

# Γνωστική Ικανότητα και Δείκτες Αρτηριακής Σκληρίας σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο

Γ. Λύρας, Μ. Παπασωτηρίου, Κ. Τσιότσιος, Α. Χαλβατζής, Α. Μπρατσιάκου, Δ. Σ. Γούμενος, Ε. Παπαχρήστου  
*Νεφρολογικό Κέντρο, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών*



# Εισαγωγή

## Άνοια

- Επιπολασμός ~ 5.9% στην Ευρώπη το 2015
- Διάγνωση με νευροψυχιατρικές δοκιμασίες
- Γρήγορη εκτίμηση με τεστ όπως το MMSE ή το MoCA
- Η αγγειακή διαταραχή είναι σημαντικό στοιχείο σε όλους τους τύπους άνοιας
- Η άνοια μοιράζεται παράγοντες κινδύνου με την CVD πχ Υπέρταση, Διαβήτης
- Σημαντική η MRI και τα ευρήματα μακρο- και μικροαγγειακής βλάβης

## Αρτηριακή Σκληρία

- Κύριοι δείκτες το PWV και το AIx. Gold standard το carotid-femoral PWV (cf-PWV)
- Αύξησή της οδηγεί σε αυξημένη SBP, μειωμένη DBP και αυξημένη PP
- Αύξησή της προκαλεί βλάβη της μικροκυκλοφορίας, ιδίως στον εγκέφαλο και στο νεφρό
- Πολλοί κλασικοί καρδιαγγειακοί παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία
- Τα cf-PWV και brachial-ankle PWV (ba-PWV) μπορούν να προβλέψουν τον καρδιαγγειακό κίνδυνο

Prince et al. World Alzheimer Report 2015 - The Global Impact of Dementia : An analysis of prevalence, incidence, cost and trends

Iadecola, C. et al. (2019). Journal of the American College of Cardiology, 73(25), 3326–3344

Skrobot, O. et al. (2017). Alzheimer's & Dementia, 14(3), 280–292

Raz, L. et al. (2015). Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 36(1), 172–186

Phase, I. et al. (2020). Alzheimer's & Dementia, 16(3), 391–460

Yassi, N. et al. (2016). Journal of Molecular Neuroscience, 60(3), 349–353

Shirwany, N. A. et al. (2010). Acta Pharmacologica Sinica, 31(10), 1267–1276

O'Rourke, M. F. et al. (2005). Hypertension, 46(1), 200–204

Ohkuma, T. et al. (2017). Hypertension, 69(6), 1045–1052

Ben-Shlomo, Y. et al. (2014). Journal of the American College of Cardiology, 63(7), 636–646

# Αρτηριακή Σκληρία και Γνωστική Ικανότητα

- Μετα-αναλύσεις συνηγορούν υπέρ της αρνητικής συσχέτισης μεταξύ των δύο οντοτήτων
- Φαίνεται πως υπάρχει συσχέτιση της αρτηριακής σκληρίας τόσο με τη σφαιρική γνωστική έκπτωση όσο και με συγκεκριμένες υποκατηγορίες, όπως η μνήμη και οι εκτελεστικές λειτουργίες
- Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες επιπολασμού και προοπτικές
- Έχουν χρησιμοποιηθεί τα cf-PWV, ba-PWV και πολλά διαφορετικά τεστ γνωστικής επάρκειας

Liu, Q. et al. (2021). *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13

Alvarez-Bueno, C. et al. (2020). *Journal of the American Heart Association. Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*, 9(5)

Singer, J. et al. (2014). *Ageing Research Reviews*, 15, 16–27

Waldstein, S. R. et al. (2008). *Hypertension*, 51(1), 99–104

Pase, M. P. et al. (2012). *Internal Medicine Journal*, 42(7), 808–815

# Αρτηριακή Σκληρία και Γνωστική Ικανότητα στη ΧΝΝ

- Cross-Sectional μελέτες έδειξαν πως ασθενείς σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση η αρτηριακή σκληρία (cf-PWV/ba-PWV) συσχετίζονται με παθολογικές δοκιμασίες γνωστικής επάρκειας (MMSE/MoCA)
- 1 προοπτική μελέτη έδειξε συσχέτιση των AIX και cPP με παθολογικό test TMTB αλλά δεν βρήκε συσχέτιση για το PWV
- Σε ασθενείς υπό Περιτοναϊκή Κάθαρση έχει γίνει 1 μόνο cross sectional μελέτη που βρήκε συσχέτιση ba-PWV και MoCA test

Kim, E. D. et al. (2017). *Kidney International Reports*, 2(6), 1149–1159

Yi, C. et al. (2021). *Renal Failure*, 43(1), 934–941

Tasmoc, A. et al. (2016). *Hemodialysis International*, 20(3), 463–472

Angermann, S. et al. (2017). *Clinical Science*, 131(13), 1483–1493

# Αρτηριακή Σκληρία/Γνωστική Ικανότητα σε ΧΝΝ 1-4

- Πολύ λίγα δεδομένα. Μόνο 3 μελέτες. Όλες cross-sectional
- Η υποανάλυση της μελέτης CRIC (2003) και η μελέτη των Karasavvidou et al (2018) βρήκαν συσχέτιση μεταξύ cf-PWV και MMSE
- Η μελέτη των Hannan et al (2021) βρήκε συσχέτιση cf-PWV και MoCA για τον πληθυσμό τους συνολικά αλλά όχι και για την υποομάδα με ΧΝΝ

Townsend, R. R. (2015). Current Opinion in Nephrology and Hypertension/Current Opinion in Nephrology & Hypertension, With Evaluated MEDLINE, 24(1), 47–53

Karasavvidou, D. et al. (2018). the Journal of Clinical Hypertension, 20(9), 1276–1284

Hannan, M. et al. (2020). Aging Clinical and Experimental Research, 33(7), 1885–1894

# Σκοπός

**Αυξημένη αρτηριακή σκληρία συσχετίζεται με έκπτωση  
γνωστικών λειτουργιών σε ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Νόσο  
σταδίου 1 έως 4;**

# Μέθοδος

- ❖ Ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1 έως 4
- ❖ eGFR (εξίσωση CKD-EPI χωρίς Κυστατίνη-C)
- ❖ Εκτίμηση γνωστικής επάρκειας με το MMSE (παθολογικό αν < 24)
- ❖ Μέτρηση αρτηριακής σκληρίας (ba-PWV και AIx) με την συσκευή Mobil-O-Graph σε μετρήσεις στο ιατρείο

**Το Mobil-O-Graph έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα για τον υπολογισμό των cSBP και PWV με άλλες συσκευές και τεχνικές μέτρησης κεντρικών πιέσεων**

# Αποτελέσματα

❖ Συνολικά 80 ασθενείς

❖ Ηλικία 61 ± 15 έτη

❖ Γυναίκες 36%

❖ Πλειοψηφία με ΧΝΝ σταδίου 3

❖ 48% με σπειραματονεφρίτιδα

❖ 90% με υπέρταση

❖ 26% με γνωστή CVD

		Total Population	PWV ≥ 10	PWV < 10	P value
Age (years)		61 ± 15	73.9 ± 5.9	52.5 ± 13.6	<0.001
Gender	Female	29 (36%)	11 (35.5%)	18 (36.7%)	0.91
eGFR (ml/min/1.73m2)		56.5 ± 33.2	40.5 ± 21.1	66.7 ± 21.1	0.001
CKD Stage	Stage 1	18 (23%)	1 (3.2%)	17 (34.7%)	0.004
	Stage 2	11(14%)	3 (9.7%)	8 (16.3%)	
	Stage 3	29 (36%)	15 (48.4%)	14 (28.6%)	
	Stage 4	22 (28%)	12 (38.7%)	10 (20.4%)	
CKD Cause	GN	38 (48%)	11 (35.5%)	27 (55.1%)	<0.001
	DM	22 (28%)	16 (51.6%)	6 (12.2%)	
	HTN	9 (11%)	3 (9.7%)	6 (12.2%)	
	Other	11 (14%)	1 (3.2%)	10 (20.4%)	
Hypertension		72 (90%)	29 (93.5%)	43 (87.8%)	0.474
Diabetes Mellitus		30 (38%)	22 (71.0%)	8 (16.3%)	<0.001
Dyslipidemia		63 (79%)	28 (90.3%)	35 (71.4%)	0.044
CVD		21 (26%)	15 (48.4%)	6 (12.2%)	<0.001
SBP (mmHg)		130.9 ± 18.6	138.8 ± 16.7	125.9 ± 18.1	0.002
cSBP (mmHg)		121.8 ± 17.9	128.1 ± 17.5	117.8 ± 17.2	0.11
Alx (%)		27.5 ± 11.2	32.7 ± 10.4	24.2 ± 10.4	<0.001
MMSE Score		27.7 ± 2.8	27.1 ± 3.6	28.1 ± 2.0	0.071
Recall		2.4 ± 0.7	2.2 ± 0.7	2.5 ± 0.7	0.053
Language		8.1 ± 1.1	7.7 ± 1.4	8.3 ± 0.7	0.022
Education Level	Basic	22 (28%)	11 (25.5%)	11 (22.4%)	0.445
	Secondary	35 (44%)	12 (38.75)	23 (46.9%)	
	Tertiary	23 (29%)	8 (25.8%)	15 (30.6%)	

# Αποτελέσματα

## ❖ Συσχέτιση PWV $\geq$ 10m/s με:

- ❖ Ηλικία
- ❖ eGFR
- ❖ Σακχαρώδη Διαβήτη
- ❖ Διαβητική Νεφροπάθεια
- ❖ Δυσλιπιδαιμία
- ❖ Καρδιαγγειακή Νόσο
- ❖ SBP
- ❖ AIx
- ❖ Υποενότητα Ανάκλησης
- ❖ Υποενότητα Γλώσσας

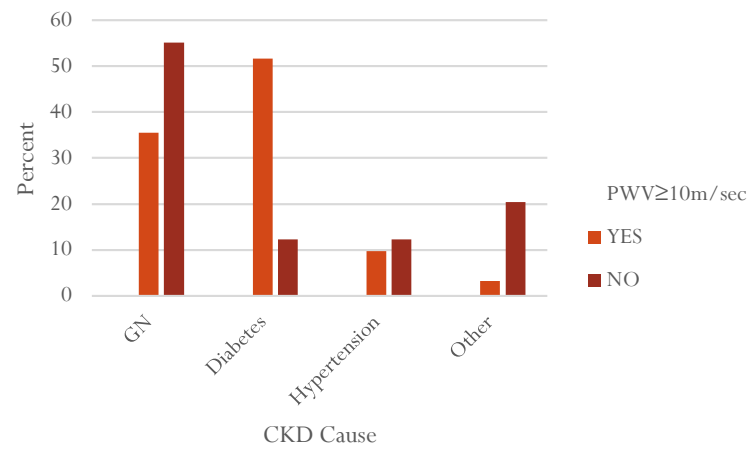
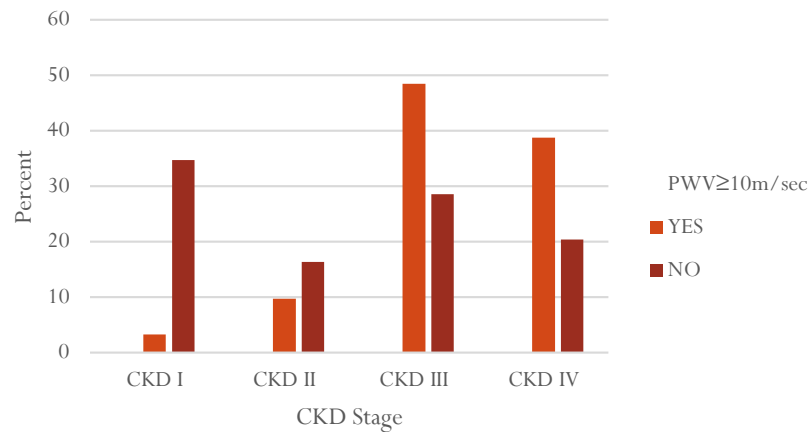
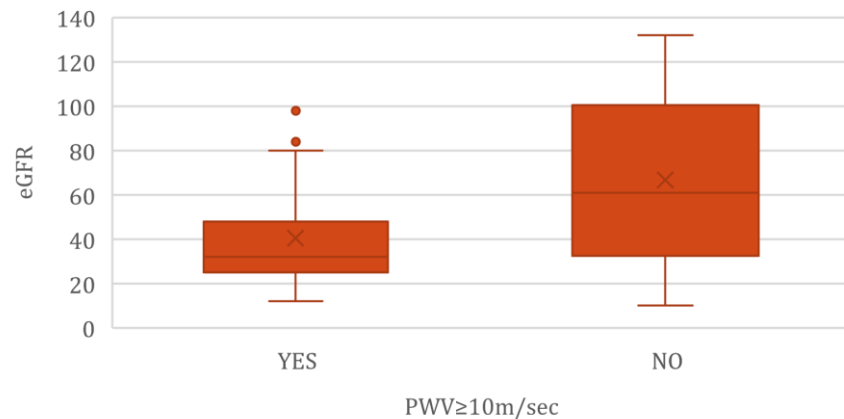
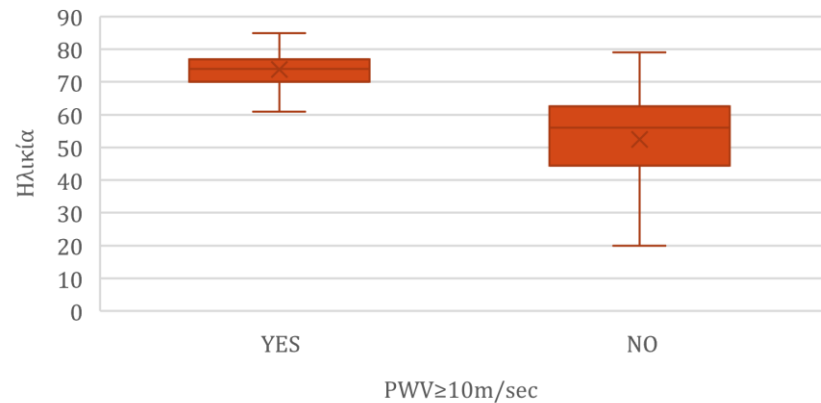
## ❖ Συσχέτιση PWV<10m/s με:

- ❖ XNN σταδίου 1

Χωρίς διαφορά του MMSE μεταξύ των 2 ομάδων

		Total Population	PWV $\geq$ 10	PWV < 10	P value
Age (years)		61 $\pm$ 15	73.9 $\pm$ 5.9	52.5 $\pm$ 13.6	<0.001
Gender	Female	29 (36%)	11 (35.5%)	18 (36.7%)	0.91
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )		56.5 $\pm$ 33.2	40.5 $\pm$ 21.1	66.7 $\pm$ 21.1	0.001
CKD Stage	Stage 1	18 (23%)	1 (3.2%)	17 (34.7%)	0.004
	Stage 2	11(14%)	3 (9.7%)	8 (16.3%)	
	Stage 3	29 (36%)	15 (48.4%)	14 (28.6%)	
	Stage 4	22 (28%)	12 (38.7%)	10 (20.4%)	
CKD Cause	GN	38 (48%)	11 (35.5%)	27 (55.1%)	<0.001
	DM	22 (28%)	16 (51.6%)	6 (12.2%)	
	HTN	9 (11%)	3 (9.7%)	6 (12.2%)	
	Other	11 (14%)	1 (3.2%)	10 (20.4%)	
Hypertension		72 (90%)	29 (93.5%)	43 (87.8%)	0.474
Diabetes Mellitus		30 (38%)	22 (71.0%)	8 (16.3%)	<0.001
Dyslipidemia		63 (79%)	28 (90.3%)	35 (71.4%)	0.044
CVD		21 (26%)	15 (48.4%)	6 (12.2%)	<0.001
SBP (mmHg)		130.9 $\pm$ 18.6	138.8 $\pm$ 16.7	125.9 $\pm$ 18.1	0.002
cSBP (mmHg)		121.8 $\pm$ 17.9	128.1 $\pm$ 17.5	117.8 $\pm$ 17.2	0.11
AIx (%)		27.5 $\pm$ 11.2	32.7 $\pm$ 10.4	24.2 $\pm$ 10.4	<0.001
MMSE Score		27.7 $\pm$ 2.8	27.1 $\pm$ 3.6	28.1 $\pm$ 2.0	0.071
Recall		2.4 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.7	2.5 $\pm$ 0.7	0.053
Language		8.1 $\pm$ 1.1	7.7 $\pm$ 1.4	8.3 $\pm$ 0.7	0.022
Education Level	Basic	22 (28%)	11 (25.5%)	11 (22.4%)	0.445
	Secondary	35 (44%)	12 (38.75)	23 (46.9%)	
	Tertiary	23 (29%)	8 (25.8%)	15 (30.6%)	

# Αποτελέσματα



# Αποτελέσματα

## Spearman's Correlation:

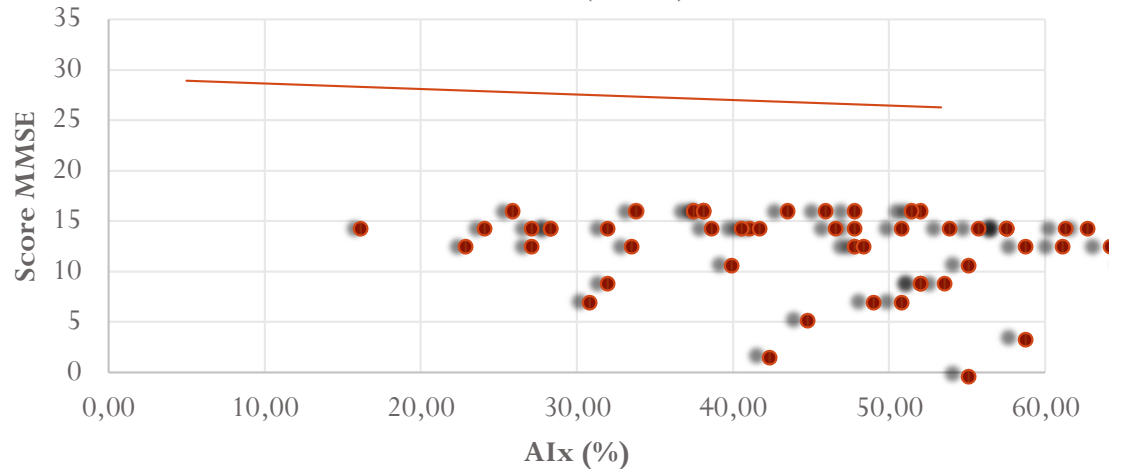
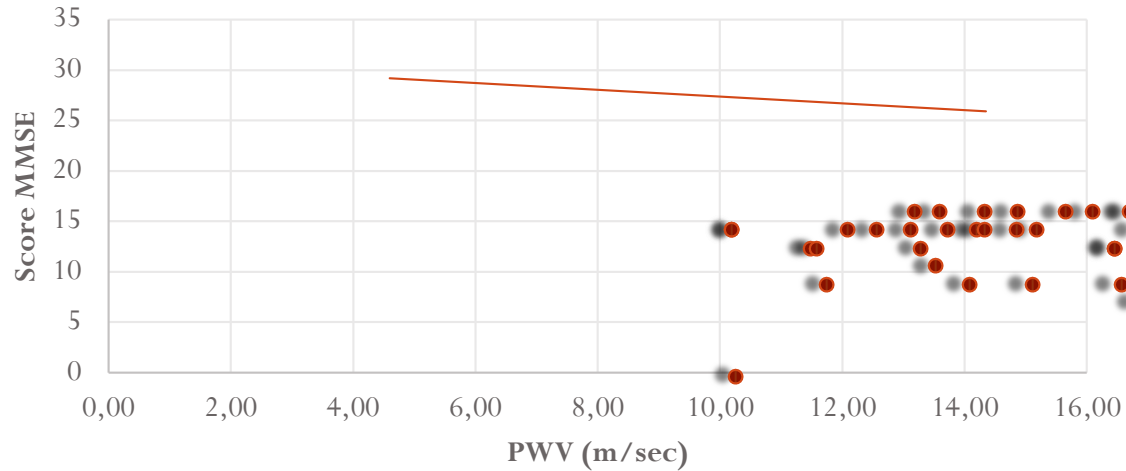
MMSE-PWV:  $r(78) = -0.23$ ,  $p = 0.042$

MMSE-AIx:  $r(78) = -0.28$ ,  $p = 0.013$

Ανάκληση-PWV:  $r(78) = -0.27$ ,  $p = 0.014$

Ανάκληση-AIx:  $r(78) = -0.27$ ,  $p = 0.014$

Γλώσσα-PWV:  $r(78) = -0.28$ ,  $p = 0.012$



# Αποτελέσματα

## Multiple Linear Regression *MMSE-PWV*

Model Summary:  $R^2=0.34$ ,  $F(13,66)=2.56$ ,  $p=0.006$

Dependent Variable: MMSE

Covariates	$\beta$ Coefficient	Lower CI	Upper CI	p value
PWV	-1.32	-2.23	-0.41	0.005
Age	0.14	0.02	0.26	0.022
Gender	0.34	-1.62	0.94	0.596
eGFR	-0.01	-0.04	0.01	0.258
Hr	0.02	-0.04	0.08	0.588
SBP	0.03	-0.01	0.08	0.168
Secondary Education	1.35	-0.11	2.81	0.069
Tertiary Education	2.68	0.98	4.38	0.003
Hypertension	-2.72	-4.79	-0.66	0.011
DM	0.62	-0.82	2.06	0.396
Smoking	0.62	-0.9	2.13	0.419
CVD	0.1	-1.59	1.79	0.904
BMI	0.02	-0.12	0.15	0.802

❖ Η συσχέτιση PWV-MMSE παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από διόρθωση για άλλους παράγοντες κινδύνου έκπτωσης γνωστικού επιπέδου.

❖ Αντιθέτως, το Aix δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας των αλλαγών στο MMSE μετά από παλινδρόμηση ( $\beta=0.003$ ,  $p=0.949$ ).

# Αποτελέσματα

## Multiple Linear Regression *Γλώσσα-PWV*

Model Summary:  $R^2=0.29$ ,  $F(13,66)=2.03$ ,  $p=0.031$

Dependent Variable: Γλώσσα

Covariates	$\beta$ Coefficient	Lower CI	Upper CI	p value
PWV	-0.42	-0.78	-0.06	0.024
Age	0.04	-0.01	0.09	0.109
Gender	0.26	-0.25	0.77	0.319
eGFR	-0.01	-0.01	0.00	0.297
Hr	0.02	-0.01	0.04	0.211
SBP	0.01	-0.01	0.03	0.405
Secondary Education	0.44	-0.15	1.02	0.141
Tertiary Education	0.79	0.11	1.47	0.023
BMI	-0.01	-0.06	0.05	0.839
Hypertension	-0.62	-1.45	0.21	0.138
DM	0.23	-0.34	0.81	0.422
Smoking	0.28	-0.33	0.88	0.364
CVD	-0.07	-0.74	0.61	0.847

❖ Στατιστικά σημαντική  
παρέμεινε και η συσχέτιση  
PWV-Γλώσσας

❖ Χάθηκε η σημαντικότητα  
στην συσχέτιση PWV-  
Ανάκλησης ( $\beta = -0.09$ ,  
 $p=0.512$ ) και ΑΙΧ-  
Ανάκλησης ( $\beta = -0.01$ ,  
 $p=0.350$ )

# Αποτελέσματα

❖ Από post-hoc αναλύσεις βρέθηκε πως και για τις 3 μεταβλητές η διαφορά εντοπιζόταν μεταξύ Πρωτοβάθμιας ( $\leq 6$  έτη) και Τριτοβάθμιας ( $> 12$  έτη) Εκπαίδευσης

❖ Hr:  $p=0.009$ , 95% C.I.=(2.04, 17.71)

❖ Alx:  $p=0.01$ , 95% C.I.=(-17.42, -1.82)

❖ PWV:  $p=0.037$ , 95% C.I.=(-3.26, -0.07)

ANOVA - Education Level (Basic/Secondary/Tertiary)							
	N	Mean	SD	Lower CI	Upper CI	F	p value
<b>Hr</b>							
Basic	22	64.47	9.46	60.28	68.67	5.07	0.009
Secondary	35	71.45	12.61	67.12	75.79		
Tertiary	23	74.35	8.51	70.67	78.03		
<b>Alx</b>							
Basic	22	32.08	10.08	27.62	36.55	4.59	0.013
Secondary	35	27.87	11.21	24.02	31.72		
Tertiary	23	22.46	10.45	17.95	26.98		
<b>PWV</b>							
Basic	22	9.97	1.86	9.14	10.80	3.29	0.043
Secondary	35	9.03	2.12	8.31	9.76		
Tertiary	23	8.30	2.53	7.21	9.40		

# Αποτελέσματα

❖ Κάνοντας πολλαπλά Mann-Whitney test βρέθηκε πως πάλι η διαφορά εντοπιζόταν μεταξύ Πρωτοβάθμιας και Τριτοβάθμιας Εκπαίδευσης

❖ eGFR:  $z=-2.71$ ,  $p=0.007$

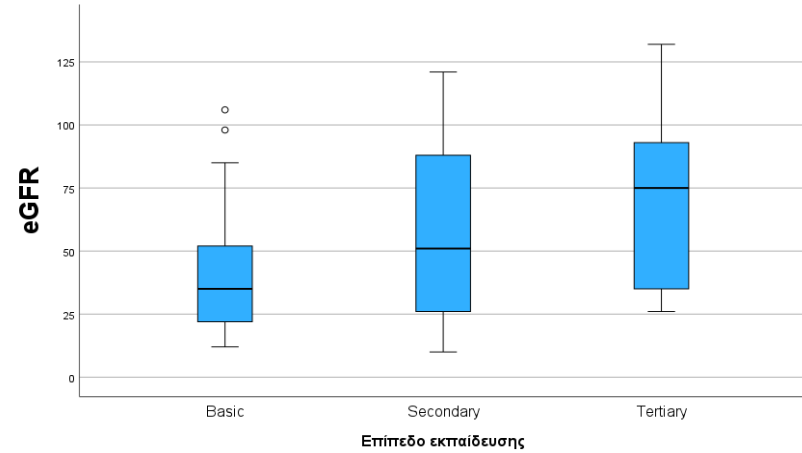
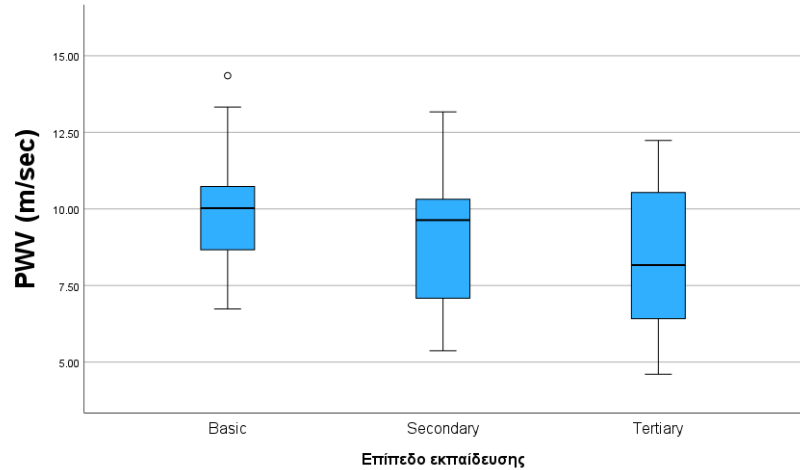
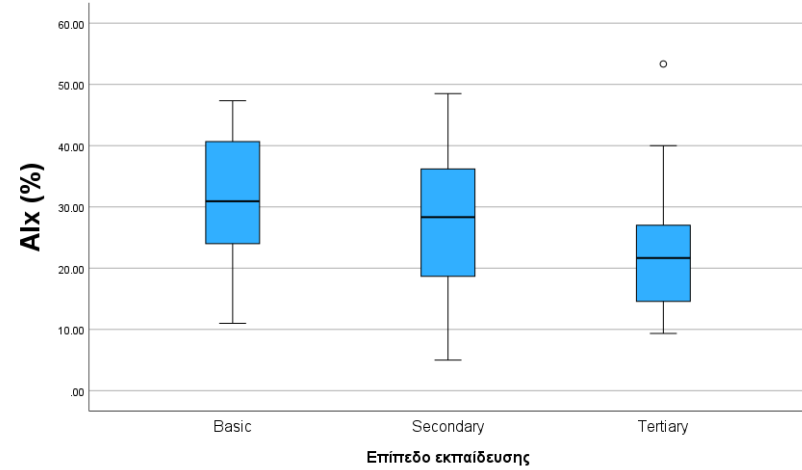
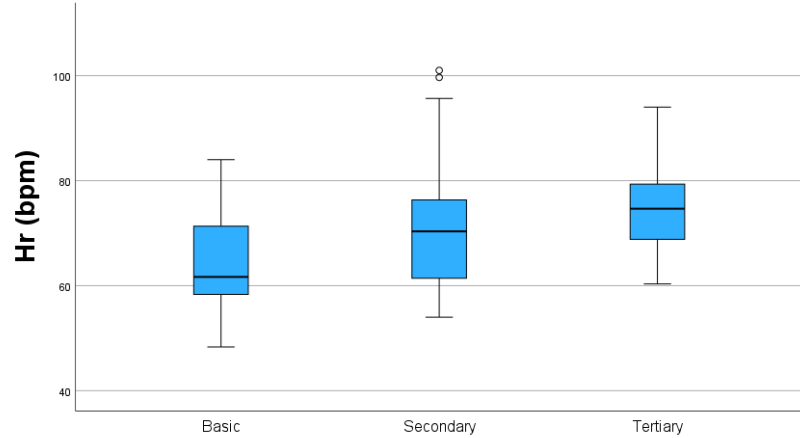
❖ MMSE:  $z=-3.18$ ,  $p=0.001$

❖ Orientation:  $z= -2.34$ ,  $p=0.019$

❖ Language:  $z=-2.65$ ,  $p=0.008$

Kruskal-Wallis Descriptives - Education Level (Basic/Secondary/Tertiary)							
	N	Mean	SD	Lower CI	Upper CI	H	p value
eGFR	80.00	56.51	33.16	10.00	132.00	7.56	0.023
Orientation	80.00	9.61	0.96	3.00	10.00	7.47	0.024
Language	80.00	8.08	1.06	2.00	9.00	6.99	0.03
MMSE Score	80.00	27.69	2.76	10.00	30.00	9.65	0.008

# Αποτελέσματα



# Αποτελέσματα

Όμως μετά από διόρθωση για άλλους παράγοντες με ANCOVA, καμία από τις μεταβλητές δεν διατήρησε την στατιστικά σημαντική διαφορά της ως προς το επίπεδο εκπαίδευσης

ANCOVA				
		F	p value	Partial H2
PWV				
	Age	151.24	<0.001	0.68
	Gender	3.26	0.075	0.04
	eGFR	0.53	0.467	0.01
	DM	0.97	0.327	0.01
	CVD	1.95	0.168	0.03
	Smoking	0.18	0.673	0.00
	BMI	0.00	0.981	0.00
	Education	0.23	0.796	0.01
Alx				
	Education	2.00	0.143	0.05
Hr				
	Education	2.27	0.111	0.06
eGFR				
	Education	0.78	0.463	0.02
MMSE				
	Education	2.67	0.076	0.07
Orientation				
	Education	2.13	0.126	0.06
Language				
	Education	2.17	0.122	0.06

# Limitations

- ❖ **Cross Sectional μελέτη – Όχι αιτιολογική συσχέτιση**
- ❖ **Χωρίς διενέργεια CT-Εγκεφάλου για εύρεση στοιχείων αγγειακής βλάβης**
- ❖ **Μη δυνατότητα διόρθωσης ως προς την ύπαρξη ή όχι γονιδίου APOE e4**
- ❖ **Μέτρηση ταχύτητας σφυγμικού κύματος όχι με το gold standard (cf-PWV)**
- ❖ **Χωρίς διενέργεια νευροψυχιατρικών δοκιμασιών για βέβαιη διάγνωση άνοιας**

# Συμπερασματικά

- ❖ Η αυξημένη ηλικία, το μειωμένο eGFR, η ύπαρξη Διαβητικής Νεφροπάθειας και η CVD συχνά συνυπάρχουν με αυξημένη αρτηριακή σκληρία.
- ❖ Φαίνεται πως και στους ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-4 υπάρχει συσχέτιση του PWV με τη συνολική γνωστική επάρκεια, αλλά και την υποενότητα της γλώσσας.
- ❖ Τα ευρήματα είναι λιγότερο σαφή για το AIX και για τις υπόλοιπες υποενότητες της γνωστικής επάρκειας.
- ❖ Το χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένη αρτηριακή σκληρία και χαμηλότερο eGFR.