Αναιμία και γνωσιακή δυσλειτουργία στην Χρόνια Νεφρική Νόσο

Γιώργος Σπανός
Νεφρολόγος - Επιμελητής Α'
ΓΝΘ “Γ. Παπανικολάου”

Γνωσιακή διαδικασία (cognition)

- Η γνωσιακή διαδικασία αναφέρεται στο σύνολο των νοητικών διεργασιών και διαδικασιών που συνδέονται με την απόκτηση, την κατανόηση και τη χρήση της γνώσης.
- Αυτές οι διαδικασίες περιλαμβάνουν τη σκέψη, τη μάθηση, την αντίληψη και την ανάλυση των πληροφοριών μέσω της εμπειρίας και των αισθήσεων.
- Περιλαμβάνει διάφορες πτυχές πνευματικών λειτουργιών και διαδικασιών υψηλού επιπέδου όπως η προσοχή, η μνήμη, η γνώση, η λήψη αποφάσεων, ο προγραμματισμός, η συλλογιστική, η κρίση, η κατανόηση της αντίληψης, η γλώσσα και η αντίληψη και κατανόηση των οπτικών πληροφοριών και των χωρικών σχέσεων μεταξύ των αντικειμένων.
- Οι γνωσιακές διαδικασίες χρησιμοποιούν την υπάρχουσα γνώση και παράγουν νέα γνώση.

Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits.
Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/

Γνωσιακές διαταραχές (cognitive disorders)

- Οι γνωσιακές διαταραχές είναι μια μεγαλύτερη οντότητα που αποτελεί μέρος των νευρογνωστικών διαταραχών.
- Οι γνωσιακές διαταραχές ορίζονται ως οποιαδήποτε διαταραχή που βλάπτει σημαντικά τις γνωσιακές λειτουργίες ενός ατόμου σε σημείο που η φυσιολογική λειτουργία στην κοινωνία είναι αδύνατη χωρίς θεραπεία.
- Η νόσος Αλτσχάιμερ είναι η πιο γνωστή πάθηση που σχετίζεται με τη γνωσιακή εξασθένηση.

Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits.
Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/

Γνωσιακό έλλειμμα (cognitive deficit)

- Το γνωσιακό έλλειμμα (cognitive deficit) είναι ένας περιεκτικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει την έκπτωση διαφορετικών γνωστικών τομέων.
- Το γνωσιακό έλλειμμα δεν περιορίζεται σε κάποια συγκεκριμένη ασθένεια ή πάθηση, αλλά μπορεί να είναι μία από τις εκδηλώσεις της υποκείμενης πάθησης κάποιου.
- Χρησιμοποιείται επίσης εναλλακτικά και ο όρος γνωσιακή εξασθένηση/διαταραχή (cognitive impairment) . Μπορεί να είναι μια βραχυπρόθεσμη κατάσταση ή μια προοδευτική και μόνιμη οντότητα.

Dhakal A, Bobrin BD. Cognitive Deficits.
Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559052/

Γνωσιακή διαταραχή (cognitive impairment)

- Η γνωσιακή δυσλειτουργία αντιπροσωπεύει μια δυσλειτουργία σε μία ή περισσότερες βασικές λειτουργίες του εγκεφάλου, όπως η μνήμη, η μάθηση, η συγκέντρωση και η λήψη αποφάσεων.
- Η έκταση της γνωσιακής δυσλειτουργίας μπορεί να ποικίλει από ήπια έως σοβαρή, με τη σοβαρή δυσλειτουργία να επηρεάζει σημαντικά την καθημερινή ζωή και την ανεξαρτησία, συχνά αναφέροντας την ως άνοια.

American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub; 2013.

Αναιμία - Χρόνια Νεφρική Νόσος

TABLE 1. Haemoglobin levels (g/L) to diagnose anaemia at sea level

		Anaemia		
Population, age	**No anaemia**	**Mild**	**Moderate**	**Severe**
Children, 6–59 months	≥110	100–109	70–99	<70
Children, 5–11 years	≥115	110–114	80–109	<80
Children, 12–14 years	≥120	110–119	80–109	<80
Non-pregnant women, 15 years and above	≥120	110–119	80–109	<80
Pregnant women	≥110	100–109	70–99	<70
Men, 15 years and above	≥130	110–129	80–109	<80

Source: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Geneva: World Health Organization; 2011 *(43)*.

Table 3. Criteria for the definition of chronic kidney disease (CKD)

Kidney damage for ≥3 months, as defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR, that can lead to decreased GFR, manifest by either:
- Pathologic abnormalities; or
- Markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine, or abnormalities in imaging tests

GFR <60 mL/min/1.73 m^2 for ≥3 months, with or without kidney damage

GFR is glomerular filtration rate. Modified and reprinted with permission [5].

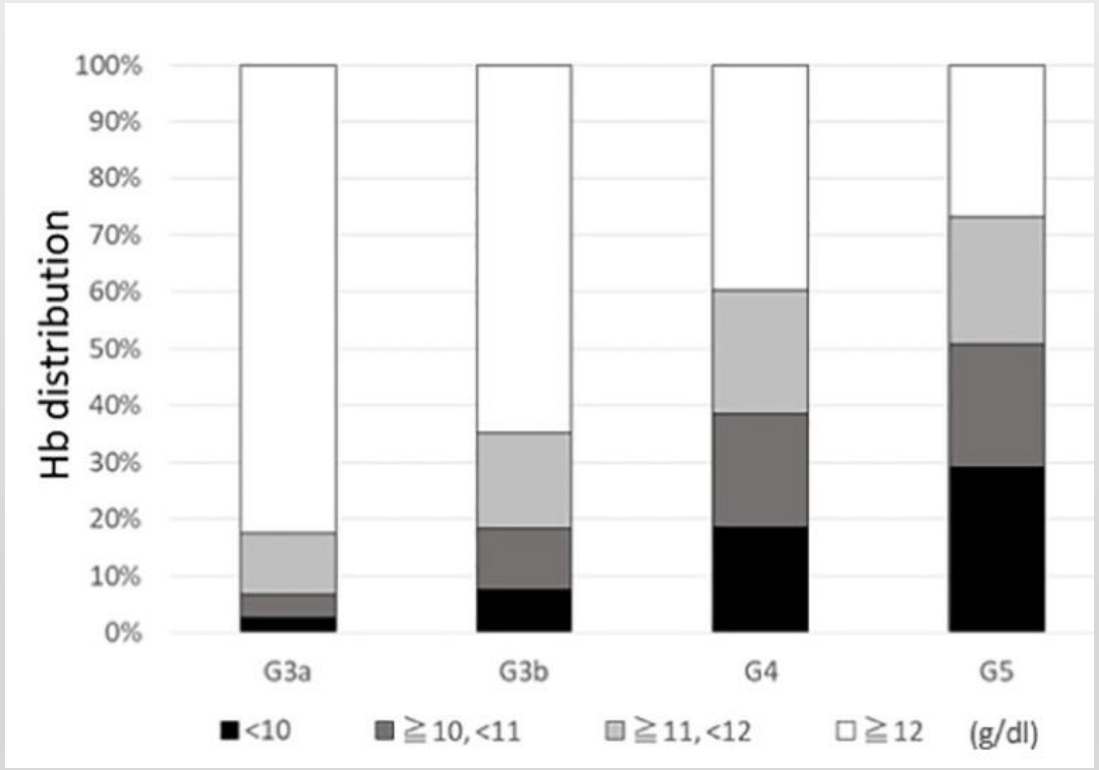
WHO Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control
Kidney International, Vol. 67 (2005), pp. 2089–2100

Αναιμία - Χρόνια Νεφρική Νόσος

- cross-sectional data από NHANES 2007–2008 και 2009–2010
- cross-sectional cohort study από Japan Chronic Kidney Disease Database

Table 3. Prevalence of anemia.

	N	Weighted percentage	95% CI	Projected number in US
With CKD	410	15.4	13.1–18.2	4.8×10^6
Stage 1	57	8.4	5.5–12.4	0.6×10^6
Stage 2	68	12.2	9.2–16.0	0.9×10^6
Stage 3	231	17.4	13.7–21.8	2.7×10^6
Stage 4	37	50.3	37.2–63.4	0.5×10^6
Stage 5	17	53.4	34.1–71.7	0.2×10^6
Without CKD	729	6.3	5.3–7.4	11×10^6



Staffuer ME et al PLoS One. 2014 Jan 2;9(1):e84943.
Sofue T et al PLoS One. 2020 Jul 20;15(7):e0236132.

Επιπολασμός γνωσιακή δυσλειτουργία - ΧΝΝ

Αναδρομική μελέτη, 24.512 ασθενείς της REGARDS Study (2004-2007)

Table 3. Adjusted Association Between Reduced Kidney Function and Prevalence of Cognitive Impairment

Kidney Function	Adjusted Odds Ratio (95% confidence interval)*
CKD *v* no CKD	1.23 (1.06-1.43)
Per 10-mL/min/1.73 m^2 decrease in GFR (reference: GFR ≥ 60 mL/min/1.73 m^2)	1.11 (1.04-1.19)

Note: To convert GFR in mL/min/1.73 m^2 to mL/s/1.73 m^2, multiply by 0.01667.

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; GFR, glomerular filtration rate.

*Model adjusted for age, sex, race, education, region, prevalent stroke/transient ischemic attack, coronary heart disease, diabetes, hypertension, increased cholesterol level, smoking, obesity, left ventricular hypertrophy, and atrial fibrillation.

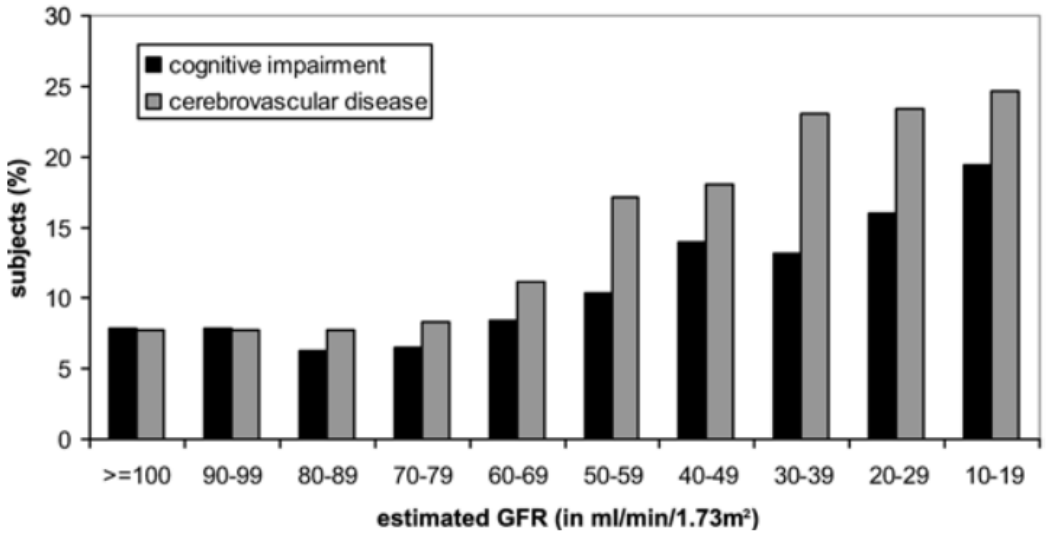


Figure 3. Unadjusted prevalence of cognitive impairment and cerebrovascular disease by estimated glomerular filtration rate (GFR).

Kurella Tamura M et al. Am J Kidney Dis. 2008 Aug;52(2):227-34

Cognitive impairment in hemodialysis patients is common

A.M. Murray, MD, MSc; D.E. Tupper, PhD; D.S. Knopman, MD; D.T. Gilbertson, PhD; S.L. Pederson, MA; S. Li, MS; G.E. Smith, PhD; A.K. Hochhalter, PhD; A.J. Collins, MD; and R.L. Kane, MD

cross sectional μελέτη, 374 ασθενείς υπό ΤΝ >65 έτη

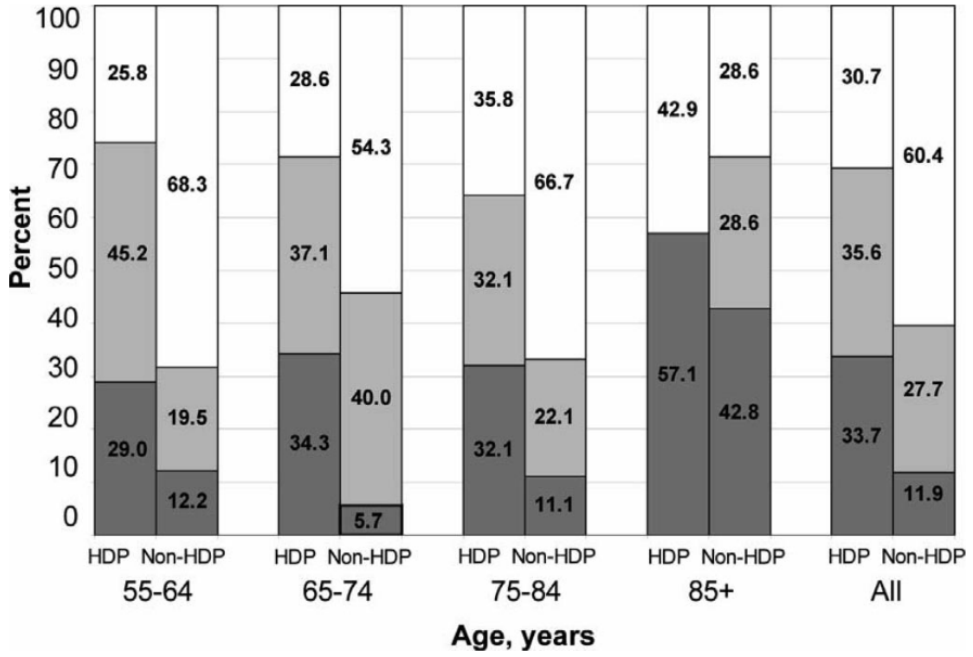


Figure 2. Frequency of cognitive impairment in hemodialysis patient (HDP) random sample (n = 101) and age-matched non-hemodialysis patient sample (n = 101). White = normal to mild, light gray = moderate, dark gray = severe cognitive impairment.

- 30% των ασθενών δεν είχαν γνωσιακή δυσλειτουργία
- Πάνω από 1/3 (33.7%) του δείγματος των ασθενών που υποβάλλονται σε ΤΝ ταξινομήθηκαν με σοβαρή γνωσιακή δυσλειτουργία
- Σε δείγμα 101 ατόμων που υποβάλλονται σε ΤΝ ήταν περισσότερο από τρεις φορές πιο πιθανό να ταξινομηθεί με σοβαρή γνωστική εξασθένηση σε σχέση με την ομάδα σύγκρισης

Murray AM et al Neurology 2006;67;216

Γνωσιακή δυσλειτουργία και ΧΝΝ

"Health ABC" μελέτη, προοπτική μελέτη κοόρτης με 3075 ασθενείς >65 ετών

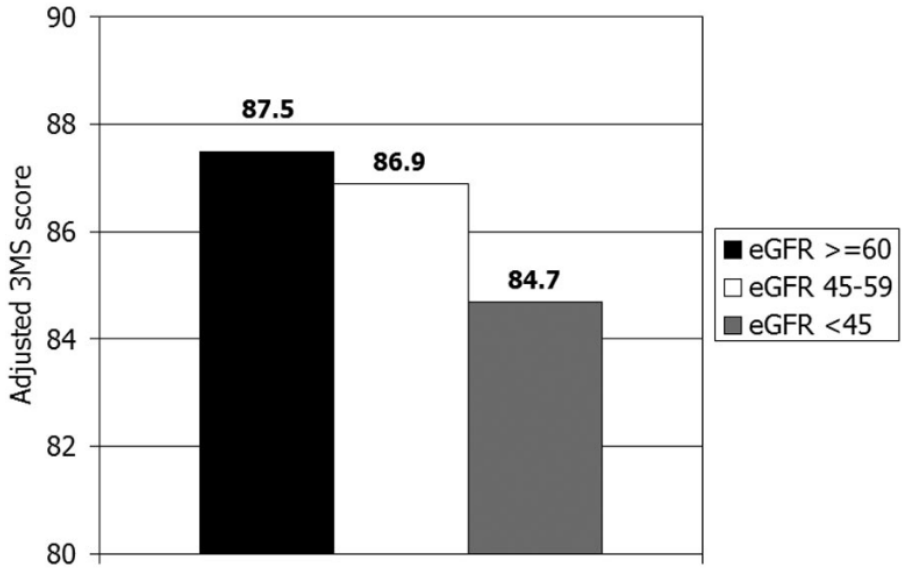


Figure 1. Adjusted baseline Modified Mini-Mental State Exam (3MS) scores by estimated GFR (eGFR). Note: Scores adjusted for age, race, gender, and education. $P < 0.01$ for trend.

- Η μέση ηλικία ήταν 74 ± 3 έτη (εύρος 68 - 80 έτη).
- 42% αφροαμερικάνοι
- 52% ήταν γυναίκες.
- Η γνωσιακή λειτουργία κατά την έναρξη της μελέτης ήταν μικρότερη για εκείνους με χαμηλότερο eGFR.

Kurella M et al J Am Soc Nephrol 16: 2127–2133, 2005

Γνωσιακή δυσλειτουργία και ΧΝΝ

"Health ABC" μελέτη, προοπτική μελέτη κοόρτης με 3075 ασθενείς >65 ετών

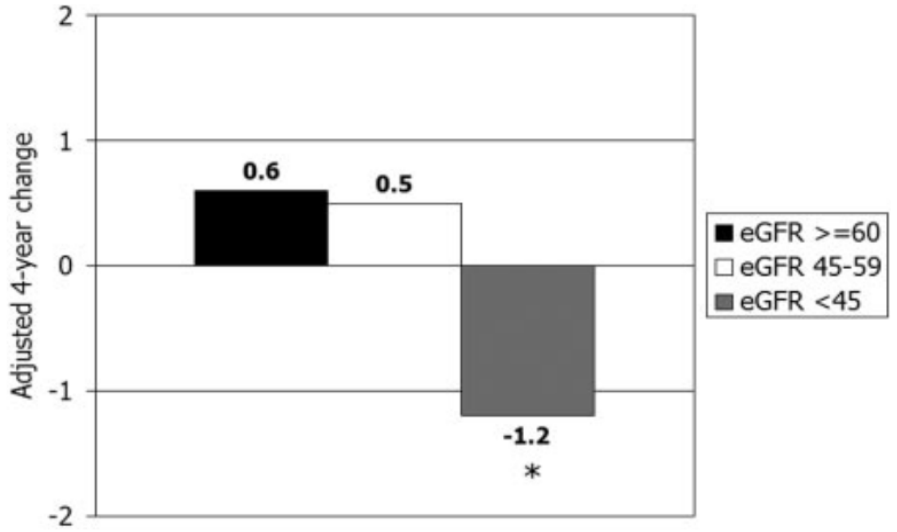


Figure 2. Adjusted 4-yr change in 3MS scores by eGFR. Note: Scores adjusted for age, race, gender, and education. *$P < 0.01$ for comparison with eGFR ≥60 ml/min per 1.73 m^2 and eGFR 45 to 59 ml/min per 1.73 m^2.

- Στη διάρκεια παρακολούθησης 4 ετών
- Η γνωσιακή λειτουργία επιδεινώθηκε στους ασθενείς με χαμηλότερο eGFR .

Kurella M et al J Am Soc Nephrol 16: 2127–2133, 2005

Γνωσιακή δυσλειτουργία και ΧΝΝ

"Health ABC" μελέτη, προοπτική μελέτη κοόρτης με 3075 ασθενείς >65 ετών

Table 2. Odds ratios and 95% confidence intervals for cognitive impairment at follow-up by baseline eGFR (ml/min per 1.73 m^2)[a]

	eGFR ≥ 60 (n = 1911)	eGFR 45 to 59 (n = 426)	eGFR < 45 (n = 69)
Unadjusted	1.00	1.14 (0.92 to 1.41)	2.55 (1.57 to 4.16)
Adjusted[b]	1.00	1.31 (1.04 to 1.65)	2.86 (1.73 to 4.75)

[a]The corresponding adjusted odds ratios for estimated creatinine clearance (eCrCl) 45 to 59 and eCrCl < 45 ml/min per 1.73 m^2 are 1.32 (1.08 to 1.60) and 2.04 (1.50 to 2.77), respectively.
[b]Model adjusted for age, race, gender, education, and baseline Modified Mini-Mental State Exam (3MS).

Kurella M et al J Am Soc Nephrol 16: 2127–2133, 2005

ELSEVIER
Neurobiology of Aging 27 (2006) 278–284
NEUROBIOLOGY OF AGING
www.elsevier.com/locate/neuaging

Anaemia increases the risk of dementia in cognitively intact elderly

Anna Rita Atti[a,b,*], Katie Palmer[a], Stefano Volpato[b], Giovanni Zuliani[b], Bengt Winblad[a], Laura Fratiglioni[a]

[a] Aging Research Centre, Division of Geriatric Epidemiology, Department of Neurotec, Karolinska Institutet and Stockholm Gerontology Research Center, Stockholm, Sweden
[b] Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy

Received 29 July 2004; received in revised form 6 January 2005; accepted 1 February 2005

1435 ασθενείς, >75 έτη
“Kungsholmen Project ”
διάρκεια παρακολούθησης 3 έτη,

Table 2
Risk of dementia over 3 years of follow-up due to anaemia (WHO criteria)

	Dementia		HR (95% CI)		
	Anaemia, *n* (%)	Non anaemia, *n* (%)			
All subjects	25 (21.6)	170 (15.5)	1.6 (1.1–2.4)[a]	1.5 (1.0–2.3)[b]	1.3 (0.8–2.0)[c]
Subjects with MMSE score <26	9 (30.0)	78 (35.7)	0.8 (0.4–1.7)[a]	0.7 (0.4–1.5)[b]	0.7 (0.4–1.5)[c]
Subjects with MMSE score ≥26	16 (18.6)	92 (10.4)	2.1 (1.2–3.6)[a]	2.2 (1.3–3.8)[b]	2.2 (1.3–3.7)[c]

[a] Unadjusted.
[b] Sex, age, and education adjusted.
[c] Sex, age, education, and MMSE adjusted.

- Σε αυτή την προοπτική μελέτη οι ασθενείς με αναιμία και καλή γνωσιακή λειτουργία στο baseline είχαν διπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξουν άνοια μετά από 3 έτη σε σύγκριση με άτομα χωρίς αναιμία.
- Η συσχέτιση ήταν σημαντική και μετά από προσαρμογή για άλλους παραγόντων, όπως χρόνια νοσήματα, φλεγμονώδεις καταστάσεις ή δείκτες υποσιτισμού.
- Το HR ήταν υψηλότερο όταν χρησιμοποιήθηκαν άλλα cut-off Hb για τον προσδιορισμό της αναιμίας

Atti AR et al Neurobiology of Aging 27 (2006) 278–284

- Μια κρίσιμη μείωση στην οξυγόνωση του εγκεφάλου έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αναστρέψιμη γνωσιακή δυσλειτουργία
- Η αυξημένη διαθεσιμότητα οξυγόνου στο αίμα που κυκλοφορεί βελτιώνει τη γνωσιακή απόδοση.
- Μια διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη έδειξε βελτίωση στη γνωσιακή απόδοση μετά τη χορήγηση οξυγόνου.
- Επιδημιολογικές μελέτες ανέφεραν ότι η χαμηλή αρτηριακή πίεση αυξάνει τον κίνδυνο άνοιας και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη γνωσιακή απόδοση.
- Αυτές οι καταστάσεις μπορεί να μοιράζονται μια κοινή οδό με την αναιμία, που όλες οδηγούν σε υποξία που εμπλέκεται στη νευροεκφυλιστική διαδικασία.

Atti AR et al Neurobiology of Aging 27 (2006) 278–284

Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease

Prospective cohort analysis

881 ασθενείς, >75 έτη
“Rush Memory and Aging Project ”
διάρκεια παρακολούθησης 3.3 έτη,

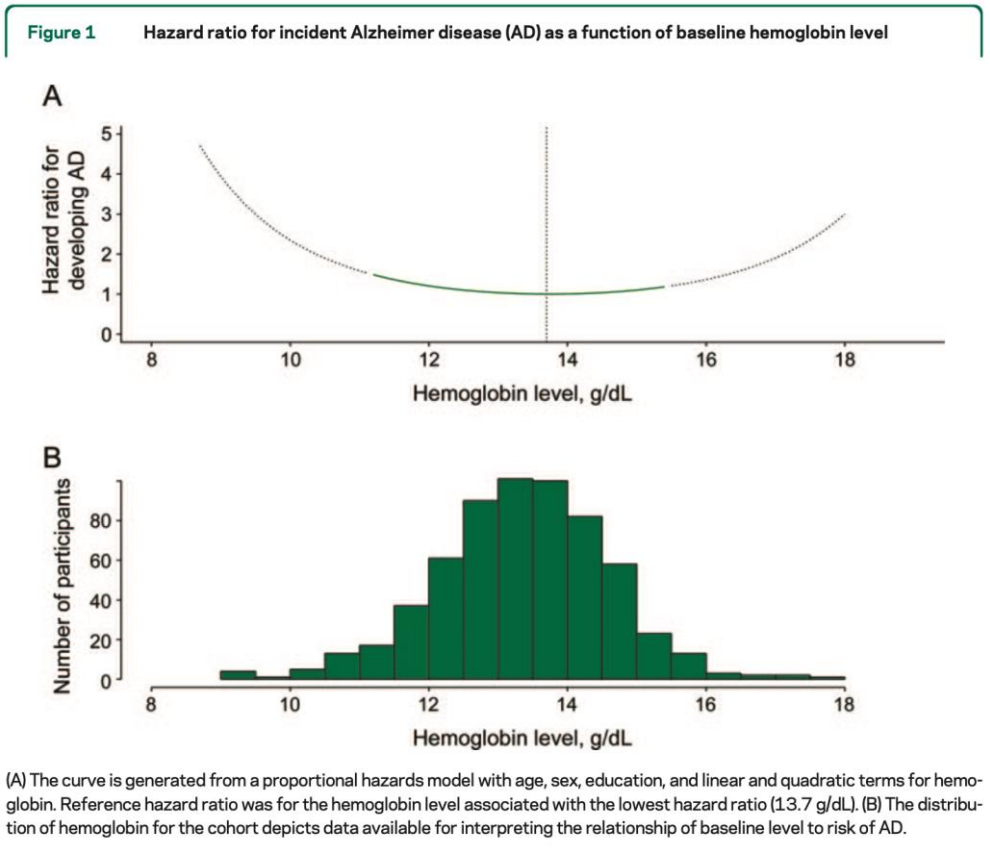


Figure 1 Hazard ratio for incident Alzheimer disease (AD) as a function of baseline hemoglobin level

(A) The curve is generated from a proportional hazards model with age, sex, education, and linear and quadratic terms for hemoglobin. Reference hazard ratio was for the hemoglobin level associated with the lowest hazard ratio (13.7 g/dL). (B) The distribution of hemoglobin for the cohort depicts data available for interpreting the relationship of baseline level to risk of AD.

- Σε σχεδόν 900 ηλικιωμένα άτομα χωρίς άνοια που εξετάζονταν ετησίως για έως και 5 χρόνια, τα χαμηλά και υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκαν με περιστατικό νόσου Alzheimer.
- Τόσο τα χαμηλά όσο και τα υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκαν με το ποσοστό γνωσιακής έκπτωσης σε αναλύσεις που έλεγχαν για το βασικό επίπεδο της γνωσιακής λειτουργίας

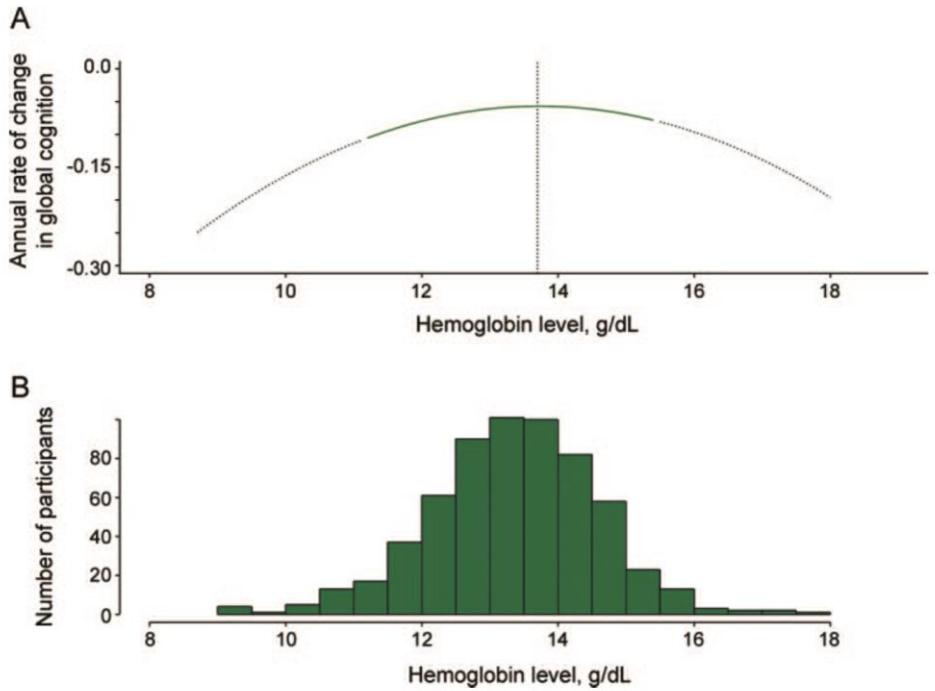
Shah RC et al Neurology 2011; 77:219–226

Hemoglobin level in older persons and incident Alzheimer disease

Prospective cohort analysis

881 ασθενείς, >75 έτη
"Rush Memory and Aging Project "
διάρκεια παρακολούθησης 3.3 έτη,

Figure 2 Rate of annual cognitive decline as a function of baseline hemoglobin level



(A) The curve is generated from a mixed-effects model with time, age, sex, education, linear and quadratic terms for hemoglobin, and each term's interaction with time. Y-axis shows the annual rate of change in cognition with a more negative value associated with a more rapid rate of decline. Lowest annual rate of cognitive decline was associated with hemoglobin of 13.7 g/dL. (B) The distribution of hemoglobin for the cohort depicts data available for interpreting the relationship of baseline level to annual rate of cognitive decline.

Table 2 Relationship of baseline hemoglobin with incident Alzheimer disease

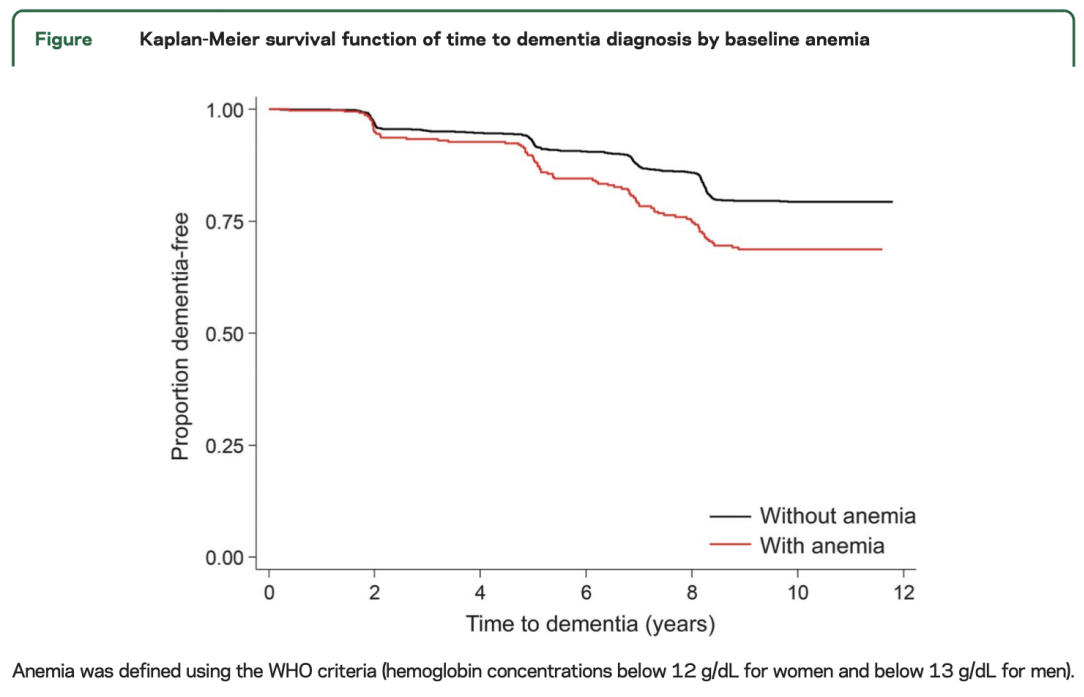
Variable	Model A,[a] hazard ratio (95% CI)	Model B,[b] hazard ratio (95% CI)
Age (per year)	1.10 (1.06-1.14)	1.12 (1.08-1.16)
Male sex	1.49 (0.95-2.35)	1.14 (0.63-2.09)
Education (per year)	0.98 (0.91-1.05)	1.02 (0.95-1.09)
Hemoglobin	0.20 (0.06-0.74)	0.17 (0.04-0.79)
Hemoglobin × hemoglobin[c]	1.06 (1.01-1.11)	1.07 (1.01-1.13)

Abbreviation: CI = confidence interval.
[a] From proportional hazards model adjusted for age, sex, and education.
[b] From proportional hazards model which included all the terms in model A as well as terms for the following covariates: linear and nonlinear terms for mean corpuscular volume, red cell distribution width, linear and nonlinear terms for body mass index, estimated glomerular filtration rate, forced expiratory volume, forced vital capacity, number of 12 common chronic conditions reported, physical activity, cognitive activity, depressive symptoms, social networks, and the presence of an *APOE* ϵ4 allele.
[c] The effect of a 1 g/dL difference in hemoglobin.

Shah RC et al Neurology 2011; 77:219–226

Αναιμία και γνωσιακή λειτουργία

Health ABC study, προοπτική μελέτη κοόρτης με 2,552 ασθενείς ηλικία 70–79



- Από τους 2.552 συμμετέχοντες,
  - 393 (15,4%) ηλικιωμένοι είχαν αναιμία στην αρχή.
  - Η μέση ηλικία ήταν 76,1 (SD 2,8) έτη,
  - 1.322 (51,8%) ήταν γυναίκες και
  - 994 (38,9%) ήταν μαύροι.
- Κατά τη διάρκεια των 11 ετών παρακολούθησης, 455 (17,8%) συμμετέχοντες ανέπτυξαν περιστατικό άνοιας.
- Οι ηλικιωμένοι ενήλικες που είχαν αναιμία στην αρχή παρακολούθησης είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν άνοια (n=89, 22,7%) σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν αναιμία (n =366, 17,0%) (p=0,007).
- Ασθενείς με αναιμία κατά την έναρξη είχαν αυξημένο κίνδυνο για άνοια (unadjusted HR = 1,64, 95% [CI] 1,30, 2,07) σε σύγκριση με εκείνους χωρίς αναιμία.
- Μετά την προσαρμογή για διάφορους παράγοντες, τα αποτελέσματα παρέμειναν στατιστικά σημαντικά (adjusted HR = 1,49, 95% [CI] 1,11, 2,00)

Hong CH et al Neurology 2013;81:528–533

Αναιμία και γνωσιακή λειτουργία

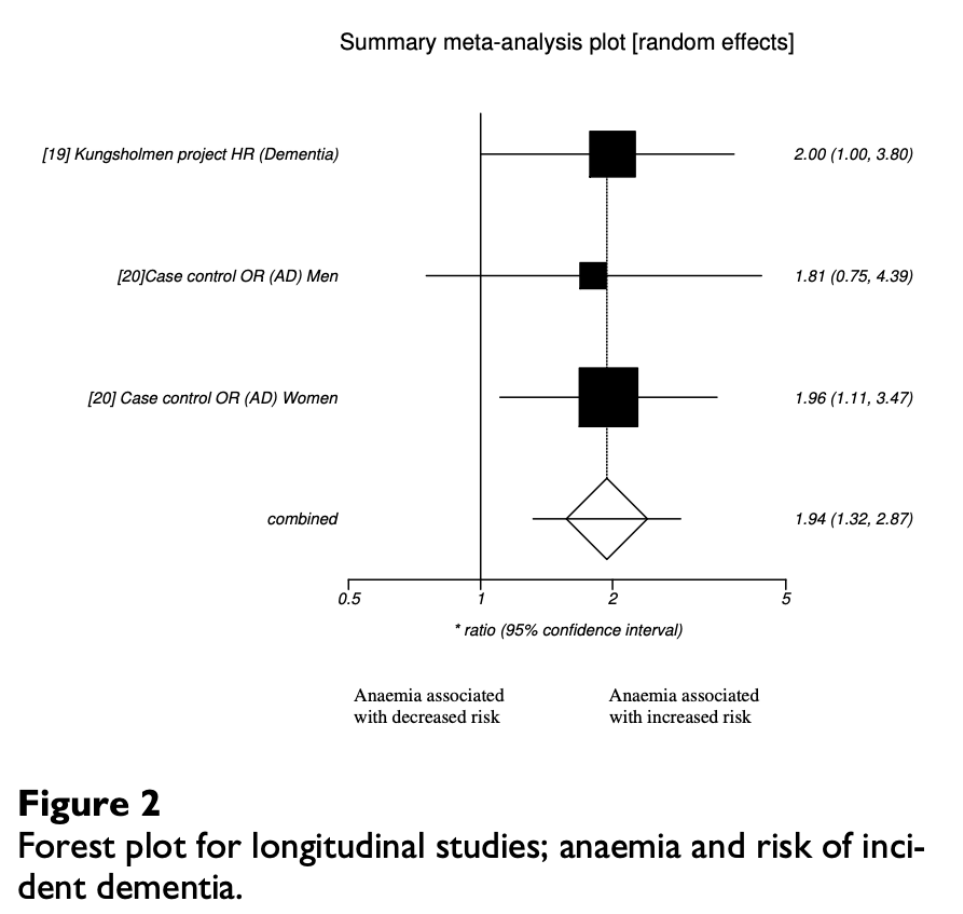


Figure 2
Forest plot for longitudinal studies; anaemia and risk of incident dementia.

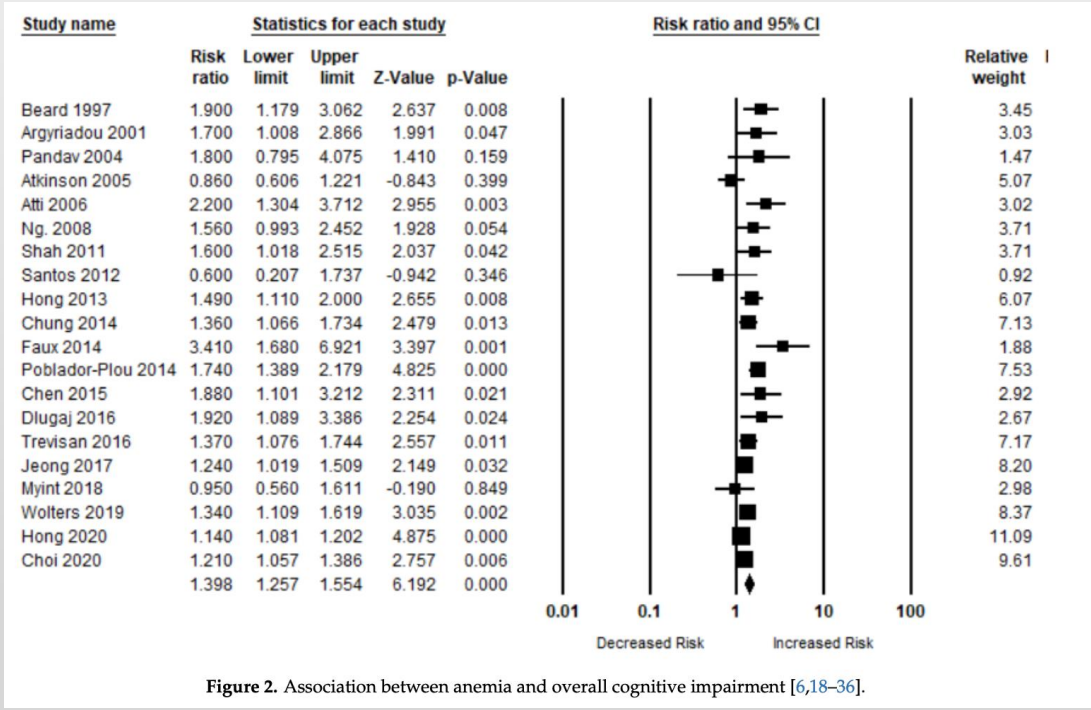


Figure 2. Association between anemia and overall cognitive impairment [6,18–36].

BMC Geriatr. 2008 Aug 8;8:1
Eur J Neurol. 2013 Sep;20(9):1234-408
J Alzheimers Dis. 2019;72(3):803-814.

Αναιμία και ΧΝΝ

39,695 ασθενείς
NHANES III

Table 2. Predicted change in mean hemoglobin level by renal function[a]

CrCl	Women		Men	
	Change in Hemoglobin (g/dl)	*P* Value	Change in Hemoglobin (g/dl)	*P* Value
CrCl > 80 ml/min	Reference		Reference	
80 ≥ CrCl > 70 ml/min	−0.0 (−0.1, 0.1)	0.68	−0.1 (−0.2, 0.0)	0.16
70 ≥ CrCl > 60 ml/min	−0.1 (−0.2, 0.0)	0.08	−0.2 (−0.3, −0.0)	0.02
60 ≥ CrCl > 50 ml/min	−0.1 (−0.2, 0.1)	0.36	−0.3 (−0.5, −0.1)	0.007
50 ≥ CrCl > 40 ml/min	−0.2 (−0.3, −0.0)	0.01	−0.4 (−0.6, −0.2)	0.0005
40 ≥ CrCl > 30 ml/min	−0.4 (−0.6, −0.2)	<0.0001	−0.8 (−1.1, −0.6)	<0.0001
30 ≥ CrCl > 20 ml/min	−1.0 (−1.2, −0.7)	<0.0001	−1.4 (−2.1, −0.6)	0.0005
CrCl ≤ 20 ml/min	−2.3 (−2.8, −1.9)	<0.0001	−2.7 (−3.8, −1.6)	<0.0001

[a] Adjusted for age and race/ethnicity; values in parentheses are 95% confidence intervals for parameter estimates. CrCl, creatinine clearance.

- Η αναιμία είναι συχνή στους ασθενείς με ΧΝΝ, εν μέρει
  - λόγω της μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης
  - μειωμένη απορρόφηση σιδήρου,
  - αυξημένη φλεγμονή,
  - εψιδίνη

J Am Soc Nephrol 13: 504–510, 2002

Article

Vascular Risk Factors and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study

Manjula Kurella Tamura,*† Dawei Xie,‡ Kristine Yaffe,§ Debbie L. Cohen,‖ Valerie Teal,‡ Scott E. Kasner,†¶ Steven R. Messé,¶ Ashwini R. Sehgal,** John Kusek,†† Karen B. DeSalvo,‡‡ Denise Cornish-Zirker,§§ Janet Cohan,‖‖ Stephen L. Seliger,¶¶ Glenn M. Chertow,* and Alan S. Go***†††

3612 ασθενείς
Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study

Table 2. Association of eGFR and vascular risk factors with cognitive impairment (Modified Mini-Mental State Exam >1 SD below mean)

Characteristic	Odds Ratio and 95% Confidence Interval				
	Unadjusted	Adjusted for Demographics and Vascular Risk Factors	Adjusted for eGFR, Demographics, and Stroke	Adjusted for eGFR, Demographics, and Traditional Vascular Risk Factors	Fully Adjusted Model
eGFR (ml/min per 1.73 m^2)					
≥60	0.61 (0.39, 0.97)		0.77 (0.46, 1.28)	0.78 (0.47, 1.30)	0.68 (0.38, 1.24)
45 to 59	1.00 (Referent)		1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)
30 to 44	1.59 (1.24, 2.04)		1.16 (0.87, 1.55)	1.15 (0.86, 1.53)	1.12 (0.82, 1.54)
<30	2.29 (1.74, 3.01)		1.47 (1.05, 2.05)	1.46 (1.04, 2.04)	1.28 (0.88, 1.86)
Age (per 10 years)	1.37 (1.24, 1.52)	1.37 (1.19, 1.59)	1.41 (1.24, 1.60)	1.41 (1.24, 1.60)	1.31 (1.14, 1.50)
Male (*versus* female)	0.99 (0.81, 1.20)	1.48 (1.12, 1.97)	1.29 (1.02, 1.64)	1.38 (1.08, 1.77)	1.48 (1.13, 1.95)
Non-white (*versus* white)	4.21 (3.32, 5.33)	3.89 (2.76, 5.47)	4.27 (3.12, 5.82)	4.19 (3.06, 5.74)	4.04 (2.88, 5.68)
Hispanic (*versus* non-Hispanic)	4.41 (3.16, 6.14)	4.38 (2.65, 7.26)	5.05 (3.21, 7.94)	4.63 (2.92, 7.34)	4.76 (2.90, 7.82)
Education					
less than high school	3.40 (2.62, 4.41)	2.37 (1.72, 3.25)	2.12 (1.59, 2.82)	2.19 (1.65, 2.93)	2.29 (1.67, 3.12)
high school graduate	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)
some college	0.37 (0.27, 0.51)	0.39 (0.27, 0.56)	0.38 (0.27, 0.53)	0.38 (0.27, 0.53)	0.39 (0.27, 0.56)
college graduate	0.13 (0.09, 0.20)	0.19 (0.12, 0.30)	0.18 (0.12, 0.29)	0.18 (0.11, 0.27)	0.20 (0.12, 0.31)
Stroke	2.29 (1.75, 2.99)	1.91 (1.35, 2.70)	1.64 (1.20, 2.24)	1.62 (1.18, 2.22)	1.97 (1.40, 2.78)
Diabetes	1.83 (1.50, 2.24)	1.01 (0.77, 1.34)		1.09 (0.86, 1.39)	
Hypertension	3.62 (2.33, 5.61)	1.07 (0.64, 1.80)		1.16 (0.71, 1.91)	
Elevated cholesterol	1.33 (1.01, 1.75)	1.15 (0.80, 1.65)		1.09 (0.79, 1.52)	
Smoking (ever *versus* never)	1.07 (0.88, 1.31)	0.68 (0.52, 0.89)		0.65 (0.51, 0.84)	
Coronary heart disease	1.46 (1.17, 1.82)	1.03 (0.76, 1.39)		1.09 (0.83, 1.44)	
Peripheral arterial disease	2.00 (1.45, 2.76)	1.06 (0.69, 1.64)		1.04 (0.70, 1.54)	
Systolic blood pressure (per 10 mmHg increase)	1.23 (1.18, 1.28)				
Diastolic blood pressure (per 10 mmHg increase)	1.00 (0.92, 1.08)				
Total cholesterol (per 10 mg/dl increase)	0.99 (0.97, 1.01)				
Hemoglobin (per g/dl decrease)	1.32 (1.23, 1.39)	1.08 (0.99, 1.17)			1.09 (1.01, 1.18)
Log C-reactive protein	1.18 (1.09, 1.27)	1.05 (0.95, 1.16)			
Serum albumin (per g/dl decrease)	1.79 (1.47, 2.22)	1.13 (0.81, 1.56)			
Total homocysteine (per μmol/L increase)	1.04 (1.03, 1.06)	1.00 (0.99, 1.02)			
Albuminuria					
<30 mg/day	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)			
30 to 299 mg/day	1.67 (1.29, 2.17)	1.25 (0.90, 1.74)			
300 to 999 mg/day	2.01 (1.49, 2.72)	1.22 (0.82, 1.79)			
≥1000 mg/day	2.19 (1.63, 2.93)	1.16 (0.76, 1.78)			

Note that adjusted models include CRIC clinical site in addition to the variables shown.

- μέση ηλικία 58.2±11.0 έτη,
- μέσο eGFR 43.4±13.5 ml/min/1.73 m^2
- γνωσιακή δυσλειτουργία παρούσα στο 13%

Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Feb;6(2):248-56

Article

Vascular Risk Factors and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study

Manjula Kurella Tamura,*† Dawei Xie,‡ Kristine Yaffe,§ Debbie L. Cohen,‖ Valerie Teal,‡ Scott E. Kasner,‡¶ Steven R. Messé,¶ Ashwini R. Sehgal,** John Kusek,†† Karen B. DeSalvo,‡‡ Denise Cornish-Zirker,§§ Janet Cohan,‖‖ Stephen L. Seliger,¶¶ Glenn M. Chertow,* and Alan S. Go***†††

3612 ασθενείς
Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study

Table 2. Association of eGFR and vascular risk factors with cognitive impairment (Modified Mini-Mental State Exam >1 SD below mean)

Characteristic	Odds Ratio and 95% Confidence Interval				
	Unadjusted	Adjusted for Demographics and Vascular Risk Factors	Adjusted for eGFR, Demographics, and Stroke	Adjusted for eGFR, Demographics, and Traditional Vascular Risk Factors	Fully Adjusted Model
eGFR (ml/min per 1.73 m^2)					
≥60	0.61 (0.39, 0.97)		0.77 (0.46, 1.28)	0.78 (0.47, 1.30)	0.68 (0.38, 1.24)
45 to 59	1.00 (Referent)		1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)
30 to 44	1.59 (1.24, 2.04)		1.16 (0.87, 1.55)	1.15 (0.86, 1.53)	1.12 (0.82, 1.54)
<30	2.29 (1.74, 3.01)		1.47 (1.05, 2.05)	1.46 (1.04, 2.04)	1.28 (0.88, 1.86)
Age (per 10 years)	1.37 (1.24, 1.52)	1.37 (1.19, 1.59)	1.41 (1.24, 1.60)	1.41 (1.24, 1.60)	1.31 (1.14, 1.50)
Male (*versus* female)	0.99 (0.81, 1.20)	1.48 (1.12, 1.97)	1.29 (1.02, 1.64)	1.38 (1.08, 1.77)	1.48 (1.13, 1.95)
Non-white (*versus* white)	4.21 (3.32, 5.33)	3.89 (2.76, 5.47)	4.27 (3.12, 5.82)	4.19 (3.06, 5.74)	4.04 (2.88, 5.68)
Hispanic (*versus* non-Hispanic)	4.41 (3.16, 6.14)	4.38 (2.65, 7.26)	5.05 (3.21, 7.94)	4.63 (2.92, 7.34)	4.76 (2.90, 7.82)
Education					
less than high school	3.40 (2.62, 4.41)	2.37 (1.72, 3.25)	2.12 (1.59, 2.82)	2.19 (1.65, 2.93)	2.29 (1.67, 3.12)
high school graduate	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)
some college	0.37 (0.27, 0.51)	0.39 (0.27, 0.56)	0.38 (0.27, 0.53)	0.38 (0.27, 0.53)	0.39 (0.27, 0.56)
college graduate	0.13 (0.09, 0.20)	0.19 (0.12, 0.30)	0.18 (0.12, 0.29)	0.18 (0.11, 0.27)	0.20 (0.12, 0.31)
Stroke	2.29 (1.75, 2.99)	1.91 (1.35, 2.70)	1.64 (1.20, 2.24)	1.62 (1.18, 2.22)	1.97 (1.40, 2.78)
Diabetes	1.83 (1.50, 2.24)	1.01 (0.77, 1.34)		1.09 (0.86, 1.39)	
Hypertension	3.62 (2.33, 5.61)	1.07 (0.64, 1.80)		1.16 (0.71, 1.91)	
Elevated cholesterol	1.33 (1.01, 1.75)	1.15 (0.80, 1.65)		1.09 (0.79, 1.52)	
Smoking (ever *versus* never)	1.07 (0.88, 1.31)	0.68 (0.52, 0.89)		0.65 (0.51, 0.84)	
Coronary heart disease	1.46 (1.17, 1.82)	1.03 (0.76, 1.39)		1.09 (0.83, 1.44)	
Peripheral arterial disease	2.00 (1.45, 2.76)	1.06 (0.69, 1.64)		1.04 (0.70, 1.54)	
Systolic blood pressure (per 10 mmHg increase)	1.23 (1.18, 1.28)				
Diastolic blood pressure (per 10 mmHg increase)	1.00 (0.92, 1.08)				
Total cholesterol (per 10 mg/dl increase)	0.99 (0.97, 1.01)				
Hemoglobin (per g/dl decrease)	1.32 (1.23, 1.39)	1.08 (0.99, 1.17)			1.09 (1.01, 1.18)
Log C-reactive protein	1.18 (1.09, 1.27)	1.05 (0.95, 1.16)			
Serum albumin (per g/dl decrease)	1.79 (1.47, 2.22)	1.13 (0.81, 1.56)			
Total homocysteine (per μmol/L increase)	1.04 (1.03, 1.06)	1.00 (0.99, 1.02)			
Albuminuria					
<30 mg/day	1.00 (Referent)	1.00 (Referent)			
30 to 299 mg/day	1.67 (1.29, 2.17)	1.25 (0.90, 1.74)			
300 to 999 mg/day	2.01 (1.49, 2.72)	1.22 (0.82, 1.79)			
≥1000 mg/day	2.19 (1.63, 2.93)	1.16 (0.76, 1.78)			

Note that adjusted models include CRIC clinical site in addition to the variables shown.

- Η χαμηλότερη συγκέντρωση Hb συσχετίστηκε με υψηλότερο επιπολασμό γνωσιακής δυσλειτουργία κοόρτη ΧΝΝ CRIC
- Ο επιπολασμός της γνωστικής δυσλειτουργίας ήταν υψηλότερος μεταξύ αυτών με χαμηλότερο eGFR, ανεξάρτητα από τους παραδοσιακούς παράγοντες αγγειακού κινδύνου.
- Αυτή η συσχέτιση μπορεί να εξηγηθεί εν μέρει από την αναιμία.
- Άλλοι μη παραδοσιακοί παράγοντες αγγειακού κινδύνου δεν συσχετίστηκαν με γνωσιακής δυσλειτουργία .

Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Feb;6(2):248-56

Cognitive impairment in hemodialysis patients is common

A.M. Murray, MD, MSc; D.E. Tupper, PhD; D.S. Knopman, MD; D.T. Gilbertson, PhD; S.L. Pederson, MA; S. Li, MS; G.E. Smith, PhD; A.K. Hochhalter, PhD; A.J. Collins, MD; and R.L. Kane, MD

cross sectional μελέτη, 374 ασθενείς υπό ΤΝ

Table 5 *Characteristics associated with severe cognitive impairment in primary hemodialysis patient cohort (n = 338)*

Characteristic	n	Percent with severe cognitive impairment: Yes	Percent with severe cognitive impairment: No	p*	Adjusted OR (95% CI)	p†
Age, y				0.540		
55–64	100	41.0	59.0		reference	
65–74	107	37.4	62.6		0.77 (0.42, 1.43)	0.410
75–84	104	31.7	68.3		0.57 (0.29, 1.10)	0.090
≥85	27	40.8	59.2		1.05 (0.40, 2.77)	0.910
Sex				0.960		
Female	155	36.7	63.3		0.82 (0.50, 1.35)	0.440
Male	183	37.2	62.8		reference	
Race				0.010		
White	279	33.3	66.7		0.53 (0.24, 1.15)	0.110
Black	38	52.6	47.4		reference	
Other	21	57.1	42.9		1.26 (0.39, 4.10)	0.710
Education, y				0.010		
0–8	38	55.3	44.7		reference	
9–12	147	40.1	59.9		0.42 (0.19, 0.92)	0.030
>12	153	29.4	70.6		0.32 (0.14, 0.72)	0.006
Stroke	70	45.7	54.3	0.100	1.95 (1.08, 3.49)	0.030
Hemoglobin, g/dL‡				0.030		
0.0–10.9	54	50.0	50.0		reference	
≥11.0	282	34.4	65.6		0.56 (0.29, 1.08)	0.080
Months of dialysis				0.050		
0–12	95	28.4	71.6		reference	
13–24	81	33.3	66.7		0.95 (0.47, 1.91)	0.870
>24	162	43.8	56.2		1.65 (0.91, 3.00)	0.100
Primary cause of ESRD						
Vascular				0.030	0.64 (0.33, 1.25)	0.190
Diabetes	131	42.0	58.0			
Hypertension	111	35.1	64.9			
Glomerulonephritis	32	43.8	56.2			
Nonvascular					reference	
PKD	20	20.0	80.0			
Interstitial nephritis	15	20.0	80.0			
Neoplasms, tumors	3	33.3	66.7			
Miscellaneous	26	34.6	65.4			
Equilibrated Kt/V (dialysis dose)‡						
0.0–1.2	148	31.8	68.2	0.070	reference	
>1.2	181	40.9	59.1		1.67 (1.01, 2.75)	0.050

The χ^2 test was used for comparisons between categorical variables. Analysis of variance was used for between-group comparisons.

*p For bivariate comparisons between those with and without severe cognitive impairment.
†On logistic regression.
‡Hemoglobin data were missing for two subjects; Kt/V data were missing for nine subjects.

ESRD = end-stage renal disease; PKD = polycystic kidney disease.

- Σε μονοπαραγοντική ανάλυση η αναιμία (Hb<11g/dL) συσχετίσθηκε με σοβαρή γνωσιακή δυσλειτουργία

Neurology 2006;67;216

Kidney International, Vol. 38 (1990), pp. 480–486

CLINICAL INVESTIGATION

Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin

GEORG GRIMM, FELIX STOCKENHUBER, BRUNO SCHNEEWEISS, CHRISTIAN MADL, JOSEF ZEITLHOFER, and BARBARA SCHNEIDER

1st Department of Medicine, Department of Neurology, and Institute of Medical Statistics and Documentation, University of Vienna, Vienna, Austria

Μελέτη σε 15 ασθενείς υπό ΤΝ,
5 μήνες παρακολούθησης υπό ΕΡΟ

Table 1B. Characteristics of hemodialysis patients treated with rHuEPO

	Hematocrit %	Hemoglobin g/dl	Blood urea nitrogen mg/dl	Urea appearance rate[b] mg/min	Lean body mass[c] kg	Fistula recirculation[d]	Trailmaking test A s	Mini-mental state
Before rHuEPO	22.7 ± 2.6	7.5 ± 0.9	79 ± 15	6.2 ± 2.5 (N = 7)	49.8 ± 8.5 (N = 5)		55 ± 39	27.6 ± 2.2
After rHuEPO	30.6 ± 3.8[a]	9.5 ± 1.2[a]	83 ± 18	5.9 ± 2.2 (N = 7)	43 ± 16 (N = 5)	3 ± 3 (N = 7)	43 ± 16	28.1 ± 2.1
Healthy subjects	44.5 ± 5.0[b]	15 ± 2.0[b]	<20	8.1 ± 2.0 (N = 24)	59 ± 10 (N = 24)		27 ± 8 (N = 50)	29.6 ± 0.6 (N = 50)

N = 15 (m = 7, f = 8), age 51.5 ± 11.8 yrs; hemodialysis since 2.9 ± 2.5 yrs, 3.9 ± 0.3 hours thrice weekly; rHuEPO: 94 ± 27 U/kg i.v. thrice weekly; duration of rHuEPO treatment, 4.7 ± 1.2 months.
[a] $P < 0.01$ compared to occasion before rHuEPO; according to [24] [b] and [25] [c] were assessed 4 months (median) after rHuEPO
[d] 5 months after the study
[e] Mean between male and female; mean ± SD

- Αξιολόγηση των επιδράσεων της ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rHuEPO) στη λειτουργία του εγκεφάλου σε 15 ασθενείς με χρόνια αιμοκάθαρση μελετήθηκαν με P300 (προκλητά δυναμικά που σχετίζονται με ερέθισμα)
- Η αύξηση Ht από 22,7% σε 30,6% με χορήγηση rHuEPO βελτίωσε τα αποτελέσματα σε ασθενείς υπό ΤΝ, επιβεβαιώνοντας τα ευεργετικά αποτελέσματα της rHuEPO στην εγκεφαλική γνωσιακή επεξεργασία.

Kidney Int. 1990 Sep;38(3):480-6.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE
ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 19, 2009 VOL. 361 NO. 21

A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease

Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., Emmanuel A. Burdmann, M.D., Ph.D., Chao-Yin Chen, Ph.D., Mark E. Cooper, M.D., Dick de Zeeuw, M.D., Ph.D., Kai-Uwe Eckardt, M.D., Jan M. Feyzi, M.S., Peter Ivanovich, M.D., Reshma Kewalramani, M.D., Andrew S. Levey, M.D., Eldrin F. Lewis, M.D., M.P.H., Janet B. McGill, M.D., John J.V. McMurray, M.D., Patrick Parfrey, M.D., Hans-Henrik Parving, M.D., Giuseppe Remuzzi, M.D., Ajay K. Singh, M.D., Scott D. Solomon, M.D., and Robert Toto, M.D., for the TREAT Investigators*

TREAT Μελέτη σε 4038 ασθενείς ΧΝΝ,
29.1 μήνες παρακολούθησης EPO vs placebo

Table 2. Composite and Component End Points.*

End Point	Darbepoetin Alfa (N=2012)	Placebo (N=2026)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
	number (percent)			
Primary end points				
Cardiovascular composite end point‡	632 (31.4)	602 (29.7)	1.05 (0.94–1.17)	0.41
Death from any cause	412 (20.5)	395 (19.5)	1.05 (0.92–1.21)	0.48
Myocardial infarction§	124 (6.2)	129 (6.4)	0.96 (0.75–1.22)	0.73
Stroke§	101 (5.0)	53 (2.6)	1.92 (1.38–2.68)	<0.001
Heart failure§	205 (10.2)	229 (11.3)	0.89 (0.74–1.08)	0.24
Myocardial ischemia	41 (2.0)	49 (2.4)	0.84 (0.55–1.27)	0.40
Renal composite end point (ESRD or death)	652 (32.4)	618 (30.5)	1.06 (0.95–1.19)	0.29
ESRD	338 (16.8)	330 (16.3)	1.02 (0.87–1.18)	0.83
Additional adjudicated end points				
Death from cardiovascular causes	259 (12.9)	250 (12.3)	1.05 (0.88–1.25)	0.61
Cardiac revascularization	84 (4.2)	117 (5.8)	0.71 (0.54–0.94)	0.02

N Engl J Med 2009;361:2019-32 .

Relationship between Conditions Addressed by Hemodialysis Guidelines and Non-ESRD-Specific Conditions Affecting Quality of Life

Lisa Leinau,*† Terrence E. Murphy,‡ Elizabeth Bradley,§ and Terri Fried‖¶
*Department of Community and Family Medicine, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire; †Department of Geriatrics, Dartmouth-Hitchcock Keene, Keene, New Hampshire; ‡Program on Aging and Departments of §Epidemiology and Public Health and ‖Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; and ¶Clinical Epidemiology Research Center, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut

109 ασθενείς HD, >45 έτη
29.1 μήνες παρακολούθησης EPO vs placebo

Table 5. Kendall's tau b correlations between non-ESRD-specific conditions and ESRD-specific conditions as defined by meeting Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guidelines[a]

ESRD-Specific Conditions as Defined by KDOQI Guidelines	Non-ESRD-Specific Conditions					
	Physical Performance (higher is better)	Depression (higher is worse)	Pain (higher is worse)	Fatigue (higher is worse)	Cognition Based on MMSE (higher is better)	Cognition Based on EXIT25 (higher is worse)
Hgb <11 or >13 g/dl	$r = 0.024$, $P = 0.77$	$r = 0.089$, $P = 0.28$	$r = 0.088$, $P = 0.28$	$r = 0.055$, $P = 0.50$	$r = \mathbf{0.160}$, $P = \mathbf{0.05}$	$r = 0.039$, $P = 0.63$
iPTH <150 or >300 pg/dl	$r = 0.133$, $P = 0.11$	$r = 0.004$, $P = 0.97$	$r = -0.097$, $P = 0.24$	$r = 0.031$, $P = 0.70$	$r = -0.158$, $P = \mathbf{0.05}$	$r = \mathbf{0.185}$, $P = \mathbf{0.02}$
Phosphorus <3.5 or >5.5 mg/dl	$r = 0.004$, $P = 0.95$	$r = -0.014$, $P = 0.89$	$r = -0.084$, $P = 0.31$	$r = -0.007$, $P = 0.93$	$r = -0.037$, $P = 0.65$	$r = 0.034$, $P = 0.68$
Kt/V < 1.2	$r = 0.078$, $P = 0.35$	$r = 0.051$, $P = 0.54$	$r = 0.080$, $P = 0.33$	$r = 0.084$, $P = 0.32$	$r = -0.117$, $P = 0.16$	$r = 0.126$, $P = 0.13$
Use of catheter for dialysis access	$r = -0.142$, $P = 0.09$	$r = 0.150$, $P = 0.07$	$r = 0.152$, $P = 0.06$	$r = 0.040$, $P = 0.63$	$r = 0.080$, $P = 0.33$	$r = 0.004$, $P = 0.96$

[a]Hgb, hemoglobin; iPTH, intact parathyroid hormone.
[b]Bold font indicates significance at $P \leq 0.05$.

- Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης εκτός των κατευθυντήριων οδηγιών του KDOQI συσχετίστηκαν θετικά με την καλύτερη γνωσιακή λειτουργία, όπως μετρήθηκε με τις βαθμολογίες MMSE (r=0,160, p=0,05).
- Η αιμοσφαιρίνη ως συνεχής μεταβλητή έδειξε ισχυρότερη θετική συσχέτιση με την αυξανόμενη βαθμολογία MMSE (r=0,257, p=0,007).

Clin J Am Soc Nephrol 4: 572–578, 2009.

Kurella Tamura et al. BMC Nephrology (2016) 17:13
DOI 10.1186/s12882-016-0226-6

BMC Nephrology

RESEARCH ARTICLE Open Access

Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease

Manjula Kurella Tamura[1,2*], Eric Vittinghoff[3], Jingrong Yang[4], Alan S. Go[4,14], Stephen L. Seliger[5], John W. Kusek[6,14], James Lash[7,14], Debbie L. Cohen[8], James Simon[9], Vecihi Batuman[10], Juan Ordonez[11], Gail Makos[12] and Kristine Yaffe[3,13]

762 ασθενείς, >55 έτη
CRIC COG study
διάρκεια παρακολούθησης 3.3 έτη,

Table 2 Association of anemia with baseline cognitive impairment among participants age ≥55 in the Chronic Renal Insufficiency Cohort

Cognitive test	N	Odds ratio (95 % CI)		
		Model 1	Model 2	Model 3
Modified Mini-Mental State Exam	762	1.48 (0.85–2.59)	1.45 (0.81–2.61)	1.59 (0.86–2.94)
Category Fluency	760	1.49 (0.92–2.41)	1.50 (0.91–2.48)	1.43 (0.85–2.40)
Buschke Delayed Recall	753	1.19 (0.77–1.86)	1.19 (0.75–1.89)	1.06 (0.66–1.71)
Boston Naming	760	1.34 (0.83–2.16)	1.21 (0.73–2.00)	1.25 (0.73–2.14)
Trailmaking Test A	759	1.93 (1.12–3.32)	1.72 (0.98–3.04)	1.72 (0.95–3.10)
Trailmaking Test B	759	1.42 (0.89–2.28)	1.19 (0.73–1.96)	1.16 (0.69–1.94)

Model 1 is adjusted for age, sex, race, education and CRIC clinical center
Model 2 is adjusted for age, sex, race, education, diabetes, hypertension, coronary artery disease, peripheral vascular disease, stroke, alcohol use, and CRIC clinical center
Model 3 is adjusted for age, sex, race, education, CRIC clinical center, diabetes, hypertension, coronary artery disease, peripheral vascular disease, stroke, alcohol use, and estimated glomerular filtration rate

Table 3 Adjusted mean annual change in cognitive scores between anemic vs non-anemic participants. A positive parameter estimate denotes a larger decline in cognitive function for the Modified Mini-Mental State Exam, Category Fluency, Buschke Delayed Recall and Boston Naming tests. For the Trailmaking Test A and B, a negative parameter estimate denotes a larger decline in cognitive function

Cognitive test	N	Mean annual change (SE)	Parameter estimate for anemia vs. non-anemia(SE)	*P*-value
Modified mini-mental state exam	692			
Model		0.21 (0.05)	0.190 (0.12)	0.11
Model 2			0.170 (0.13)	0.17
Model 3			0.130 (0.13)	0.31
ategory fluency	690			
Model 1		0.20 (0.06)	−0.280 (0.11)	0.01
Model 2			−0.200 (0.11)	0.08
Model 3			−0.140 (0.12)	0.22
uschke delayed call	692			
Model 1		0.19 (0.03)	−0.030 (0.06)	0.58
Model 2			−0.040 (0.06)	0.56
Model 3			−0.060 (0.06)	0.37
oston naming	691			
Model 1		0.07 (0.01)	0.040 (0.02)	0.08
Model 2			0.040 (0.02)	0.08
Model 3			0.040 (0.02)	0.06
Trailmaking test A	685			
Model 1		−0.93 (0.27)	0.070 (0.46)	0.88
Model 2			−0.210 (0.48)	0.66
Model 3			−0.200 (0.48)	0.68
Trailmaking test B	685			
Model 1		−2.36 (0.61)	−3.220 (1.52)	0.03
Model 2			−2.330 (1.62)	0.15
Model 3			−1.830 (1.67)	0.27

SE standard error
Model 1 is adjusted for age, sex, race, education and CRIC clinical center
Model 2 is adjusted for age, sex, race, education, diabetes, hypertension, coronary artery disease, peripheral vascular disease, stroke, alcohol use, and CRIC clinical center
Model 3 is adjusted for age, sex, race, education, CRIC clinical center, diabetes, hypertension, coronary artery disease, peripheral vascular disease, stroke, alcohol use, and estimated glomerular filtration rate

- 762 συμμετέχοντες
  - Μέσο eGFR 42,7±16,4 ml/min/1,73 m^2,
  - 349 (46 %) είχαν αναιμία.
- Η αναιμία δεν συσχετίστηκε με γνωσιακή δυσλειτουργία σε οποιοδήποτε τεστ μετά από προσαρμογή για δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.
- Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης 2,9 (IQR 2,6–3,0) ετών, στους 692 που ολοκλήρωσαν παρακολούθηση δεν υπήρξε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της αναιμίας και της αλλαγής στη γνωσιακή λειτουργία σε κανένα από τα έξι γνωστικά τεστ.

BMC Nephrol. 2016 Jan 28:17:13.

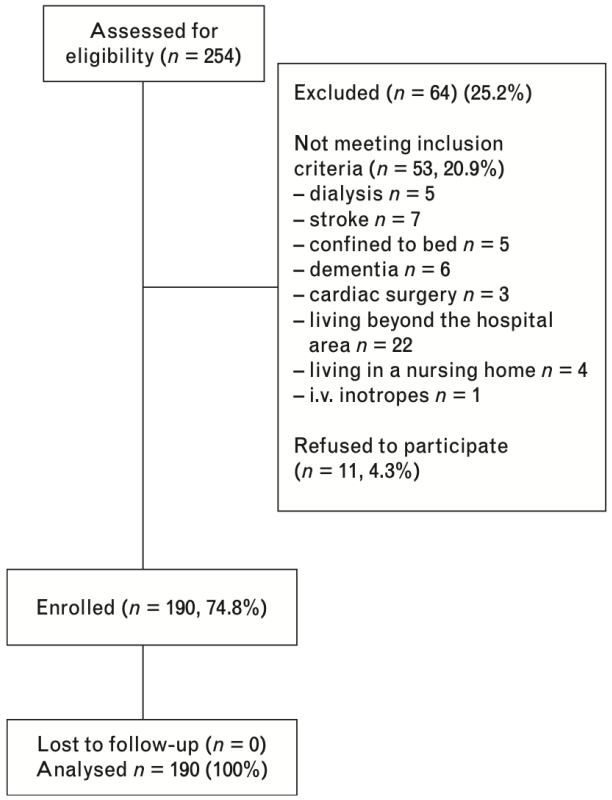
Original article

Chronic renal dysfunction and anaemia are associated with cognitive impairment in older patients with heart failure

Giovanni Pulignano[a], Donatella Del Sindaco[b], Andrea Di Lenarda[c], Maria Denitza Tinti[a], Luigi Tarantini[d], Giovanni Cioffi[e], Stefano Tolone[a], Gaetano Pero[a] and Giovanni Minardi[a]

Ασθενείς με ΚΑ, >75 έτη
NYHA III-IV

Fig. 1



Enrolment, exclusion criteria and study completion.

- Κατά τη διάρκεια περιόδου 24 μηνών, εξετάστηκαν 254 ασθενείς.
- 190 ασθενείς μελετήθηκαν προοπτικά.
  - μέση ηλικία 77 ± 5, εύρος 70 – 94,
  - 53,7% άνδρες
  - Η ΧΝΝ ήταν παρούσα στο 85,7% και
  - η αναιμία στο 42,6% των ασθενών.
  - CRAS ήταν παρόν σε 39% των ασθενών.
  - 38.9% είχε γνωσιακή δυσλειτουργία
  - 59.8% είχε καταθλιπτικό συναίσθημα

J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014 Jun;15(6):481-90.

Original article

Chronic renal dysfunction and anaemia are associated with cognitive impairment in older patients with heart failure

Giovanni Pulignano[a], Donatella Del Sindaco[b], Andrea Di Lenarda[c], Maria Denitza Tinti[a], Luigi Tarantini[d], Giovanni Cioffi[e], Stefano Tolone[a], Gaetano Pero[a] and Giovanni Minardi[a]

Table 1 Clinical variables according to the absence or presence of cognitive dysfunction

Variable	All patients 190 (100)	Patients with MMSE >24 [116 (61.1)]	Patients with MMSE ≤24 [74 (38.9)]	P
Age (years)	77 ± 5.1	75.6 ± 4.0%	79.3 ± 5.7%	<0.0001
Sex (% men)	102 (53.7)	74 (63.8)	28 (37.8)	<0.0001
BMI <21 (kg/m^2)	37 (19.5)	14 (12.1)	23 (31.1)	<0.001
Heart rate (bpm)	72.5 ± 14.1	71.1 ± 14.8	75.3 ± 13.1	0.049
SBP (mmHg)	131.3 ± 20	131 ± 21	131.1 ± 19.7	NS
NYHA class III–IV	117 (61.6)	67 (57.8)	50 (67.6)	NS
Cause of heart failure				NS
Ischaemic	100 (52.6)	60 (51.7)	40 (54.1)	
Hypertensive	23 (12.1)	17 (14.7)	6 (8.1)	
Dilated	30 (15.8)	17 (14.7)	13 (17.6)	
Valvular	28 (14.7)	17 (14.7)	11 (14.9)	
Other/multiple	9 (4.7)	5 (4.3)	4 (5.4)	
Previous myocardial infarction	99 (52.1)	64 (55.2)	39 (47.3)	NS
Permanent atrial fibrillation	44 (23.2)	22 (19.0)	22 (29.7)	NS
Hystory of diabetes	58 (30.5)	32 (27.6)	26 (35.1)	NS
Hypertension	126 (66.3)	79 (68.1)	47 (63.5)	NS
COPD	66 (34.7)	40 (34.5)	26 (35.1)	NS
Haemoglobin (g/dl)	12.3 ± 1.8	12.7 ± 1.8	11.6 ± 1.6	<0.0001
Haematocrit (%)	36.8 ± 5.5	38.1 ± 5.5	34.8 ± 4.7	<0.0001
Anaemia (HBG < 12 g/dl)	81 (42.6)	35 (30.2)	46 (62.2)	<0.0001
Serum creatinine (mg/dl)	1.53 ± 0.81	1.47 ± 0.76	1.62 ± 0.76	NS
eGFR (ml/min/1.73 m^2)	41.3 ± 16.2	45.8 ± 15.4	34.3 ± 14.9	<0.0001
K/DOQI/CKD stages				
2 (GFR 60–89 ml/min/1.73 m^2)	27 (14.2)	22 (19)	5 (6.8)	
3 (GFR 30–59 ml/min/1.73 m^2)	111 (58.4)	76 (65.5)	35 (47.3)	<0.0001
4 (GFR 15–29 ml/min/1.73 m^2)	46 (24.2)	17 (14.7)	29 (39.2)	
5 (GFR <5 ml/min/1.73 m^2)	6 (3.2)	1 (0.9)	5 (6.8)	<0.0001
eGFR <30 ml/min/1.73 m^2	52 (27.5)	18 (15.7)	34 (45.9)	
Cardiorenal anaemia syndrome[a]	74 (38.9)	31 (26.7)	43 (58.1)	<0.0001
Serum sodium (mmol/l)	138.5 ± 4.3	138.6 ± 4.1	138 ± 4.7	NS
Mean LVEF (%)	32.9 ± 10.7	32.6 ± 9.9	33.36 ± 11.7	NS
LVEF <20%	27 (14.2)	15 (12.9)	12 (16.2)	NS
Treatments				
β-Blockers	99 (52.1)	66 (56.9)	33 (44.6)	NS
ACE inhibitors	156 (82.1)	95 (81.9)	61 (82.4)	NS
Angiotensin receptor blockers	22 (11.6)	16 (13.8)	6 (8.1)	NS
Spironolactone	67 (35.3)	38 (32.8)	29 (39.2)	NS

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GFR, glomerular filtration rate; LVEF, left-ventricular ejection fraction; MMSE, Mini Mental State Examination; NYHA, New York Heart Association. [a]Cardiorenal anaemia syndrome: defined as haemoglobin below 12 g/dl and eGFR below 60 ml/min/1.73 m^2.

Παράγοντες που συσχετίζονται ανεξάρτητα με τη γνωσιακή δυσλειτουργία (multivariate logistic regression analysis)

	odds ratio (OR)	P
Ηλικία	1.144 (1.047 – 1.250)	=0.003
Επίπεδο εκπαίδευσης κάτω από 5 έτη	9.792 (4.157 – 23.064)	< 0.001
Αναιμία	2.492 (1.184 – 5.247	=0.02
XNN IV-V	3.345 (1.369 – 8.175	=0.008

J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2014 Jun;15(6):481-90.

Original Investigation AJKD

Role of Anemia in Dementia Risk Among Veterans With Incident CKD

Alain K. Koyama, Robert Nee, Wei Yu, Devasmita Choudhury, Fei Heng, Alfred K. Cheung, Keith C. Norris, Monique E. Cho, and Guofen Yan

Αναδρομική μελέτη κοόρτης.
620,095 βετεράνοι , >45 έτη

Table 1. Baseline Characteristics of Veterans, by Anemia Status

Characteristics	Overall (n = 620,095)	Baseline Anemia Status: Normal (n = 416,582)	Mild (n = 168,469)	Moderate or Severe (n = 35,044)
Age at CKD onset, y	72 ± 10	72 ± 10	74 ± 10	73 ± 11
Age category at CKD onset				
45-64 y	153,731 (25%)	106,986 (26%)	37,624 (22%)	9,121 (26%)
65-84 y	401,999 (65%)	273,461 (66%)	107,789 (64%)	20,749 (59%)
≥ 85 y	64,365 (10%)	36,135 (9%)	23,056 (14%)	5,174 (15%)
Male	600,568 (97%)	401,558 (96%)	165,430 (98%)	33,580 (96%)
Race and ethnicity				
Black	102,360 (17%)	61,705 (15%)	32,611 (19%)	8,044 (23%)
Hispanic	23,828 (4%)	14,651 (4%)	7,445 (4%)	1,732 (5%)
White	437,030 (71%)	302,458 (73%)	112,466 (67%)	22,106 (63%)
Other or unknown	56,877 (9%)	37,768 (9.1%)	15,947 (10%)	3,162 (9%)
BMI, kg/m²	29.8 ± 6.0	30.0 ± 5.8	29.5 ± 6.4	28.6 ± 6.7
Smoking				
Current	138,128 (22%)	97,905 (24%)	32,853 (20%)	7,370 (21%)
Former	342,184 (55%)	224,230 (54%)	97,692 (58%)	20,262 (58%)
Never	139,783 (23%)	94,447 (23%)	37,924 (23%)	7,412 (21%)
eGFR at onset, mL/min per 1.73 m²	51 ± 8	52 ± 7	50 ± 9	46 ± 11
Blood transfusion[a]	48,106 (8%)	15,165 (4%)	20,182 (12%)	12,759 (36%)
Medications[a]				
ESA use	6,152 (1%)	563 (0.1%)	2,787 (2%)	2,802 (8%)
ACEI use	351,917 (57%)	230,154 (55%)	101,439 (60%)	20,324 (58%)
ARB use	82,267 (13%)	52,425 (13%)	24,908 (15%)	4,934 (14%)
Comorbid Conditions[a]				
Charlson score	2 [1-4]	2 [1-3]	3 [1-4]	4.0 [2-6]
Hypertension	561,485 (91%)	372,704 (90%)	156,466 (93%)	32,315 (92%)
Depression	181,712 (29%)	119,641 (29%)	50,573 (30%)	11,498 (33%)
Alcohol abuse	55,297 (9%)	33,956 (8%)	16,375 (10%)	4,966 (14%)
Drug abuse	35,916 (6%)	22,753 (6%)	10,342 (6%)	2,821 (8%)
Diabetes	303,872 (49%)	184,040 (44%)	98,654 (59%)	21,178 (60%)
Heart failure	145,429 (234%)	81,051 (20%)	50,925 (30%)	13,453 (38%)
Coronary artery disease	280,572 (45%)	176,155 (42%)	86,363 (51%)	18,054 (52%)
Cardiac dysrhythmia	207,783 (34%)	128,007 (31%)	64,916 (39%)	14,860 (42%)
Other cardiac disease	187,874 (30%)	112,237 (27%)	60,836 (36%)	14,801 (42%)
CVA/TIA	128,241 (21%)	78,507 (19%)	40,739 (24%)	8,995 (26%)
PVD	171,268 (28%)	102,468 (25%)	55,498 (33%)	13,302 (38%)
COPD	183,493 (30%)	115,692 (28%)	54,603 (32%)	13,198 (38%)
Cancer	144,551 (23%)	83,376 (20%)	47,924 (28%)	13,251 (38%)
GI bleeding disorders	64,653 (10%)	32,564 (8%)	23,372 (14%)	8,717 (25%)
Liver disease	27,094 (4%)	13,874 (3%)	9,412 (6%)	3,808 (11%)
HIV/AIDS	4,374 (0.7%)	2,746 (0.7%)	1,286 (0.8%)	342 (1%)
Laboratory Values				
UACR				
<30 mg/g	93,171 (15%)	62,706 (15%)	26,245 (16%)	4,220 (12%)
30–300 mg/g	50,306 (8%)	29,936 (7%)	16,678 (10%)	3,692 (11%)
>300 mg/g	15,993 (3%)	8,419 (2%)	5,919 (4%)	1,655 (5%)
Missing	460,625 (74%)	315,521 (76%)	119,627 (7%)	25,477 (73%)
TSAT				
≥20%	66,134 (11%)	29,064 (7%)	28,986 (17%)	8,084 (23%)
<20%	46,200 (8%)	13,101 (3%)	23,735 (14%)	9,364 (27%)
Missing	507,761 (82%)	374,417 (90%)	115,748 (69%)	17,596 (50%)
Hemoglobin (g/dL)	13.6 ± 1.6	14.4 ± 1.0	12.2 ± 0.5	10.2 ± 0.7

Values for categorical variables are given as number (percentage); values for continuous variables are given as median [IQR] or mean ± SD. Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin II receptor blocker; BMI, body mass index; CKD, chronic kidney disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disorder; CVA/TIA, cerebrovascular accident/transient ischemic attack; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESA, erythropoiesis stimulating agent, GI, gastrointestinal; HIV/AIDS, human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome; PVD, peripheral vascular disease; TSAT, transferrin saturation; UACR, urinary albumin-creatinine ratio.

[a]Blood transfusion status, medication use, and comorbidities were based on their presence in the 2 years before the date of incident CKD.

- το εύρος των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (g/dL) για
  - μη αναιμία ≥12,0 για τις γυναίκες
    ≥13,0 για τους άνδρες
  - ήπια αναιμία 11,0-11,9 για γυναίκες
    11,0-12,9 για άνδρες
  - μέτρια αναιμία 8,0-10,9
  - σοβαρή αναιμία <8,0

Am J Kidney Dis. 2023 Jul 28:S0272-6386(23)00735-7

ARTICLE IN PRESS

Original Investigation AJKD

Role of Anemia in Dementia Risk Among Veterans With Incident CKD

Alain K. Koyama, Robert Nee, Wei Yu, Devasmita Choudhury, Fei Heng, Alfred K. Cheung, Keith C. Norris, Monique E. Cho, and Guofen Yan

Αναδρομική μελέτη κοόρτης.
620,095 βετεράνοι , >45 έτη

- Η μέση ηλικία ήταν 72 ± 10 έτη.
- 600.568 (97%) ήταν άνδρες,
- και 437.030 (71%) ήταν Λευκοί.
- διάμεση περίοδος παρακολούθησης 4,1 έτη (IQR, 2,4-7,0),
- 15% ανέπτυξαν άνοια πριν από νεφρική ανεπάρκεια, με ποσοστό επίπτωσης 30,6 περιπτώσεων ανά 1.000 ασθενείς-έτη.
- 33% ανέπτυξαν νεφρική ανεπάρκεια ή πέθαναν χωρίς να εμφανίσουν άνοια, με ποσοστό επίπτωσης 66,6 περιπτώσεων ανά 1.000 ασθενείς-έτη.
- Από τους βετεράνους που ανέπτυξαν άνοια πριν από τη νεφρική ανεπάρκεια, η διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση της άνοιας ήταν τα 83 έτη (IQR, 76-88), αντικατοπτρίζοντας την κυριαρχία της άνοιας όψιμης έναρξης μεταξύ των περιπτώσεων που παρατηρήθηκαν.

Table 2. Association Between Anemia and Study Outcomes

Baseline Anemia Status	Event Rate per 1,000 Patient-Years	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[a]	Time-varying Anemia Status	Unadjusted HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI)[a]
Outcome: Dementia						
Normal	27.4	Reference	Reference	Normal	Reference	Reference
Mild	38.2	1.44 (1.42-1.46)	1.16 (1.14-1.17)	Mild	1.67 (1.65-1.70)	1.30 (1.28-1.31)
Moderate/severe	44.4	1.73 (1.68-1.78)	1.27 (1.23-1.31)	Moderate/severe	2.35 (2.30-2.40)	1.68 (1.65-1.72)
Outcome: Kidney Failure or Death						
Normal	51.9	Reference	Reference	Normal	Reference	Reference
Mild	93.5	1.82 (1.81-1.84)	1.39 (1.37-1.40)	Mild	2.57 (2.54-2.59)	2.10 (2.08-2.12)
Moderate/severe	184.6	3.63 (3.58-3.69)	2.15 (2.12-2.19)	Moderate/severe	7.32 (7.24-7.40)	5.15 (5.09-5.22)

Abbreviation: HR, hazard ratio.
[a]Model adjusted for baseline age, sex, race and ethnicity, body mass index, smoking, estimated glomerular filtration rate, erythropoietin-stimulating agent use, transfusion status, angiotensin-converting enzyme inhibitor use, angiotensin II receptor blocker use, Charlson score, hypertension, depression, alcohol abuse, drug abuse, and year of incident chronic kidney disease.

Am J Kidney Dis. 2023 Jul 28:S0272-6386(23)00735-7

Original Investigation AJKD

Role of Anemia in Dementia Risk Among Veterans With Incident CKD

Alain K. Koyama, Robert Nee, Wei Yu, Devasmita Choudhury, Fei Heng, Alfred K. Cheung, Keith C. Norris, Monique E. Cho, and Guofen Yan

Αναδρομική μελέτη κοόρτης.
620,095 βετεράνοι , >45 έτη

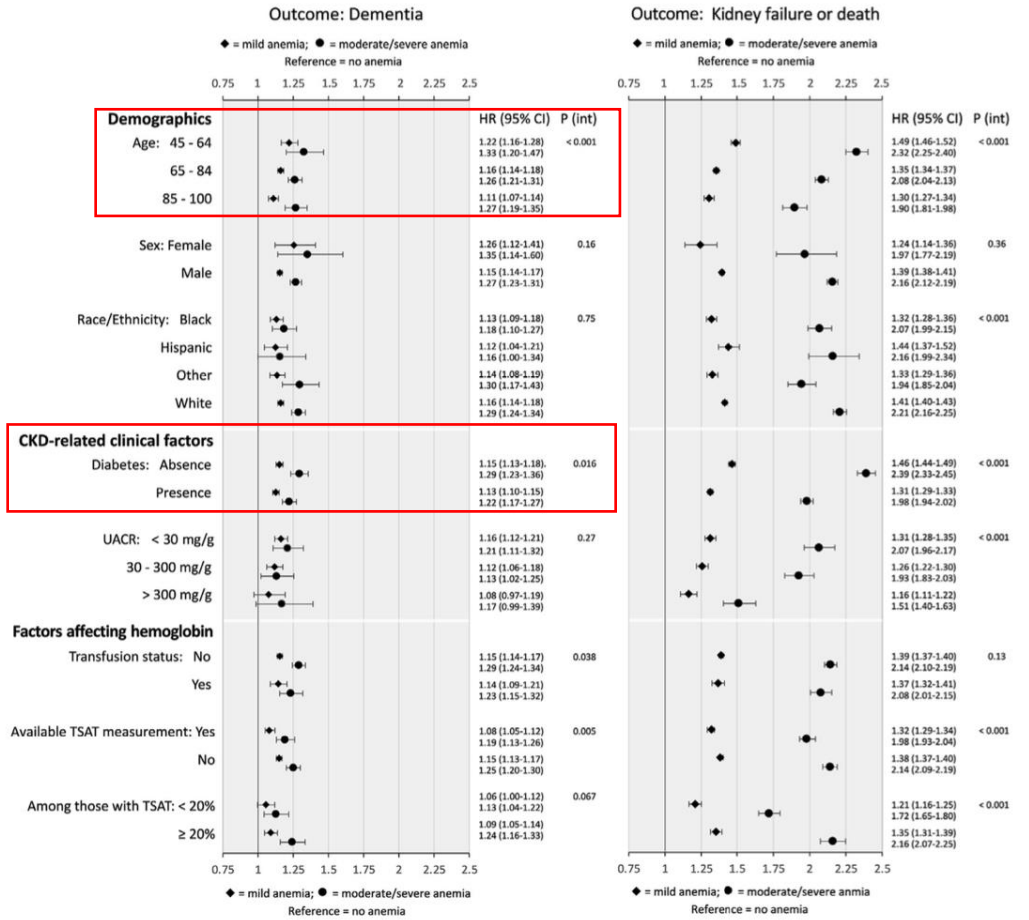


Figure 1. Association between anemia at baseline and outcome in select baseline subgroups. Hazard ratios are stratified by levels of subgroups for age, sex, race/ethnicity, diabetes status, UACR, transfusion status, availability of TSAT measurement (yes/no), and TSAT (<20%/≥20%) (among those with available TSAT), adjusting for all covariates included in the adjusted models shown in Table 2, provided it is not the stratifying variable. The rhombus symbol indicates the HR for mild anemia versus no anemia and the circle symbol indicates the HR for moderate/severe versus no anemia. Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; HR, hazard ratio; P(int) = *P* value for the interaction test; TSAT, transferrin saturation; UACR, urinary albumin-creatinine ratio.

Am J Kidney Dis. 2023 Jul 28:S0272-6386(23)00735-7

Συμπεράσματα

- Η αναιμία μοιάζει σχετίζεται με τη γνωσιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΧΝΝ .
- Οι ασθενείς με ΧΝΝ και αναιμία χρειάζονται προσοχή όσον αφορά τη διόρθωση αυτής
- Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον προσδιορισμό της σχέσης αιτίου-αποτελέσματος της αναιμίας με τη γνωσιακή δυσλειτουργία και εάν η θεραπεία της αναιμίας μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο άνοιας και τους κινδύνους που μπορεί να συνυπάρχουν.


ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
Γ. Ν. "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ"


ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ
Εγκέφαλος
και Νεφρός
10-11 Νοεμβρίου 2023

Ευχαριστώ