



A szellemi tevékenység és a vesefunkciók összefüggései cukorbetegéknél

Gál Réka¹, Juhos Beáta-Mária², Kéri Johanna³, Szabó Mónika^{2,5}, Mirela Gliga⁴, Szatmári Szabolcs^{1,5}

¹Maros Megyei Sürgősségi Kórház, 2. sz. Neurológiai Klinika, ²Marosvásárhelyi Megyei Sürgősségi Klinika, Diabetológiai Klinika,

³Marosvásárhelyi Hematológiai és Csontvelőátültető Központ, ⁴Maros Megyei Klinika, Nefrológiai Klinika, ⁵Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem

Kivonat

Bár a cukorbetegség szellemi funkciókra gyakorolt negatív hatása bizonyított, és ebben az agyi érrendszeri károsodás szerepe vitathatatlan, még mindig nem ismertek teljesen azok a kórélettani folyamatok, amelyek a kognitív hanyatláshoz vezetnek diabéteszes betegeknek. Célunk volt a cukorbetegségben szenvedő betegek szellemi teljesítménye és vesefunkciói közötti összefüggések keresése. A marosvásárhelyi Diabetológiai és Nefrológiai Klinikára beutalt cukorbetegeket vizsgáltuk MMSE, órárajz, szófluencia, Trail Making, Ranschburg – Ziehen-próba és Beck-skála segítségével, és ezek elemzésekor figyelembe vettük a glomeruláris filtrációs rátát, a hemoglobin-szintet, a kalémiát, valamint a proteinuriát. A 2013. január 1. és 2014. március 1. közötti időszakban vizsgált 164 cukorbetegnél 39%-ban fordult elő kognitív deficit vesebántalom jelenlétében, és 41%-ban ennek hiányában. Ugyanakkor a glomeruláris filtrációs ráta már kis fokú (90 ml/min/1,73 m² alá) csökkenése gyengébb kognitív eredményekkel társult ($p < 0,05$). Gyakoribb volt a kognitív deficit alacsony hemoglobinszint mellett is ($p < 0,05$). A proteinuria jelenlétében a Trail Making A és B tesztek eredményei szignifikánsan gyengébbek voltak ($p < 0,05$). Makroalbuminuria jelenlétében a szellemi teljesítőképesség lényegesen gyengébb volt, mint mikroalbuminuria esetén ($p < 0,05$), de a két csoport között lényeges különbség mutatkozott a depresszió előfordulásában is. A veseérintettséget is mutató cukorbeteg szellemi teljesítménye függött a veseelégtelenség mértékétől, de általánosságban nem volt gyengébb a jó vesefunkciójú cukorbetegéknél. A generalizált kisérkárosodásra is utaló proteinuria jelenléte elsősorban a végrehajtó funkciók romlását eredményezte.

Kulcsszavak: cukorbetegség, kognitív funkciók, proteinuria

Relationship between the cognitive performances and the renal functions in diabetic patients

Although the negative impact of diabetes on cognitive functions has been proved, and the role of cerebrovascular impairment is certain, the pathophysiological process which leads to cognitive deterioration remains still unknown. Our aim was to establish the connection between cognitive performance and renal functions in diabetic patients. We used MMSE, clock drawing, word fluency, Trail Making, Ranschburg–Ziehen tests and Beck-scale to evaluate diabetic patients from Diabetology and Nephrology Clinics from Târgu Mureș. We took into consideration the eGFR, hemoglobine level, potassium level and proteinuria. We examined 164 diabetic patients between 1 January 2013 and 1 March 2014. Cognitive deterioration was present in 39% of the nephropathic patients while in 41% of those who did not have renal impairment. A minor decrease of the GFR has already led to low cognitive results. The presence of cognitive deterioration was more significant at patients with low hemoglobin level. Results of Trail Making tests proved to be significantly weaker in the presence of proteinuria. Macroalbuminuria resulted in lower cognitive performance than microalbuminuria, and there was a difference in the appearance of depression between these two groups also. The cognitive performance of diabetic patients with renal impairment was worse as renal impairment reached a higher level, but it was not significantly different from patients with normal renal functions. The presence of proteinuria, which could refer to generalized small vessel impairment, resulted mainly in the destruction of the executive functions.

Keywords: diabetes, cognitive functions, proteinuria

Dr. Gál Réka

Maros Megyei Sürgősségi Kórház,
540136 Marosvásárhely - Târgu Mureș,
str. Gh. Marinescu 50.
E-mail: grekuska@yahoo.com

Bevezetés

A cukorbetegségben jelentkező szellemi teljesítménycsökkenés pontos kórélettani háttere mai napig sem tisztázott, annak ellenére, hogy a cukorbetegség szellemi funkciókra gyakorolt negatív hatását már 1922-ben felismerték és leírták [1, 2]. Olyan összetett patomechanizmusról van szó, melyben a krónikusan fennálló magas vércukorszint metabolikus és vaszkuláris hatásai, az ismétlődő hipoglikémiás események okozta idegsejt-károsodás, az inzulinrezisztencia központi idegrendszeret érintő szöveti hatásai és a generalizált mikrovaszkuláris károsodás játszanak szerepet [1, 3, 4, 5].

Az agyi érrendszeri károsodás szerepe a neurodegeneratív károsodásban vitathatatlan, és ezen belül a központi idegrendszeri kisérkárosodás központi szerepet betöltő jellegét is vizsgálták [6, 7].

Jelentős hangsúlyt kapott az utóbbi évek kognitív funkciókat vizsgáló szakirodalmában a vese és a központi idegrendszer kisérbetegség miatti együttes érintettsége. A cerebro-renális kapcsolat alapját a vese és az agy vér-ellátásának anatómiai és hemodinamikai hasonlósága képezi. Hasonló hajszáleres szerkezetük miatt, a generalizált kisérkárosodással járó kórfolyamatok (melyek fő képviselői a cukorbetegség és a magas vérnyomás) mindkét szervben hasonló mikroszkópikus elváltozásokat hozhatnak létre [8].

A diabéteszes nefropátiára jellemző glomeruláris érkárosodás, melynek központi eleme az endotél-diszfunkció, fokozott vaszkuláris permeabilitáshoz és proteinuria megjelenéséhez vezet. Ezen folyamat mintájára az agyi mikrovaszkuláris keringésben fellépő endotél-diszfunkció a szérumproteinek perineuronális térbe való extravazációjához vezethet. Az extraneuronálisan felhalmozódó fehérjék helyi gyulladásos folyamatokat és demielinizációs károsodást indukálhatnak az agyszövetben [8, 9, 10].

Ha a központi idegrendszeri kisérkárosodás a vesében zajló folyamatok mintájára megy végbe, az a cukorbetegségben kialakuló kognitív funkciózavar elsősorban mikrovaszkuláris eredetét igazolná. Ezen elmélet alapján az endotél-diszfunkciót fémjelző proteinuria, közvetett módon, a központi idegrendszeri mikrovaszkuláris károsodás markere is lehetne. A proteinuria jelenléte már szubklinikai kognitív diszfunkció esetén is felhívhatná a figyelmet a kezdődő neurodegeneratív károsodásra.

A krónikus vesebetegségben jelentkező kognitív károsodás multifaktoriális eredetű. Szakirodalmi adatok a

kognitív teljesítménycsökkenést és az eGFR (estimated glomerular filtration rate = becsült glomeruláris filtrációs ráta) csökkenő szintjét már kapcsolatba hozták [11, 12]. Bár az eGFR a veseműködést híven tükröző paraméter, értéke csak előrehaladott vesekárosodás mellett csökken, így főleg az urémiás toxinhatás kognitív működésekre gyakorolt negatív hatásáról tudósíthat. A kóreredetben ugyanakkor figyelembe kell venni a veseérintettség miatti szekunder anémia, szekunder hiperparatireózis és a számos kóros anyagcsere-közttermék (húgysav, IL-1- β , IL-6, TNF, indoxil-szulfát stb.) neuronális működésre gyakorolt negatív hatását is [13].

Célkitűzés

Tanulmányunk célja a cukorbetegségben szellemi teljesítményének felmérése és összefüggések keresése a vese funkció paramétereivel, valamint a vesében zajló kisérkárosodást jelző proteinuriával.

Anyag és módszer

Prospektív jellegű tanulmányunkban a marosvásárhelyi Diabetológiai és Nefrológiai Klinikákra 2013. január 1. és 2014. március 1. közötti időszakban beutalt páciensek közül 164 cukorbeteg kognitív státuszát mértük fel a következő kognitív tesztek segítségével: MMSE, órárajz, szemantikus és fonetikus szófluencia-teszt, Trail Making A és B teszt, Ranschburg-Ziehen-szópárpróba, valamint Beck-féle depressziós skála.

Minden betegtől részletes anamnézist vettünk fel, majd a kognitív tesztek elvégzését követően laboratóriumi adatokat gyűjtöttünk az aktuális vércukor-, kreatinin-, urea-, kálium- és hemoglobin szintről, valamint a proteinuria jelenlétéről és 24 órás összértékéről. A veseműködésről valós képet adó becsült glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a nemhez, életkorhoz és fajhoz igazított MDRD-formula (**Modification of Diet in Renal Disease**) segítségével határoztuk meg.

A tanulmányba csak azok az írni-olvasni képes cukorbeteg betegek kerültek be, akik az etikai bizottság által jóváhagyott beleegyező nyilatkozatot fogadtak el, és a teszteléskor külső vagy belső tényezők nem befolyásolták a szellemi teljesítőképességüket.

Eredmények

A kizárólag diabéteszes vagy hipertenzív vesekárosodással rendelkező 161 cukorbeteg átlagéletkora $60,22 \pm 12$ év volt, a nőbetegek aránya 58%. Az 1-es típusú diabétesz betegek 10,5%-ánál fordult elő. A vizsgált betegcsoportban többséget képviseltek a középfokú végzettségűek (49%), a városi környezetben élők (53%), illetve az aktív munkavégzés nélküliek (80%). A cukorbetegség átlagos fennállási ideje 12,74 év volt. Leggyakrabban előforduló szövődményként a perifériás neuropátia fordult elő (40%), követte a nefropátia (23%), a retinopátia (20%) és a perifériás arteriopátia (17%).

A összes vizsgált beteg közel 1/3-ánál, azaz 52 cukorbetegnél találtunk diabétesz okozta vesekárosodást. A nefropátiás csoport átlagéletkora $61,15 \pm 12$ év volt, közülük 50% nő.

A nefropátiás cukorbeteg 39%-ánál találtunk kognitív deficitet: 31%-ban volt jelen enyhe kognitív zavar, 8%-ban demencia. A veseérintettség nélküli csoport 41%-ában fordult elő kognitív deficit: 31%-ban enyhe kognitív zavar és 10%-ban demencia (**1. ábra**).

A vizeletvizsgálattal rendelkező cukorbetegknél vizsgáltuk a proteinuria jelenlétének és a kognitív tesztek eredményeinek összefüggését. Eredményeinket az **1. táblázatban** összegeztük.

A 24 órás proteinuria-meghatározással rendelkező 23 betegnél vizsgáltuk a proteinuria mennyisége és az MMSE-n elért pontszám kapcsolatát. Lineáris regresz-

1. táblázat. A kognitív teszt-eredmények és a proteinuria jelenlétének khi-négyzet próbával vizsgált összefüggése

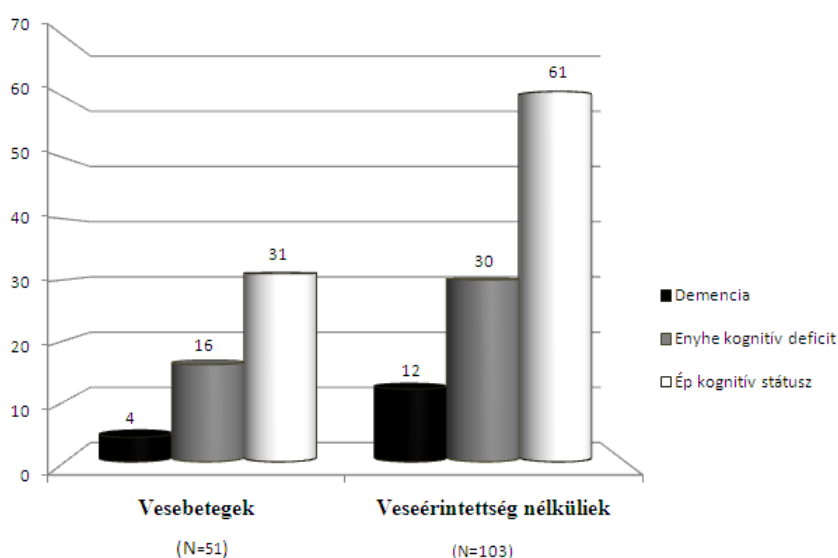
Alkalmazott kognitív teszt		A gyenge teszteredmény és a proteinuria jelenlétének statisztikai összefüggése
MMSE		$p > 0,05$
Órarájz		$p > 0,05$
Fonetikus szófluencia	30 mp	$p > 0,05$
	60 mp	$p = 0,03$
Szemantikus szófluencia	30 mp	$p > 0,05$
	60 mp	$p > 0,05$
Trail Making A teszt		$p = 0,04$
Trail Making B teszt		$p = 0,001$
Ranschburg-Ziehen szópár-próba		$p > 0,05$

sziót alkalmazva a proteinuria mértékének (g/24 órában kifejezett) növekedése együtt járt az MMSE-teszten elért pontszám csökkenésével, bár a tendencia nem volt szignifikáns ($R^2 = 0,13$).

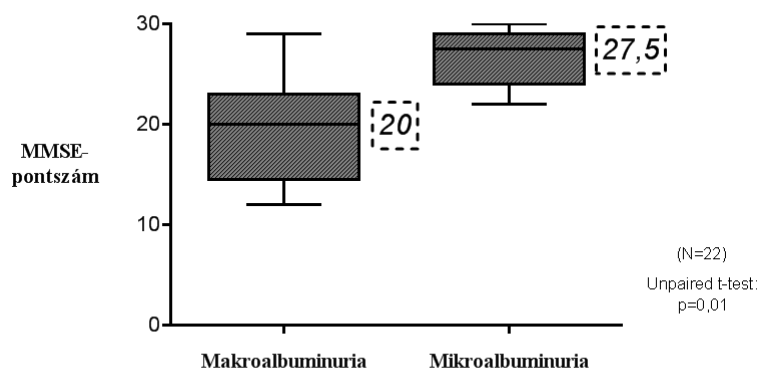
Makroalbuminuria jelenlétében a betegek lényegesen alacsonyabb pontszámot értek el az MMSE-teszten, mint mikroalbuminuriás társaik (**2. ábra**). A többi kognitív teszt eredményében nem találtunk jelentős különbséget a mikro- és makroalbuminuriás csoport teljesítménye között.

A mikro- és makroalbuminuriás csoportra nézve vizsgáltuk a kognitív teljesítményt potenciálisan befolyásoló tényezőket, mint a nem, életkor, iskolai végzettség, BMI, munkavégzés, alvászavar, dohányzás, előzetes fejtrauma, neurológiai kórelőzmény, a diabétesz típusa és fennállási ideje, egyéb mikrovaskuláris szövődmények jelenléte, a veseelégtelenség súlyossága (eGFR szerint), társbetegségek fennállása, de ezek nem befolyásolták számottevően a szellemi tevékenységet ($p > 0,05$ minden esetben). A Beck-skálán elért pontszám alapján a depresszió gyakoribb volt a makroalbuminuriások között ($p < 0,05$).

Vesebetegeknél beszűkült (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) és súlyosan beszűkült (eGFR < 35 ml/min/1,73 m²) filtrációs ráta mellett is gyakrabban fordult elő az MMSE-



1. ábra. A kognitív deficit előfordulása vesebántalom mellett és annak hiányában.



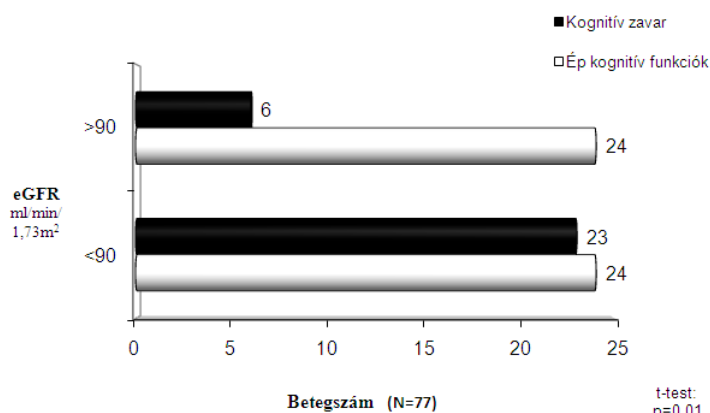
2. ábra. A MMSE-teszt eredményei medián-értékekkel a mikro- és makroalbuminuriás csoportnál.

teszten globális kognitív zavar ($p < 0,05$). Nefropátia nélküli betegeknél is az eGFR már kisfokú, 90 ml/min/1,73 m² alá csökkenése jelentős kognitív funkcióromlással társult (**3. ábra**).

Alacsony Hgb-szint mellett szintén gyakrabban fordult elő kognitív zavar ($p < 0,05$), viszont a normálisnál magasabb K⁺-szinthez nem társult gyakoribb kognitív deficit ($p > 0,05$).

Megbeszélés

Tanulmányunk kiindulópontját a cerebro-renális kapcsolat elmélete jelentette, mely a vese és az agy hasonló hemodinamikai jellegzetességeire alapozva közös



3. ábra. Nefropátia nélküli cukorbeteg globális kognitív teljesítménye a becsült glomeruláris filtrációs ráta függvényében.

patomechanizmusú mikrovaskuláris érintettséget feltételez. Az elmélet gyakorlati jelentősége abban állna, hogy egy, a cukorbetegség klinikai követésében rutinszerűen meghatározott paraméter, a proteinuria meghatározásával közvetett módon információt nyerhetnénk az agyi mikrovaskuláris károsodás fennállásáról is.

Proteinuria jelenlétében nem szignifikánsan, de nagyobb arányban találtunk globális kognitív diszfunkciót. A Trail Making A és B tesztek, melyek elsősorban a végrehajtó funkciók vizsgálatát szolgálják, proteinuria jelenlétében szignifikánsan hosszabb teljesítési időt igényeltek ($p = 0,04$, illetve $p = 0,001$).

Eredményeink hasonlóak egy 2009-ben közölt tanulmány eredményeihez, melyben ugyancsak leírják a végrehajtó funkciókat vizsgáló Trail Making B teszt proteinuria jelenlétében való módosulását. A végrehajtó funkciók proteinuriához társuló romlása esetükben is megtartott memóriafunkciók (lásd Ranschburg-Ziehen-próba eredményei) mellett fordult elő, ami az Alzheimer-kórtól eltérő jellegű neurodegeneratív károsodásra enged következtetni [14].

A proteinuria jelenlétét és mértékét MRI-felvételen nagyobb számban és kiterjedésben megfigyelhető fehérállományi léziókkal és lakunáris infarktusokkal is összefüggésbe hozták [9, 15, 14].

Mivel az általunk vizsgált betegcsoportnál agyi képalakító vizsgálatok tanulmányozására nem volt lehetőség, az agyi morfológiai elváltozásokkal kapcsolatos összehasonlításokat nem tudtuk elvégezni.

Hasonlóan egy 2011-ben közölt szakirodalmi megfigyeléshez, jelentős különbséget találtunk a mikro- és makroalbuminuriás csoport MMSE-tesztben elért pontszámai között: a mikroalbuminuriás cukorbeteg MMS-átlagértéke jóval magasabb volt, mint a makroalbuminuriásoké [16].

A kognitív képességeket potenciálisan befolyásoló tényezőket vizsgálva, a mikro- és makroalbuminuriás csoport között lényeges különbség csak a depresszió előfordulásában mutatkozott, és ennek makroalbuminuriásoknál megfigyelt gyakoribb előfordulása befolyásolhatta a betegek szellemi teljesítményét.

Egyenlő arányban fordult elő kognitív deficit vesebántalom jelenlétében és hiányában, igazolva, hogy a cukorbetegségben kialakuló szellemi teljesítménycsökkenés nem csak a vesekárosodás okozta urémia miatt jön létre. Ugyanakkor a glomeruláris filtrációs ráta már kismértékű, 90 ml/min/1,73 m² alá csökkenése az urémiás toxinhatás megjelenésével és gyengébb kognitív eredményekkel társult. Gyakoribb volt a kognitív deficit alacsony hemoglobinszint mellett is.

Következtetések

A veseérintettséget is mutató cukorbetegség szellemi teljesítménye tanulmányunkban függött a vesekárosodás mértékétől, de általánosságban nem volt gyengébb a jó vesefunkciójú cukorbetegség teljesítményénél. A generalizált kisértékesedésre is utaló proteinuria jelenléte elsősorban a végrehajtó funkciók romlását eredményezte. Makroalbuminuria jelenlétében súlyosabb volt a kognitív deficit, de ezt befolyásolhatta az ebben a csoportban ugyancsak gyakoribb depresszió jelenléte.

Irodalom

1. Christopher T. K., Elizabeth R. S. – Cognitive dysfunction and diabetes mellitus, *Endocr Rev*, 2008, 29(4): 494–511.
2. Miles W. R., Root H. F. – Psychologic tests applied to diabetic patient, *Arch Intern Med*, 1922, 30:767–777.
3. Jarbas S. R. F., Ticiano M. S. R., Rosset I. et al - (Pre)diabetes, brain aging, and cognition, *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, 1792(5):432-443.
4. Kristine Y., Cherie M., Hamilton N. et al - Association Between Hypoglycemia and Dementia in a Biracial Cohort of Older Adults With Diabetes Mellitus, *JAMA Intern Med*, 2013, 173(14):1300-1306.
5. Natan M.B., Michael B., Guekht A. et al - Diabetes and the brain: issues and unmet needs, *Neurol Sci*, 2014, 35: 995–1001.
6. Prins N. D., van Dijk N. J., den Heijer T. et al – Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory, *Brain*, 2005, 128(Pt 9):2034-41.
7. Vermeer S. E., Prins N. D., den Heijer T. et al - Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline, *N Engl J Med*, 2003, 348(13):1215-22.
8. Knopman D. S. - Invited commentary: Albuminuria and microvascular disease of the brain--a shared pathophysiology, *Am J Epidemiol*, 2010, 171(3):287-9.
9. David S. K., Thomas H. M., Bailey K. R. et al - Associations of microalbuminuria with brain atrophy and white matter hyperintensities in hypertensive sibships, *J Neurol Sci*, 2008, 271(1-2):53-60.
10. Masaki M., Masatsugu H. - Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease, *Cardiol Res Prac*, 2011, 2011:306189.
11. Kurella M., Chertow G. M., Linda F. et al - Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study, *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(7):2127-33.
12. Kurella M., Chertow G. M., Luan J. et al - Cognitive impairment in chronic kidney disease, *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52(11):1863-9.
13. Watanabe K., Watanabe T. - Cerebro-renal interactions: Impact of uremic toxins on cognitive function, *Neurotox*, 2014, 44:184-193.
14. Weiner D. E., Bartolomei K., Scott T. et al - Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders, *Am J Kidney Dis*, March 2009, 53(3):438-47.
15. Barzilay J. I., Fitzpatrick A. L., Luchsinger J. et al - Albuminuria and dementia in the elderly: a community study, *Am J Kidney Dis*, 2008, 52(2):216-26.
16. Joshua I. B., Peggy G., O'Donnell M. et al - Albuminuria and Decline in Cognitive Function: The ONTARGET/TRANSCEND studies, *Arch Intern Med*, 2011, 171(2):142-150.