

# Έκπτωση νοητικών λειτουργιών σε ασθενείς με ΧΝΝ

- Άτομα με ΧΝΝ (GFR <60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) και αλβουμινουρία έχουν μέχρι και 40% υψηλότερο κίνδυνο για έκπτωση των νοητικών λειτουργιών συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό
- Οι ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια έχουν 2 έως 7 φορές υψηλότερο κίνδυνο από τον γενικό πληθυσμό.
- Η έκπτωση των νοητικών λειτουργιών ποικίλει από ήπια έως σοβαρή που επηρεάζει την καθημερινή ζωή.
- Οι κυριότερες εκδηλώσεις είναι η διαταραχή της μνήμης, της προσοχής, της συγκέντρωσης, της ικανότητας για λήψη αποφάσεων αλλά και η διαταραχή της εκτελεστικής λειτουργίας.

# Έκπτωση νοητικών λειτουργιών σε ασθενείς με ΧΝΝ

- Οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν αυξημένη συχνότητα νόσου των αγγείων του εγκεφάλου και κυρίως των μικρών αγγείων με συνέπεια τη μείωση της ροής αίματος και οξυγόνωσης. Η κατάσταση επιδεινώνεται με την έναρξη αιμοκάθαρσης

*Sedaghat S et al J Am Soc Nephrol 2016*

## Απεικονιστικά ευρήματα σε ασθενείς με ΧΝΝ και νοητικές μεταβολές

- έμφρακτα μικρών αγγείων (υποκλινική νόσος)
- νόσος της λευκής ουσίας (λευκοαραιώση), ατροφία

# Έκπτωση νοητικών λειτουργιών σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση

- Η επαναλαμβανόμενη υπογκαιμία λόγω υπερδιήθησης και το κυκλοφοριακό stress της αιμοκάθαρσης σχετίζονται με ισχαιμική εγκεφαλική βλάβη.
- Οι μικροαιμορραγίες κατά την αιμοκάθαρση που μπορεί να συμβαίνουν συχνά και να προδιαθέτουν σε μεγαλύτερες ενδοκρανιακές αιμορραγίες μπορεί να σχετίζονται με τη χρήση της ηπαρίνης.

374 ασθενείς σε αιμοκάθαρση



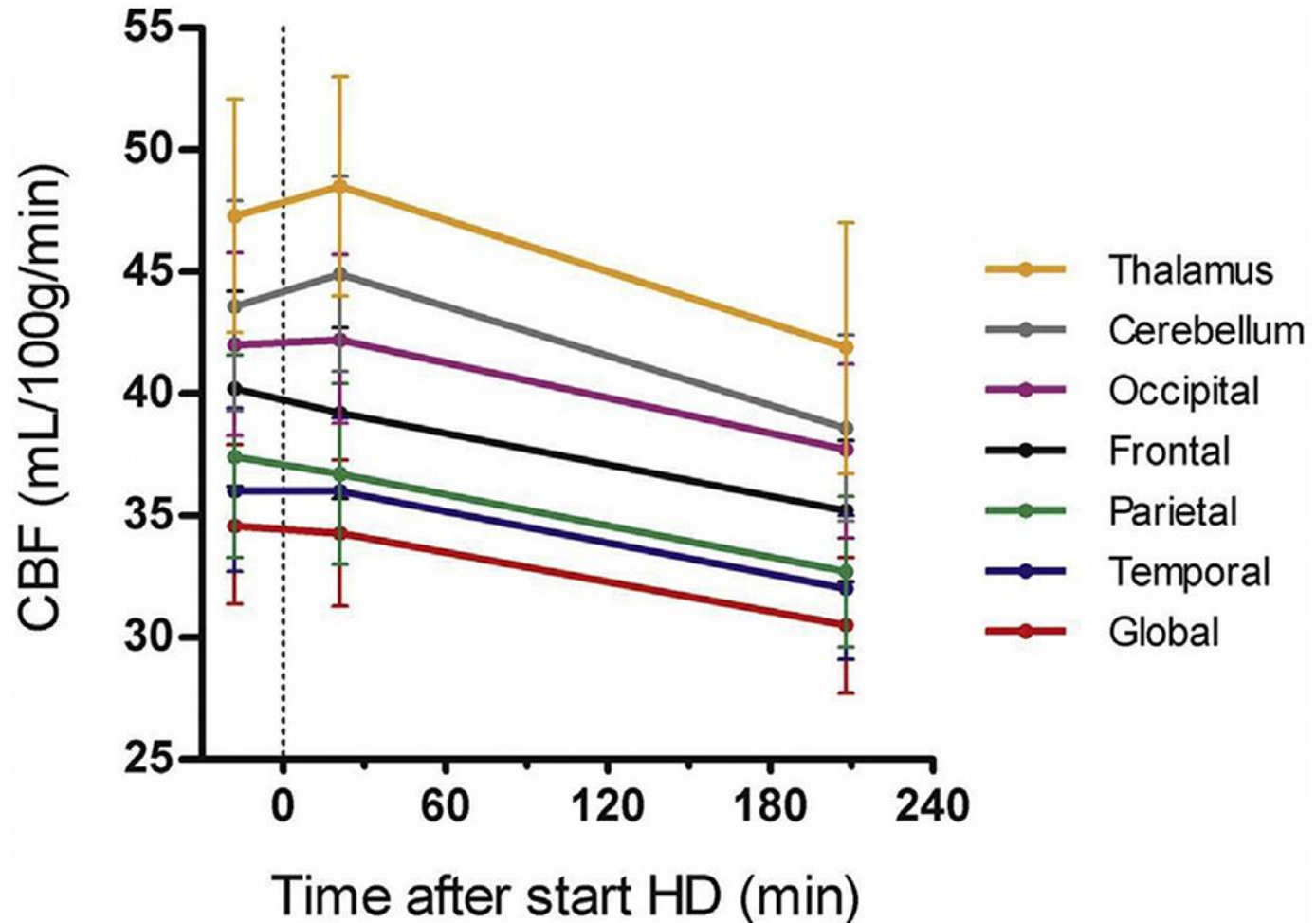
το 13% είχε φυσιολογική γνωσιακή λειτουργία

το 50% είχε ήπια έως μετρίου βαθμού διαταραχή

το 37% είχε σοβαρή διαταραχή της γνωσιακής λειτουργίας.

*Murray et al Am J Kidney Dis 2008*

# Αιφνίδια μείωση της εγκεφαλικής ροής αίματος σε ηλικιωμένα άτομα σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης (PET-CT)



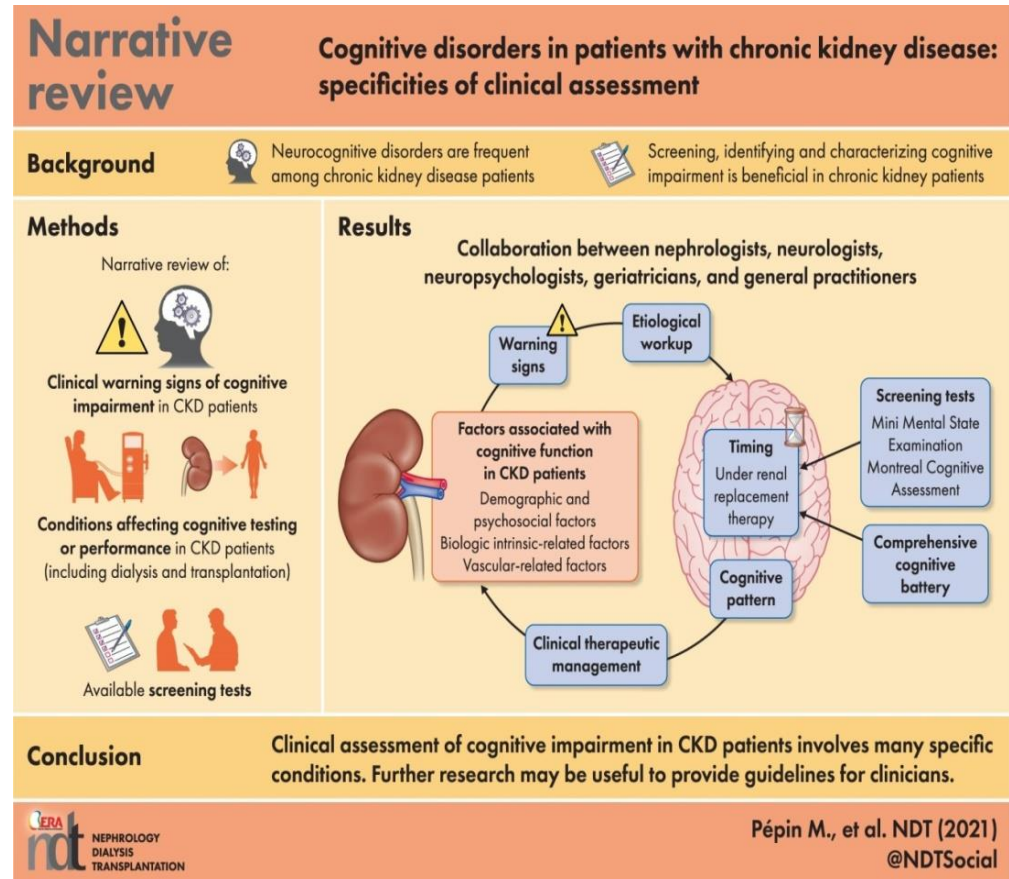
# Έκπτωση νοητικών λειτουργιών σε ασθενείς με ΧΝΝ

## Ουραιμικές τοξίνες

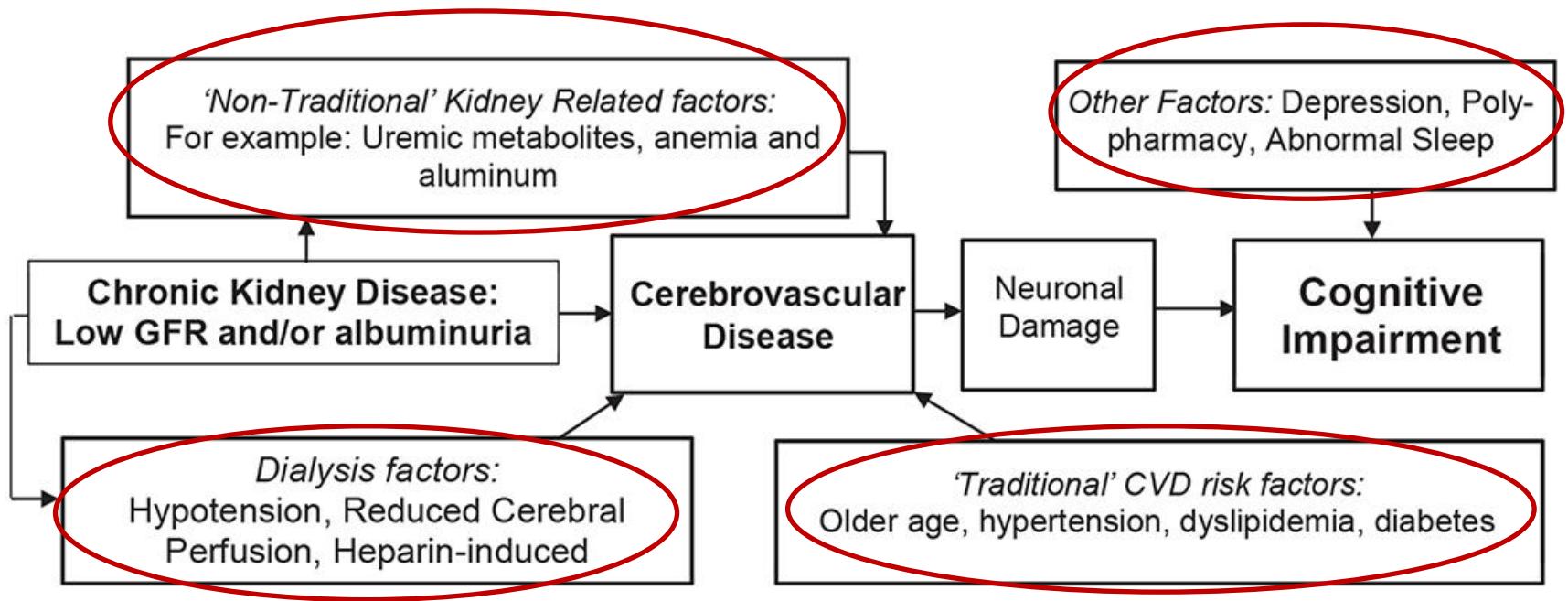
- Ενδείξεις από in vivo μελέτες σε πειραματόζωα: Συσσώρευση ουραιμικών τοξινών μπορεί επιβαρύνει το σύστημα των μικρών αγγείων του εγκεφάλου.

- 4-hydroxyphenylacetate
- Phenylacetylglutamine
- Hippurate
- Propylhydroxyproline

*Kurella T J Am Soc Nephrol 2021*



**Proposed pathophysiology of chronic kidney disease-related cognitive impairment. Abbreviations: CVD, cardiovascular disease; GFR, glomerular filtration rate.**



# Η ευεργετική επίδραση της άσκησης σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση

## Excite trial

295 ασθενείς σε αιμοκάθαρση τυχαιοποιήθηκαν σε φυσιολογική φυσική δραστηριότητα (n=145) ή σε άσκηση (n=151)



**Άσκηση:** 6-λεπτά βάδισμα και 5 φορές μετακίνηση από καθιστική σε όρθια θέση και εκτίμηση μαζί με την ποιότητα ζωής για 6 μήνες

**Εκτίμηση ποιότητας ζωής:** ερωτηματολόγιο Quality of Life Short Form



### Ευεργετικά αποτελέσματα στους ασθενείς που έκαναν άσκηση

- Βελτίωση της απόστασης βαδίσματος
- Βελτίωση του βαθμού γνωσιακής λειτουργίας
- Μείωση της ανάγκης για νοσηλεία (σημαντικός δείκτης θνητότητας)

# Έκπτωση νοητικών λειτουργιών σε ασθενείς σε αιμοκάθαρση

## Μείωση της θερμοκρασίας του διαλύματος αιμοκάθαρσης

73 ασθενείς σε αιμοκάθαρση με θερμοκρασία διαλύματος 37°C vs. 0.5°C βαθμούς κάτω από τη θερμοκρασία σώματος



Βελτίωση της αιμοδυναμικής σταθερότητας και καλύτερη προστασία για αλλοιώσεις της λευκής ουσίας σε 1 έτος

*Eldehni MT et al J Am Soc Nephrol 2015*

- Μείωση κατά 70% των επεισοδίων υπότασης κατά τη διάρκεια συνεδριών αιμοκάθαρσης

*Mustafa et al Clin J Am Soc Nephrol 2016*

Σημαντικό μειονέκτημα το υψηλό ποσοστό ασθενών που δεν ανέχονται την χαμηλή θερμοκρασία διαλύματος

## Ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση

- Μερικές μελέτες δείχνουν ότι η νοητική λειτουργία διατηρείται καλύτερα στους ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση συγκριτικά με την αιμοκάθαρση.
- Η περιτοναϊκή κάθαρση προκαλεί λιγότερο αιφνίδιες αιμοδυναμικές μεταβολές και δεν απαιτεί αντιπηκτικά.

*Shea YF et al Clin Exp Nephrol 2019*

## Ασθενείς μετά από μεταμόσχευση νεφρού

- Βελτίωση κάποιων νοητικών λειτουργιών μετά από μεταμόσχευση και για 12 τουλάχιστον μήνες follow up.

*Joshee P et al Nephrol Dial Transpl 2018*

- Η βελτίωση σχετίζεται με αύξηση της λευκής ουσίας και του λόγου N-acetylaspartate/creatinine (δείκτης ακεραιότητας των νευρώνων)

*Van Sandwijk MS et al Transplant Direct 2020*

# Αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΝΝ και έκπτωση νοητικών λειτουργιών

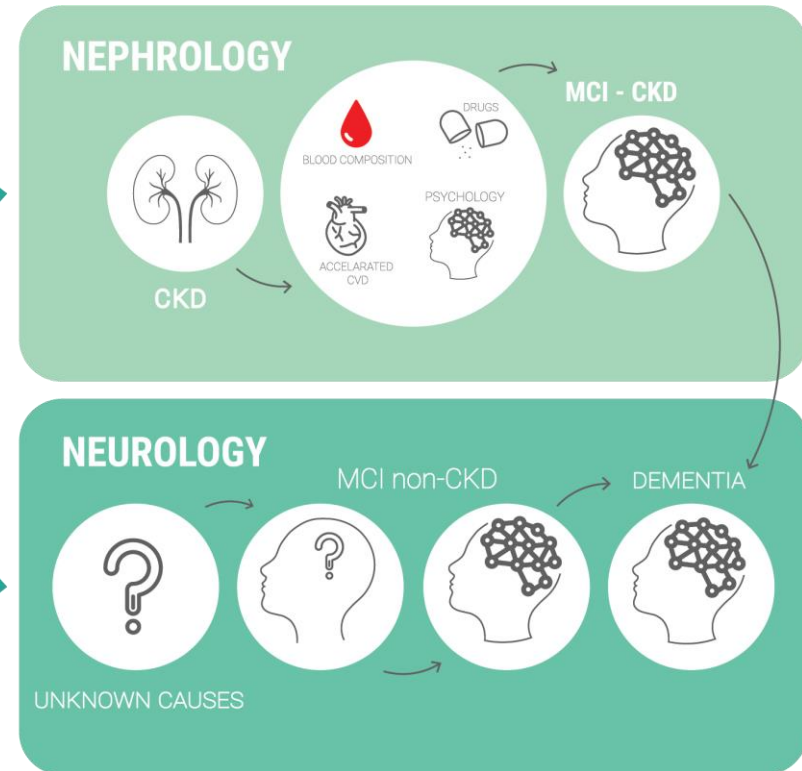
- Βελτίωση παραδοσιακών παραγόντων καρδιαγγειακού κινδύνου, αποφυγή ηρεμιστικών και πολυφαρμακίας, βελτίωση του ύπνου
- Άσκηση
- Αιμοκάθαρση με χαμηλότερη θερμοκρασία διαλύματος
- Καλύτερη προσήλωση στην συνιστώμενη αγωγή (αναστολείς χολινεστεράσης, methylphenidate, modafinil, αντικαταθλιπτικά)
- Συχνοί έλεγχοι, σαφείς γραπτές οδηγίες και εμπλοκή κοινωνικών λειτουργών, διαιτολόγων, νοσηλευτών και κλινικών γιατρών.
- Συμμετοχή του οικογενειακού περιβάλλοντος στη φροντίδα, εκπαίδευση και λήψη αποφάσεων για το μέλλον του ασθενούς.

# CONNECT

## Cognitive decline in Nephro-Neurology: European Cooperative Target

CONNECT Action aims to coordinate research on cognitive impairment in chronic kidney disease (CKD). This requires exchanging clinical information between nephrologists and neurologists, and between neuroscientists and kidney physiologists, guided by big data analysts.

This collaborative network will define new experimental paradigms, their translational value and, in turn, focus on new interventions in the field of cognitive impairment



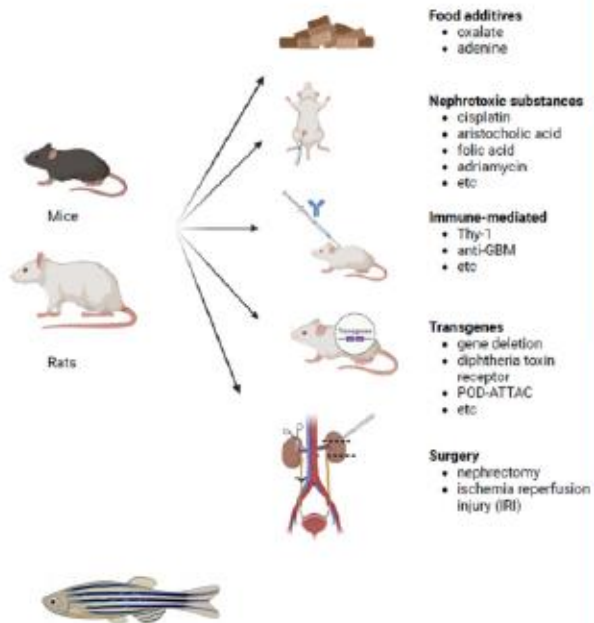
**The interdisciplinary consortium from 22 countries will focus on:**

- 1. Pre-clinical research**
- 2. Clinical trials**
- 3. Clinical practice**
- 4. Data management and analytics**
- 5. Inclusiveness and dissemination of the Action**

**This COST Action will alleviate disparities in CKD patient care and enable breakthrough research enabling patient diagnosis and early treatments.**

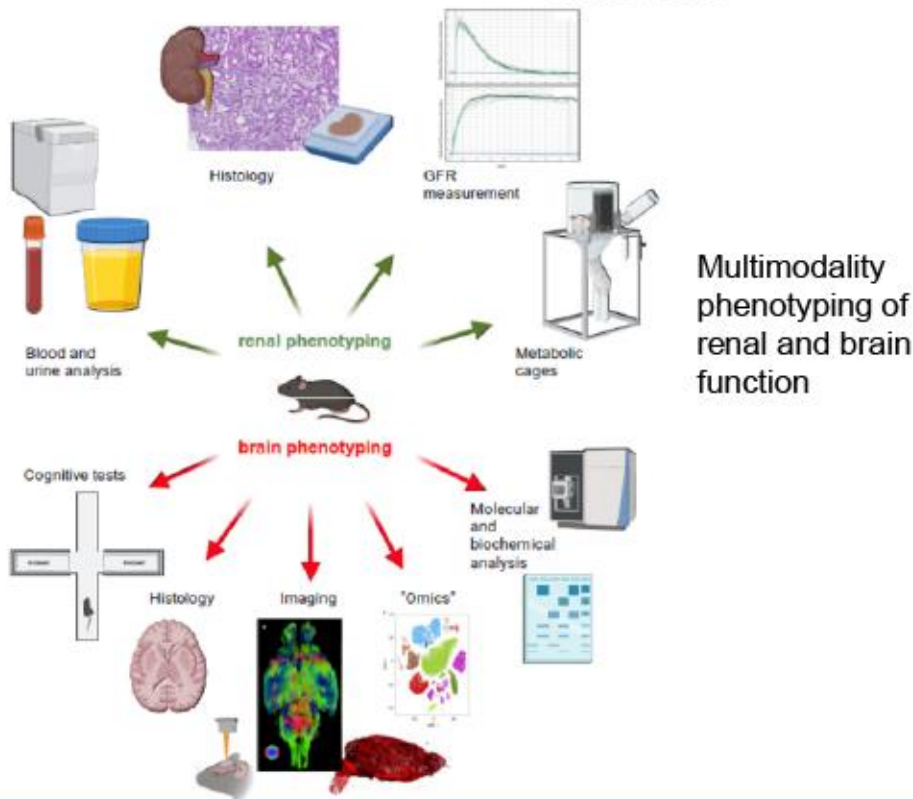
# Animal models to study cognitive impairment of chronic kidney disease

## Methods



Review rodent models and zebrafish to study aspects of cognitive impairment in chronic kidney disease

## Outcome



## Conclusions

Cognitive impairment is an important medical condition in individuals with chronic kidney disease. Preclinical models are needed and useful to study pathophysiology and new diagnostic and therapeutic opportunities.

# Review Article

## Albuminuria as a risk factor for mild cognitive impairment and dementia – what is the evidence?

### Synopsis

This review summarizes the available evidence on increased albuminuria in the development of mild cognitive impairment (MCI) or dementia, points to existing gaps in our knowledge, and suggests actions to overcome them.

### Clinical data



Epidemiological studies were conducted in different populations

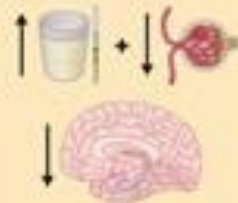


They demonstrated that the presence of **increased albuminuria is associated with a higher relative risk of MCI or dementia** both in cross-sectional analyses and in studies with long-term follow-up

### Pathophysiology



Underlying pathophysiological mechanisms of albuminuria's effect are still under investigation



Available experimental data indicate that elevated albuminuria and low GFR are associated with **significant neuroanatomical declines in hippocampal function and gray matter volume**

### Controversies and proposals

We propose 10 recommendations for further clinical studies on relationship between albuminuria and MCI or dementia that would resolve the major questions about a causal relationship and the effectiveness of interventions targeting albuminuria per se to prevent cognitive decline.

# EFFICACY OF ERITHROPOIETIN AS A NEUROPROTECTIVE AGENT IN CKD-ASSOCIATED COGNITIVE DYSFUNCTION: A LITERATURE SYSTEMATIC REVIEW

## METHODOLOGY



- Systematic Review
- 562 articles on cognitive benefits of rHuEPO treatment in CKD patients screened on Pubmed, Cochrane Library, Scopus and Web of Science
- 24 studies included in the review
- 41.644 patients
- Clinical and neuropsychological-specific outcomes

## STUDY CHARACTERISTICS



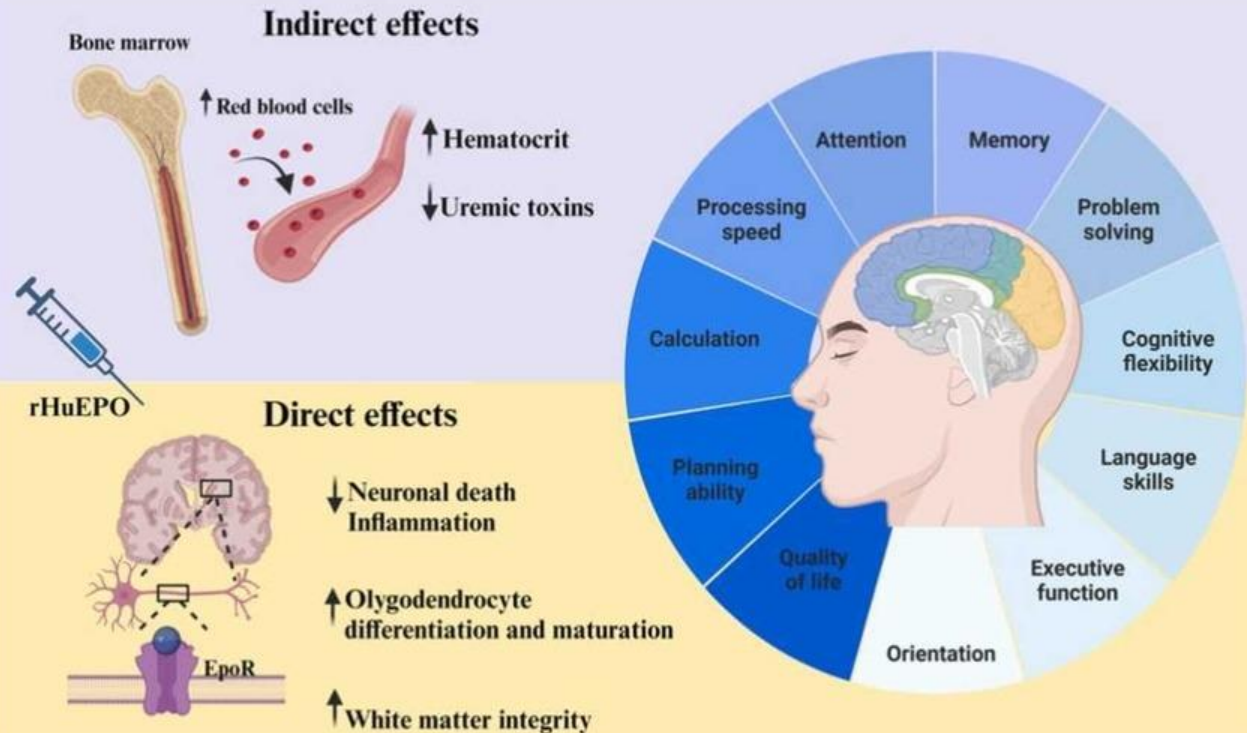
- Patients with CKD or KF
- 15 observational studies
- 9 RCTs

## OUTCOMES

### Neuroprotective effects

- Neuropsychological assessment
- Electrophysiological markers of cognitive function
- Molecular biomarkers and brain metabolism
- Health-Related Quality of Life mental health score
- Dementia risk

## PROPOSED MECHANISMS OF rHuEPO ACTION ON CEREBRAL FUNCTIONS



## CONCLUSION

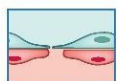
rHuEPO treatment in CKD patients enhances cerebral functions and has a neuroprotective effect exerted through direct and indirect mechanisms. This drug offers a potential benefit on health-related quality of life.

# Drugs with a negative impact on cognitive function (Part 1): chronic kidney disease as a risk factor

CKD often leads to a high burden of medications and high risk of adverse drug reactions.

## Focus points

CKD represents a risk factor for adverse drug reactions affecting the central nervous system (CNS) via:

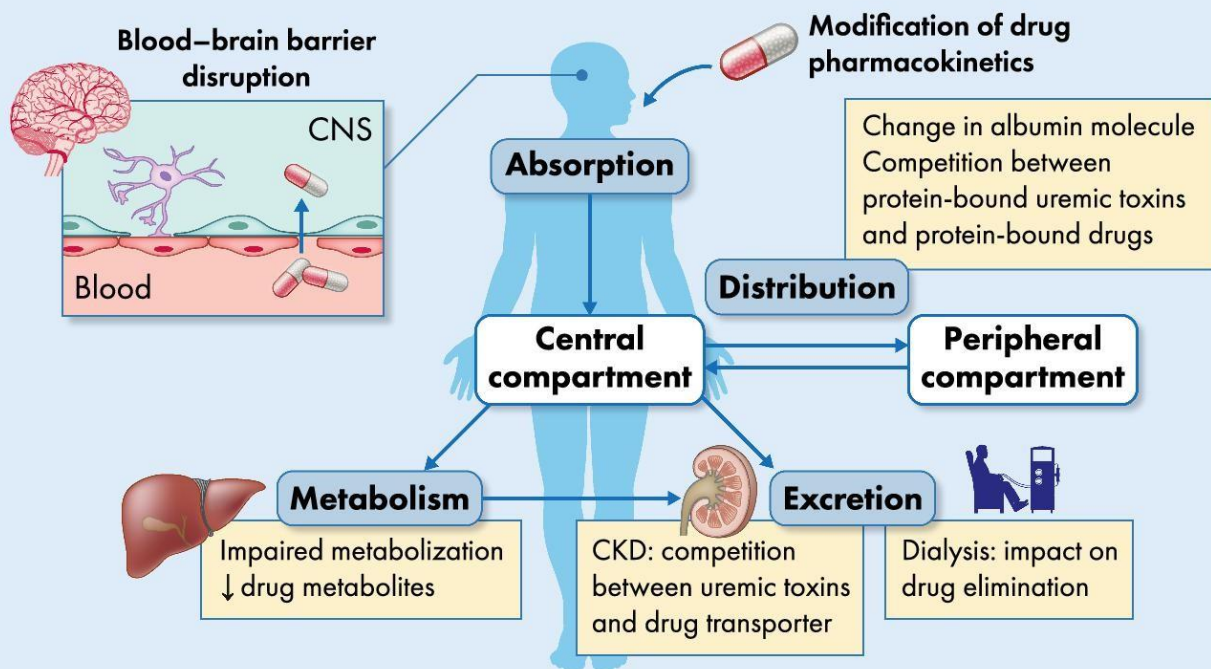


1. **Blood–brain barrier (BBB) disruption**

and



2. The impact of **reduced kidney function** and **dialysis** on drug pharmacokinetics



**Conclusion:** eGFR decline is a risk factor of BBB disruption and modification of drug pharmacokinetics. These modifications may affect drug efficacy and safety. Indeed, the increase of free drug fractions and the passage of drugs into the brain parenchyma could increase the risk of ADRs resulting in cognitive impairment.

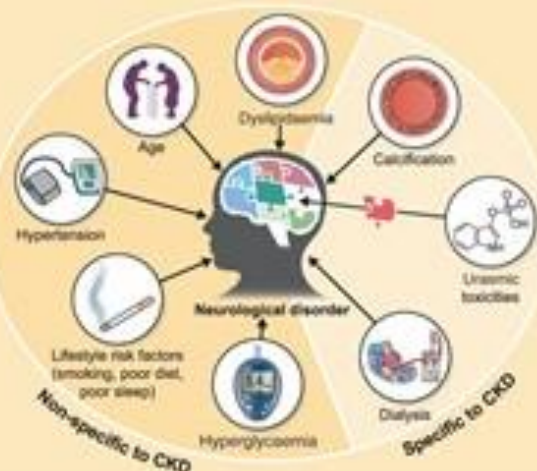
Liabeuf, S.  
 Clinical Kidney Journal (2023)  
 liabeuf.sophie@chu-amiens.fr  
 @CKJsocial

# Narrative review

## Chronic kidney disease and neurological disorders: are uraemic toxins the missing piece of the puzzle?

### Background

Along with traditional cardiovascular risk factors (such as diabetes, inflammation, hypertension and dyslipidaemia), non-traditional risk factors related to kidney damage (such as uraemic toxins) may predispose patients with CKD to neurological disorders.



### Aim



Potential clinical impact of CKD on cerebrovascular and neurological complications



Mechanisms underlying the uraemic toxins' putative direct actions (based on preclinical and clinical research)



Potential impact of these findings on patient care, and unmet medical needs.

### Results

Uraemic toxins that might influence brain function:

#### Small water-soluble compounds:

Asymmetric dimethylarginine (ADMA)  
Symmetric dimethylarginine (SDMA)  
Trimethylamine-N-oxide (TMAO)  
Uric acid; Urea; Methylguanidine guanidine

#### Protein-bound compounds

Indoles (Indoxylsulfate (IS), Indoxyl glucuronide, Indole acetic acid (IAA), Kynurenine)  
Cresols (p-cresylsulfate (pCS), p-cresyl glucuronide)  
Hippurates (Hippuric acid (HA))  
3-Carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate (CMPF)

#### Middle molecules

$\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2M$ ); Interleukin-6; Parathyroid hormone (PTH)

### Conclusion

The uraemic toxins that accumulate in the blood in ESRD might explain the association between CKD and cerebrovascular/neurologic complications (at least in part in more advanced CKD stages) and constitute potentially valuable therapeutic targets.





