



Πρωτεΐνουρία και γνωσιακή λειτουργία

Αντιγόνη Μαρτίκα
Νεφρολόγος-Εντατικολόγος
Νεφρολογικό τμήμα
Γενικό Νοσοκομείο Άγιος Παύλος Θεσσαλονίκης

- Άνοια: χρόνιο προοδευτικό σύνδρομο που επικρατεί όταν γνωσιακές λειτουργίες σταδιακά χάνονται με σημαντικές προκλήσεις στη διάγνωση και αντιμετώπιση
- Οι περισσότερες κατηγορίες της: δυσδιάκριτες και ετερογενείς
- Βιοδείκτες: β αμυλοειδές & tau πρωτεΐνη υποδεικνύουν τον κίνδυνο εμφάνισης AD (Alzheimer's Disease)
- Υπάρχουν ενδείξεις ότι η ΧΝΝ συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης γνωσιακών διαταραχών

eGFR

Πρωτεϊνουρία

Πρωτεϊνουρία

- Σπειραματική
- Σωληναριακή
- Υπερπλήρωσης
- Μετανεφρική

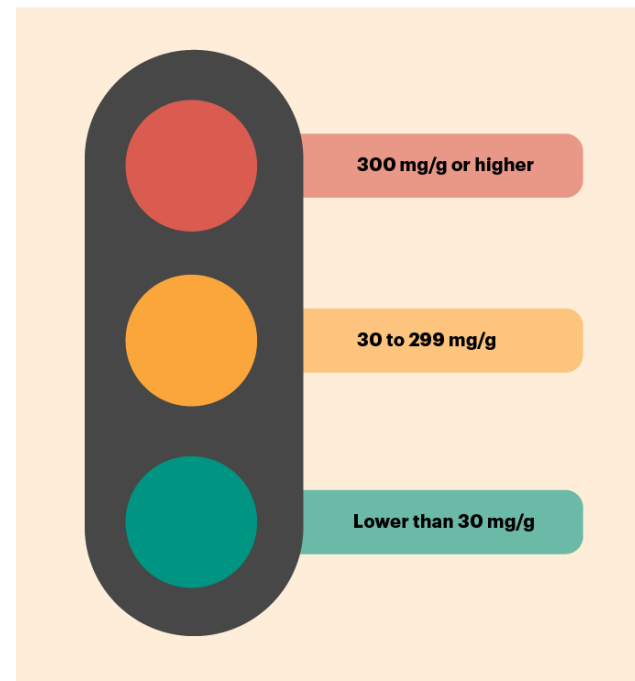
Αλβουμινουρία

$\leq 20\text{mg/day}$ (4-7)

30-300mg/day

$>300\text{ mg/day}$ θετικό dipstick

UACR : Urine albumine-
creatinine ratio



Πρωτεΐνουρία ως προγνωστικός δείκτης

Summary of
relative risks
from
categorical
meta-analysis
(dipstick included)
(-, ±, +, ≥++)

All-cause mortality

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	1.1	1.5	2.2	5.0
eGFR 90-105	Ref	1.4	1.5	3.1
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.7	2.3
eGFR 60-75	1.0	1.4	1.8	2.7
eGFR 45-60	1.3	1.7	2.2	3.6
eGFR 30-45	1.9	2.3	3.3	4.9
eGFR 15-30	5.3	3.6	4.7	6.6

Cardiovascular mortality

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90-105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75-90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60-75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45-60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30-45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15-30	14	7.9	4.8	8.1

Kidney failure (ESRD)

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90-105	Ref	Ref	11	20
eGFR 75-90	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60-75	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45-60	5.2	22	40	147
eGFR 30-45	56	74	294	763
eGFR 15-30	433	1044	1056	2286

Acute kidney injury (AKI)

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	Ref	Ref	2.7	8.4
eGFR 90-105	Ref	Ref	2.4	5.8
eGFR 75-90	Ref	Ref	2.5	4.1
eGFR 60-75	Ref	Ref	3.3	6.4
eGFR 45-60	2.2	4.9	6.4	5.9
eGFR 30-45	7.3	10	12	20
eGFR 15-30	17	17	21	29

Progressive CKD

	ACR <10	ACR 10-29	ACR 30-299	ACR ≥300
eGFR > 105	Ref	Ref	0.4	3.0
eGFR 90-105	Ref	Ref	0.9	3.3
eGFR 75-90	Ref	Ref	1.9	5.0
eGFR 60-75	Ref	Ref	3.2	8.1
eGFR 45-60	3.1	4.0	9.4	57
eGFR 30-45	3.0	19	15	22
eGFR 15-30	4.0	12	21	7.7

Γνωσιακή λειτουργία

Πολλαπλές νοητικές ικανότητες

- Μάθηση
- Σκέψη
- Εκλογίκευση
- Μνήμη
- Επίλυση προβλημάτων
- Προσοχή
- Λήψη αποφάσεων

COGNITIVE FUNCTION

Reasons Why Cognitive Function is Important



Εκτίμηση γνωσιακής λειτουργίας

Examples of tests	Details of test	Function assessed	Use in CKD
Global cognition			
MMSE	30-point test (orientation, attention and calculation, memory, language and visuospatial abilities)	Screening of global CI	Yes
MoCA	30-point test (visuospatial abilities, executive functions, memory, attention, language, abstract reasoning and orientation)	Screening of global CI (including executive functions)	Yes
CDT	Non-verbal test. The patient is asked to draw a clock face and mark the hours and then draw the hands to indicate a particular time	Executive functions, visuospatial and visuoconstructional functioning	Yes
Language			
Boston Naming Test	Name objects shown in 60 black-and-white line drawings. Items are ordered according to their ability to be named, which is correlated with their frequency	Confrontation naming	Yes
Visuospatial and constructive abilities			
Cancellation test	Lines, circles, letters bells or stars are drawn in random positions on a sheet of paper (A4) and presented to patient, who is asked to cancel or cross out the target	Visual neglect, response inhibition, motor perseveration and attention	Yes
Judgement of line orientation	30-item test in which the patient is asked to match two angled lines to a set of 11 lines that are arranged in a semicircle and separated 18 degrees from each other	Visuospatial perception	Yes
Rey-Osterrieth complex figure test (copying)	Patient is asked to copy a complex geometrical figure	Complex visuospatial constructional ability	Yes
Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) block design	Timed subtest of the WAIS. Identical blocks with surfaces of solid red, surfaces of solid white and surfaces that are half-red and half-white are presented to the patient. The patient is asked, using an increasing number of blocks, to replicate a pattern that the test administrator presents to the patient	Visuospatial and organizational abilities and processing speed	Yes
Episodic memory			
Verbal memory			
Free and Cued Selective Recall Test (FCRST)	The test is based on 12 pictorial stimuli. The patient is asked to identify pictured items (e.g. grapes and vest) in response to category cues (fruit and clothing). In the test phase, subjects are asked to recall the items they learned (free recall). The category cues are	Memory (includes assessment of retrieval processes)	Yes

A Methodological challenges and study design issues

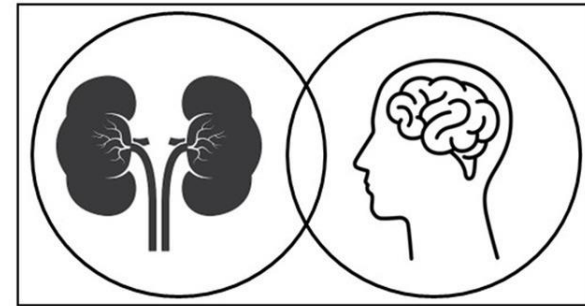
- Challenges in translating preclinical research to clinical studies
- Most studies are observational
- Lack of the longitudinal studies
- Inadequate comparison group validity
- Lack of adjustment of important potential confounders
- CKD patients' comorbidities may cause non-response bias
- The issue of missing patients
- Informed consent for individuals with cognitive impairment

B Challenges defining exposure and outcomes

- Heterogeneity of CKD manifestations
- Heterogeneous definition of eGFR
- Variation in cognitive outcome assessments
- Difficulty in determining exposure indicators
- Lack of a standard definition of cognitive decline

C Challenges with cognitive assessment

- Lack of consensus on the cognitive screening tests
- Standard tests don't capture CKD patients' real-world cognition
- Standard tests underestimate cognitive disease impact due to a lack of specificity
- Standard testing unreliable with patient limitations
- Sociodemographic factors, depression, diabetes and hypertension may impact cognitive tests
- Challenges in cognitive screening for haemodialysis patients
- Variation in cognitive testing criteria affects diagnosis accuracy



D Future directions

- Conduct more longitudinal studies
- Optimize animal studies' clinical validity and applicability
- Use multiple cognitive test batteries and measures of everyday cognitive abilities
- Follow-up for longer periods to detect subtle changes
- Stratify by education level and/or numeracy skill
- Explicitly exclude dialysis patients
- Use factor analyses and more precise information processing tasks
- Use a standardized test battery and well-matched control groups
- Use advanced statistical methods like Mendelian randomization, marginal structural models, and propensity score matching
- Use more complex statistical methods like multilevel modelling and generalized estimating equation
- Adopt recently proposed guidelines

[Am J Kidney Dis](#). Author manuscript; available in PMC 2009 Aug 1.

Published in final edited form as:

[Am J Kidney Dis](#). 2008 Aug; 52(2): 216–226.

Published online 2008 May 12. doi: [10.1053/j.ajkd.2007.12.044](#)

PMCID: PMC2607238

NIHMSID: NIHMS60753

PMID: [18468749](#)

Albuminuria and Dementia in the Elderly: A Community Study

[Joshua I. Barzilay](#), MD, [Annette L. Fitzpatrick](#), PhD, [Jose Luchsinger](#), MD, MPH, [Sevil Yasar](#), MD, [Charles Bernick](#), MD, [Nancy S. Jenny](#), PhD, and [Lewis H. Kuller](#), MD, DrPH

- Cardiovascular Health Cognition Study 65+
- 2316 MRI & έλεγχος πρωτεϊνουρίας
- Λευκωματουρια = Mild Cognitive Impairment MCI / άνοια

Ισχυρότερη η συσχέτιση με *αγγειακής αιτιολογίας άνοια* - οριακά σημαντική με AD

Η συσχέτιση **με άνοια** παραμένει σημαντική μετα από προσαρμογή παραγόντων που σχετίζονται με άνοια (ΑΥ,ΣΔ, CVD)

Οφείλεται σε παρόμοια αγγειακή δομή?

Νεφρολόγοι

Epub 2011 May 12.

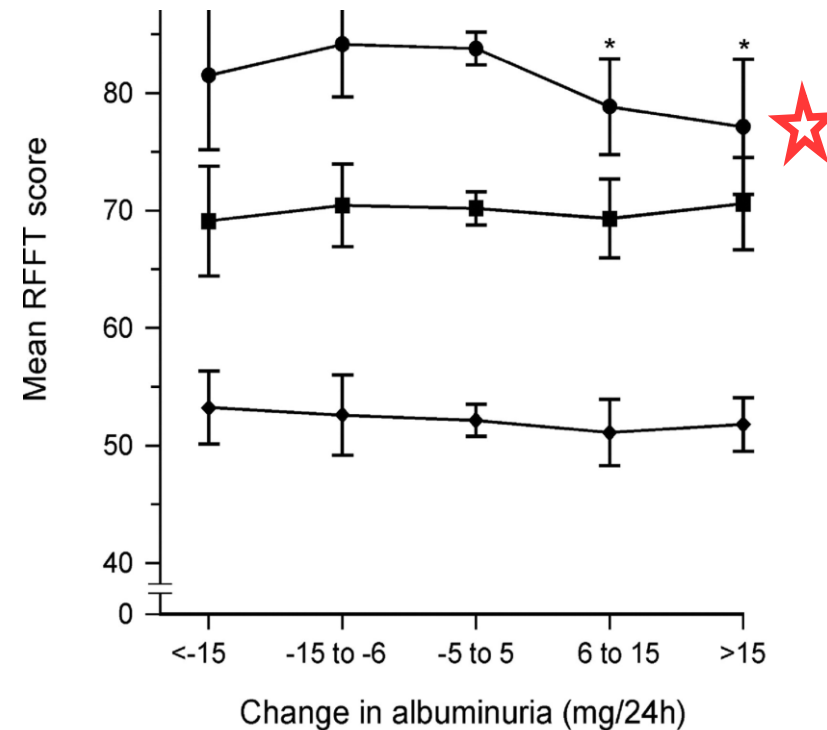
Association of cognitive function with albuminuria and eGFR in the general population

Hanneke Joosten¹, Gerbrand J Izaks, Joris P J Slaets, Paul E de Jong, Sipke T Visser, Henk J G Bilo, Ron T Gansevoort

Affiliations + expand

PMID: 21566108 PMCID: PMC3109938 DOI: 10.2215/CJN.05530610

- n = 4095 34-82 ετών
- Αλβουμινουρία σχετίζεται με γνωσιακή δυσλειτουργία
- Η σχέση αυτή αφορά κυρίως νεότερους
- Αυξητική τάση αλβουμινουρίας → χειρότερη απόδοση στο τεστ γνωσιακής λειτουργίας
- Νεότεροι: Δεν υπάρχουν συνοσηρότητες που να επηρεάζουν την γνωσιακή ικανότητα



Σακχαρώδης Διαβήτης

- Πρωτεϊνουρία συνδέεται με γνωσιακή δυσλειτουργία
Διαταραχές μικροκυκλοφορίας οδηγούν σε υποξία και απώλεια εγκεφαλικού ιστού. ΣΔ ασθενείς μέσης ηλικίας, με eGFR ~ 90ml/min/1,73m² οι **γνωσιακές δοκιμασίες χειρότερες αν υπήρχε πρωτεϊνουρία**
- Με MRI όγκο λευκής ουσίας εκτίμηση αλβουμινουρίας ΣΔ τύπου II - control
Ακόμη και **UACR ≥ 5 mg/g οδηγεί σε πρώιμη ελάττωση**
- Memory in Diabetes substudy of the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study of middle-aged and older adults with type 2 DM
Η ελάττωση της γνωσιακής λειτουργίας **επηρεάζεται** από την ΣΑΠ, ηλικία, παχυσαρκία, αρτηριακή ακαμψία

AGING

Exposition to risk factors

Microvascular disease

Clinical symptoms

BRAIN



Normal Brain



BBB Disruption



↑ cSVD
Onset Cognitive symptoms



Dementia
↑ Atrophy
↑ Cognitive impairment

MECHANISM



Diabetes
Hypertension



Endothelial Damage
↑ Albuminuria
↑ Inflammation



Tau & A β
accumulation

KIDNEY



Normal Kidney



Decline in Kidney function
↓ eGFR



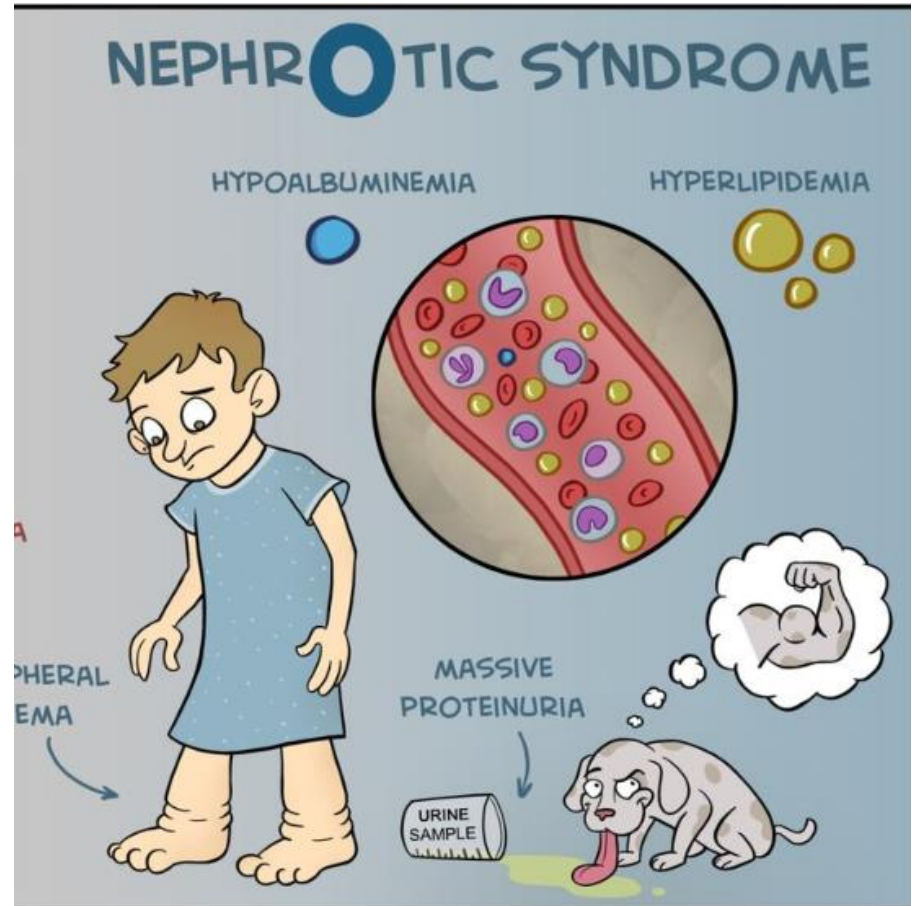
Chronic Kidney Disease
eGFR <60
↑ Albuminuria



End Stage Kidney Disease

Νεφρωσικό σύνδρομο

- Βιβλιογραφικά δεδομένα ελάχιστα
- Παιδιά με νεφρωσικό σύνδρομο : διαταραχή της ποιότητας ζωής, συμπεριφοράς/προσοχής κυρίως υπερκινητικότητα, εναλλαγές διάθεσης
- Ψυχολογικό stress
- Χορήγηση κορτικοστεροειδών
- Ενήλικες - ΑΕΕ



Προεκλαμψία

- Αυξημένος κίνδυνος άνοιας ιδιαίτερα αγγειακής αιτιολογίας \neq CVD ΑΥ ΣΔ
- Υπέρταση κατά την κύηση
- Βλάβες λευκής ουσίας (WMLs) ως περιοχές αυξημένης έντασης σε MRI εγκεφάλου
- Αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών παραγόντων
- Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων
- \uparrow sFlt-1, tau



1Beckett AG et al Preeclampsia history and postpartum risk of cerebrovascular disease and cognitive impairment: Potential mechanisms. *Front Physiol.* 2023 Mar 31;14:1141002. doi: 10.3389/fphys.2023.1141002

2Basit S et al. Pre-eclampsia and risk of dementia later in life: nationwide cohort study. *BMJ.* 2018 Oct 17;363:k4109. doi: 10.1136/bmj.k4109

Is CKD associated with brain atrophy or brain white matter lesion volume?

Methods



Population-based cross-sectional study
Japan, 2016-2018



N = 8,630 adults aged ≥ 65 years and without dementia



Evaluation by brain MRI of:
Total brain volume (TBV) to intracranial volume (ICV) ratio
White matter lesion volume (WMLV) to ICV ratio



Analysis of covariance

Results

Increased urine albumin-to-creatinine ratio was associated with:



Lower TBV/ICV
*p=0.009 for trend



Higher WMLV/ICV
*p<0.001 for trend

Decreased estimated glomerular filtration rate was associated with:



Lower TBV/ICV
*p<0.001 for trend



No significant association with WMLV/ICV after adjustment*

*After adjustment for age, sex, low education, eGFR and other clinical variables

Conclusion: Higher UACR was associated with brain atrophy, especially in the temporal cortex and hippocampus, and with increased WMLV. These findings suggest that urinary albumin may be a good biomarker for detecting high-risk individuals with brain structural changes and subsequent cognitive impairment.

Reference: Maki K, Ohara T, Hata J et al. CKD, brain atrophy, and white matter lesion volume: the Japan Prospective Studies Collaboration for Aging and Dementia. *Kidney Medicine*, 2023.

Visual abstract by Corina Teodosiu, MD

@CTeodosiu

***Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί
γνωσιακής δυσλειτουργίας σε ασθενείς
με πρωτεΐνουρία***

Μικροκυκλοφορία & Αιματοεγκεφαλικός φραγμός

- Σε επηρεασμένη γνωσιακή λειτουργία :
αυξημένα επίπεδα ενδογενών ανασταλτών της
σύνθεσης NO
 - ΧΝΝ :
διαταραχή στο μεταβολισμό L-αργινίνης ανεπάρκεια
NO
- διαταραχή μικροκυκλοφορίας και
αιματοεγκεφαλικού φραγμού



Ενδοθηλιακή δυσλειτουργία



Απώλεια πρωτεϊνών στο **διάμεσο** χώρο νεφρού και εγκεφάλου

Διαταραχή στο μεταβολισμό **Ca** οδηγεί σε αρτηριοσκλήρωση
μικροανευρύσματα μικροαγγειακές επασβεστώσεις

Απώλεια **γλυκοκάλυκα** Στρώμα πολυσακχαριτών στην ενδοαυλική επιφάνεια των
αγγείων που δρα ως φραγμός

Η **ενεργοποίηση του ενδοθηλίου** οδηγεί σε απώλεια του γλυκοκάλυκα και γνωσιακή
ανεπάρκεια από εγκέφαλο, πρωτεϊνουρία από νεφρό

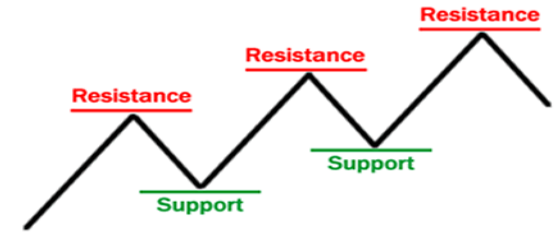
Κατάρρευση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού πρωταρχικός παράγοντας στην
παθογένεια της cSVD cerebral small vessel disease

Συσσώρευση των αιμοπεταλίων

Φλεγμονή

CRP, IL-1, IL-6 ,TNF-α

Όργανα χαμηλής αντίστασης



Τελικοί στόχοι εκτεθειμένα σε μεγάλη ροή αίματος

Ευαίσθητα σε μεταβολές της πίεσης

Αγγειακες δομές επιρρεπείς σε βλάβη μικρών και μεγάλων αγγείων

Αυξημένη ευαισθησία στις αυξημένες ή ελαττωμένες ροές αίματος

cerebral small vessel disease (cSVD)

Εμφανίζονται υποκλινικές καταστάσεις στο εγκεφαλικό παρέγχυμα όπως WMHs, lacunar έμφρακτα , μικροαιμορραγικές εστίες, αύξηση περιαγγειακού διαστήματος και φλοιική ατροφία

Αυξημένος κίνδυνος AEE και γνωσιακή διαταραχή - προοδευτική επιδείνωση eGFR

Ιππόκαμπος

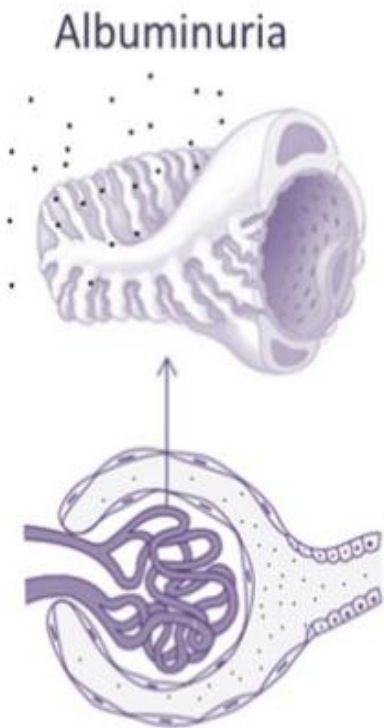


Ο ιππόκαμπος τμήμα του μεταιχμιακού συστήματος του εγκεφάλου

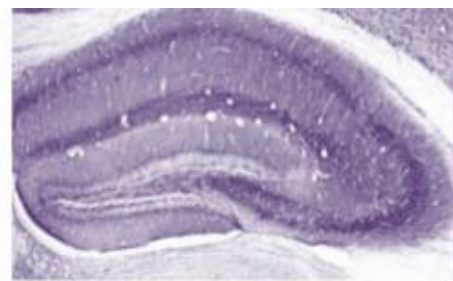
Σχηματισμός – σταθεροποίηση - ανάκληση μνήμης

Η οδοντωτή έλικα έχει την ιδιότητα της αναγέννησης με σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της γνωσιακής λειτουργίας

Παράγοντες που αποτρέπουν την αναγέννηση



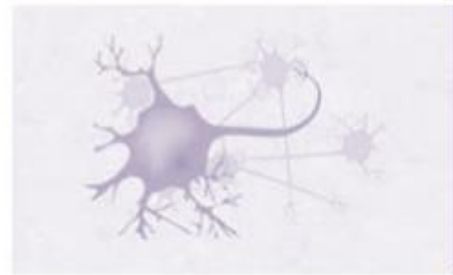
Disturbed Ca^{2+} homeostasis
Oxidative stress
Inflammation (CRP, $\text{TNF}\alpha$)



Hippocampal atrophy

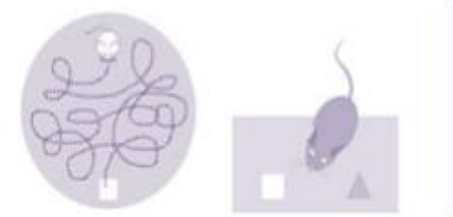
- Microvascular calcinosis in CA4
- Reduced neurogenesis in GD
- ↑ $\text{TNF}\alpha$ and IL-6 genes expression
- ↑ oxidative stress markers

Oxidative stress
Inflammation (CRP, $\text{TNF}\alpha$)



- Reduces synaptic proteins
- Reduced AMPA and NMDA receptors
- Hyperphosphorylation of tau

Behavioral changes in animal models of CKD



- Spatial learning deficits
- Recognition learning deficits

XNN & Νευροεκφυλιστικές νόσοι

- Με τη πρόοδο της ΧΝΝ και την αθροιστική επιρροή των φλεγμονωδών παραγόντων και της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αυξάνεται η πιθανότητα εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νόσων όπως AD

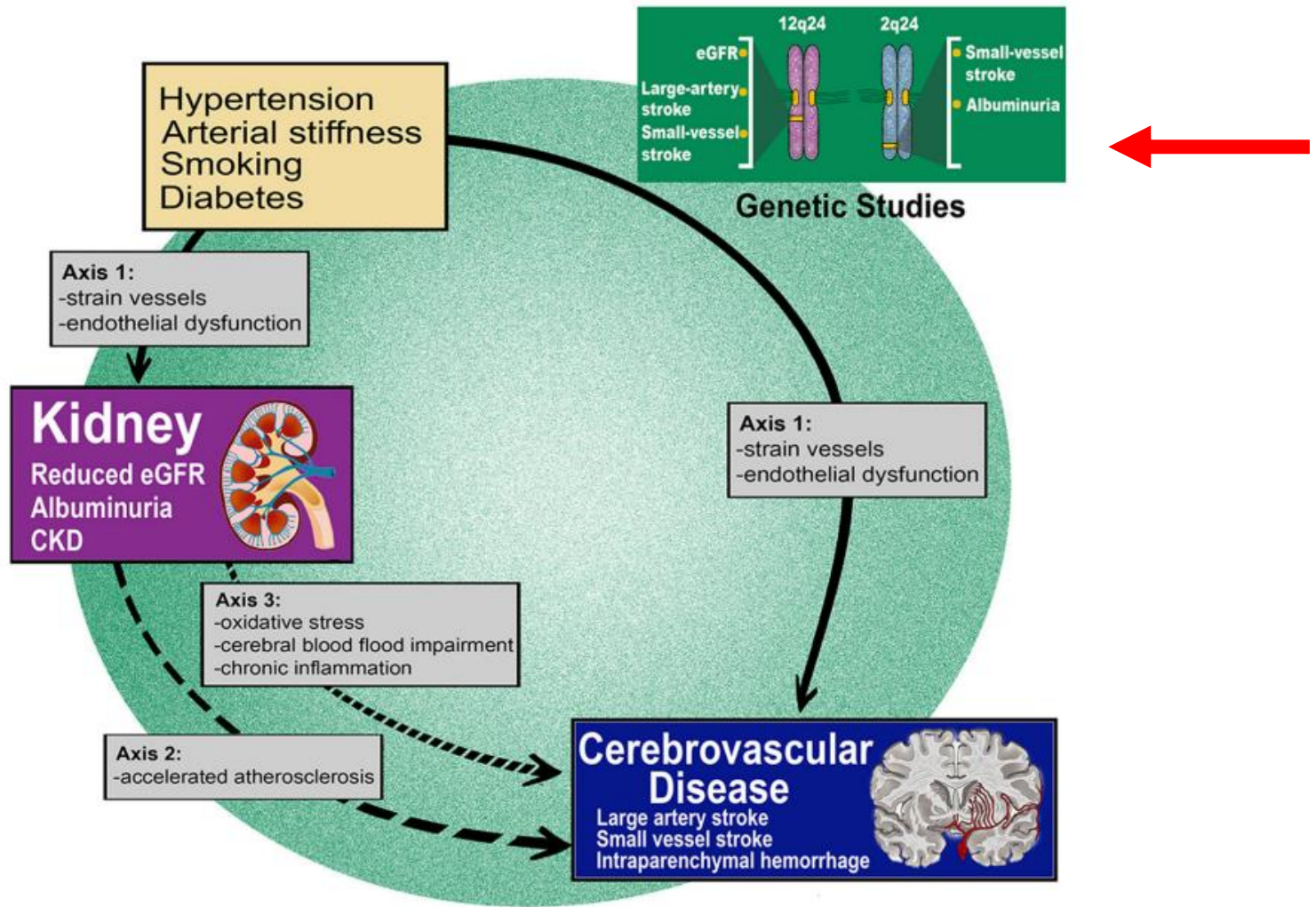
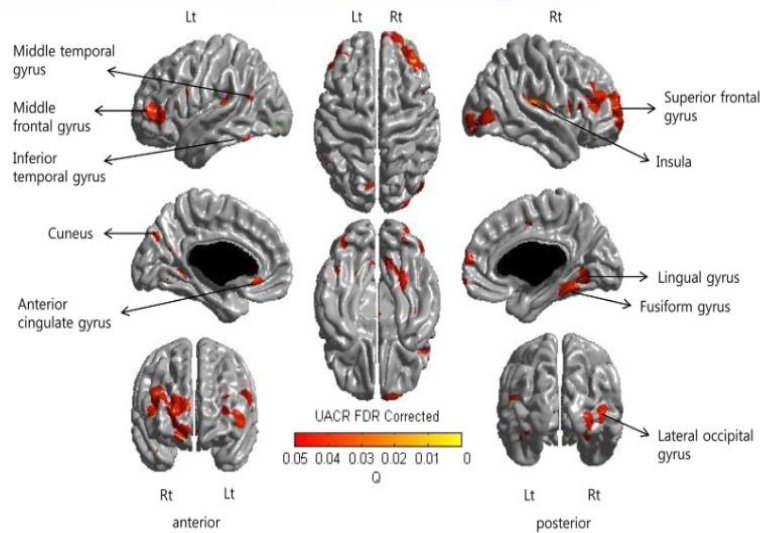


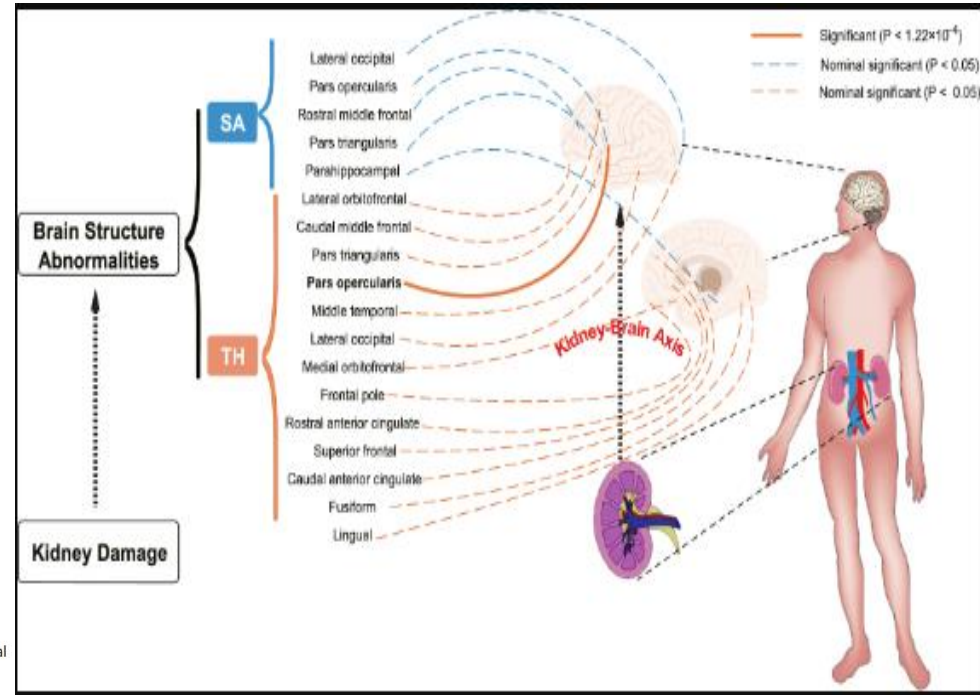
FIGURE 1 | Renal dysfunction is robustly associated with acute and chronic forms of cerebrovascular disease. Mechanisms through which renal dysfunction leads to cerebral small vessel disease and other cerebrovascular events can be summarized in three axes. Genetic epidemiology findings reinforce the causality of the highlighted connections.

Figure 1: Statistical map of cortical thinning related to albuminuria.

From: [Albuminuria, Cerebrovascular Disease and Cortical Atrophy among Cognitively Normal Elderly Individuals](#)



The subjects with albuminuria showed cortical thinning predominantly in bilateral middle frontal, insula, and lingual gyri; right superior frontal, lateral occipital, and fusiform gyri; and left cuneus, anterior cingulate, and middle and inferior temporal gyri.







Ασθενείς με πρωτεΐνουρία: μεγαλύτερης ηλικίας

συνοσηρότητες ΣΔ CVD κάπνισμα ΑΥ

Cardiovascular Health Cognition Study :

μετά από προσαρμογή για CVD & δημογραφικούς παράγοντες

ο σχετικός κίνδυνος για της εμφάνιση άνοιας ελαττώθηκε σημαντικά

ο κίνδυνος MCI έγινε μη στατιστικά σημαντικός

ΣΔ: αυξάνει την πιθανότητα γνωσιακής δυσλειτουργίας 1,5 φορές ανάλογα με το τεστ που θα χρησιμοποιηθεί

Νέοι ΣΔ τυπου I καλό γλυκαιμικό έλεγχο και ελάχιστες συνοσηρότητες > 18 έτη παρακολούθησης έδειξαν ελάττωση της ψυχοκινητικής και κινητικής αντίδρασης αλλά όχι διαταραχή μνήμης ή διανόησης



ΧΝΝ χωρίς διαχωρισμό της πρωτοπαθούς βλάβης στη ΧΝΝ και τον τύπο των **μικρο ή μακρο αγγειακών ανωμαλιών** που υπάρχουν

Δεδομένα για την γνωσιακή βλάβη σε διάφορα νοσήματα λείπουν μίγμα **πρωτοπαθών** (σπειραματονεφρίτιδες) και **δευτεροπαθών** (ΑΥ ΣΔ) νεφρικών νοσημάτων

Δίλημμα: νεφρική δυσλειτουργία στα πρωτοπαθή νοσήματα → συστηματική ενδοθηλιακή βλάβη → MCI / άνοια

ή

συστηματική ενδοθηλιακή βλάβη → νεφρική δυσλειτουργία & πολλαπλά όργανα → MCI/άνοια

Μεταβολή πρωτεинуρίας – MCI / άνοια?



SPRINT MIND study Μη διαβητικοί ασθενείς με ή χωρίς πρωτεΐνουρία στην οποία οι ασθενείς με ΣΑΠ<120mmHg είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης MCI vs ΣΑΠ<140mmHg

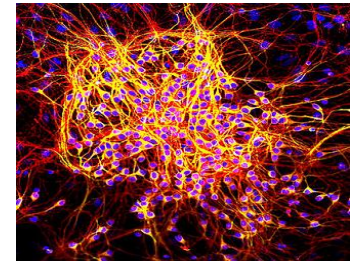
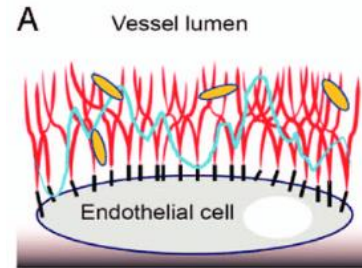
Η εντατικοποιημένη ρύθμιση της ΑΠ είναι σημαντική **μόνο για τους ασθενείς χωρίς πρωτεΐνουρία**

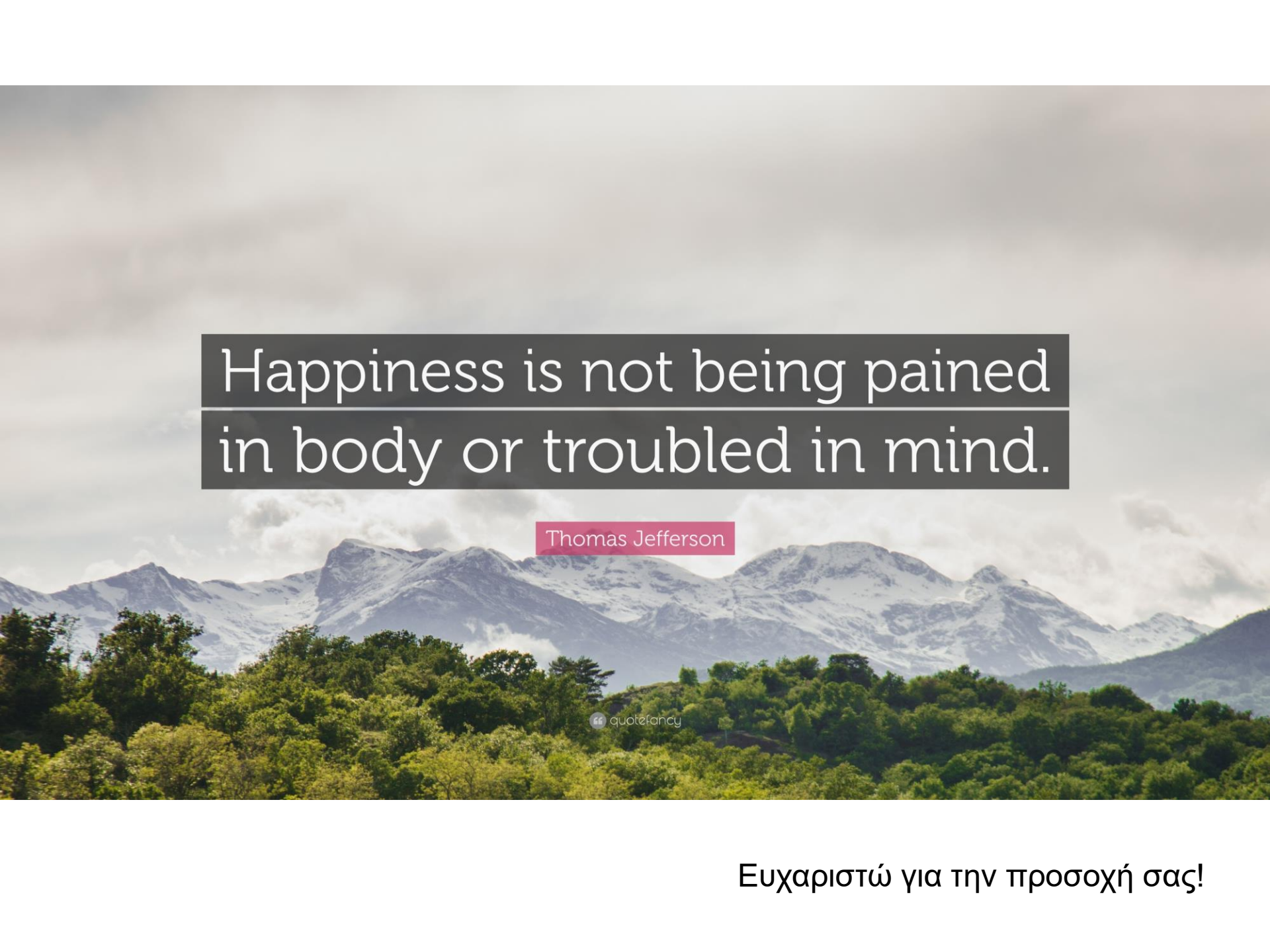
Επίδραση των παραγόντων κινδύνου γνωσιακής λειτουργίας φυσική κατάσταση ενδυνάμωση μεσογειακή διατροφή διόρθωση παχυσαρκίας αποφυγή κοινωνικής απομόνωσης διακοπή καπνίσματος **επιδρούν?** Εχουν σχέση με την **πρωτεΐνουρία** **? Μεταβολή ?**

Πολλά **τεστ** πολλοί γνωσιακοί τομείς πολλές φορές το αποτέλεσμα δεν είναι αντικειμενικό. Όπως αναφέρθηκε δύσκολη η εκτίμηση

Συμπεράσματα

- Ευαισθητοποίηση
- Συνεργασία





Happiness is not being pained
in body or troubled in mind.

Thomas Jefferson

“ quote fancy

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!