

Zaburzenia funkcji poznawczych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

Wstęp: Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych, które nasilają się wraz z progresją choroby.

Celem pracy była analiza doniesień naukowych, dotyczących mechanizmów powstawania i następstw zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Materiał i Metodyka: Systematyczny przegląd literaturowy w oparciu o bazę PubMed. Zakres zebranych publikacji dotyczył metod oceny, patogenez, czynników ryzyka i następstw zaburzeń funkcji poznawczych.

Wyniki: Spośród wyszukanych wstępnie 1080 publikacji do dalszej analizy zakwalifikowano 108 prac. Analiza wykazała, że testy neuropsychologiczne, w szczególności MMSE i TMT są najczęściej wybieraną metodą przesiewową badania funkcji poznawczych u pacjentów z PChN. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, czynniki behawioralne, terapia, toksyny mocznicowe, zaburzenia hormonalne, neurodegeneracja, deficyt genu Klotho i współchorobowość mają istotny wpływ na rozwój zaburzeń funkcji poznawczych. Zaburzenia te korelują ze wzrostem częstości hospitalizacji, śmiertelności i pogorszeniem jakości życia pacjentów.

Wnioski: Główny patomechanizm leżący u podłoża zaburzeń poznawczych u chorych z PChN jest związany z dysfunkcją śródbłonna. Pozostałymi przyczynami są zaburzenia elektrolitowe, zaburzenia mózgowego przepływu krwi oraz przewodnictwa nerwowego. Zaburzenia poznawcze pogarszają rokowanie i przebieg PChN.

(NEFROL. DIAL. POL. 2017, 21, 7-13)

Cognitive dysfunctions in patients with chronic kidney disease

Introducion: Patients with chronic kidney disease constitute a high-risk group for developing cognitive dysfunctions which is intensify with CKD progression.

The aim of this study was an analysis of scientific reports, concerning formation mechanisms and consequences of cognitive dysfunctions in patients with chronic kidney disease.

Material and Methods: Systematic review of PubMed database. Scope for studies includes assessment methods, pathogenesis, risk factors and consequences of cognitive dysfunctions

Results: Out of 1080 studies selected at first, 108 studies were qualified for further analysis. The analysis showed that in CKD patients neuropsychological tests, particularly MMSE and TMT are most frequently used to detect cognitive dysfunctions. Cardiovascular and behavioral risk factors, therapy, uremic toxins, endocrine disorders, neurodegeneration, Klotho gene deficiency and comorbidity have a significant impact on cognitive dysfunctions. These disorders correlate with higher prevalence of hospitalization and mortality as well as with deterioration of patients' quality of life.

Conclusions: Endothelial impairment is the main mechanism underlying cognitive dysfunctions in CKD patients. Other mechanisms include electrolyte imbalance, abnormalities of cerebral blood flow and neural transmission. Cognitive dysfunctions contribute to the worse prognosis and course of chronic kidney disease.

(NEPROL. DIAL. POL. 2017, 21, 7-13)

Wprowadzenie

Zaburzenia poznawcze definiowane są jako nowy deficyt przynajmniej dwóch sfer funkcjonowania, do których należą: percepcja, uwaga, pamięć, funkcje wykonawcze, myślenie, mowa i język [1]. Łagodne zaburzenia poznawcze (MCI-Mild cognitive impairment) rozpoznawane są u osób, które mają trudności poznawcze, ale nie spełniają kryteriów otępienia [2]. Osoby te nie mają

problemów z wykonywaniem codziennych czynności, ale często zapominają o takich sprawach jak zaplanowane spotkanie, czy miejsce pozostawienia przedmiotu [3]. Prawdopodobieństwo przejścia MCI w otępienie jest duże i szacowane na 10–15% na rok [4].

Proces starzenia społeczeństwa wiążący się ze wzrostem częstości występowania zaburzeń poznawczych oraz ograniczone

Magdalena JABŁOŃSKA¹
Arkadiusz LUBAS²
Antoni SOKALSKI¹
Stanisław NIEMCZYK²

¹Oddział Nefrologii Specjalistycznego Szpitala im dr Tytusa Chałubińskiego w Radomiu
Ordynator: Dr n. med. *Antoni Sokalski*

²Klinika Chorób Wewnętrznych, Nefrologii i Dializoterapii
Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
Kierownik:
Prof. nadzw. dr hab. n. med. *Stanisław Niemczyk*

Słowa kluczowe:

- zaburzenia funkcji poznawczych
- przewlekła choroba nerek

Key words:

- cognitive dysfunctions
- chronic kidney disease

Adres do korespondencji:

Magdalena Jabłońska
Oddział Nefrologii Specjalistycznego Szpitala
im dr Tytusa Chałubińskiego w Radomiu
ul. Tochtermana 1, 26-600 Radom
Tel: 48 361-52-58
e-mail: magdalena.jab@o2.pl

możliwości terapeutyczne spowodowały wzrost popularności badań dotyczących funkcji poznawczych, także u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Szacuje się, że obecnie problem ten dotyczy 10-30 % pacjentów z PChN do 75 roku życia i 30-55% powyżej 75 roku życia [5]. Niezależnie od stopnia niewydolności znajdują się oni w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju zaburzeń [6-10]. Udowodniono jednak, że wraz z progresją choroby deficyty poznawcze nasilają się [11]. Zaobserwowano również, że pacjenci z przeszczepioną nerką uzyskiwali lepszą ocenę w testach sprawdzających wyżej wymienione funkcje niż pacjenci dializowani [12]. Celem pracy była analiza wybranych doniesień naukowych dotyczących przyczyn, mechanizmów powstawania i skutków zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z przewlekłą chorobą nerek.

Metodyka

W celu poznania mechanizmów mogących mieć wpływ na występowanie zaburzeń poznawczych u chorych z PChN dokonano systematycznego przeglądu literatury opublikowanej w latach 1991-2016 indeksowanej w bazie PubMed oraz Google Scholar. Kryteria wyszukiwania w Pubmed dotyczyły słów kluczowych: (cognitive disorders OR cognitive decline OR cognitive dysfunction OR cognitive impairment) AND (chronic kidney disease OR dialysis OR hemodialysis OR peritoneal dialysis OR kidney transplant). Wyszukiwanie ograniczono do prac w języku polskim i angielskim. W ten sposób uzyskano 956 rekordów. Google Scholar przeszukano w celu odnalezienia niektórych pozycji piśmiennictwa cytowanego w wynikach uzyskanych z bazy PubMed. W ten sposób pozyskano dodatkowo 124 prace. Łącznie do dalszej analizy po wykluczeniu powtarzających się prac włączono 975 rekordów. Przyjęto, że dokładnej ocenie zostaną poddane tylko te prace, które dotyczą metod oceny, patogenezy, czynników ryzyka, następstw zaburzeń funkcji poznawczych oraz prace, w których grupę badaną stanowili pacjenci > 18 r.ż. Selekcji dokonywał jeden autor. Sposób wyboru prac, włączonych do analizy przedstawiono na rycinie 1.

Wyniki

Spośród 108 włączonych do analizy prac: 6 dotyczyło metod oceny, 20 wpływu terapii, 6 oddziaływania toksyn, 25 odnoszących się do klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, 10 do procesów neurodegeneracyjnych, 10 do zaburzeń hormonalnych, 11 do współchorobowości, 3 oceniające wpływ genu Klotho, 9 dotyczących następstw zaburzeń funkcji poznawczych 3 pojedyncze doniesienia odnosiły się do wpływu diety, social media, sezonowości na powstawanie zaburzeń. Dokładny podział analizowanych prac przedstawiono też w formie graficznej (Ryc. 2).

Analiza prac wykazała, że zaburzenia funkcji poznawczych w PChN mają złożoną etiologię, a do ich badania najczęściej wybierane są testy MMSE- Mini-Mental State Examination oraz TMT-Trail Making Test.

Wpływ na powstawanie zaburzeń poznawczych mają: obciążenie czynnikami

ryzyka sercowo-naczyniowego, zaburzenia hormonalne, choroby towarzyszące, procesy neurodegeneracyjne, toksyny mocznicowe i zmniejszona ekspresja genu Klotho. Rozpoczęcie dializoterapii przyczynia się do znacznej poprawy funkcji poznawczych, ale przewlekła dializoterapia istotnie zwiększa częstość występowania otępienia. Co do różnic między dializowanymi otrzewnowo i hemodializowanymi doniesienia są sprzeczne. Zaburzenia funkcji poznawczych korelują ze wzrostem częstości hospitalizacji, śmiertelności i pogorszeniem jakości życia (Tab. I).

Dyskusja

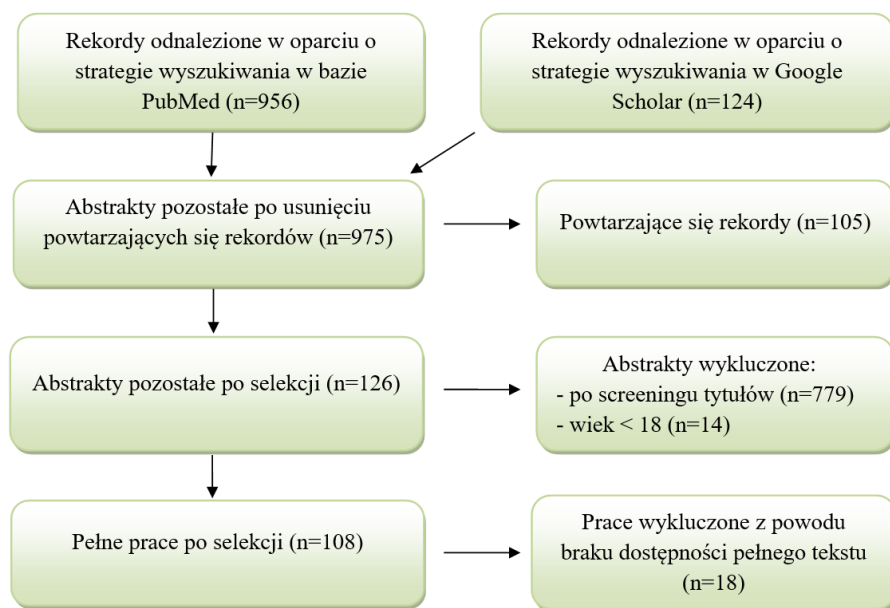
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek oprócz klasycznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego narażeni są dodatkowo na czynniki nietradycyjne. Zostały

one szczegółowo przedstawione w tabeli 1. W wielu pracach wykazano, że czynniki te wpływają na rozwój objawów z kręgu MCI [17-21]. Spośród wielu dostępnych w praktyce klinicznej metod, do oceny funkcji poznawczych najczęściej wybierane są tanie i proste w użyciu testy neuropsychologiczne (Tab. II, Tab. III).

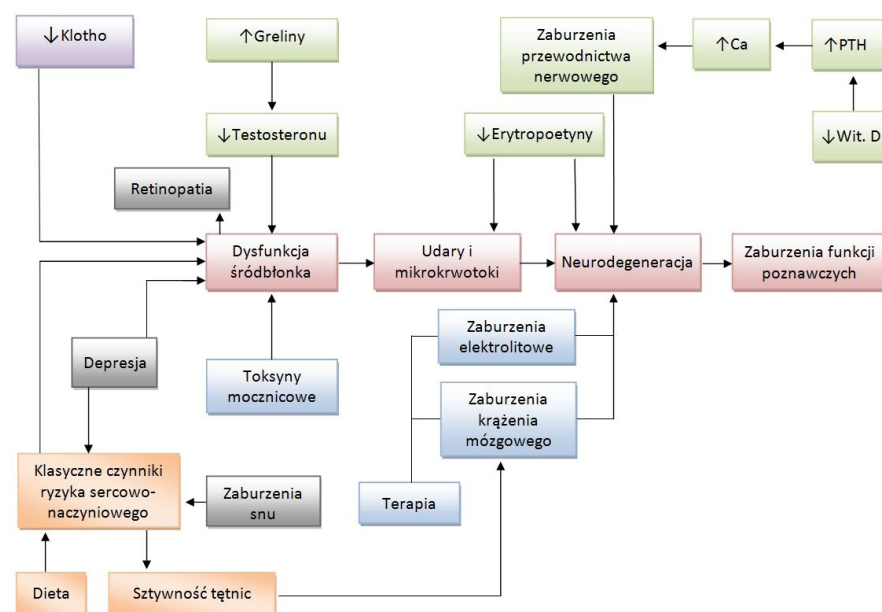
Klasyczne czynniki ryzyka

Charakterystyczny dla mocznicy stan zapalny i stres oksydacyjny są odpowiedzialne za uszkodzenie śródbłonna naczyń, progresję miażdżycy i w konsekwencji hipoperfuzję mózgu.

Chcąc sprawdzić jaki wpływ na rozwój zaburzeń funkcji poznawczych ma stres oksydacyjny Fujisaki i wsp. przeprowadził badanie na myszach poddanych nefrektomii [22]. Oceniał pamięć operacyjną i zmiany



Rycina 1 Strategia wyszukiwania publikacji. Flow chart of search strategy.



Rycina 2 Mechanizmy zaburzeń poznawczych u chorych z PChN (opracowanie własne). Mechanisms of cognitive dysfunctions in patients with CKD (own data).

Tabela I

Podział analizowanych prac.
Division of analyzed studies.

Temat	Liczba prac	
Metody oceny funkcji poznawczych	6	
Następstwa zaburzeń poznawczych	9	
Potencjalne przyczyny i czynniki ryzyka	Gen Klotho	3
	Dieta	1
	Współchorobowość	11
	Terapia	20
	Sezonowość	1
	Klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	25
	Social media	1
	Toksyny	6
	Zaburzenia hormonalne	10
Neurodegeneracja	10	
Łącznie analizowane artykuły	108	

Tabela II.

Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego.
Cardiovascular risk factors.

Tradycyjne	Nietradycyjne
Wiek	Przewlekły stan zapalny
Pleć	Stres oksydacyjny
Cukrzyca	Niedokrwistość
Nadciśnienie	Nadczynność przytarczyc
Otyłość	Niedożywienie
Palenie tytoniu	Toksyny mocznicowe
Brak aktywności fizycznej	Zaburzenia hemostazy
Obciążony wywiad rodzinny	Zwiększona prędkość fali tętna
Albuminuria	Białkomocz

Tabela III

Metody oceny funkcji poznawczych.
Assessment methods for cognitive dysfunctions.

NAZWA TESTU	BADANE FUNKCJE
Krótką Skala Oceny Stanu Psychicznego <i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i>	Funkcje poznawcze[13]
Test Rysowania Zegara <i>Clock-Drawing Test (CDT)</i>	Procesy wzrokowoprzestrzenne, planowanie i myślenie abstrakcyjne[3,13]
Krótki Test Stanu Psychicznego <i>Short Test of Mental Status (STMS)</i>	Pamięć, koncentracja uwagi, myślenie abstrakcyjne, orientację w czasie i przestrzeni[3]
Test Łączenia Punktów A, B <i>Trail-Making Test A, B (TMT)</i>	Sprawność wzrokowo-przestrzenna, koncentracja uwagi, pamięć operacyjna, funkcje wykonawcze[3]
Test Fluencji Słownej <i>Verbal Fluency Test (VFT)</i>	Zdolność wypowiedzenia słów[4]
Test Pamięci Werbalnej <i>Buschke Selective Reminding Test (SRT)</i>	Pamięć werbalna, uczenie się[14]
Bostoński Test Nazywania <i>Boston Naming Test(BNT)</i>	Funkcje językowe[14]
Test Pamięci Wechslera <i>Wechsler Memory Scale (WMS)</i>	Pamięć[4]
Test Uczenia Słów Hopkinsa <i>Hopkins Verbal Learning Test (HVLT)</i>	Pamięć, uczenie się [15]
Test Syntezy Wzrokowo-Przestrzennej Hoopera <i>Hooper Visual Organization (HVOT)</i>	Sprawność wzrokowo-przestrzenna, funkcje wykonawcze [15]
Test Pamięci Wzrokowej Bentona <i>Benton Visual Retention Test (BVRT)</i>	Percepcja wzrokowa, pamięć wzrokowa i umiejętności wzrokowo-konstrukcyjne[16]
Test Sortowania Kart Wisconsin <i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i>	Funkcje wykonawcze, pamięć operacyjna[4]

histologiczne w mózgu po upływie 4, 8 tygodni od zabiegu i po zastosowaniu terapii antyoksydacyjnej. W grupie badanych gryzoni niewydolność nerek wiązała się z odkładaniem w hipokampie 8-hydroksy-2-deoksyguanozyny, będącej markerem stresu oksydacyjnego (ale nie u gryzoni poddanych terapii antyoksydacyjnej). Redukcja stresu oksydacyjnego miała też działanie ochronne w stosunku do rozwoju związanych z mocznicą zaburzeń funkcji poznawczych.

Konsekwencją dysfunkcji śródbłonna małych naczyń mózgu jest uszkodzenie bariery krew-mózg, co objawia się skłonnością do mikrozawałów [23]. Urazy i mikrokrwotoki mózgowo u pacjentów dializowanych występują 5 razy częściej niż w populacji ogólnej i predysponują do występowania zaburzeń poznawczych [6,24]. W badaniu Aurie i wsp. pacjenci po udarze i z upośledzoną funkcją nerek uzyskiwali gorsze wyniki w testach oceniających funkcje kognitywne, a w MRI opisywano znaczne korowe ogniska atrofii i zmiany hiperintensywne [25].

W wielu publikacjach klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego wymieniane są jako główna przyczyna występowania zaburzeń [26-31]. Natomiast Sasaki i wsp. po przebadaniu 497 pacjentów z PChN stwierdził istotne pogorszenie funkcji poznawczych, nie potwierdził jednak związku tego stanu z obciążeniem czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [32].

Z drugiej strony, czynniki te po pewnym czasie mogą prowadzić do trwałych zmian w układzie sercowo-naczyniowym, m.in. do wzrostu sztywności tętnic. Wykazano, że jest ona obecna nawet we wczesnych stadiach PChN i nasila się wraz z progresją choroby [33]. Oprócz znanych dotychczas następstw sztywności tętnic w postaci wzrostu ciśnienia skurczowego, ciśnienia tętna i przerostu serca, w badaniu Tasmoc i wsp. zaobserwowano, że predysponuje ona także do występowania zaburzeń poznawczych u hemodializowanych [34]. Inne badanie pokazało, że wzrost sztywności tętnic, spadek eGFR i albuminuria korelowały z występowaniem zaburzeniem poznawczych u chorych na chorobę Alzheimera [35].

Co do korelacji eGFR i zaburzeń poznawczych nie wszyscy badacze są zgodni [36].

Rozbieżności te mogą jednak wynikać z różnic między badanymi populacjami: wieku, obciążenia czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i obecności chorób towarzyszących.

Albuminuria, jako marker dysfunkcji śródbłonna, uważana jest za jeden z lepszych wskaźników zmian strukturalnych w mózgu, związanych z występowaniem zaburzeń poznawczych [37,38]. Z drugiej strony, wykazano, że systematyczny wysiłek fizyczny sprzyja poprawie funkcji kognitywnych, prawdopodobnie przez swój korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy [39,40].

Toksyny mocznicowe

Fazekas wsp. analizując MRI pacjentów hemodializowanych zauważył, że pogorszenie funkcji poznawczych było związane z poszerzeniem komory III, a nie z obecnością zmian niedokrwiniowych mózgu.

Zasugerował, że zmiany degeneracyjne są najprawdopodobniej spowodowane działaniem toksyn [41].

Pacjenci z PChN mają wyższy niż w populacji ogólnej poziom homocysteiny we krwi, co zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, a poza tym przyczynia się do uszkodzenia śródbłonka naczyń mózgu [42]. W badaniu Yeh i wsp. wykazano zależność między podwyższonym poziomem homocysteiny, obciążeniem czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego i pogorszeniem funkcji wykonawczych [19]. Nie znaleziono jednak podobnej korelacji dla wyżej wymienionych czynników i zaburzeń pamięci, co sugeruje wpływ dodatkowej komponenty na powstawanie zaburzeń. Z kolei Afsar i wsp. wykazał wpływ na powstawanie zaburzeń także innej toksyny mocznicowej, a mianowicie kwasu moczowego [43]. Zwiększa on też ryzyko udaru i nadciśnienia, które predysponują do rozwoju zaburzeń poznawczych [44,45].

Neurodegeneracja

Już w latach 70-tych ubiegłego wieku stwierdzono powszechność zmian zanikowych mózgu u pacjentów dializowanych [46]. Leukoarajoza jest pojęciem radiologicznym służącym do opisywania zmian o obniżonej gęstości istoty białej mózgu. W TK zmiany te są hipodensyjne, w MRI hiperintensywne w obrazach T2 zależnych. Zmiany te w populacji ogólnej są związane z procesami starzenia, obciążeniem czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego a także z występowaniem zaburzeń poznawczych [47,48]. Jak donoszą publikacje, u pacjentów dializowanych częstość występowania leukoarajozy jest większa niż w populacji ogólnej [49].

Ostatnie badania pokazują, że w chorobach neurodegeneracyjnych akumulacja żelaza w mózgu jest uwarunkowana genetycznie [50]. Chai i wsp. wykazał odkładanie się żelaza w niektórych częściach mózgu także u pacjentów hemodializowanych [51]. Może to wynikać z faktu, że rHuEpo i żelazo są podawane chorym, aby wspomóc erytropoezę i wyrównać poziom Hgb, a ich nadmiar prowadzi do wzmożonego transportu i odkładania się Fe w mózgu. Wg innych źródeł do akumulacji predysponuje choroba małych naczyń [52]. Niezależnie od przyczyny faktem jest, że odkładaniu żelaza towarzyszy atrofia mózgu i gorsze wyniki w MMSE [53]. Atrofia dotyczy tej części mózgu, która odpowiedzialna jest za pamięć słuchową, przetwarzanie fonologiczne i integrację wzrokowo-słuchową.

Badanie Ballesta i wsp. wykazało, że zaburzeniom funkcji poznawczych u gryzoni z niewydolnością nerek towarzyszyło upośledzenie funkcji nikotynowych receptorów cholinergicznymi $\alpha 4\beta 2$ [54]. Poszczególne receptory nikotynowe przypisane mają określone funkcje: $\beta 2$ odpowiadają za funkcje wykonawcze i zachowania eksploracyjne, $\alpha 4\beta 2$ i $\alpha 7$ za pamięć operacyjną, $\alpha 7$ w hipokampie za pamięć przestrzenną, a $\alpha 4\beta 2$ za pamięć asocjacyjną. **Udowodniono, że pobudzenie nikotynowych receptorów cholinergicznymi (AChR) przyczynia się do poprawy funkcji poznawczych w chorobie Alzheimera i Parkinsona, co mogłoby stwarzać nową perspektywę także dla chorych**

z PChN [55].

Hormony

Według najnowszych doniesień grelina, nazywana też hormonem ghrelna, po połączeniu z receptorem GHS-R w hipokampie stymuluje tworzenie nowych połączeń neuronalnych, co przyczynia się do poprawy pamięci. Badania na gryzoniach potwierdziły, że wahania jej poziomu miały wpływ na zaburzenia pamięci [56]. Lv i wsp. przeprowadził badanie, w którym część szczurów poddał nefrektomii, a po 8 tygodniach dokonywał oceny ich zdolności poznawczych oraz ekspresji białek greliny i GHS-R w hipokampie [57]. Badanie potwierdziło korelację między poziomem greliny i zaburzeniami poznawczymi towarzyszącymi niewydolności nerek. Grelina kontroluje też proces syntezy hormonów steroidowych m.in. testosteronu.

Liczne badania wykazały neuroprotektyny wpływ testosteronu na procesy pamięci, choć nie wszyscy badacze są w tej kwestii zgodni [58-60]. Spośród mechanizmów działania ochronnego wymieniane są: redukcja stresu oksydacyjnego, inhibicja apoptozy, pobudzanie regeneracji neuronów i zmniejszenie odkładania złogów β -amyloidu w mózgu. W badaniu Niemczyk i wsp. u pacjentów dializowanych i w okresie przeddializacyjnym wykazano niższy niż w populacji ogólnej poziom testosteronu wolnego i całkowitego [61]. Z kolei Afsar i wsp. wykazał, że niski poziom testosteronu korelował z występowaniem zaburzeń poznawczych u chorych z PChN [62].

Kalaitzidis i wsp. badał wpływ PTH na wyniki testów neuropsychologicznych [63]. Jak wiadomo, reguluje on poziom Ca we krwi oraz jego stężenie wewnątrzkomórkowe. U pacjentów z mocznicą podwyższony poziom PTH wiąże się ze wzmożoną kalcyfikacją tkanek, także naczyń mózgowych, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszonego mózgowego przepływu krwi i pogorszenie zdolności poznawczych. Wg Toescu i wsp. nadmiar Ca powoduje też jego przenikanie przez barierę krew-mózg i w konsekwencji zaburzenia przewodności nerwowej [64]. Niedobór Wit. D również uznany został za czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń poznawczych [65].

Czynniki genetyczne

Gen Klotho związany jest z regulacją procesu starzenia się organizmów. Badanie Koh i wsp. wykazało jego zmniejszoną ekspresję tego genu u chorych z PChN, co wynika z podwyższonego poziomu cytokin zapalnych, aktywacji układu RAA, hiperfosfatemii i niedoboru wit D związanego z ubytkiem czynnego mięszu nerek [66,67]. Z kolei Degaspari i wsp. wykazał związek między Klotho, odpowiedzialną za zapalną i upośledzeniem funkcji poznawczych u szczurów poddanych nefrektomii [68].

Współchorobowość

Poszukując kolejnych dowodów na potwierdzenie hipotezy naczyniowej Yaffe i wsp. badał zależność między retinopatią a upośledzeniem funkcji poznawczych i zauważył, że u pacjentów z zaburzeniami uwagi i funkcji wykonawczych częstość występowania mikrotętniaków dna oka była

większa [69]. Obserwacja dna oka mogłaby być zatem pomocnym narzędziem w identyfikacji pacjentów znajdujących się w grupie podwyższonego ryzyka zaburzeń. Co ciekawe, zależność ta była bardziej widoczna u pacjentów bez cukrzycy.

U pacjentów z cukrzycą przewlekły stan zapalny, niewyrównana glikemia i współistniejące nadciśnienie prowadzą do dysfunkcji śródbłonka i mikroangiopatii, co objawia się spadkiem GFR i albuminurią. Stan ten wg podobnego schematu może nasilać progresję choroby małych naczyń mózgu i prowadzić do zaburzeń funkcji kognitywnych. Zależność między występowaniem wyżej wymienionych zaburzeń a podwyższonym poziomem HbA1C zauważył Seidel i wsp. [70]. W innym badaniu pogorszenie wyników MMSE korelowało ze wzrostem poziomu cytokin prozapalnych oraz progresją albuminurii [71].

Wśród pacjentów z PChN częściej niż w populacji ogólnej występują zaburzenia depresyjne. Analizy mechanizmów łączących depresję i choroby układu sercowo-naczyniowego doprowadziły do wyodrębnienia m.in. hipotezy naczyniowej jej rozwoju [72]. Badania pokazały też, że depresja koreluje z gorszymi wynikami testu MMSE [73,74]. Integralną częścią depresji są zaburzenia snu, które u chorych z PChN mogą również wynikać z bezdechu podczas snu indukowanego hiperwolemią i redystrybucją płynów. Kang i wsp. zauważył, że zaburzenia snu predysponują do pogorszenia pamięci, a Hou i wsp. wykazał, że terapia zaburzeń snu u hemodializowanych przyczyniła się do poprawy funkcji poznawczych [75, 76].

U większości pacjentów z PChN stwierdza się też niedokrwistość związaną z niedoborem erytropoetyny. Receptory erytropoetyny zlokalizowane są w mózgu. Badania na zwierzętach pokazały, że niski poziom erytropoetyny zwiększa ryzyko niedotlenienia mózgu i udaru, a tym samym prowadzi do neurodegeneracji [77]. Erytropoetyna ma też działanie antyoksydacyjne, poza tym hamuje fosforylację białka tau, współtworzącego blaszki amyloidowe, przez co ma działanie neuroprotektynowe [78]. Nasser i wsp. wykazał wpływ poziomu hemoglobiny na wyniki testów (MMSE, TMT-B) u pacjentów w okresie przeddializacyjnym i hemodializowanych, sugerując że leczenie niedokrwistości może przyczynić się do poprawy funkcji poznawczych [79].

Leczenie nerkozastępcze

Wykazano, że rozpoczęcie dializoterapii przyczynia się do poprawy pamięci, funkcji wykonawczych i zdolności psychomotorycznych [80]. Z drugiej jednak strony wśród pacjentów dializowanych dłużej niż 10 lat częstość występowania otępienia zwiększa się. Wzrasta też stopień atrofii płatów czołowych w TK [81,82]. Wg Williams i wsp. wyniki, jakie w MMSE uzyskują pacjenci hemodializowani różnią się też w zależności od czasu jaki upłynął od ostatniej dializy, natomiast pacjentów dializowanych otrzewnowo charakteryzuje stabilność wyników testów [83]. Nie udało się wykazać, iż wzrost częstotliwości dializ ma jakikolwiek wpływ na poprawę zdolności poznawczych [84].

Porównując wpływ terapii na zdolności poznawcze wykazano istotne różnice mię-

dzy hemodializowanymi i dializowanymi otrzewnowo. W badaniu Wolfgram i wsp. podobnie jak w innych badaniach dializowani otrzewnowo uzyskiwali lepszą ocenę w MMSE [85-88]. Z kolei Radic i wsp. wykazał, że bez względu na rodzaj dializoterapii dobrze odżywieni, klinicznie stabilni pacjenci w podobnej grupie wiekowej uzyskali podobne wyniki w testach neuropsychologicznych [89].

Pacjenci ze schyłkową niewydolnością nerek różnią się pod względem mózgowego przepływu krwi (CBF - *cerebral blood flow*) w stosunku do populacji osób zdrowych, a CBF koreluje z pogorszeniem funkcji poznawczych m.in. pamięci. U pacjentów dializowanych zaobserwowano gorszy przepływ w porównaniu do chorych w okresie przeddializacyjnym, nie zaobserwowano jednak różnicy między dializowanymi otrzewnowo i hemodializowanymi [90].

Wang i wsp. wykazał, że dializa otrzewnowa stwarza mniejsze ryzyko udaru niż hemodializa [91].

Pacjenci dializowani są predysponowani do hiponatremii, która dla populacji ogólnej

już dawno uznana została za czynnik ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych [92]. Prawdopodobnie wynika to z obrzęku mózgu i hiponatremicznej encefalopatii. Ostatnie badania pokazują, że wśród pacjentów z hiponatremią, niezależnie od rodzaju dializoterapii, częściej obserwowane były także zaburzenia funkcji poznawczych [93,94].

Wykazano, że u pacjentów po transplantacji nerki stwierdza się mniejsze deficyty poznawcze niż u dializowanych, dotyczy to zarówno pamięci jak i funkcji wykonawczych [12,95,96]. Badania pokazały też, że rodzaj dawcy i stosowanej immunosupresji nie miał wpływu na wyniki testów neuropsychologicznych [97,98].

Czynniki behawioralne

Afsar i wsp. badał wpływ sezonowości na funkcje kognitywne [99]. Jego praca wykazała, że zmiana pory roku przekłada się, co prawda na zaburzenia nastroju, jakość snu i jakość życia, ale nie ma wpływu na funkcje poznawcze. W innej pracy rozważano wpływ używania serwisów społecznościowych i stwierdzono, że pacjenci, którzy

korzystali z Facebooka i Twittera rzadziej cierpieli na zaburzenia depresyjne, lepiej oceniali jakość życia i uzyskiwali lepsze wyniki w MMSE, ale też byli młodszy, co mogło mieć istotny wpływ na wynik badania [100]. Wydaje się, że poprawie funkcji kognitywnych może sprzyjać również dieta śródziemnomorska [101] (Tab. IV).

Kliniczne implikacje zaburzeń poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych niosą ze sobą istotne konsekwencje. Po pierwsze zwiększa się częstość hospitalizacji i wzrasta śmiertelność pacjentów [28,102,103]. Wzrost częstości hospitalizacji przekłada się także na zwiększone nakłady finansowe na opiekę medyczną i obciążenie personelu sprawującego opiekę nad chorym. Pacjenci mogą też mieć większe trudności z rozumieniem i przestrzeganiem zaleceń związanych z chorobą, takich jak dieta, ograniczenie przyjmowania płynów, farmakoterapia [104]. Ośpienie skutkuje zwiększonym ryzykiem popełniania błędów podczas wymiany płynu u pacjentów

Tabela IV
Wpływ wybranych czynników na zdolności poznawcze w PChN.
Factors influencing cognitive abilities in chronic kidney disease.

	Wyniki
klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	wzrost aktywności fizycznej przyczynia się do poprawy funkcji poznawczych (n=102) [40]; obciążenie chorobami układu krążenia wpływa na pogorszenie zdolności poznawczych (n=200) [30]; (n=395) [17]; (n=263) [29]; podwyższony poziom cytokin prozapalnych koreluje z pogorszeniem wyników w testach neuropsychologicznych (n=67) [71]; terapia antyoksydacyjna przyczynia się do ich poprawy (n=8) [22]; wysoki poziom homocysteiny towarzyszy pogorszeniu funkcji wykonawczych; brak związku z pogorszeniem pamięci (n=322) [19]; poza dyslipidemią brak związku między obciążeniem czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, a występowaniem otępienia (n=497) [32]; negatywny wpływ wieku, poziomu HbA1C i fibrynogenu na wyniki testów neuropsychologicznych (n=173) [70]; zwiększona sztywność tętnic koreluje z występowaniem zaburzeń poznawczych (n=72) [34]; (n=95) [35]; wzrost stężenia kwasu moczowego koreluje z gorszymi wynikami testów neuropsychologicznych (n=247) [43].
równowaga wodno-elektrolitowa	hiponatremia jest istotnie związana z pogorszeniem funkcji poznawczych u HD i DO (n=56) [94]; (n=476) [93]; hiperwoleミア jest modyfikowalnym czynnikiem ryzyka zaburzeń poznawczych (n=66) [31].
neurodegeneracja	wzrost częstości leukoarajozu u dializowanych otrzewnowo (n=57) [49]; wzrost akumulacji żelaza w mózgu u HD uzyskujących gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych (n=98) [51]; wzrost akumulacji żelaza w mózgu, zmniejszenie objętości istoty szarej mózgu u HD uzyskujących gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych (n=83) [53]; upośledzenie funkcji nikotynowych receptorów cholinergicznym koreluje z występowaniem zaburzeń funkcji poznawczych [54]; obszary hiperintensywne i ogniska atrofii w mózgu korelują z pogorszeniem funkcji poznawczych (n=431) [25].
czynniki hormonalne	wahania poziomu greliny mają istotny wpływ na powstawanie zaburzeń funkcji poznawczych (n=36) [57]; istotna dodatnia korelacja między poziomem testosteronu a wynikami testów neuropsychologicznych (n=109) [62]; wzrost poziomu PTH predysponuje do powstawania zaburzeń funkcji poznawczych (n=96) [63]; obniżony poziom 25(OH)D wpływa na gorsze wyniki testów neuropsychologicznych (n=273) [63].
czynniki genetyczne	deficyt białka Klotho, któremu towarzyszą procesy neurozapalne predysponuje do rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych (n=28) [68].
czynniki behawioralne	brak wpływu pory roku na zdolności poznawcze (n=66) [99]; pacjenci korzystający z maila, Twittera i Facebooka prezentowali lepsze zdolności poznawcze, byli też młodszy, mniej depresyjni i lepiej oceniali jakość życia (n=134) [100].
współchorobowość	retinopatia towarzyszy pogorszeniu funkcji wykonawczych i uwagi (n=588) [69]; wykazano wpływ obniżonego poziomu Hgb i Hct na pogorszenie zdolności poznawczych (n=120) [79]; (n=98) [81]; (n=190) [28]. zaburzenia snu towarzyszą pogorszeniu funkcji poznawczych (n=83) [75]; a terapia zaburzeń snu prowadzi do ich poprawy (n=98) [76]; depresja towarzyszy pogorszeniu funkcji poznawczych (n=458) [74].
dializoterapia	nawet pojedyncza sesja dializ może przyczynić się do poprawy pamięci i funkcji wykonawczych (n=28) [80]; wzrost częstotliwości hemodializ nie przyczynia się do poprawy funkcji poznawczych (n=299) [84]; zmienność wyników testów neuropsychologicznych u pacjentów HD w zależności od czasu jaki upłynął od ostatniej dializy, stabilność wyników tych testów u DO (n=30) [83]; lepsze wyniki testów neuropsychologicznych u pacjentów DO niż HD (n=121623) [85]; (n=67) [86]; (n=34) [87]; brak różnic CBF między HD i DO (n=97) [90].
transplantacja nerki	pacjenci po transplantacji nerki uzyskiwali lepsze wyniki w testach neuropsychologicznych w stosunku do DO i HD (n=181) [95]; poprawa funkcji poznawczych i jakości życia po przeszczepie (n=262) [96]; lepsze wyniki w testach oceniających pamięć werbalną po przeszczepie w stosunku do dializowanych (n=262) [97]; poprawa pamięci u chorych po przeszczepie (n=28) [98].

dializowanych otrzewnowo, a to z kolei może sprzyjać zakażeniom. Co ciekawe, w badaniu Shea i wsp. wykazano, że wśród pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, którzy samodzielnie dokonują wymiany płynu ryzyko wystąpienia zapalenia otrzewnej było zbliżone do ryzyka w grupie pacjentów korzystających z asystowanej dializy otrzewnowej [105]. W innej pracy wykazano, iż zaburzenia poznawcze wywierają istotny wpływ na pogorszenie jakości życia chorych, sprzyjają rozwojowi depresji, która je dodatkowo nasila [12,106-108].

Wnioski

Rozwój zaburzeń funkcji poznawczych u chorych z PChN jest składową wielu mechanizmów. Zdecydowana większość z nich prowadzi przez stan zapalny i dysfunkcję śródbłonka. Pozostałe dotyczą zaburzeń elektrolitowych, mózgowego przepływu krwi i przewodnictwa nerwowego. Wszystkie te procesy leżą u podłoża neurodegeneracji, która przekłada się na gorsze wyniki w testach neuropsychologicznych i zmiany w badaniach neuroobrazowych. Rozpoczęcie dializ, usunięcie nadmiaru płynu i toksyn mocznicowych przyczynia się do poprawy funkcji poznawczych, ale przewlekła dializoterapia zwiększa częstość występowania tych zaburzeń. Jedną z wielu korzyści transplantacji nerek, jako metody terapeutycznej jest fakt istotnej poprawy funkcji poznawczych biorców.

Zaburzenia poznawcze pogarszają rokowanie i przebieg PChN. Choć brak skutecznych metod terapeutycznych, dalsze badania dotyczące mechanizmów prowadzących do powstawania łagodnych zaburzeń poznawczych mogłyby się przyczynić do opracowania skutecznej strategii prewencji rozwoju otępienia. Testy neuropsychologiczne powinny stać się rutynowymi narzędziami w opiece nad pacjentem z PChN.

Piśmiennictwo

- Madero M, Gul A, Sarnak MJ: Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2008; 21: 29-37.
- Talarowska M, Florkowski A, Zboralski K, Galecki P: Skala Moca oraz MMSE w diagnozie łagodnych zaburzeń funkcji poznawczych. *Psychiatr Psychoterap.* 2011; 7: 13-20.
- Gugała M, Łojek E, Lipczyńska-Łojkowska W, Bochyńska A, Sawicka B, Sienkiewicz-Jarosz H: Przegląd metod neuropsychologicznych służących do diagnozy łagodnych zaburzeń poznawczych. *Post Psychiatr Neurol.* 2007; 16: 81-85.
- Mosiółek A: Cognitive test methods. *Psychiatria* 2014; 11: 215-221.
- Kurella Tamura M, Larive B, Unruh ML, Stokes JB, Nissenson A. et al: Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the frequent hemodialysis network trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5: 1429-1438.
- Toyoda K: Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *J Stroke* 2015; 17: 31-37.
- Murray A: Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2008; 15: 123-132.
- Murray AM, Bell EJ, Tupper DE, Davey CS, Pederson SL. et al: The brain in kidney disease (BRINK) cohort study: design and baseline cognitive function. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67: 593-600.
- Khatir M, Nickolas T, Moon YP, Paik MC, Rundek T. et al: CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 2427-2432.
- Post JB, Jegede AB, Morin K, Spungen AM, Langhoff E, Sano M: Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia. *Nephron Clin Pract.* 2010; 116: c247-c255.
- Madan P, Kalra OP, Agarwal S, Tandon OP: Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 440-444.
- Anwar W, Ezzat H, Mohab A: Comparative study of impact of hemodialysis and renal transplantation on cognitive functions in ESRD patients. *Nefrologia* 2015; 35: 567-571.
- Kotapka-Minc S: Znaczenie badania neuropsychologicznego w diagnostyce otępienia. *Pol Przegl Neurol.* 2007; 3: 61-68.
- Yaffe K, Ackerson A, Kurella Tamura M, Le Blanc P. et al: Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58: 338-345.
- Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA: Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 2446-2452.
- Moses JA: Factor structure of Benton's test of visual retention, visual construction and visual form discrimination. *Arch Clin Neuropsychol.* 1986; 1: 147-156.
- Wang H, Liu T, Cai YY, Jiang H, Liu HX, Lin C: Kidney function and cognitive impairment in people aged 80 years and over with untreated hypertension: a cross-sectional survey. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41: 70-77.
- Lande MB, Mendley SR, Matheson MB, Shinnar S, Gerson AC. et al: Association of blood pressure variability and neurocognition in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 1-8.
- Yeh YC, Huang MF, Hwang SJ, Tsai JC, Liu TL. et al: Association of homocysteine level and vascular burden and cognitive function in middle-aged and older adults with chronic kidney disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016; 31: 723-730.
- Gao Y, Xiao Y, Miao R, Zhao J, Cui M. et al: The prevalence of mild cognitive impairment with type 2 diabetes mellitus among elderly people in China: A cross-sectional study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016; 62: 138-142.
- Huang CQ, Dong BR, Zhang YL, Wu HM, Liu QX, Flaherty JH: Cognitive impairment and hypertension among Chinese nonagenarians and centenarians. *Hypertens Res.* 2009; 32: 554-558.
- Fujisaki K, Tsuruya K, Yamato M, Toyonaga J, Noguchi H. et al: Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 529-538.
- Murray AM: The brain and the kidney connection: A model of accelerated vascular cognitive impairment. *Neurology* 2009; 73: 916-917.
- Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, Masuda C, Wada S. et al: Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2003; 23: 86-90.
- Auriel E, Klipper E, Shenhar-Tsarfaty S, Molad J, Berliner S. et al: Impaired renal function is associated with brain atrophy and poststroke cognitive decline. *Neurology.* 2016; 86: 1996-2005.
- Shen Z, Ruan Q, Yu Z, Sun Z: Chronic kidney disease-related physical frailty and cognitive impairment: a systemic review. *Geriatr Gerontol Int.* 2016
- Fomin VV, Rogova IV, Damulin IV, Mukhin NA: Cognitive impairment in predialysis stages of chronic kidney disease. *Zh Nevrol Psikhiatr.* 2015; 115: 25-30.
- Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Tinti MD, Tarantini L. et al: Chronic renal dysfunction and anaemia are associated with cognitive impairment in older patients with heart failure. *J Cardiovasc Med.* 2014; 15: 481-490.
- Palmer ND, Sink KM, Smith SC, Xu J, Bowden DW. et al: Kidney disease and cognitive function: African american-diabetes heart study MIND. *Am J Nephrol.* 2014; 40: 200-207.
- Weiner DE, Scott TM, Giang LM, Agganis BT, Sorensen EP. et al: Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 773-781.
- Dogukan A, Guler M, Yavuzkir MF, Tekatas A, Kursat O. et al: The effect of strict volume control on cognitive functions in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2009; 31: 641-646.
- Sasaki Y, Marioni R, Kasai M, Ishii H, Yama-guchi S, Meguro K: Chronic kidney disease: a risk factor for dementia onset: a population-based study. The Osaka-Tajiri Project. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59: 1175-1181.
- Stróżecki P, Manitus J: Zwiększona sztywność tętnic u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek. *Forum Nefrologiczne* 2010; 3: 150-153.
- Tasmoc A, Donciu MD, Veisa G, Nistor I, Covic A: Increased arterial stiffness predicts cognitive impairment in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2016; 20: 463-472.
- Oh YS, Kim JS, Park JW, An JY, Park SK. et al: Arterial stiffness and impaired renal function in patients with Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2016; 37: 451-457.
- Joosten H, Izaks GJ, Slaets JP, de Jong PE, Visser ST. et al: Association of cognitive function with albuminuria and eGFR in the general population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6: 1400-1409.
- Knopman DS: Invited commentary: albuminuria and microvascular disease of the brain-a shared pathophysiology. *Am J Epidemiol.* 2010; 171: 287-289.
- Sink KM, Divers J, Whitlow CT, Palmer ND, Smith SC. et al: Cerebral structural changes in diabetic kidney disease: african american-diabetes heart study MIND. *Diabetes Care* 2015; 38: 206-212.
- Kaltsatou A, Grigoriou SS, Karatzaferi C, Giannaki CD, Stefanidis I, Sakkas GK: Cognitive function and exercise training for chronic renal disease patients: a literature review. *J Bodyw Mov Ther.* 2015; 19: 509-515.
- Stringuetta-Belik F, Shiraishi FG, Oliveira e Silva VR, Barretti P, Caramori JC. et al: Greater level of physical activity associated with better cognitive function in hemodialysis in end stage renal disease. *J Bras Nefrol.* 2012; 34: 378-86.
- Fazekas G, Fazekas F, Schmidt R, Kapeller P, Offenbacher H, Krejs GJ: Brain MRI findings and cognitive impairment in patients undergoing chronic hemodialysis treatment. *J Neurol Sci.* 1995; 134: 83-88.
- Fijałkowska-Morawska I, Morawski J, Kozak-Michałowska I, Kumor A, Nowicki M: Brak zmian stężenia homocysteiny w surowicy krwi u chorych ze schyłkową niewydolnością nerek leczonych hemodializami po zaprzestaniu stosowania dużych dawek kwasu foliowego. *Nefrol. Dial. Pol.* 2007; 11: 62-65.
- Afsar B, Elsurer R, Covic A, Johnson RJ, Kanbay M: Relationship between uric acid and subtle cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011; 34: 49-54.
- Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA: Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009; 61: 885-892.
- Li M, Hou W, Zhang X, Hu L, Tang Z: Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis.* 2014; 232: 265-270.
- Passer JA: Cerebral atrophy in end-stage uremia. *Proc Clin Dial Transplant Forum* 1977; 7: 91-94.
- Ylikoski A, Erkinjuntti T, Raininko R, Sarna S, Sulkava R, Tilvis R: White matter hyperintensities on MRI in the neurologically nondiseased elderly. Analysis of cohorts of consecutively subjects aged 55 to 85 years living at home. *Stroke* 1995; 26: 1171-1177.
- Zagrajek MM, Pokryszko-Dragan A: Charakterystyka i obraz kliniczny leukoaraiozy. *Udar Mózgu* 2005; 7: 56-60.
- Kim CD, Lee HJ, Kim DJ, Kim BS, Shin SK. et al: High prevalence of leukoaraiosis in cerebral magnetic resonance images of patients on peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2007; 50: 98-107.
- Rachel W: Perspektywy leczenia choroby Alzheimera. *Psychogeriatrya Polska* 2004; 1: 155-166.
- Chai C, Yan S, Chu Z, Wang T, Wang L. et al: Quantitative measurement of brain iron deposition in patients with haemodialysis using susceptibility

- mapping. *Metab Brain Dis.* 2015; 30: 563–571.
52. **Liem MK, Lesnik-Oberstein SA, Versluis MJ, Maat-Schieman ML, Haan J. et al:** MRI reveals diffuse iron deposition in putamen and caudate nucleus in CADASIL. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 1180-1185.
 53. **Chai C, Zhang M, Long M, Chu Z, Wang T. et al:** Increased brain iron deposition is a risk factor for brain atrophy in patients with haemodialysis: a combined study of quantitative susceptibility mapping and whole brain volume analysis. *Metab Brain Dis.* 2015; 30: 1009-1016.
 54. **Ballesta JJ, del Pozo C, Castelló-Banyuls J, Faura CC:** Selective down-regulation of $\alpha 2$ neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain of uremic rats with cognitive impairment. *Exp Neurol.* 2012; 236: 28-33.
 55. **Hilt D, Gawryl M, Koenig G:** Safety, tolerability and cognitive effects of a novel $\alpha 7$ nicotinic receptor agonist in Alzheimer's disease patients on stable donepezil or rivastigmine therapy. *Alzheimer's & Dementia* 2009; 5: e32.
 56. **Jonczyk P, Potempa M, Janerka M, Kucharzewski M:** Grelina- niewielki peptyd, wielkie możliwości. *Eduk Biol Śr.* 2015; 2: 38-50.
 57. **Lv Z, Gao J, Wang L, Chen Z, Yuan H. et al:** Uremia-caused changes of ghrelin system in hippocampus may be associated with impaired cognitive function of hippocampus. *Int Urol Nephrol.* 2016; 48: 807-815.
 58. **Hogervorst E, Bandelow S, Moffat SD:** Increasing testosterone levels and effects on cognitive functions in elderly men and women: a review. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2005; 4: 531-540.
 59. **Cherrier MM, Anderson K, Shofer J, Millard S, Matsumoto AM:** Testosterone treatment of men with mild cognitive impairment and low testosterone levels. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2015; 30: 421-30.
 60. **Seidl JN, Massman PJ:** Relationships between testosterone levels and cognition in patients with Alzheimer disease and nondemented elderly men. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2015; 28: 27-39.
 61. **Niemczyk S, Niemczyk L, Szamotulska K, Bartoszewicz Z, Romejko-Ciepielewska K. et al:** Is free testosterone concentration a prognostic factor of survival in chronic renal failure (crf)? *Med Sci Monit.* 2015; 21: 3401-3408.
 62. **Afsar B:** Relationship between total testosterone, cognitive function, depressive behavior, and sleep quality in chronic kidney disease patients not on dialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17: 59-65.
 63. **Kalaitzidis RG, Karasavidou D, Tatsioni A, Balafoutou P, Pappas K. et al:** Risk factors for cognitive dysfunction in CKD and hypertensive subjects. *Int Urol Nephrol.* 2013; 45: 1637-1646
 64. **Toescu EC, Vreugdenhil M:** Calcium and normal brain ageing. *Cell Calcium.* 2010; 47: 158-164.
 65. **Liu GL, Pi HC, Hao L, Li DD, Wu YG, Dong J:** Vitamin D status is an independent risk factor for global cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *PLoS One.* 2015; 10: e0143782.
 66. **Koh N, Fujimori T, Nishiguchi S, Tamori A, Shiomi S. et al:** Severely reduced production of klotho in human chronic renal failure kidney. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001; 280: 1015-1020.
 67. **Hu MC, Kuro-o M, Moe OW:** Klotho and chronic kidney disease. *Contrib Nephrol.* 2013; 180: 47–63.
 68. **Degaspari S, Tzanno-Martins CB, Fujihara CK, Zatz R, Branco-Martins JP. et al:** Altered klotho and NF- κ B-TNF- α signaling are correlated with nephrectomy-induced cognitive impairment in rats. *PLoS One.* 2015; 10: e0125271.
 69. **Yaffe K, Ackerson L, Hoang TD, Go AS, Maguire MG. et al:** CRIC study investigators. Retinopathy and cognitive impairment in adults with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 219-227
 70. **Seidel UK, Gronewold J, Volsek M. et al:** The prevalence, severity, and association with HbA1c and fibrinogen of cognitive impairment in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014; 85: 693-702.
 71. **Kawamura T, Umemura T, Umegaki H, Imamine R, Kawano N. et al:** Effect of renal impairment on cognitive function during a 3year follow up in elderly patients with type 2 diabetes: association with micro-inflammation. *J Diabetes Investig.* 2014; 5: 597-605.
 72. **Mosovich SA, Boone RT, Reichenberg A, Bansilal S, Shaffer J. et al:** New insights into the link between cardiovascular disease and depression. *Int J Clin-Pract.* 2008; 62: 423-432.
 73. **Sehgal, A, Grey S, Deoreo P, Whitehouse P:** Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2014; 30: 41-49.
 74. **Dong J, Pi H, Xiong Z, Liao J, Hao L. et al:** Depression and cognitive impairment in peritoneal dialysis: a multicenter cross-sectional study. *Am J Kidney Dis.* 2016; 67: 111-118.
 75. **Kang EW, Abdel-Kader K, Yabes J, Glover K, Unruh M:** Association of sleep-disordered breathing with cognitive dysfunction in ckd stages 4-5. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60: 949-958.
 76. **Hou Y, Hu P, Liang Y, Mo Z:** Effects of cognitive behavioral therapy on insomnia of maintenance hemodialysis patients. *Cell Biochem Biophys.* 2014; 69: 531-537.
 77. **Hong CH, Falvey C, Harris TB, Simonsick EM, Satterfield S. et al:** Anemia and risk of dementia in older adults. *Neurology* 2013; 81: 528-533.
 78. **Li G, Ma R, Huang C, Tang Q, Fu Q. et al:** Protective effect of erythropoietin on beta-amyloid-induced PC12 cell death through antioxidant mechanisms. *Neurosci Lett.* 2008; 442: 143-147.
 79. **Nasser MT, Shawkí S, El Shahawy Y, Sany D:** Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012; 23: 1208-1214.
 80. **Schneider SM, Malecki AK, Müller K, Schönfeld R, Girndt M. et al:** Effect of a single dialysis session on cognitive function in ckd5d patients: a prospective clinical study. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30: 1551-1559.
 81. **Kamata T, Hishida A, Takita T, et al:** Morphologic abnormalities in the brain of chronically hemodialyzed patients without cerebrovascular disease. *Am J Nephrol.* 2000; 20: 27-31.
 82. **Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y:** Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 2002; 91: 344-347.
 83. **Williams MA, Sklar AH, Burright RG, Donovan PJ:** Temporal effects of dialysis on cognitive functioning in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: 705-711.
 84. **Kurella Tamura M, Unruh ML, Nissenon AR, Larive B, Eggers PW:** Effect of more frequent hemodialysis on cognitive function in the frequent hemodialysis network trials. *Am J Kidney Dis.* 2013; 61: 228-237.
 85. **Wolfgram DF, Szabo A, Murray AM, Whittle J:** Risk of dementia in peritoneal dialysis patients compared with hemodialysis patients. *Perit Dial Int.* 2015; 35: 189-198.
 86. **Tilki HE, Akpolat T, Tunalı G, Kara A, Onar MK:** Effects of haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis on P300 cognitive potentials in uraemic patients. *Ups J Med Sci.* 2004; 109: 43-48.
 87. **Wolcott DL, Wellisch DK, Marsh JT, Schaeffer J, Landsverk J, Nissenon AR:** Relationship of dialysis modality and other factors to cognitive function in chronic dialysis patients. *Ups J Med Sci.* 2004; 109: 43-48.
 88. **Condé SA, Fernandes N, Santos FR, Chouab A, Mota MM, Bastos MG:** Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. *J Bras Nefrol.* 2010; 32: 242-248.
 89. **Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Sain M, Dodig-Curković K:** Is there differences in cognitive and motor functioning between hemodialysis and peritoneal dialysis patients? *Ren Fail.* 2011; 33: 641-649.
 90. **Jiang XL, Wen JQ, Zhang LJ, Zheng G, Li X, Zhang Z:** Cerebral blood flow changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: an arterial-spin labeling MR imaging. *Metab Brain Dis.* 2016; 31: 929-936.
 91. **Wang HH, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD:** Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 604-611.
 92. **Gunathilake R, Oldmeadow C, McEvoy M, Kelly B, Inder K. et al:** Mild hyponatremia is associated with impaired cognition and falls in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2013; 61: 1838-1839.
 93. **Xu R, Pi HC, Xiong ZY, Liao JL, Hao L. et al:** Hyponatremia and cognitive impairment in patients treated with peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 1806-1813.
 94. **Shavit L, Mikeladze I, Torem C, Slotki I:** Mild hyponatremia is associated with functional and cognitive decline in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2014; 82: 313-319.
 95. **Ozcan H, Yucel A, Avşar UZ, Cankaya E, Yucel N. et al:** Kidney transplantation is superior to hemodialysis and peritoneal dialysis in terms of cognitive function, anxiety, and depression symptoms in chronic kidney disease. *Transplant Proc.* 2015; 47: 1348-1351.
 96. **Griva K, Davenport A, Harrison M, Newman SP:** The impact of treatment transitions between dialysis and transplantation on illness cognitions and quality of life - a prospective study. *Br J Health Psychol.* 2012; 17: 812-827.
 97. **Griva K, Hansraj S, Thompson D, Jayasena D, Davenport A. et al:** Neuropsychological performance after kidney transplantation: a comparison between transplant types and in relation to dialysis and normative data. *Nephrol Dial Transplant.* 2004; 19: 1866-1874.
 98. **Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP:** Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation — a prospective study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 3275-3282.
 99. **Afsar B, Kirkpantur A:** Are there any seasonal changes of cognitive impairment, depression, sleep disorders and quality of life in hemodialysis patients? *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 28-32.
 100. **Afsar B:** The relation between internet and social media use and the demographic and clinical parameters, quality of life, depression, cognitive function and sleep quality in hemodialysis patients. *Gen Hosp Psychiatry* 2013; 35: 625-630.
 101. **Feart K, Samieri C, Barberger-Gateau P:** Mediterranean diet and cognitive health: an update of available knowledge. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2015; 18: 51-62.
 102. **Griva K, Stygall J, Hankins M, Davenport A, Harrison M, Newman SP:** Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56: 693-703.
 103. **Raphael KL, Wei G, Greene T, Baird BC, Beddhu S:** Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2012; 35: 49-57.
 104. **Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Sain M, Curković KD:** The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. *Neth J Med.* 2010; 68: 153-157.
 105. **Shea YF, Lam MF, Lee MS, Mok MY, Lui SL. et al:** Prevalence of cognitive impairment among peritoneal dialysis patients, impact on peritonitis and role of assisted dialysis. *Perit Dial Int.* 2016 5-6; 36: 284-290.
 106. **Seidel UK, Gronewold J, Volsek M, Todica O, Kribben A, Bruck H, Hermann DM:** Physical, cognitive and emotional factors contributing to quality of life, functional health and participation in community dwelling in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2014; 9: e91176.
 107. **Okpechi IG, Nthite T, Swanepoel CR:** Health-related quality of life in patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24: 519-526.
 108. **Ostrzyżek A, Marcinkowski JT:** Wymiary jakości życia w podeszłym wieku. *Probl Hig Epidemiol.* 2009; 90: 465-469.