

## \* Γνωστική δυσλειτουργία σε άτομα με νεφρική νόσο και υπέρταση και συσχετιζόμενοι παράγοντες

**Δ. Καρασαββίδου<sup>1</sup>**  
**A. Βαγγοπούλου<sup>1</sup>**  
**B. Θύμης<sup>2</sup>**  
**Γ. Δούμανη<sup>2</sup>**

**I. Τσιμούλας<sup>1</sup>**  
**Δ. Σμιρλόγλου<sup>2</sup>**  
**P.Γ. Καλαϊτζίδης<sup>2</sup>**

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία (ΓΝ/ΔΥΛ) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΝ) είναι αρκετά συχνή. Η υπέρταση, η οποία είναι επίσης πολύ συχνή στη ΧΝΝ, συσχετίζεται με τη ΓΝ/ΔΥΛ. Η μελέτη μας περιγράφει τους παράγοντες που συσχετίζονται με τη ΓΝ/ΔΥΛ σε ασθενείς με ΧΝΝ σε σύγκριση με υπερτασικά άτομα.

Σχεδιασμός μελέτης: Διατομεακή (Cross-sectional study) μελέτη. Συμμετέχοντες: 256 ασθενείς: 96 υπερτασικοί χωρίς ΧΝΝ, 52 ασθενείς με ΧΝΝ, σταδίων 1-3, 42 με ΧΝΝ σταδίου 4, 33 ασθενείς σε αιμοκάθαρση και 33 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση.

Προγνωστικοί παράγοντες: Η συνολική γνωστική λειτουργία εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας 6 νευροψυχολογικά ερωτηματολόγια. Αποτελέσματα: Ήπια, μέτρια ή σοβαρή γνωστική δυσλειτουργία, ταξινομημένη σύμφωνα με έναν σχεδιασμένο αλγόριθμο.

Αποτελέσματα: Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η συχνότητα εμφάνισης ήπιας και μέτριας ΓΝ/ΔΥΛ ήταν υψηλότερη (65%) και αυξανόταν σταδιακά κατά την εξέλιξη της ΧΝΝ σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα (28,5%). Η ηλικία, το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ), τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb < 11 g/dl), ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR)-CKD-EPI ( $p < 0,006$ ) και τα επίπεδα παραθορμόνης ορού συσχετίστηκαν σημαντικά με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ στα στάδια 1-3 ΧΝΝ. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ηλικία, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (< 11 g/dl) και το ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Επιπρόσθετα, σε αυτούς τους ασθενείς διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της διάρκειας της αιμοκάθαρσης (> 24 μήνες), του Kt/V (> 1,2) και της σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ. Στους αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς η χρήση αναλόγων βιταμίνης D είχε θετικό αντίκτυπο στη γνωστική λειτουργία. Τέλος αυτή η ομάδα των ασθενών είχε 4πλάσιες πιθανότητες να εμφανίσει σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ σε σύγκριση με τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση.

**🔑 Λέξεις-κλειδιά:** γνωστική δυσλειτουργία, γνωστικές δοκιμασίες, ΧΝΝ, υπερτασικά άτομα

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η γνωστική δυσλειτουργία (ΓΝ/ΔΥΛ) έχει αναγνωριστεί εδώ και καιρό ως συχνή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ)<sup>1</sup>. Επηρεάζεται από τη σοβαρότητα της νεφρικής νόσου<sup>2</sup> και είναι υπερδιπλάσια σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό<sup>3</sup>.

Οι παραδοσιακοί αγγειακοί παράγοντες κινδύνου, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, οδηγούν σε έναν 20%-40% πιο αυξημένο κίνδυνο κλινικής άνοιας<sup>4</sup>. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξεταστεί η συχνότητα εμφάνισης ΓΝ/ΔΥΛ σε ασθενείς με νεφρική νόσο στα

\* Η παρούσα εργασία έχει χρηματοδοτηθεί από την Ελληνική Εταιρεία Υπέρτασης.

<sup>1</sup> Νεφρολογικό Τμήμα «Γ. Κατσίνης», Γενικό Νοσοκομείο Πτολεμαΐδας «Μποδοσάκειο», Πτολεμαΐδα 50200, Ελλάδα

<sup>2</sup> Νεφρολογικό Κέντρο «Γ. Παπαδάκης», Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων», Νίκαια-Πειραιάς

✉ **Αλληλογραφία:** Ρήγας Γ. Καλαϊτζίδης • Νεφρολογική Κλινική «Γ. Παπαδάκης», Κέντρο Αριστείας Υπέρτασης, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας-Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων» • Παπαφλέσσα 3, Νίκαια • ΤΚ 18454, Πειραιάς • E-mail: rigaska@gmail.com

διάφορα στάδια (XNN σταδίων 1-4, σταδίου 5, υπό αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση), σε σύγκριση με υπερτασικά άτομα χωρίς νεφρική νόσο και να αξιολογηθούν παράγοντες που σχετίζονται με τη σοβαρότητα της ΓΝ/ΔΥΛ σε αυτόν τον πληθυσμό.

## ΜΕΘΟΔΟΙ

### Πληθυσμός μελέτης

Στη μελέτη μας συμπεριλάβαμε 256 ασθενείς: 96 υπερτασικά άτομα, 52 ασθενείς με XNN σταδίου 1-3, 42 ασθενείς με XNN σταδίου 4, 33 ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωνεφρική κάθαρση με αιμοκάθαρση και 33 ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση. Τα κριτήρια ένταξης ήταν: (α) υπερτασικά άτομα με γνωστό ιστορικό υπέρτασης τουλάχιστον τα τελευταία 2 χρόνια, που λάμβαναν αντιυπερτασικά φάρμακα, (β) ασθενείς με XNN σταδίου 1-4 σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κλινικές οδηγίες των KDIGO (Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney) 2024<sup>5</sup>, (γ) ασθενείς που υποβάλλονται σε εξωνεφρική κάθαρση για τουλάχιστον τρεις μήνες (αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση). Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση ελάμβαναν συνεδρία διάρκειας 4 ωρών, 3 φορές την εβδομάδα, χρησιμοποιώντας διάλυμα διπτανθρακικών. Οι ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση εφάρμοζαν τυπική συνεχή περιπατητική μέθοδο χρησιμοποιώντας 1,5% ή 2,5% διαλύματα περιτοναϊκής κάθαρσης. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση και των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση, ως προς τη μέση ηλικία, την κατανομή του φύλου, τα επίπεδα αρτηριακής πίεσης, το μορφωτικό επίπεδο και τη μέση διάρκεια της κάθαρσης (Πίνακας 1).

Νευροψυχολογικές δοκιμασίες διεξήχθησαν σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση πριν από τη συνεδρία στα μέσα της εβδομάδας και κατά τη διάρκεια της τακτικής επίσκεψης σε ασθενείς στην περιτοναϊκή κάθαρση. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: (α) διάγνωση κατάθλιψης σύμφωνα με το ιστορικό και τις νευροψυχολογικές εξετάσεις, (β) ιστορικό προηγούμενου εγκεφαλικού επεισοδίου ή παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου που καταγράφεται στο ιατρικό ιστορικό, (γ) χαμηλό επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) < 10 g/dl.

### Συλλογή δεδομένων

Δημιουργήσαμε μια ηλεκτρονική βάση δεδομένων με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως η ηλικία, το ύψος, το βάρος, οι μετρήσεις της αρτηριακής πίε-

σης, η διάρκεια της αιμοκάθαρσης και το μορφωτικό επίπεδο. Επιπλέον, καταγράφηκαν και άλλοι παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, όπως ιστορικό υπέρτασης, ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, δυσλιπιδαιμία και κάπνισμα.

Ο ΣΔ διαγνώστηκε με βάση τα μη φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης πλάσματος νηστείας, είτε με την τρέχουσα χρήση ινσουλίνης είτε με τη λήψη ενός από του στόματος υπογλυκαιμικού παράγοντα. Το κάπνισμα ορίστηκε ως η τρέχουσα ή η προηγούμενη χρήση έναντι της μη χρήσης και το μορφωτικό επίπεδο κατηγοριοποιήθηκε ως κατώτερη έναντι ανώτερης εκπαίδευσης. Το πρώτο αντιστοιχεί σε δευτεροβάθμια εκπαίδευση, ενώ το δεύτερο αντιστοιχεί σε τριτοβάθμια εκπαίδευση. Οι εργαστηριακές τιμές για όλες τις ομάδες ελήφθησαν εντός 30 ημερών πριν από τις γνωστικές εξετάσεις. Η δόση αιμοκάθαρσης, ή η εξισορροπημένη μέτρηση του Kt/V, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επάρκειας της θεραπείας αιμοκάθαρσης<sup>5</sup>.

Υπολογίσαμε τον δείκτη μάζας σώματος (BMI) αφού καταγράψαμε το βάρος και το ύψος για κάθε ασθενή. Ο μέσος όρος τριών μετρήσεων της αρτηριακής πίεσης με διάστημα τουλάχιστον 2 λεπτών μεταξύ τους καταγράφηκε ως το αντιπροσωπευτικό επίπεδο αρτηριακής πίεσης του ασθενούς. Η διαφορά μεταξύ της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SAP) και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης (DAP) ορίστηκε ως η πίεση σφυγμού (PP).

Το πρωτόκολλο της μελέτης διεξήχθη μεταξύ Ιουλίου 2024 και Νοεμβρίου 2025 και εγκρίθηκε από την τοπική επιτροπή δεοντολογίας. Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη ενημερώθηκαν και έλαβαν επίσημη συγκατάθεση.

### Αξιολόγηση γνωστικής λειτουργίας

Η γνωστική λειτουργία εκτιμήθηκε με τη χρήση 6 ερωτηματολογίων, τυποποιημένων για τον γενικό πληθυσμό της χώρας. Για την αξιολόγηση της εκτελεστικής και οπτικής λειτουργίας χρησιμοποιήσαμε το Clock Drawing Test<sup>6</sup> για τη σφαιρική γνωστική λειτουργία το Mini Mental State Examination (MMSE)<sup>7</sup> και για την εκτελεστική λειτουργία χρησιμοποιήσαμε το Instrumental Activity of Daily Living (IADL)<sup>8</sup> τεστ. Για να αξιολογήσουμε την ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, χρησιμοποιήσαμε το Geriatric Depression Scale (GDS)<sup>9</sup>, το Abbreviated Mental Test Score (AMTS)<sup>10</sup> και το Neuropsychiatric Inventory – Clinical rating scale (NPI-C)<sup>11</sup>. Ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί σε ένα από τα ψυχολογικά τεστ αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Πίνακας 1. Βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης.

	Υπερτασικοί N = 96	XNN I-III N = 52	XNN IV N = 42	AIK N = 33	ΠΚ N = 33	P <sub>1</sub> value	P <sub>2</sub> value
Ηλικία (έτη), μέσος όρος ± SD	53 ± 1,51	62,1 ± 12,3	64,1 ± 12,2	60,4 ± 13,8	58,6 ± 15,7	0,001	NS
Φύλο (Ανδρας/Γυναίκα) n (%)	62/35 (63,9/36,1)	37/16 (69,8/30,2)	33/14 (70,2/29,8)	17/14 (54,8/45,2)	20/13 (60,6/39,4)	NS	NS
ΔΜΣ (Kg/m <sup>2</sup> ), μέσος όρος ± SD	30,7 ± 2,1	25,8 ± 3,5	26,8 ± 5,1	25,1 ± 3,2	25,8 ± 3,5	NS	NS
SAP (mmHg)	138,2 ± 14,6	136 ± 11,8	144 ± 22,2	132 ± 21	132 ± 20	< 0,01	NS
DAP (mmHg)	83,1 ± 10,1	78,8 ± 10,9	78 ± 11,6	77,4 ± 10,6	78,7 ± 11,5	< 0,01	NS
PP (mmHg)	57,6 ± 16,8	58,7 ± 14,7	72,1 ± 11,7	51,1 ± 20,9	50,4 ± 16,5	NS	NS
Επίπεδο τριτοβάθμιας εκπαίδευσης χ, n (%)	53 (55)	18 (33)	8 (19)	3 (9)	5 (15)	0,01	NS
Υχ ΣΔ, n (%)	7 (7,2)	11 (21,2)	16 (38)	16 (48,8)	3 (9,1)	0,02	0,01
Υχ καρδιαγγειακών παθήσεων, n (%)	1 (1)	4 (7,6)	6 (14,2)	8 (24,2)	5 (15,2)	0,01	0,05
Υχ υπέρτασης, n (%)	96 (100)	41 (78)	42 (95)	29 (87)	28 (85)	0,01	NS
Κάπνισμα, n (%)	4 (4,1)	2 (3,8)	6 (12,1)	4 (12,1)	3 (9,1)	NS	NS
Διάρκεια αιμοζάθρασης (μήνες), μέσος όρος ± SD	NA	NA	NA	31,6 ± 13,6	23,9 ± 22,1	NS	NS
Φάρμακα, n (%)	NA	NA	NA	1,27 ± 0,23	2,27 ± 0,8	NA	NS
ACEi/ARBs	60 (62,5)	31 (59,6)	29 (69,4)	11 (33,3)	14 (42,2)	0,01	
CCBs	32 (33,3)	32 (61,5)	33 (78,5)	12 (36,3)	15 (45,4)	0,01	
Μονοθεραπεία CCBs©	27 (28,2)	10 (19,3)	4 (9,5)	0	0	0,05	
Μονοθεραπεία RAAS	56 (58,3)	10 (19,2)	2 (4,7)	0	0	0,05	
Ερυθροποιητίνη	0	4 (7,6)	27 (60,2)	17 (40,4)	26 (78,8)	0,01	
	1 (1)	20 (38,4)	19 (45,2)	14 (33,1)	21 (63,6)	0,01	
	12 (12,5)	3 (5,7)	21 (50)	28 (84)	22 (66)	0,01	

SD: τυπική απόκλιση, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, SAP: συστολική αρτηριακή πίεση, DAP: διαστολική αρτηριακή πίεση, PP, p: πίεση σφριγητού, Ισορικό σακχαρώδους διαβήτη (Hx DM), Κt/V: δείκτης επείξεως αιμοκάθρασης, NA: μη εφαρμόσιμο, Ανατολικές ACEis: ανατολικές του μεταπεπτικού ενζύμου της αρτηριακής, ARBs: ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοταίνης II, CCBs: ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, RAAS: σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης, Ξ: Επίπεδο εκπαίδευσης, Κατώτερη ή ανώτερη εκπαίδευσης, Ισορικό καρδιαγγειακής νόσου, συμπεριλαμβανομένης θετικής αγγειογραφίας ή/και οξείας στεφανιαίας επέμβασης bypass στεφανιαίας αρτηρίας, Μονοθεραπεία (CCBs)/ RAAS: ασθενείς έλαβαν ως μονοθεραπεία έναν παράγοντα αντιυπερτασικής αγωγής, Ανάλογο στατίνης που περιελάμβανε Ατροβαστατίνη ή Ροσουβαστατίνη, Ανάλογο βιταμίνης D που περιελάμβανε άλφα-καλσιποφερόλη ή παρακάλσιπολη. Η τιμή P<sub>1</sub> αντιπροσωπεύει την ανάλυση ANOVA για όλες τις ομάδες, ενώ η τιμή P<sub>2</sub> αντιπροσωπεύει την ανάλυση t-test μεταξύ ασθενών με AIK και ΠΚ.

## Αποτελέσματα

Για τον εντοπισμό ασθενών με γνωστική δυσλειτουργία χρησιμοποιήσαμε τον αλγόριθμο ταξινόμησης γνωστικής δυσλειτουργίας. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ως μη έχοντες γνωστική δυσλειτουργία (ΓΝ/ΔΥΛ), με ήπια, μέτρια και σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ, σύμφωνα με τον αλγόριθμο που βασίζεται στα κριτήρια της κλινικής Mayo για τη διάγνωση της ΓΝ/ΔΥΛ<sup>6-12</sup>. Ο αλγόριθμος απαιτεί δεδομένα από τρεις γνωστικούς τομείς (μνήμη, εκτελεστική λειτουργία ή γλώσσα) και ταξινομεί ένα άτομο ανάλογα με τη γνωστική εξασθένηση. Η συχνότητα της γνωστικής εξασθένησης σε κάθε ομάδα εκτιμήθηκε με το MMSE τεστ, καθώς αυτή η εξέταση έχει αποδειχθεί αξιόπιστη για τον έλεγχο των ασθενών ως προς τη συνολική γνωστική τους ικανότητα<sup>13</sup>.

## Εργαστηριακός έλεγχος

Τα δείγματα αίματος αναλύθηκαν στο βιοχημικό εργαστήριο χρησιμοποιώντας τυπικές τεχνικές αυτόματου αναλυτή κλινικής χημείας. Οι χημικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένης της μέτρησης κρεατινίνης, πραγματοποιήθηκαν με τη μέθοδο Jaffe. Το ασβέστιο ορού ( $Ca^{++}$ ), ο φώσφορος ορού ( $PO_4^-$ ), η ολική χοληστερόλη (T-CHOL), τα τριγλυκερίδια (TRG) και η λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (LDL)-CHOL μετρήθηκαν με ενζυματική μέθοδο με Olympus AU 580 (Olympus diagnostic Hamburg). Η παραθορμόνη ορού (PTH) μετρήθηκε με την ανοσοραδιομετρική δοκιμασία του Ινστιτούτου Nichols (N-IRMA), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) μετρήθηκε αμέσως μετά τη δειγματοληψία αίματος με ανοσοθολοσιμετρία (βιοχημικές αναλύσεις integra 800, Roche). Συλλογή ούρων 24 ωρών πραγματοποιήθηκε στους υπέρτασους και στους ασθενείς με XNN I-IV. Η συνολική απέκκριση πρωτεΐνης στα ούρα μετρήθηκε με Olympus AU 600 (Olympus diagnostic Hamburg).

## Στατιστική ανάλυση

Αναλύσαμε τα δεδομένα ξεχωριστά για τις πέντε ομάδες των ασθενών: Άτομα με υπέρταση, ασθενείς με XNN 1-3, ασθενείς με XNN 4, ασθενείς σε αιμοκάθαρση και ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτοι αριθμοί και συχνότητες για τις δυαδικές μεταβλητές και ως μέσος όρος με τυπική απόκλιση (SD) για συνεχείς μεταβλητές. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το X2 τεστ ή το Fisher τεστ για δυαδικές μεταβλητές και τη μονό-

δρομη ανάλυση διακύμανσης (One-Way Analysis Of Variance – ANOVA) για συνεχείς μεταβλητές.

Για να διερευνήσουμε εάν υπήρχε κάποια πιθανή σχέση μεταξύ του ΓΝ/ΔΥΛ και των χαρακτηριστικών των ασθενών, για κάθε ομάδα ασθενών, συγκρίναμε εάν οι ασθενείς στο υψηλότερο επίπεδο ΓΝ/ΔΥΛ, όπως αυτό ορίστηκε από καθεμία από τις τρεις δοκιμασίες (δηλ. Clock Drawing Test, MMSE, και IADL), διέφεραν σημαντικά από όλους τους άλλους ασθενείς. Για κάθε ομάδα, αρχικά πραγματοποιήσαμε μονοπαραμετρική λογιστική ανάλυση παλινδρόμησης για κάθε μεταβλητή. Όλες οι μεταβλητές με τιμή  $p < 0,1$  στη μονοπαραμετρική ανάλυση αξιολογήθηκαν περαιτέρω σε μια ανάδρομη σταδιακή πολυπαραμετρική ανάλυση παλινδρόμησης. Ο λόγος πιθανοτήτων (OR) με το αντίστοιχο διάστημα εμπιστοσύνης (CI) υπολογίστηκε για κάθε μεταβλητή στο πολυπαραμετρικό μοντέλο και μια αμφίπλευρη τιμή  $p < 0,05$  θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πακέτο SPSS, έκδοση 22 (SPSS Inc). Όλες οι τιμές  $p < 0,05$  θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

### Υπερτασικοί ασθενείς

Τα δημογραφικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη συνοψίζονται στους πίνακες 1 και 2α αντίστοιχα. Οι μέσες ηλικίες, η κατανομή ανά φύλο, η συχνότητα εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακών νοσημάτων, καθώς και το μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Τα υπέρτασικά άτομα ήταν νεότερα και είχαν σε μικρότερο ποσοστό ΣΔ και καρδιαγγειακή νόσο. Η μέση SAP ήταν υψηλότερη στους υπέρτασους και στους ασθενείς με XNN 4 σε σύγκριση με τις άλλες ομάδες. Η μέση DAP ήταν επίσης υψηλότερη στους υπέρτασους ασθενείς από ό,τι στους ασθενείς με XNN (Πίνακας 1).

Οι υπέρτασικοί ασθενείς δεν εμφάνιζαν αναιμία ή/και δείκτες νεφρικής οστεοδυστροφίας και δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού (Πίνακας 2α). Επιπλέον, τα επίπεδα TRG, λευκωματουρίας και CRP ήταν σημαντικά χαμηλότερα στα υπέρτασικά άτομα (Πίνακας 2β). Μεταξύ αυτών, το 71,5% είχε φυσιολογική γνωστική λειτουργία, το 26,5% είχε ήπια και το 2% είχε μέτρια. Κανένα από τα υπέρτασικά άτομα δεν είχε σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ σύμφωνα με το MMSE test (Πίνακας 3). Η Εικόνα 1 δείχνει

**Πίνακας 2α.** Βασικά βιοχημικά χαρακτηριστικά ασθενών που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι τιμές αντιστοιχούν σε μέσο όρο ± τυπική απόκλιση.

	Υπερτασικοί (n = 96)	XNN 1-3 (n = 52)	XNN 4 (n = 42)	P value
Ht (%)	42,3 ± 3,7	38,5 ± 4,5	37,5 ± 4	0,001
Hb (g/dl)	13,6 ± 1,3	12,5 ± 1,6	11,4 ± 1,2	0,001
T-CHOL (mg/dl)	203 ± 37,5	207 ± 72,9	166 ± 33	NS
TRG (mg/dL)	126 ± 45,7	152 ± 78,8	174 ± 79	0,001
LDL-C (mg/dL)	53,4 ± 13,3	52,8 ± 15,1	42,0 ± 10,3	NS
Ca <sup>++</sup> (mg/dL)	9,7 ± 0,4	9,6 ± 0,5	9,4 ± 0,5	0,001
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (mg/dL)	3,42 ± 0,4	3,8 ± 0,9	5,3 ± 1,2	0,0001
Ca <sup>++</sup> × PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	33,7 ± 4,8	36,1 ± 9,6	49,4 ± 11,9	0,001
PTH (pg/ml)	42,4 ± 15,4	97,3 ± 84	322,9 ± 171,8	0,0001
sAlb (gr/dl)	4,5 ± 0,2	3,8 ± 0,4	4,1 ± 0,6	0,05
CRP (mg/l)	1,9 ± 0,6	3,5 ± 2,3	3,5 ± 2,7	0,001
UTPR (mg/dl)*	198 ± 92	1700 ± 224	1300 ± 225	0,001
GFR-CKD-EPI (ml/min/1,7m <sup>2</sup> )	88 ± 2,1	54,6 ± 2,1	17,5 ± 6,9	0,001

**Πίνακας 2β.** Βιοχημικά χαρακτηριστικά των ομάδων ΑΙΚ και ΠΚ. Οι τιμές αντιστοιχούν σε μέσο όρο ± τυπική απόκλιση.

	ΑΙΚ (n = 33)	ΠΚ (n = 33)	P value
Ht (%)	37,5 ± 4	37,7 ± 4,7	NS
Hb (g/dl)	11,4 ± 1,2	12,1 ± 1,7	NS
T-CHOL (mg/dl)	168 ± 33	190 ± 42	NS
TRG (mg/dL)	165 ± 78	153 ± 76	NS
LDL-C (mg/dL)	56 ± 10,5	48,6 ± 13,3	NS
Ca <sup>++</sup> (mg/dL)	9,3 ± 0,5	9,5 ± 0,6	NS
PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> (mg/dL)	5,3 ± 1,2	5,1 ± 1,3	NS
Ca <sup>++</sup> × PO <sub>4</sub> <sup>-</sup>	49,1 ± 12,1	48,6 ± 13,2	NS
PTH (pg/ml)	306 ± 192	191,4 ± 107,2	<0,005
sAlb (gr/dl)	3,8 ± 0,36	3,7 ± 0,5	NS
CRP (mg/l)	7,42 ± 10,8	4,4 ± 4,8	NS

Ht: Αιματοκρίτης, Hb: Αιμοσφαιρίνη, T-CHOL : Ολική χοληστερόλη, TRG: Τριγλυκερίδια, LDL-Chol: Χοληστερόλη λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας, Ca<sup>++</sup>: Ασβέστιο, PO<sub>4</sub><sup>-</sup>: Φώσφορος, PTH: Παραθορμόνη, sAlb: Αλβουμίνη ορού, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, UTPR: Ολική απέκκριση πρωτεΐνης ούρων, CKD-EPI:-GFR Υπολογιζόμενη νεφρική λειτουργία με βάση τον τύπο CKD-EPI, \*Σε υπερτασικά άτομα, τα επίπεδα πρωτεΐνουρίας ήταν στα επίπεδα Α2 -μικρολευκωματινουρίας [30-300 mg/g (0,03 και 0,3 g/g)].

τα ποσοστά της γνωστικής λειτουργίας για υπερτασικούς και ασθενείς με XNN σταδίων 1-4 σύμφωνα με τον αλγόριθμο (Παράρτημα). Σε όλες τις ομάδες μελέτης δεν βρέθηκε διαφορά στη ΓΝ/ΔΥΛ μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Ο Πίνακας 4 δείχνει τόσο τη μονοπαραμετρική όσο και την πολυπαραμετρική ανάλυση με τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για κάθε διαφορετική δοκιμή. Η ηλικία (MMSE p < 0,05, IADL p < 0,001), το κάπνισμα (MMSE p < 0,05, Clock-test p < 0,001, IADL p < 0,001) και ο ΣΔ (MMSE p < 0,033) συσχετίστηκαν όλα με ήπια ΓΝ/ΔΥΛ.

Ταξινομήσαμε τα υπερτασικά άτομα σε 2 ομά-

δες, σε αυτούς με PP > 60 mmHg ή PP ≤ 60 mmHg σύμφωνα με τις μέσες τιμές των επιπέδων PP. Στη διμεταβλητή (bivariate) ανάλυση (Πίνακας 4) η ομάδα με PP ≤ 60 mmHg είχε σημαντικά καλύτερη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς με PP > 60 mmHg (MMSE p < 0,004, Clock-test p < 0,007, IADL p < 0,05).

Τα υπερτασικά άτομα που λάμβαναν αναστολείς διαύλων ασβεστίου (CCBs) ως μονοθεραπεία (28,2%) εμφάνισαν καλύτερη δοκιμασία εκτελεστικής λειτουργίας (IADL) σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν CCBs (IADL, δοκιμασία p < 0,006).

**Πίνακας 3. Συχνότητα γνωστικής δοκιμασίας σε κάθε ομάδα.**

Test γνωστικής λειτουργίας		Υπερτασικοί N = 96	XNN 1-3 N = 52	XNN 4 N = 42	ΑΙΚ N = 33	ΠΚ N = 33	P value
MMSE	Κανονική	69 (71,5%)	18 (34,8%)	17 (40,6%)	4 (12,3%)	17 (51,5%)	< 0,001
	Ήπια	25 (26,5%)	23 (44,2%)	11 (26,2%)	9 (27,2%)	7 (21,3%)	< 0,001
	Μέτρια	2 (2%)	8 (15,3%)	6 (14,2%)	5 (15,1%)	6 (18,2%)	< 0,001
	Σοβαρή	0	3 (5,7%)	8 (19%)	15 (45,4%)	3 (9)	< 0,001
Clock-test	Κανονική	84 (87,5%)	25 (48,1%)	19 (45,2%)	3 (9,1%)	22 (66,6%)	< 0,001
	Ήπια	11 (11,5%)	22 (42,3%)	9 (21,5%)	8 (24,2%)	5 (15,1%)	< 0,001
	Μέτρια	1 (1%)	0	2 (4,8%)	2 (6,1%)	0	< 0,001
	Σοβαρή	0	5 (9,6%)	12 (28,5%)	20 (60,6%)	6 (18,3%)	< 0,001
IADL	Κανονική	71 (74%)	11 (21,2%)	15 (35,7%)	8 (24,2%)	9 (27,2%)	< 0,001
	Ήπια	24 (25%)	33 (63,5%)	11 (26,2%)	13 (39,4%)	10 (30,3%)	< 0,001
	Μέτρια	1 (1%)	5 (9,5%)	14 (33,4%)	3 (9,1%)	13 (39,3%)	< 0,001
	Σοβαρή	0	3 (5,8%)	2 (4,7%)	9 (27,3%)	1 (3,2%)	< 0,001

MMSE (Mini Mental State Examination): Global cognitive function; Clock test (Clock Drawing test): executive function, visual-spatial; IADL (Instrumental Activities of Daily Living): Executive function.

Σημείωση: Για το MMSE test και το Clock Drawing test η υψηλότερη βαθμολογία είναι καλύτερη, ενώ για το IADL η υψηλότερη βαθμολογία είναι χειρότερη. Διακύμανση κλίμακας: MMSE (0-30), Clock Drawing test (0-7), IADL (9-27).

Η αξιολόγηση της γνωστικής δυσλειτουργίας έγινε με το MMSE test.

Από την άλλη πλευρά, 56 (58,3%) υπερτασικά άτομα που έλαβαν μονοθεραπεία με παράγοντες αναστολής του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) δεν εμφάνισαν καλύτερη εκτελεστική λειτουργία, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν παράγοντες αναστολής του RAAS (δεν παρουσιάζονται δεδομένα).

### Ασθενείς με XNN σταδίων 1-4

Σε ασθενείς με XNN, η συχνότητα ήπιας και μέτριας ΓΝ/ΔΥΛ ήταν υψηλότερη (65%) και αυξανόταν σταδιακά κατά την εξέλιξη της XNN σε σύγκριση με τα υπερτασικά άτομα (28,5%).

Σε λογιστικό μοντέλο παλινδρόμησης με συν-μεταβλητές για καθεμία από τις 3 ομάδες (υπερτασικοί, XNN σταδίων 1-3, σταδίου 4) και με ζητούμενο τη μέτρια έως σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ, φάνηκε ότι οι ασθενείς με XNN σταδίων 1-3 και σταδίου 4 σε σύγκριση με τους ασθενείς με υπέρταση εμφάνιζαν 2,1 και 2,3 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μέτριας έως σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ αντίστοιχα.

Σε ασθενείς με XNN σταδίων 1-3, το 34,8% είχε φυσιολογική έκβαση, το 44,2% είχε ήπια, το 15,3% είχε μέτρια ενώ το 5,7% είχε σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ (Εικόνα 1, Πίνακας 3).

Σε αυτούς τους ασθενείς, οι παράγοντες που σχετίζονταν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ ήταν το ιστορικό ΣΔ τύπου 2 (MMSE  $p < 0,04$ ), η ηλικία (Clock-test

$p < 0,02$ ), τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Clock-test  $p < 0,02$ ), τα επίπεδα παραθορμόνης ορού (Clock-test  $p < 0,001$ ) και η εκτιμώμενη νεφρική λειτουργία GFR-CKD-EPI (Clock-test  $< 0,006$ ) (Πίνακας 4).

Στους ασθενείς με XNN σταδίου 4, το 40,6% είχε φυσιολογική, το 26,2% είχε ήπια, το 14,2% μέτρια και το 19% σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ (Εικόνα 1, Πίνακας 3).

Σε αυτούς τους ασθενείς η ηλικία (MMSE,  $p < 0,05$ ) και το ιστορικό ΣΔ (MMSE,  $p < 0,03$ ) εμφάνιζαν σημαντική συσχέτιση με τη σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ (Πίνακας 4).

### Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση

Από τους 66 ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξω-νεφρική κάθαρση, σύμφωνα με το MMSE test το 31,9% έχει φυσιολογική, το 24,2% είχε ήπια, το 16,6% είχε μέτρια και το 27,3% είχε σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Επίσης σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ ήταν εμφανής στο 45,4% των ασθενών σε αιμοκάθαρση έναντι του 9% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση (Εικόνα 2, Πίνακας 3). Ωστόσο, η συχνότητα του ΣΔ και το ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου διέφεραν σημαντικά μεταξύ των ασθενών με αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση (Πίνακας 1).

Οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση είχαν σημαντικά υψηλότερα επίπεδα PTH ορού ( $322 \pm 171,8$ ) σε σύ-

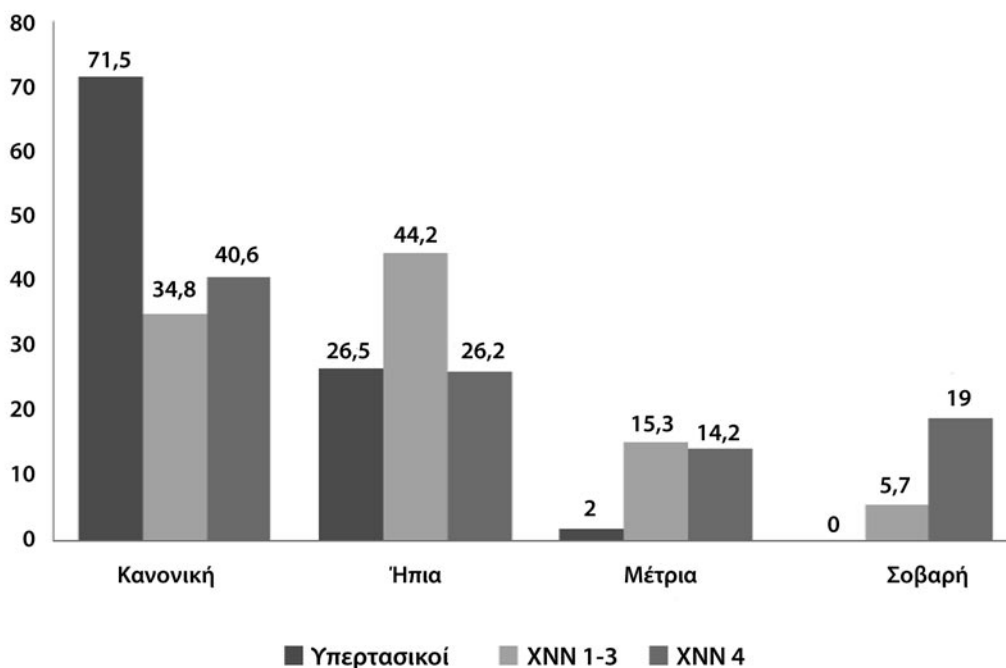
**Πίνακας 4. Odds ratio του γνωστικού τεστ για κάθε ομάδα.**

Test γνωστικής λειτουργίας	Παράγοντας	Μονοπαραμετρική OR (95% CI), p	Πολυπαραμετρική OR (95% CI), p
<b>ΥΠΕΡΤΑΣΙΚΟΙ</b>			
MMSE	Ηλικία (έτη)	0,008 (0,002-0,015), p < 0,01 0,554 (0,056-1,053), p < 0,03	0,006 (0,001-0,013), p < 0,05 0,480 (0,001-0,013), p < 0,05
	Κάπνισμα	0,419 (0,035-0,803), p < 0,033	NS
	ΣΔ	0,204 (0,001-0,406), p < 0,004	NS
	PP ≤ 60 mmHg	0,005 (0,001-0,009), p < 0,002	NS
Clock-test	Ηλικία (έτη)	0,653 (0,343-0,963), p < 0,001 0,202 (0,007-0,331), p < 0,003	0,620 (0,320-0,918), p < 0,001 0,172 (0,047-0,297), p < 0,007
	Κάπνισμα	0,483 (0,243-0,722), p < 0,001	NS
	PP ≤ 60 mmHg	0,014 (0,009-0,019), p < 0,001	0,012 (0,006-0,017), p < 0,001
IADL	ΣΔ	0,511 (0,076-0,948), p < 0,002	0,376 (0,012-0,765), p < 0,05
	Ηλικία (έτη)	0,269 (0,009-0,442), p < 0,003 0,490 (0,159-0,820), p < 0,001	0,162 (0,001-0,324), p < 0,05 NS
	Κάπνισμα	β = 0,268 (0,077-0,459), p < 0,006	β = 0,167 (0,010-0,341), p < 0,344
<b>XNN 1-3</b>			
MMSE	ΣΔ	0,157 (0,002-0,313), p < 0,04	NS
Clock-test	Ηλικία(έτη)	0,07 (0,001-0,013), p < 0,02	NS
	Hb < 11 (g/dl)	0,240 (0,027-0,454), p < 0,02	NS
	PTH (pg/ml)	0,002 (0,002-0,003), p < 0,001	0,002 (0,001-0,003), p < 0,001
	MDRD (ml/min/1,7m <sup>2</sup> )	-0,004 (-0,007 - -0,001), p < 0,006	NS
IADL	ΣΔ	0,157 (0,002-0,313), p < 0,04	0,184 (0,345-0,333), p < 0,01
	PTH (pg/ml)	0,001 (0,001-0,002), p < 0,02	0,001 (0,001-0,002), p < 0,009
<b>XNN 4</b>			
MMSE	Ηλικία (έτη)	0,016 (0,004-0,027), p < 0,01	0,012 (0,001-0,025), p < 0,05
	ΣΔ	0,288 (0,023-0,553), p < 0,03	NS
Clock-test	Ηλικία (έτη)	0,015 (0,004-0,027), p < 0,001	0,012 (0,001-0,029), p < 0,05
	ΣΔ	0,299 (0,03-0,555), p < 0,02	NS
IADL	ΣΔ	0,251 (0,119-0,383), p < 0,001	NS
<b>ΑΙΚ</b>			
MMSE	Ηλικία (έτη)	0,007 (0,004-0,001), p < 0,001	0,09 (0,002-0,016), p < 0,01
	Hb < 11 (g/dl)	0,223 (0,123-0,324), p < 0,001	0,228 (0,007-0,449), p < 0,04
	*CKD-EPI	0,356 (0,052-0,659), p < 0,02	0,439 (0,240-0,758), p < 0,001
	ανάλογα βιταμίνης D	0,380 (0,036-0,725), p < 0,03	0,494 (0,244-0,758), p < 0,01
	ΣΔ	0,331 (0,013-0,675), p < 0,05	NS
Clock-test	Ηλικία (έτη)	0,007 (0,004-0,001), p < 0,001	0,09 (0,002-0,016), p < 0,01
	Hb < 11 (g/dl)	0,223 (0,123-0,324), p < 0,001	0,228 (0,007-0,449), p < 0,04
IADL	Ηλικία (έτη)	0,02 (0,001-0,004), p < 0,02	0,009 (0,003-0,016), p < 0,03
	Kt/v > 1,2	0,331 (0,596-0,066), p < 0,01	-0,279 (-0,530 - -0,021), p < 0,03
	ΣΔ	0,320 (0,015-0,625), p < 0,04	NS
<b>ΠΚ</b>			
MMSE	Ηλικία (έτη)	0,001 (0,002-0,022), p < 0,001	NS
	ΣΔ	0,500 (0,304-0,696), p < 0,001	0,515 (0,312-0,717), p < 0,001
Clock-test	Ηλικία (έτη)	0,012 (0,022-0,022), p < 0,01	0,009 (0,001-0,019), p < 0,05
	Hb < 11 (g/dl)	0,354 (0,05-0,656), p < 0,023	NS
	ΣΔ	0,862 (0,346-1,378), p < 0,002	0,687 (0,149-1,226), p < 0,014

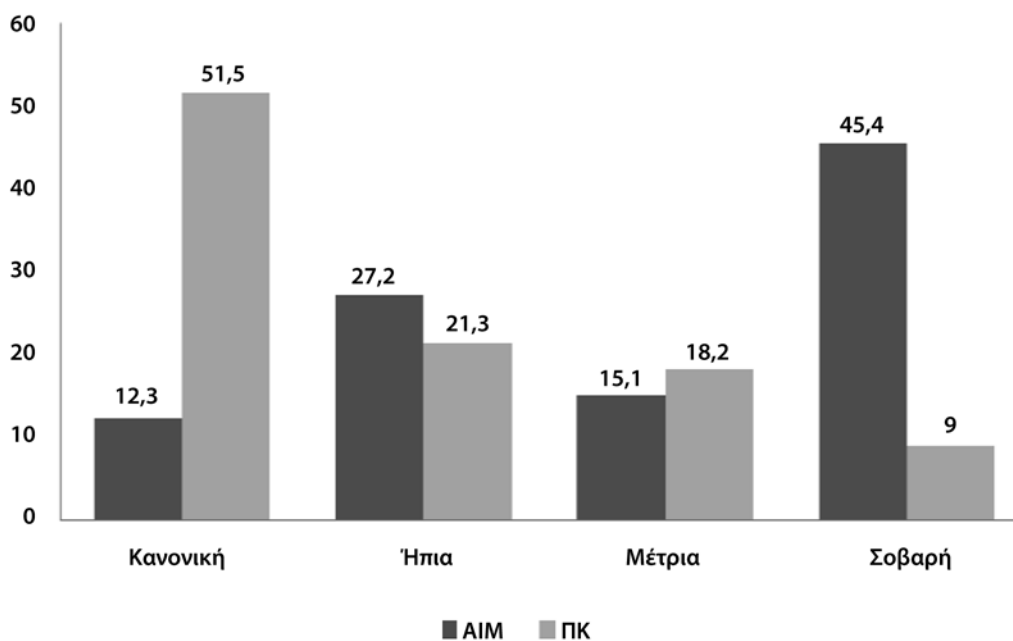
Σημείωση: Ο πίνακας περιλαμβάνει τα αποτελέσματα που είναι στατιστικά σημαντικά σε μονοπαραμετρική ή σε πολυπαραμετρική ανάλυση για κάθε γνωστικό τεστ.

Στη στατιστική ανάλυση για τους υπερτασικούς ασθενείς συμπεριλάβαμε μόνο εκείνους με ήπια μορφή ΓΝ/ΔΥΛ, επειδή κανένας από αυτούς δεν είχε σοβαρή και μόνο το 2% είχε μέτρια ΓΝ/ΔΥΛ. Για τους υπόλοιπους συμμετέχοντες συμπεριλάβαμε τη σοβαρή μορφή ΓΝ/ΔΥΛ. Στην ομάδα ΠΚ, δεν αναλύσαμε το τεστ IADL επειδή μόνο 1 ασθενής (3,2%) είχε σοβαρή μορφή ΓΝ/ΔΥΛ σύμφωνα με το τεστ.

ΣΔ: Σακχαρώδης Διαβήτης, \*CKD-EPI: διάγκεια αιμοκάθαρσης



**Εικόνα 1.** Συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας σε υπερτασικούς ασθενείς και ασθενείς με XNN σύμφωνα με το MMSE test.



**Εικόνα 2.** Συχνότητα γνωστικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με ΑΙΚ και ΠΚ σύμφωνα με το MMSE test.

γκριση με τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση ( $191,1 \pm 107,2$ ,  $p < 0,005$ ). Σε σύγκριση με τους υπερτασικούς, οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση και σε περιτοναϊκή κάθαρση εμφάνιζαν 4,4 και 2,8 φορές πιο αυξημένο κίνδυνο μέτριας έως σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ αντίστοιχα.

Η διμεταβλητή (bivariate) ανάλυση έδειξε ότι η ηλικία, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης και το ιστορικό ΣΔ τύπου 2 ήταν παράγοντες που σχετίζονταν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ και για τις δύο ομάδες. Επιπλέον, η διάρκεια της αιμοκάθαρσης και ο δείκτης Κt/V συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ μόνο

σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς σε αιμοκάθαρση που λάμβαναν ανάλογα βιταμίνης D είχαν καλύτερη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν ανάλογα βιταμίνης D (Πίνακας 4).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη καταδεικνύει ότι η ΓΝ/ΔΥΛ είναι ένα συχνό εύρημα τόσο σε ασθενείς με ΧΝΝ όσο και σε υπερτασικά άτομα. Ωστόσο, σε όλα τα στάδια εξέλιξης της ΧΝΝ, η ΓΝ/ΔΥΛ είναι υψηλότερη σε σύγκριση με τους υπερτασικούς ενώ η συχνότητα αυξάνεται με την εξέλιξη της νεφρικής νόσου.

Η συσχέτιση μεταξύ αυξημένης αρτηριακής πίεσης και γνωστικής λειτουργίας είναι ευρέως γνωστή. Με την πρόοδο της ηλικίας, η συχνότητα εμφάνισης τόσο της υπέρτασης όσο και της άνοιας αυξάνεται. Ωστόσο, η υπέρταση θεωρείται παράγοντας κινδύνου για αγγειακή άνοια και νόσο Alzheimer<sup>14</sup> ενώ η αρρυθμιστη αρτηριακή πίεση σχετίζεται με ακόμη μεγαλύτερη γνωστική εξασθένηση<sup>15</sup>. Δεδομένα που επικεντρώνονται στον ηλικιωμένο πληθυσμό<sup>16</sup> έδειξαν ότι η μείωση της συστολικής αρτηριακής πίεσης (SAP) συσχετιζόταν με καλύτερη λεκτική ευχέρεια και μνήμη. Επιπρόσθετα, τόσο η αύξηση όσο και η μείωση της SAP συσχετιζόνταν με καλύτερες ενδείξεις στο MMSE test. Αντίθετα οι μεταβολές στην DAP δεν συσχετιζόνταν με τη γνωστική λειτουργία<sup>16</sup>. Στην δική μας μελέτη στα υπερτασικά άτομα, η ηλικία και η PP > 60 mmHg συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς με PP ≤ 60 mmHg εμφάνιζαν καλύτερη γνωστική λειτουργία. Η μελέτη SPRINT απέδειξε ότι η διατήρηση χαμηλών επιπέδων αρτηριακής πίεσης μειώνει περαιτέρω τον κίνδυνο γνωστικής δυσλειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία σε ασθενείς με ή χωρίς νεφρική νόσο<sup>17</sup>.

Στη μελέτη μας η ομάδα των υπερτασικών ασθενών που λάμβαναν μονοθεραπεία με ανταγωνιστές ασβεστίου (CCBs), εμφάνισε καλύτερη εκτελεστική γνωστική λειτουργία. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν<sup>18</sup> τη θετική επίδραση των CCBs στη γνωστική δυσλειτουργία ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και την ύπαρξη μακρο- ή μικροαγγειακών αλλοιώσεων, γεγονός που υποδηλώνει νευροπροστατευτική δράση αυτής της φαρμακολογικής κατηγορίας φαρμάκων. Απαιτούνται παρεμβατικές ελεγχόμενες μελέτες για να επιβεβαιωθεί η συγκεκριμένη προστατευτική δράση των CCBs στη γνωστική εξασθένηση.

Παραδόξως, στη μελέτη μας, η θεραπεία με αναστολέα RAAS δεν είχε καμία επίδραση στη ΓΝ/ΔΥΛ (τα δεδομένα δεν παρουσιάζονται). Αυτό το εύρημα δεν συμφωνεί με τις πληροφορίες που καταδεικνύουν ότι η θεραπεία με αναστολέα RAAS μπορεί να αποτρέπει την αγγειακή άνοια<sup>19</sup>.

Τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες αξιολόγησαν την άνοια ως έκβαση, σε δευτερογενή πρόληψη, σε ηλικιωμένους υπερτασικούς ασθενείς. Στις μελέτες Syst-Eur και Progress, η επιθετική θεραπεία συσχετίστηκε με μείωση κατά 50% και 19% αντίστοιχα στη συχνότητα εμφάνισης άνοιας σε συμμετέχοντες με ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου<sup>20</sup>. Η μελέτη Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) συνέκρινε τη χορήγηση καντεσαρτάνης σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο σε ασθενείς ηλικίας 70-89 ετών με ιστορικό υπέρτασης, για διάστημα 44 μηνών και δεν φάνηκε να υπάρχουν διαφορές στη γνωστική λειτουργία μεταξύ των 2 ομάδων<sup>21</sup>. Η post hoc ανάλυση της ίδιας μελέτης εμφάνισε μικρότερη γνωστική έκπτωση μεταξύ των ασθενών με ήπια γνωστική εξασθένηση κατά την έναρξη, στην ομάδα που έλαβε την καντεσαρτάνη ( $p < 0,04$ ). Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η συστηματική μικροαγγειακή νόσος που προκαλείται από τον διαβήτη, την υπέρταση και τους αυξημένους φλεγμονώδεις παράγοντες που εμπλέκονται τόσο στη νεφρική όσο και την εγκεφαλική αγγείωση είναι ο πιο πιθανός μηχανισμός που ευθύνεται για τη γνωστική εξασθένηση<sup>22</sup>. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με προηγούμενες μελέτες ενώ η ΓΝ/ΔΥΛ είναι εμφανής ακόμη και στα πιο πρώιμα στάδια της νεφρικής νόσου. Η μελέτη The Heart, Estrogen/Progesterone study έδειξε ότι σε γυναίκες στην εμμηνόπαυση, κάθε μείωση κατά 10 ml/min/1,73m<sup>2</sup> στην εκτιμώμενη νεφρική λειτουργία αντιστοιχούσε σε αύξηση περίπου 15%-25% στον κίνδυνο για εμφάνιση ΓΝ/ΔΥΛ<sup>23</sup>.

Παρ' όλο που κανένας από τους ασθενείς μας δεν είχε ιστορικό γνωστικής δυσλειτουργίας διαπιστώσαμε ότι η μέτρια ΓΝ/ΔΥΛ ήταν συχνή στη ΧΝΝ σταδίων 1-3 (15,3%) και στη ΧΝΝ σταδίου 4 (14,2%). Σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ εμφανίστηκε στο 5,7% της ΧΝΝ 1-3 έναντι 19% της ΧΝΝ σταδίου 4, γεγονός που επιβεβαιώνει ότι η συχνότητα αυξάνεται με την επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας.

Σε προηγούμενη μελέτη<sup>24</sup> σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 3-4, το 23% είχε σοβαρή διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας ενώ το 28% εμφάνιζε φτωχή βαθμολογία στην καθυστερημένη μνήμη.

Είναι σημαντικό να επισημάνουμε ότι στη μελέτη μας, οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 είχαν 2,5 φορές

αυξημένη συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ (19% έναντι 9%) σε σύγκριση με τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση (Εικόνες 1, 2). Φυσικά, αυτή η παρατήρηση δεν απαντά στο ερώτημα εάν η συχνότητα των ΓΝ/ΔΥΛ μειώνεται με τη χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Ωστόσο, θα ήταν λογικό να αναφερθεί ότι οι ασθενείς χωρίς ΓΝ/ΔΥΛ είναι πιο πιθανό να επιλέξουν την περιτοναϊκή κάθαρση ως μέθοδο αιμοκάθαρσης.

Στους ασθενείς μας που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση, η ΓΝ/ΔΥΛ ήταν εμφανής στο 68,1% αυτών (Εικόνα 2). Η συχνότητά της πιθανά να σχετίζεται με την επιλογή της θεραπείας υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, επειδή στους ασθενείς μας σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό, η συχνότητα ήταν 4 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με τους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση (45,4% έναντι 9%).

Συγκεκριμένα, μόνο το 12,3% των ασθενών μας σε αιμοκάθαρση είχε φυσιολογική ΓΝ/ΔΥΛ σε σύγκριση με το 51,5% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση. Αντίθετα, το 45,4% των ασθενών σε αιμοκάθαρση είχε σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ σε σύγκριση με το 9% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν προηγούμενες μελέτες<sup>22,24</sup> στις οποίες διαπιστώθηκε υψηλή συχνότητα ΓΝ/ΔΥΛ μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό. Σε παρόμοια μελέτη οι Kurella et al.<sup>2</sup> έδειξαν ότι μεταξύ 80 ασθενών σε αιμοκάθαρση, το 38% είχε σοβαρή γνωσιακή εξασθένηση στην εκτελεστική λειτουργία και το 33% σοβαρή εξασθένηση της μνήμης. Τα δεδομένα μας επιβεβαιώνουν επίσης τα αποτελέσματα της μελέτης των Muray et al.<sup>25</sup> οι οποίοι έδειξαν ότι μεταξύ 338 ατόμων μόνο το 13% των ασθενών σε αιμοκάθαρση είχαν φυσιολογική γνωστική λειτουργία.

Στοιχεία από τη βάση του Συστήματος Νεφρολογικών Δεδομένων των ΗΠΑ (USRDS) έδειξαν ότι τα ποσοστά άνοιας για τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση είναι 1,5 έως 2 φορές υψηλότερα σε σύγκριση με τους ασθενείς με νεφρική νόσο με ισχυρή επίδραση από την ηλικία<sup>26</sup>. Αυτά τα δεδομένα συμφωνούν με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης όπου η ΓΝ/ΔΥΛ σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση ήταν επίσης υψηλότερη. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που δεν κατέδειξαν σημαντική διαφορά στη γνωσιακή και κινητική λειτουργία μεταξύ των ασθενών σε αιμοκάθαρση και των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση με αντίστοιχη ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης<sup>27</sup>.

Η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης γνωστικής εξασθένησης σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση θα μπο-

ρούσε πιθανώς να οφείλεται στη διαδικασία της αιμοκάθαρσης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την οξεία μεταβολή του ενδοαγγειακού όγκου και τη μετατόπιση των υγρών του σώματος, οδηγώντας σε πρόκληση εγκεφαλικού οιδήματος ή μειωμένη εγκεφαλική αιμάτωση και εγκεφαλική ισχαιμία. Η διαδικασία μπορεί να προκαλέσει σιωπηλή εγκεφαλοαγγειακή νόσο, η οποία να συμβάλει στη γνωστική εξασθένηση<sup>28,29</sup>. Από την άλλη πλευρά, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση, μια ποικιλία βιοχημικών μεταβολών θα μπορούσε να εξηγήσει τη γνωστική έκπτωση όπως το ουραιμικό σύνδρομο σε συνδυασμό με τη μειωμένη αξιοποίηση της κυτταρικής ενέργειας, τις διαταραχές στις εξωκυττάριας και στις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις ηλεκτρολυτών, των συσσωρεύσεων τοξινών μιας ποικιλίας ουσιών σε συνδυασμό με την κατακράτηση νατρίου και την αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση<sup>30</sup>. Σε ανάλογη μελέτη<sup>31</sup> διαπιστώθηκε ότι οι αλλοιώσεις της λευκής ουσίας που συσχετίζονται με γνωστική εξασθένηση και άνοια ήταν παρούσα στο 68% των ασθενών σε ασθενείς στην περιτοναϊκή κάθαρση. Επομένως, η διατήρηση σταθερής γνωστικής λειτουργίας χρησιμοποιώντας πιο ήπιες επιλογές θεραπείας αιμοκάθαρσης μπορεί να είναι πολύ σημαντική στους ασθενείς μας.

Φαίνεται ότι ένας αριθμός τροποποιησιμων παραγόντων μπορεί να επηρεάσει τη γνωστική λειτουργία του ασθενούς κατά την εξέλιξη της νεφρικής νόσου. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb < 11g/dl) συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Η παρατήρησή μας επιβεβαιώνει προηγούμενες ενδείξεις ότι η αναιμία είναι παράγοντας κινδύνου για γνωστική εξασθένηση σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση<sup>32,33</sup>.

Ένα επιπλέον ενδιαφέρον εύρημα ήταν ότι τα επίπεδα PTH συσχετίστηκαν με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ, και πιο συγκεκριμένα με την σφαιρική γνωστική λειτουργία και την εκτελεστική λειτουργία. Παρ' όλα αυτά, δεν βρήκαμε καμία σημαντική συσχέτιση με τα επίπεδα  $Ca^{++}$  ή τα επίπεδα  $PO_4^-$  στον ορό. Σε μια μελέτη που χορηγήθηκε ανθρακικό λανθάνιο ως δεσμευτικό φωσφόρου διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση του λανθανίου δεν επηρέασε τη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με την τυπική θεραπεία σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση για μια περίοδο μεγαλύτερη των 2 ετών<sup>34</sup>.

Η διάρκεια της θεραπείας (> 12 μήνες) και η ποιότητα της αιμοκάθαρσης, εκφρασμένη με τον δείκτη Kt/V > 1,2, σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση

ήταν επίσης παράγοντες με σημαντική συσχέτιση με σοβαρή ΓΝ/ΔΥΛ. Τα αποτελέσματά μας επιβεβαιώνουν τα δεδομένα των Muray et al.<sup>35</sup> οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η διάρκεια της θεραπείας και το εξισορροπημένο Kt/V συσχετίστηκε με σοβαρή γνωστική εξασθένηση σε 338 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς.

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η χρήση αναλόγων βιταμίνης D είχε θετική συσχέτιση με τη ΓΝ/ΔΥΛ (Πίνακας 4). Οι πληροφορίες για ολόκληρο τον πληθυσμό σε όλα τα στάδια της νόσου είναι περιορισμένες στη βιβλιογραφία, ωστόσο η συσχέτιση έχει περιγραφεί και στον γενικό πληθυσμό<sup>36</sup>. Πολλές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι η βιταμίνη D είναι στην πραγματικότητα ένα νευροδραστικό στεροειδές και δρα στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, οδηγώντας σε αλλοιώσεις στη νευροχημεία του εγκεφάλου και στη βελτίωση της λειτουργίας του ενήλικου εγκεφάλου. Τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D έχουν συνδεθεί με νευροψυχιατρικές διαταραχές, όπως η σχιζοφρένεια, και οι ανεπάρκειές της έχουν συσχετιστεί με μια σειρά από ανεπιθύμητες εγκεφαλικές επιπτώσεις, όπως η νόσος Πάρκινσον, η νόσος Αλτσχάιμερ, η κατάθλιψη και η γνωστική παρακμή<sup>37</sup>. Οι ευεργετικές επιδράσεις των αναλόγων της βιταμίνης D στη γνωστική λειτουργία δεν καταδείχθηκαν σε ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση. Μια πιθανή εξήγηση στη μελέτη μας είναι ο περιορισμένος αριθμός ασθενών με ΓΝ/ΔΥΛ (9% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση). Οι περιορισμοί στη μελέτη μας ήταν επίσης ο μικρός αριθμός των ασθενών και ο σχεδιασμός της ως διατομεακής (cross sectional) μελέτης που υπόκειται πάντα σε υπολειμματική σύγχυση (residual confounding), η οποία δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ωστόσο, πιστεύουμε ότι η συμπερίληψη ασθενών από όλα τα στάδια της νεφρικής νόσου και από τις δύο μεθόδους υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας, μαζί με τους υπερτασικούς ασθενείς που χρησιμοποιούνται ως ομάδα ελέγχου, επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Συνολικά, μεταξύ των υπερτασικών ατόμων, το 28,5% είχε ήπια ΓΝ/ΔΥΛ και οι ασθενείς με πίεση σφυγμού  $\leq 60$  mmHg ή που λάμβαναν CCBs μπορεί να έχουν καλύτερη εκτελεστική λειτουργία. Η γνωστική δυσλειτουργία εμφανίζεται στα πρώιμα στάδια των ασθενών με ΧΝΝ και η εξέλιξη της ΧΝΝ σχετίζεται με την εξέλιξη της σοβαρότητας της ΓΝ/ΔΥΛ.

Στους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ΓΝ/ΔΥΛ ήταν 4 φορές

λιγότερο συχνή σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση.

Τέλος, θεραπευτικές παρεμβάσεις στα πιο πρώιμα στάδια της νεφρικής νόσου, όπως ο έλεγχος της αρτηριακής πίεσης και η διόρθωση των χαμηλών επιπέδων αιμοσφαιρίνης (Hb < 11g/dl), θα μπορούσαν ενδεχομένως να είναι ευεργετικές στη γνωστική λειτουργία των ασθενών. Πολλά μένουν ακόμη να μάθουμε σχετικά με την ευεργετική επίδραση των αναλόγων της βιταμίνης D στη γνωστική λειτουργία.

## SUMMARY

**D. Karasavidou, A. Vaggopoulou, V. Thymis, G. Doumani, I. Tsimoulas, D. Smirloglou, R.G. Kalaitzidis**  
**Cognitive dysfunction in people with kidney disease compared to hypertensive individuals and associated factors**

*Arterial Hypertension 2026; 35: 28-40.*

Cognitive impairment (CI) in patients with chronic kidney disease (CKD) is quite common. Hypertension, which is very common in CKD, is also associated with CI. Our study describes the factors associated with CI in patients with CKD compared to hypertensive individuals.

Study design: Cross-sectional study. Participants: 256 patients: 96 hypertensives without CKD, 52 patients with CKD, stages 1-3, 42 with CKD stage 4, 33 patients on hemodialysis and 33 patients on peritoneal dialysis.

Results: In CKD patients, the incidence of mild and moderate CI was higher (65%) and gradually increased during the progression of CKD compared to hypertensive subjects (28.5%). Age, history of diabetes mellitus (DM), low hemoglobin levels (Hb < 11 g/dl), estimated glomerular filtration rate (GFR)-CKD-EPI ( $p < 0.006$ ) and serum parathyroid hormone levels were significantly associated with severe CI in stages 1-3 CKD. In patients undergoing hemodialysis, age, low hemoglobin levels (< 11 g/dl) and history of diabetes mellitus were associated with severe CI. Additionally, in these patients, significant associations were found between the duration of hemodialysis (> 24 months), Kt/V (> 1.2) and severe CI. In hemodialysis patients, the use of vitamin D analogs had a positive impact on cognitive function. Finally, this group of patients was 4 times more likely to develop severe CI compared to patients on peritoneal dialysis.

Key-words: cognitive dysfunction, cognitive tests, CKD, hypertensive individuals

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Teschan PE. Electroencephalographic and other neurophysiological abnormalities in uremia. *Kidney Int Suppl* 1975; 210-6.

2. Kurella M, Chertow GM, Luan J, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1863-9.
3. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, et al. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 41-9.
4. Elias MF, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. *Stroke* 2004; 35: 404-9.
5. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2024; 105 (Suppl 4S): S117-S314.
6. Tuokko H, Hadjistavropoulos T, Miller JA, Beattie BL. The Clock Test: a sensitive measure to differentiate normal elderly from those with Alzheimer disease. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 579-84.
7. Teng EL, Chui HC, Schneider LS, Metzger LE. Alzheimer's dementia: performance on the Mini-Mental State Examination. *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 96-100.
8. Barberger-Gateau P, Commenges D, Gagnon M, et al. Instrumental activities of daily living as a screening tool for cognitive impairment and dementia in elderly community dwellers. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1129-34.
9. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, et al. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17: 37-49.
10. Schofield I, Stott DJ, Tolson D, et al. Screening for cognitive impairment in older people attending accident and emergency using the 4-item Abbreviated Mental Test. *Eur J Emerg Med* 2010; 17: 340-2.
11. de Medeiros K, Robert P, Gauthier S, et al. The Neuropsychiatric Inventory – Clinician rating scale (NPI-C): reliability and validity of a revised assessment of neuropsychiatric symptoms in dementia. *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 984-94.
12. Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et al. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1133-42.
13. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
14. Ott A, Slooter AJ, Hofman A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998; 351: 1840-3.
15. Vinyoles E, De la Figuera M, Gonzalez-Segura D. Cognitive function and blood pressure control in hypertensive patients over 60 years of age: COGNIPRES study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3331-9.
16. Paran E, Anson O. The dynamics of blood pressure and cognitive functioning: results from 6-year follow-up of an elderly cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13: 813-7.
17. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group; Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial *JAMA* 2019; 321(6): 553-61.
18. Watfa G, Rossignol P, Kearney-Schwartz A, et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *J Hypertens* 2010; 28: 2485-93.
19. Levine DA, Langa KM. Vascular cognitive impairment: disease mechanisms and therapeutic implications. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 361-73.
20. Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-51.
21. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA, McKeith IG, Ford GA. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70: 1858-66.
22. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, et al. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006; 37: 2633-6.
23. Kurella M, Yaffe K, Shlipak MG, et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 66-76.
24. Kurella TM, Xie D, Yaffe K, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 248-56.
25. Murray AM, Pederson SL, Tupper DE, et al. Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients: a cohort study with repeated measures. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 270-8.
26. United States Renal Data System: USRDS. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2006 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End stage Renal Disease in the United States. 2010.
27. Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, Whitehouse PJ. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 41-9.
28. Postiglione A, Faccenda F, Gallotta G, et al. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke* 1991; 22: 1508-11.
29. Hata R, Matsumoto M, Handa N, et al. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1994; 25: 408-12.
30. Nissenson AR, Marsh JT, Brown WS, et al. Central nervous system function in dialysis patients: a practical approach. *Semin Dial* 1991; 4: 115-23.
31. Kim CD, Lee HJ, Kim DJ, et al. High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 98-107.
32. Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, et al. Improvement of brain function in hemodialysis pa-

- tients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990; 38: 480-6.
33. Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, et al. rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 39: 155-63.
34. Altmann P, Barnett ME, Finn WF. Cognitive function in Stage 5 chronic kidney disease patients on hemodialysis: no adverse effects of lanthanum carbonate compared with standard phosphate-binder therapy. *Kidney Int* 2007; 71: 252-9.