in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 1985 Apr;33(4):228–35.
26. Mitchell AJ. A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment. *Journal of Psychiatric Research.* 2009 Jan;43(4):411–31.
27. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäcklund V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005 Apr;53(4):695–9.
28. Ciesielska N, Sokołowski R, Mazur E, Podhorecka M, Polak-Szabela A, Kędziora-Kornatowska K. Is the montreal cognitive assessment (moca) test better suited than the mini-mental state examination (mmse) in mild cognitive impairment (mci) detection among people aged over 60? Meta-analysis. *Psychiatr Pol.* 2016 Oct 31;50(5):1039–52.
29. Wang Z, Dong B. Screening for Cognitive Impairment in Geriatrics. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2018 Nov;34(4):515–36.
30. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal.* 2018 Sep 1;39(33):3021–104.
31. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet.* 2017 Jan 7;389(10064):37–55.
32. Chow CK. Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in Rural and Urban Communities in High-, Middle-, and Low-Income Countries. *JAMA.* 2013 Sep 4;310(9):959.
33. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
34. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet.* 2016 Aug 20;388(10046):761–75.
35. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Guallar E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J.* 2011 Sep;32(17):2143–52.
36. Falaschetti E, Mindell J, Knott C, Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet.* 2014 May 31;383(9932):1912–9.
37. in't Veld BA, Ruitenbergh A, Hofman A, Stricker BH, Breteler MM. Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Neurobiol Aging.* 2001;22(3):407–12.
38. Lennon MJ, Koncz R, Sachdev PS. Hypertension and Alzheimer's disease: is the picture any clearer? *Curr Opin Psychiatry.* 2021 Mar 1;34(2):142–8.

39. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated Ambulatory Blood Pressure Variability Is Associated with Cognitive Dysfunction in the Very Elderly and Quality of Life in the Younger Elderly: American Journal of Hypertension. 2007 Jul 1;20(7):720–7.
40. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. J Hypertens. 2008 Aug;26(8):1636–41.
41. Khachaturian AS, Zandi PP, Lyketsos CG, Hayden KM, Skoog I, Norton MC, et al. Antihypertensive medication use and incident Alzheimer disease: the Cache County Study. Arch Neurol. 2006 May;63(5):686–92.
42. Murray MD, Lane KA, Gao S, Evans RM, Unverzagt FW, Hall KS, et al. Preservation of cognitive function with antihypertensive medications: a longitudinal analysis of a community-based sample of African Americans. Arch Intern Med. 2002 Oct 14;162(18):2090–6.
43. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. Hypertension. 2005 Jul;46(1):200–4.
44. Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, Au R, Kase CS, Kelly-Hayes M, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. Stroke. 2004 Jun;35(6):1264–8.
45. Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. Frontiers in Neurology [Internet]. 2022 [cited 2023 Jul 6];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2022.821135>
46. Ou YN, Tan CC, Shen XN, Xu W, Hou XH, Dong Q, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. Hypertension. 2020 Jul;76(1):217–25.
47. Buonacera A, Stancanelli B, Malatino L. Stroke and Hypertension: An Appraisal from Pathophysiology to Clinical Practice. Current Vascular Pharmacology. 17(1):72–84.
48. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. The Lancet Neurology. 2009 Nov 1;8(11):1006–18.
49. Cole SL, Vassar R. Linking vascular disorders and Alzheimer's disease: potential involvement of BACE1. Neurobiol Aging. 2009 Oct;30(10):1535–44.
50. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, Prodan CI, Sorond F, Merkely B, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. Nat Rev Nephrol. 2021 Oct;17(10):639–54.
51. Liu W, Wong A, Law ACK, Mok VCT. Cerebrovascular disease, amyloid plaques, and dementia. Stroke. 2015 May;46(5):1402–7.
52. Carnevale D, Mascio G, Ajmone-Cat MA, D'Andrea I, Cifelli G, Madonna M, et al. Role of neuroinflammation in hypertension-induced brain amyloid pathology. Neurobiol Aging. 2012 Jan;33(1):205.e19-29.
53. Sadekova N, Iulita MF, Vallerand D, Muhire G, Bourmoum M, Claing A, et al. Arterial stiffness induced by carotid calcification leads to cerebral gliosis mediated by oxidative stress. J Hypertens. 2018 Feb;36(2):286–98.
54. Araujo-Castro M, Parra-Ramírez P. Diagnosis of primary hyperaldosteronism. Med Clin (Barc). 2022 May 13;158(9):424–30.
55. Funder J. Primary aldosteronism. Trends in Cardiovascular Medicine. 2022 May 1;32(4):228–33.
56. Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016 May 1;101(5):1889–916.
57. Confirmatory Testing | Primary Aldosteronism Foundation [Internet]. 2020 [cited 2023 Jul 3]. Available from: <https://www.primaryaldosteronism.org/step-2-confirmatory-testing/>



58. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, Desideri G, Fabris B, Ferri C, et al. A Prospective Study of the Prevalence of Primary Aldosteronism in 1,125 Hypertensive Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006 Dec 5;48(11):2293–300.
59. Monticone S, Burrello J, Tizzani D, Bertello C, Viola A, Buffolo F, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017 Apr 11;69(14):1811–20.
60. Käyser SC, Dekkers T, Groenewoud HJ, van der Wilt GJ, Carel Bakx J, van der Wel MC, et al. Study Heterogeneity and Estimation of Prevalence of Primary Aldosteronism: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016 Jul 1;101(7):2826–35.
61. Parasiliti-Caprino M, Lopez C, Prencipe N, Lucatello B, Settanni F, Giraudo G, et al. Prevalence of primary aldosteronism and association with cardiovascular complications in patients with resistant and refractory hypertension. *Journal of Hypertension*. 2020 Sep;38(9):1841–8.
62. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, et al. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *The Lancet*. 2008 Jun 7;371(9628):1921–6.
63. Marzano L. Primary aldosteronism and coronary-pulmonary artery fistula: coincidence or causal link? A case report and literature review. *Arterial Hypertension*. 2021;25(1):47–52.
64. Catena C, Colussi G, Marzano L, Sechi L. Aldosterone and the Heart: From Basic Research to Clinical Evidence. *Horm Metab Res*. 2012 Mar;44(03):181–7.
65. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2003 Apr 3;348(14):1309–21.
66. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure | *NEJM* [Internet]. [cited 2023 Jun 27]. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199909023411001?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199909023411001?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)
67. Sechi LA, Colussi G, Di Fabio A, Catena C. Cardiovascular and Renal Damage in Primary Aldosteronism: Outcomes After Treatment. *American Journal of Hypertension*. 2010 Dec 1;23(12):1253–60.
68. Holaj R, Zelinka T, Wichterle D, Petrák O, Strauch B, Widimský J. Increased intima-media thickness of the common carotid artery in primary aldosteronism in comparison with essential hypertension. *J Hypertens*. 2007 Jul;25(7):1451–7.
69. Strauch B, Petrak O, Wichterle D, Zelinka T, Holaj R, Widimskyjr J. Increased Arterial Wall Stiffness in Primary Aldosteronism in Comparison With Essential Hypertension. *American Journal of Hypertension*. 2006 Sep;19(9):909–14.
70. Milliez P, Girerd X, Plouin PF, Blacher J, Safar ME, Mourad JJ. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005 Apr 19;45(8):1243–8.
71. Catena C. Cardiovascular Outcomes in Patients With Primary Aldosteronism After Treatment. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 14;168(1):80.
72. Savard S, Amar L, Plouin PF, Steichen O. Cardiovascular Complications Associated With Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 2013 Aug;62(2):331–6.
73. Kazama K, Wang G, Frys K, Anrather J, Iadecola C. Angiotensin II attenuates functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2003 Nov;285(5):H1890–9.
74. Bonini JS, Bevilacqua LR, Zinn CG, Kerr DS, Medina JH, Izquierdo I, et al. Angiotensin II disrupts inhibitory avoidance memory retrieval. *Hormones and Behavior*. 2006 Aug;50(2):308–13.
75. Hajjar I, Okafor M, McDaniel D, Obideen M, Dee E, Shokouhi M, et al. Effects of Candesartan vs Lisinopril on Neurocognitive Function in Older Adults With Executive Mild

Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020 Aug 6;3(8):e2012252.

76. Yagi S, Akaike M, Aihara K ichi, Iwase T, Yoshida S, Sumitomo-Ueda Y, et al. High plasma aldosterone concentration is a novel risk factor of cognitive impairment in patients with hypertension. *Hypertens Res*. 2011 Jan;34(1):74–8.

77. Dorrance AM, Osborn HL, Grekin R, Webb RC. Spironolactone reduces cerebral infarct size and EGF-receptor mRNA in stroke-prone rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2001 Sep;281(3):R944–50.

78. Reul JM, Gesing A, Droste S, Stec ISM, Weber A, Bachmann C, et al. The brain mineralocorticoid receptor: greedy for ligand, mysterious in function. *European Journal of Pharmacology*. 2000 Sep 29;405(1):235–49.

79. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and Cerebrovascular Dysfunction. *Cell Metab*. 2008 Jun;7(6):476–84.

80. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2004 Aug;287(2):H435–46.

81. Hillaert MA, Lentjes EG, Beygui F, Kemperman H, Asselbergs FW, Nathoe HM, et al. Measuring and targeting aldosterone and renin in atherosclerosis—a review of clinical data. *Am Heart J*. 2011 Oct;162(4):585–96.

82. Dinh QN, Young MJ, Evans MA, Drummond GR, Sobey CG, Chrissobolis S. Aldosterone-induced oxidative stress and inflammation in the brain are mediated by the endothelial cell mineralocorticoid receptor. *Brain Res*. 2016 Apr 15;1637:146–53.

83. Yuan Y, Li N, Liu Y, Zhu Q, Heizhati M, Zhang W, et al. Positive Association Between Plasma Aldosterone Concentration and White Matter Lesions in Patients With Hypertension. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 6];12. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2021.753074>

84. Zhuang S, Wang H feng, Li J, Wang H yan, Wang X, Xing C ming. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: A meta-analysis. *Neuroscience Letters*. 2016 Jun 15;624:53–61.

85. Sonino N, Fallo F, Fava GA. Psychological Aspects of Primary Aldosteronism. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2006 Aug 10;75(5):327–30.

86. JASP Team. 2023.

87. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022 Feb;7(2):e105–25.

88. Malone JE, Elkasaby MI, Lerner AJ. Effects of Hypertension on Alzheimer’s Disease and Related Disorders. *Curr Hypertens Rep*. 2022 Dec 1;24(12):615–25.

89. Kehoe PG. The renin-angiotensin-aldosterone system and Alzheimer’s disease? *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2003 Jun;4(2):80–93.

90. Kehoe PG, Wilcock GK. Is inhibition of the renin–angiotensin system a new treatment option for Alzheimer’s disease? *The Lancet Neurology*. 2007 Apr;6(4):373–8.

91. Saha S, Bornstein S, Graessler J, Chakrabarti S, Kopprasch S. Aldosterone Hypothesis for Cognitive Impairment in Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res*. 2017 Sep;49(09):716–8.

92. Monticone S, D’Ascenzo F, Moretti C, Williams TA, Veglio F, Gaita F, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Jan;6(1):41–50.

93. Turchi F, Ronconi V, di Tizio V, Ceccoli L, Boscaro M, Giacchetti G. Primary aldosteronism and essential hypertension: assessment of cardiovascular risk at diagnosis and after treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014 May;24(5):476–82.

94. Roalf DR, Moberg PJ, Xie SX, Wolk DA, Moelter ST, Arnold SE. Comparative accuracies of two common screening instruments for classification of Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy aging. *Alzheimer's & Dementia*. 2013 Sep;9(5):529–37.

## **10. ŽIVOTOPIS**

Rođen sam u Zagrebu, 14.9.1998. Pohađao sam Osnovnu školu Augusta Harambašića 2005. - 2013. godine. Nastavio sam svoje obrazovanje na zagrebačkom MIOC-u. Medicinski fakultet u Zagrebu sam upisao 2017. i završavam ga 2023. godine.