



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΙΔΙΚΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ»**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Κατάθλιψη στη χρόνια νεφρική νόσο

Ζαϊφίδου Αικατερίνη

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

- Κοτρώτσιου Ευαγγελία, Καθηγήτρια του Γενικού τμήματος του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, επιβλέπουσα
- Στεφανίδης Ιωάννης, Καθηγητής Παθολογίας / Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Ελευθεριάδης Θεόδωρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Νεφρολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Λάρισα, Ιανουάριος , 2022



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCE
FACULTY OF MEDICINE



MASTER PROGRAM IN
«MASTER OF SCIENCE DIPLOMA IN NEPHROLOGICAL CARE»

MASTER THESIS
Depression in chronic kidney disease

Zaifidou Ekaterini

Examination committee:

- Kotrotsiou Evaggelia, Professor of University of Thessaly (Supervisor)
- Stefanidis Ioannis , Professor of Medicine / Nephrology University of Thessaly
- Eleftheriadis Theodoros, Assistant professor of Nephrology at University of Thessaly

Larisa, January, 2022

Βεβαιώνω ότι είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην πτυχιακή εργασία. Επίσης έχω αναφέρει τις όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης βεβαιώνω ότι αυτή η διπλωματική εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τις απαιτήσεις του προγράμματος σπουδών του Μεταπτυχιακού διπλώματος ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα, του Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Περιεχόμενα	Σελ.
Περίληψη	1
Summary	2
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή	4
1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία	5
Κεφάλαιο 2. Κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ	9
2.1 Παράγοντες κινδύνου	9
2.2 Άξονας εγκεφάλου-νεφρού, μια έννοια που διερευνάται	13
2.3 Γνωστική βλάβη στη ΧΝΝ	16
Κεφάλαιο 3. Κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν κάνουν αιμοκάθαρση	21
Κεφάλαιο 4. Κατάθλιψη στη ΧΝΝ	27
Κεφάλαιο 5. Κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και σε αιμοκάθαρση	31
Κεφάλαιο 6. Αντιμετώπιση	36
6.1 Πρόληψη με μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις	38
6.2 Χρήση αντικαταθλιπτικών	42
6.3 Φαρμακευτική αντιμετώπιση με σερτραλίνη	45
6.4 Άγχος	48
Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα	50
Βιβλιογραφία	55

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στη Νεφρολογική Φροντίδα» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Στις σπουδές μου ήταν καθοριστική η συμβολή των καθηγητών μου στα γνωστικά αντικείμενα που παρακολούθησα, στους οποίους οφείλω να εκφράσω τις ευχαριστίες για τη συμβολή τους στην ολοκλήρωση των σπουδών μου.

Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου και επιβλέπουσα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, κυρία Ευαγγελία Κοτρώτσιου, για την επιστημονική και συμβουλευτική καθοδήγηση που μου προσέφερε.

Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για τη συμπαράσταση και την υπομονή τους για την ολοκλήρωση αυτού του έργου.

Κατάθλιψη στη χρόνια νεφρική νόσο

Περίληψη

Οι νευροψυχιατρικές παθήσεις, όπως η κατάθλιψη, οι αγχώδεις διαταραχές και άλλες, είναι διαδεδομένες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN). Αυτές οι παθήσεις συχνά επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής και οδηγούν σε παράταση της νοσηλείας και υψηλότερη θνησιμότητα. Τις τελευταίες δεκαετίες, έγινε προσπάθεια να αιτιολογηθεί η σύνδεση μεταξύ της XNN και των νευροψυχιατρικών διαταραχών, με τη διατύπωση ορισμένων υποθέσεων. Η συνηθέστερη υπόθεση βασίζεται στην εμφάνιση εγκεφαλοαγγειακής νόσου και συσσωρευμένων ουραιμικών τοξινών, όταν πρόκειται για ενήλικες ασθενείς με XNN. Ωστόσο, η έλλειψη άμεσης συσχέτισης μεταξύ των γνωστών παραγόντων κινδύνου για το κυκλοφορικό σύστημα, όπως ο διαβήτης και η υπέρταση, με γνωστικά ελλείμματα που σχετίζονται με τη XNN, υποδηλώνει ότι άλλοι μηχανισμοί μπορεί να παίζουν ρόλο στην παθοφυσιολογία που μοιράζονται οι νεφρικές και νευροψυχιατρικές παθήσεις. Αυτή η υπόθεση επιβεβαιώνεται από την εμφάνιση νευροψυχιατρικών συννοσηροτήτων και σε παιδιά με XNN, οι οποίες προηγούνται της αγγειακής βλάβης. Ακόμη, τα ευρήματα σχετικά με τις νευροπροστατευτικές επιδράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων δεν είναι ακόμη συνεπή μεταξύ τους.

Ο στόχος αυτής της ανασκόπησης της πρόσφατης βιβλιογραφίας, ήταν να συνοψίσει τα κλινικά στοιχεία και τους πιθανούς μηχανισμούς που συνδέουν τη XNN και τις εγκεφαλικές διαταραχές, ειδικά όσον αφορά την κατάθλιψη.

Λέξεις-κλειδιά: χρόνια νεφρική νόσος, νευροψυχιατρικές διαταραχές, γνωσιακή λειτουργία, εγκεφαλοαγγειακή νόσος, άγχος, κατάθλιψη

Depression in chronic kidney disease

Summary

Neuropsychiatric conditions, such as depression, anxiety disorders, and others, are common in patients with chronic kidney disease (CKD). These conditions often impair quality of life and lead to prolonged hospitalization and higher mortality. In recent decades, an attempt has been made to rationalize the link between CKD and neuropsychiatric disorders by formulating certain hypotheses. The most common assumption is based on the occurrence of cerebrovascular disease and accumulated uremic toxins when it comes to adult patients with CKD. However, the lack of a direct association between known circulatory risk factors such as diabetes and hypertension with CKD-related cognitive deficits suggests that other mechanisms may play a role in the shared pathophysiology of renal and neuropsychiatric diseases. This hypothesis is confirmed by the occurrence of neuropsychiatric comorbidities in children with CKD, which precede vascular damage. Furthermore, the findings regarding the neuroprotective effects of antihypertensive drugs are not yet consistent.

The aim of this review of the recent literature was to summarize the clinical evidence and potential mechanisms linking CKD and brain disorders, especially regarding depression.

Keywords: chronic kidney disease, neuropsychiatric disorders, cognition, cerebrovascular disease, anxiety, depression

Πίνακας συμβόλων-ακρωνυμίων-συντομογραφιών

XNN	Χρόνια Νεφρική Νόσος
HD	Αιμοκάθαρση
QoL	Ποιότητα Ζωής
ESRD	Νεφρική Νόσος Τελικού Σταδίου
eGFR	Εκτιμώμενος Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
CHF	Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια
CAD	Στεφανιαία Νόσος
AASK	Αφροαμερικανική Μελέτη Νεφρικής Νόσου και Υπέρτασης
BDI-II	Beck's Depression Inventory – II (Απογραφή κατάθλιψης του Beck)
QIP	Πρόγραμμα Βελτίωσης Ποιότητας
GFR	Ρυθμός Σπειραματικής Διήθησης
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
RAS	Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης
TNF	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκου
NF-κΒ	Πυρηνικός Παράγοντας κάπα - ελαφριάς αλυσίδας - Ενισχυτής Ενεργοποιημένων Β Κυττάρων
NOS	Υποξείδιο του Αζώτου
MEA	Μετατρεπτικό Ένζυμο Αγγειοτενσίνης
Ang-(1-7)	Αγγειοτενσίνη (1-7)
ENY	Εγκεφαλονωτιαίο Υγρό
Ang II	Αγγειοτενσίνη II
CV	Καρδιαγγειακός
TBI	Τραυματική Εγκεφαλική Βλάβη
CS-SRM	Common Sense – Self Regulation Model (Μοντέλο Κοινής Λογικής Αυτορρύθμισης)
BPI	Brief Pain Inventory (Σύντομη Απογραφή Πόνου)
HPA	Άξονας Υποθαλάμου Υπόφυσης Επινεφριδίων
ACT	Acceptance and Commitment Therapy (Θεραπεία Αποδοχής και Δέσμευσης)
AAQ-II	Acceptance and Action Questionnaire-II (Ερωτηματολόγιο Αποδοχής και Δράσης – II)
PHQ-9	Patient Health Questionnaire (Ερωτηματολόγιο Υγείας Ασθενούς)
SSRI	Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης
CBT	Γνωσιακή Συμπεριφορική Θεραπεία
BAI	Beck Anxiety Inventory (Απογραφή άγχους Beck)
HADS	Κλίμακα Νοσοκομειακού Άγχους και Κατάθλιψης
ROS	Αντιδραστικά Είδη Οξυγόνου

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

Η χρόνια νεφρική νόσος (XNN) χαρακτηρίζεται από αργή, προοδευτική και μη αναστρέψιμη απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και στο πιο προχωρημένο της στάδιο, ενδείκνυται μια από τις θεραπείες υποκατάστασης νεφρού. Οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τις μεθόδους τεχνητού καθαρισμού του αίματος: αιμοκάθαρση (HD) και περιτοναϊκή κάθαρση.

Παρά την ποσοτική αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με XNN λόγω της τεχνολογικής και θεραπευτικής προόδου των τελευταίων δεκαετιών, συχνά αυτή η πρόοδος δεν συνοδεύεται από σημαντική ανάκαμψη άλλων σωματικών, συναισθηματικών και κοινωνικών παθήσεων. Η διάγνωση και η θεραπεία της XNN μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές επιπτώσεις όπως και σε πολυάριθμες απώλειες και περιορισμούς στην καθημερινή ζωή του ασθενούς, που οδηγούν σε διάφορες βιοψυχοκοινωνικές αλλαγές (Oliveira et al., 2016).

Όλες αυτές οι αλλαγές, μαζί με τους περιορισμούς από την ίδια τη XNN, μπορούν να έχουν σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής του ασθενούς (QoL). Για τον ασθενή με XNN, η ποιότητα ζωής μπορεί να γίνει κατανοητή ως η αντίληψη του ατόμου για την ευζωία, που κυμαίνεται από την ικανοποίηση έως τη δυσαρέσκεια, σε σχέση με τους τομείς της ζωής που είναι σημαντικοί γι' αυτόν (Hagemann et al., 2019).

Ορισμένες επιπλοκές της προχωρημένης XNN, ενδεικτικά όπως η αναιμία και οι διαταραχές των μετάλλων των οστών, που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση (HD), επιβάλλουν εκτεταμένες αλλαγές στη ρουτίνα του ασθενούς, οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε αρνητική επίδραση στην QoL που σχετίζεται με την υγεία, αυξάνοντας το καθημερινό άγχος και ευνοώντας την εμφάνιση κατάθλιψης. Αυτό, με τη σειρά του, επηρεάζει άμεσα και πάλι την ποιότητα ζωής του ασθενούς, αλλάζοντας τον τρόπο με τον οποίο το άτομο αντιλαμβάνεται και αξιολογεί τη ζωή του και την ασθένειά του. Είναι ένα γεγονός που μπορεί να τον φέρει σε σημείο να μην συμμορφώνεται πλέον με τη θεραπεία. Η αρνητική αντίληψη του ασθενούς για τη δική του υγεία, σχετίζεται περισσότερο με το άγχος και την κατάθλιψη, παρά με τη σοβαρότητα της νόσου. Η παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους σε ασθενείς με HD, επηρεάζει αρνητικά την QoL και σχετίζεται με επιπλέον βλάβες, όπως οι γνωστικές διαταραχές (Hagemann et al., 2019).

Σ' αυτή τη μελέτη ανασκόπησης, συγκεντρώθηκαν δεδομένα από έρευνες που προσπαθούν να απαντήσουν στο ερώτημα κατά πόσο, η κατάθλιψη και τα συμπτώματά της προκαλούνται από την κατάσταση της υγείας των ασθενών με ΧΝΝ, σε ποιο βαθμό επιβαρύνεται η νεφρική νόσος από την κατάθλιψη και αν υπάρχουν τρόποι αντιμετώπισης.

Στους επιμέρους στόχους από τη συγκέντρωση αυτών των δεδομένων μπορούν να περιληφθούν η συσχέτιση μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων των ασθενών με ΧΝΝ και της θνησιμότητας από κάθε αιτία, στις οποίες συγκαταλέγονται οι θάνατοι πριν και μετά τη νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) και η διερεύνηση για τη χρήση αντικαταθλιπτικών, δηλαδή κατά πόσο αμβλύνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα, που είναι εύλογο ότι παράγονται, καθώς οι ασθενείς αντιμετωπίζουν ακόμη και τον κίνδυνο να αποβιώσουν.

1.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

ΧΝΝ

Η ΧΝΝ έχει εξελιχθεί σε μια από τις πιο κοινές παθήσεις στον πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών (ΗΠΑ). Επί του παρόντος, ένας στους επτά ενήλικες έχει ΧΝΝ, που είναι το 15% του πληθυσμού και εκτιμάται ότι είναι περίπου 37 εκατομμύρια άτομα. Είναι πιο συχνή σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών (38%) από την ηλικιακή ομάδα των 45-64 (12%), ή των 18-44 (6%), και είναι πιο συχνή στις γυναίκες. Σύμφωνα με το δελτίο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), περίπου 2,6 εκατομμύρια άνθρωποι υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση το 2010, και οι τρέχουσες τάσεις δείχνουν ότι ο αριθμός αυτός θα διπλασιαστεί σχεδόν μέχρι το 2030. Αυτή η άνοδος όχι μόνο θα επηρεάσει την ευζωία πολλών ανθρώπων, αλλά είναι και δαπανηρή. Το 2015, ο οργανισμός Medicare των ΗΠΑ, για την περίθαλψη ατόμων με χαμηλό εισόδημα, δαπάνησε 64 δισεκατομμύρια δολάρια για τη θεραπεία της ΧΝΝ και 34 δισεκατομμύρια δολάρια για την ESRD (Virani et al., 2021). Διαπιστώθηκε επίσης ότι η ΧΝΝ είναι ο κύριος παράγοντας θνησιμότητας και νοσηρότητας λόγω υποκείμενων συννοσηροτήτων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπέρταση (Luyckx et al., 2018).

Η ΧΝΝ χαρακτηρίζεται από προοδευτική απώλεια της νεφρικής λειτουργίας και ταξινομείται σε πέντε στάδια με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης

(eGFR) σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες από τη «Νεφρική Νόσο: Βελτίωση Παγκόσμιων Εκβάσεων» (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO). Η ΧΝΝ είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας. Το ποσοστό θνησιμότητας όλων των ηλικιών από ΧΝΝ αυξήθηκε παγκοσμίως κατά 41,5% μεταξύ 1990 και 2017. Μια συγχρονική έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2012 σε εθνικό επίπεδο, έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΧΝΝ στους ενήλικες στην Κίνα, ήταν 10,8%. Η ΧΝΝ είναι μη αναστρέψιμη. Όταν προχωρήσει στο στάδιο 5, οι ασθενείς εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια που απαιτεί θεραπεία υποκατάστασης (π.χ. θεραπεία αιμοκάθαρσης) για να παρατείνει τη ζωή. Ωστόσο, το 2016, το ετήσιο ποσοστό θνησιμότητας των ασθενών με αιμοκάθαρση στην επαρχία Σιτσουάν της Κίνας ήταν 58,39% ανθρωποέτη (person-years, συχνότητα εμφάνισης ενός νοσήματος σε συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα και σε ορισμένο αριθμό ετών). Η αποτελεσματική διαχείριση συμπεριλαμβανομένης της έγκαιρης έναρξης της θεραπείας αιμοκάθαρσης είναι κρίσιμη για την καθυστέρηση της εξέλιξης της ΧΝΝ (Duan et al., 2021).

Κατάθλιψη στη ΧΝΝ

Η κατάθλιψη είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με ΧΝΝ και επηρεάζει σημαντικά τη θνησιμότητα. Η κλινική σημασία της κατάθλιψης έχει αποδειχθεί από τον υψηλό επιπολασμό της. Από αξιολογήσεις που βασίστηκαν σε συνεντεύξεις, αποκαλύφθηκε ότι το 22,8% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 5 και το 21,4% των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 1-5, εμφάνιζαν κατάθλιψη (Palmer et al., 2013).

Ο επιπολασμός της κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ μπορεί να φτάσει το 100%, ανάλογα με τα κριτήρια διάγνωσης και τον πληθυσμό που μελετήθηκε. Ο επιπολασμός της κατάθλιψης και ο κίνδυνος νοσηλείας λόγω ψυχιατρικών διαταραχών είναι υψηλότερος στους ασθενείς που υποβάλλονται σε νεφρική κάθαρση, σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και μετά τη μεταμόσχευση (Palmer et al., 2013).

Μεγάλη επιβάρυνση από συμπτώματα παρουσιάζουν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χρόνια αιμοκάθαρση ως εξωτερικοί ασθενείς. Από αυτά, η κατάθλιψη είναι ιδιαίτερα συχνή και επηρεάζει έως και το 25% των ασθενών (Pena-Polanco et al., 2017).

Με νεότερες εκτιμήσεις, στους ασθενείς με ΧΝΝ, εκδηλώνεται συχνά κατάθλιψη, με επιπολασμό που αναφέρεται μεταξύ 20% και 30%, σε σύγκριση με το 2% έως 4% που

κυμαίνεται στον γενικό πληθυσμό. Στον πληθυσμό με ΧΝΝ, το στοιχείο που είναι παρόμοιο με αυτό στον γενικό πληθυσμό, είναι ότι η κατάθλιψη είναι πιο συχνή μεταξύ των γυναικών, των νεότερης ηλικίας ατόμων, των φυλετικών/εθνοτικών μειονοτήτων, των ατόμων σε χαμηλότερο κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και των ατόμων με περισσότερες συννοσηρότητες. Στην προχωρημένη ΧΝΝ, ο επιπολασμός της κατάθλιψης αυξάνεται, όταν ληφθούν υπόψη τόσο οι αυτοαναφορές των ασθενών, όσο και οι διαγνώσεις που βασίζονται σε συνεντεύξεις. Αναγνωρίζεται βέβαια ότι ο υψηλότερος επιπολασμός της κατάθλιψης απαντάται στους ασθενείς με ESRD. Ωστόσο, παρά τα δεδομένα που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, η κατάθλιψη συχνά δεν γίνεται αντιληπτή σε ασθενείς που βρίσκονται σε πρώιμα στάδια νεφρικής νόσου, ενώ τους παρέχεται συχνά νεφρολογική φροντίδα στην πρωτοβάθμια περίθαλψη. Γι' αυτό όταν το πρόβλημα αναγνωρίζεται, συχνά δεν αντιμετωπίζεται με επάρκεια, ιδιαίτερα στις ομάδες του πληθυσμού που αναφέρθηκαν πιο πάνω (Tuot et al., 2018).

Σύμφωνα με τους Virani et al. (2021), ο επιπολασμός των μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι περίπου 20%, ποσοστό που είναι μεγαλύτερο από αυτά που αναφέρθηκαν για ασθενείς με άλλες χρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης (11%), η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (CHF, 14%) και η στεφανιαία νόσος (CAD, 16 %).

Σε ασθενείς με ΧΝΝ, πριν χρειαστούν αιμοκάθαρση, εμφανίζεται κατάθλιψη με ποσοστά επιπολασμού περίπου 20 έως 25%. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η κατάθλιψη σχετίζεται με αύξηση των πιθανοτήτων για προβλήματα με την υγεία τους, όπως ο υψηλότερος κίνδυνος οξείας νεφρικής βλάβης, μια νέα εξέλιξη της ΧΝΝ και καρδιαγγειακά συμβάντα. Αν και η κατάθλιψη έχει σαφώς συσχετιστεί με αυξημένη θνησιμότητα σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), η συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι λιγότερο σαφής. Σε μια μελέτη 598.153 βετεράνων των ΗΠΑ με ΧΝΝ, η κατάθλιψη συσχετίστηκε με 1,5 φορές υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας, σε μια μέση παρακολούθηση 4,7 ετών (Balogun et al., 2012).

Αντίθετα, σε μια μελέτη 628 ασθενών από την κοόρτη «Αφροαμερικανική Μελέτη Νεφρικής Νόσου και Υπέρτασης» (AASK), φάνηκε ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση του καταθλιπτικού συναισθήματος (λαμβάνοντας υπόψη χρονικά μεταβαλλόμενες βαθμολογίες, με χρήση του Beck Depression Inventory II, BDI-II), με θάνατο καρδιαγγειακής αιτιολογίας ή/και νοσηλεία, αλλά όχι με θάνατο από κάθε αιτία (Fischer et al., 2011).

Μόνο μια μεγάλη μελέτη σε ασθενείς με ΧΝΝ εξέτασε την επίδραση της κατάθλιψης στη θνησιμότητα μετά την ανάπτυξη ESRD, βρίσκοντας μόνο μια ασθενή συσχέτιση μεταξύ των δύο (Shirazian, 2018).

Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΝΝ συχνά θεωρούν την κατάθλιψη ως σημαντικότερη έκβαση από την επιβίωση (Verberne et al., 2019).

Κεφάλαιο 2. Κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ

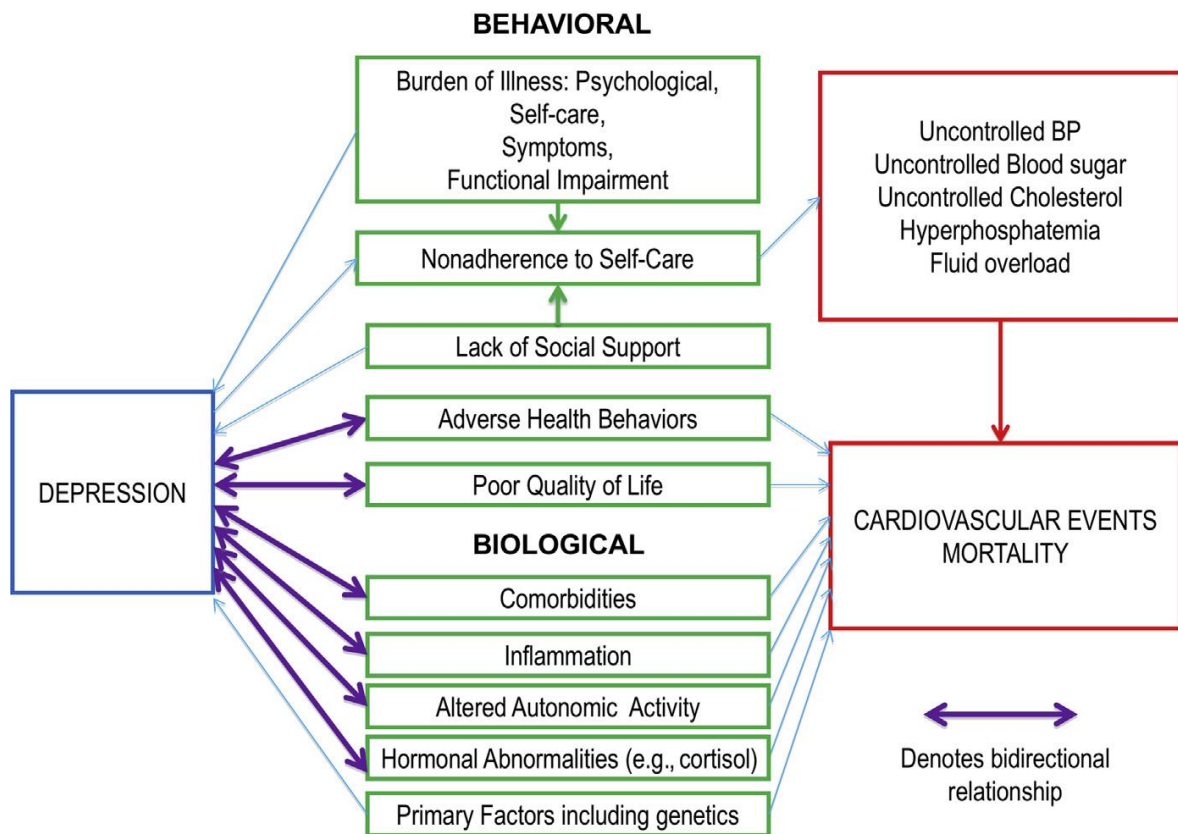
2.1 Παράγοντες κινδύνου

Η κατάθλιψη εκδηλώνεται συχνά και αποτελεί ένα υποδιαγνωσμένο πρόβλημα, όπως και έναν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ. Υπάρχει ανάγκη να αξιολογηθούν τα συμπτώματα για την ποιότητα ζωής και την κατάθλιψη σε ασθενείς με HD και να γίνει θεραπευτική παρέμβαση. Σκοπός είναι να διευκολυνθεί μια μετάβαση προς έναν έλεγχο της κατάθλιψης, που είναι σύμφωνη με την κατάσταση κάθε ασθενούς και να αποτραπεί η υποχώρηση των καθημερινών του δραστηριοτήτων (Hagemann et al., 2019).

Παράγοντες που πιθανώς συμβάλλουν στον υψηλό επιπολασμό της κατάθλιψης είναι μεταξύ άλλων η μειωμένη λειτουργικότητα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μιας θεραπείας που πρέπει να πραγματοποιείται τρεις φορές την εβδομάδα, η ανάγκη για πολλά φάρμακα που έχουν δυσάρεστες παρενέργειες και η απώλεια της κοινωνικής υποστήριξης και της ικανότητας για εργασία (Pena-Polanco et al., 2017). Στους ασθενείς με χρόνια HD, η παρουσία της κατάθλιψης σχετίζεται με λιγότερες συμμετοχές και συντόμευση της διάρκειας των θεραπειών νεφρικής κάθαρσης, με επισκέψεις και νοσηλεία στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, με μείωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία και με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας (Belayev et al., 2015).

Δημογραφικοί, κοινωνικοοικονομικοί και κλινικοί παράγοντες κινδύνου, όπως η νεότερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η μαύρη φυλή, η ισπανόφωνη εθνότητα (παράγοντες που παρακολουθούνται συχνά στις ΗΠΑ), η εκπαίδευση χαμηλότερης βαθμίδας, το χαμηλότερο οικογενειακό εισόδημα, η ανεργία, η υπέρταση, το κάπνισμα και ο διαβήτης έχουν συσχετιστεί με κατάθλιψη, δευτερογενή στη ΧΝΝ. Με βάση το γεγονός ότι αυτοί οι παράγοντες κινδύνου φαίνεται να είναι πιο συχνόι σε ασθενείς με ΧΝΝ, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, ο υψηλότερος επιπολασμός των συμπτωμάτων κατάθλιψης στον πληθυσμό με ΧΝΝ (Nicholas et al., 2015). Η ΧΝΝ επηρεάζει επίσης τη συναισθηματική κατάσταση των ασθενών, λόγω πολλών στρεσογόνων παραγόντων, στις οποίες περιλαμβάνονται οι προσαρμογές σε έναν αυστηρό περιορισμό της διατροφής και των υγρών, και η εμφάνιση πόνου και κόπωσης (Simoes e Silva et al., 2019).

Το πιο σημαντικό, βασικό ερώτημα, φαίνεται ότι είναι: «είναι η κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ διαφορετική από την κατάθλιψη σε έναν πληθυσμό ασθενών που δεν έχουν χρόνια συννοσηρότητα;» Η δομή της «συννοσηρής» ή «διπλής» κατάθλιψης, στην οποία η κατάθλιψη συνυπάρχει με άλλη σωματική ή ψυχική ασθένεια, θεωρείται εδώ και πολύ καιρό ως μια πάθηση μεγαλύτερης πολυπλοκότητας και ότι προκαλεί μεγαλύτερη αντίσταση στη θεραπεία. Δεν είναι σαφές εάν και σε ποιο βαθμό η σοβαρότητα της συνυπάρχουσας ΧΝΝ τροποποιεί τα αποτελέσματα σε ασθενείς με πρόσθετη διάγνωση κατάθλιψης, ή εάν απαιτούνται τροποποιήσεις στη θεραπεία. Είναι λοιπόν η κατάθλιψη διαφορετική σε ασθενείς με ΧΝΝ, καθιστώντας ίσως πιο δύσκολη τη θεραπεία της; Υπάρχουν διαφορετικές νευρικές οδοί που εμπλέκονται στην παθογένεση αυτού του συνδρόμου, σε ασθενείς με και χωρίς συγκεκριμένη χρόνια νόσο, όπως η ΧΝΝ; Τροποποιούνται τέτοιες οδοί από μειώσεις της νεφρικής λειτουργίας; Η σοβαρότητα της επίδρασης της κατάθλιψης είναι καθοριστικός παράγοντας για τις εκβάσεις του προβλήματος, ενώ χορηγείται αντικαταθλιπτική θεραπεία; Παράλληλα, με παρόμοιο σκεπτικό, η σοβαρότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την πορεία των ασθενών, ενώ χορηγείται αντικαταθλιπτική θεραπεία; Μπορεί συμπτώματα που είναι ανεπαίσθητα και σχετίζονται με τη νεφρική νόσο, ίσως συνεπή με αυτά που αποδίδονται στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, να επηρεάσουν την πορεία της υγείας των ασθενών μετά από θεραπεία; (Cukor & Kimmel., 2018).



Εικόνα 1. Μηχανισμοί της κατάθλιψης και παθολογικές συνέπειες για τη υγεία. Πηγή: Shirazian, S., Grant, C. D., Aina, O., Mattana, J., Khorassani, F., & Ricardo, A. C. (2016). Depression in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Similarities and Differences in Diagnosis, Epidemiology, and Management. *Kidney international reports*, 2(1), 94–107.

Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην αρνητική επίδραση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων στην έκβαση της ΧΝΝ. Μελέτες σε πληθυσμούς δυτικών χωρών έχουν δείξει ότι η αρνητική αντίληψη της ασθένειας, ο πόνος και η χαμηλή αυτοεκτίμηση, είναι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για κατάθλιψη. Ωστόσο, οι παράγοντες που σχετίζονται με την κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ, παραμένουν ελάχιστα κατανοητοί. Ορισμένες μελέτες έχουν υιοθετήσει μοντέλα συμπεριφοράς για την αντιμετώπιση αυτού του ερωτήματος (Shirazian et al., 2016).

Δεδομένου του επιπολασμού και της κλινικής σημασίας αυτής της συννοσηρότητας σε αυτή την ομάδα ασθενών, το Πρόγραμμα Βελτίωσης Ποιότητας (QIP) των Κέντρων που παρέχουν υπηρεσίες σύμφωνα με τα προγράμματα Medicare και Medicaid (Centers for

Medicare and Medicaid Services, CMS) για την ESRD, στις ΗΠΑ, ζήτησε από όλες τις μονάδες νεφρικής κάθαρσης να αναφέρουν ποιοι είναι οι σχεδιασμοί τους για τον έλεγχο σε κάθε ασθενή και για τη θεραπεία του, ειδικά για την κατάθλιψη (Centers for Medicare & Medicaid Services, 2016).

Ωστόσο, υπάρχει έλλειψη δεδομένων σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια HD. Αν και αρκετές μικρές μελέτες υποδηλώνουν ότι η αντικαταθλιπτική φαρμακευτική αγωγή και η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία μπορεί να ανακουφίσουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς που λαμβάνουν χρόνια HD, η αποδοχή αυτής της θεραπείας από τους ασθενείς και τους ειδικούς που την παρέχουν, δεν έχει μετρηθεί. Οι Pena-Polanco et al. (2017) υποθέτουν ότι οι ασθενείς με χρόνια HD με κατάθλιψη μπορεί να μην θέλουν να λάβουν θεραπεία και ότι οι πάροχοι μπορεί να είναι απρόθυμοι να συνταγογραφήσουν θεραπεία.

Επίσης, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση μεταξύ της μειωμένης νεφρικής λειτουργίας και της γνωστικής εξασθένησης. Για μια μείωση κατά 15 ml/min/1,73 m² του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR), υπάρχει μια εκτιμώμενη μείωση στη γνωστική λειτουργία, παρόμοια με εκείνη μιας γήρανσης 3 ετών. Συνεπώς, η XNN είναι ένας καθιερωμένος, ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για γνωστική έκπτωση. Οι ψυχιατρικές διαταραχές είναι επίσης πολύ συχνές σε ασθενείς με XNN. Οι νοσηλεία λόγω ψυχιατρικών διαταραχών (ιδιαίτερα κατάθλιψη, άγχος και κατάχρηση ουσιών) είναι 1,5 έως 3 φορές πιο συχνές μεταξύ των ασθενών με XNN, σε σύγκριση με άτομα με άλλες χρόνιες παθήσεις. Επιπλέον, η γνωστική έκπτωση και οι ψυχιατρικές διαταραχές μπορεί να είναι κύριοι παράγοντες κακής ποιότητας ζωής σε ασθενείς με XNN (Simoes e Silva et al., 2019).

Η γνωστική εξασθένηση έχει συσχετιστεί με το στάδιο της XNN, που είναι ιδιαίτερα υψηλή, έως και 60% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Οι μηχανισμοί στους οποίους βασίζεται αυτή η γνωστική εξασθένηση δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Οι άμεσες επιδράσεις των ουραιμικών τοξινών μπορεί να προκαλέσουν γνωστική έκπτωση. Ωστόσο, η γνωστική εξασθένηση παραμένει, παρά την επαρκή συνταγογράφηση αιμοκάθαρσης, καταλήγοντας έτσι στο συμπέρασμα ότι και άλλοι παράγοντες ενδέχεται να συμβάλλουν στην εγκεφαλική δυσλειτουργία. Η εγκεφαλική αιμοδυναμική δυσλειτουργία μπορεί επίσης να παίζει ρόλο στην παθογένεση της γνωστικής εξασθένησης στη XNN. Το γήρας, η κατάθλιψη και οι βλάβες στη λευκή ουσία, έχουν και

αυτές συνδεθεί τόσο με γνωστική εξασθένηση, όσο και με αλλαγές στη χημική δραστηριότητα της αγγειοκινητικής στον εγκέφαλο (Simoes e Silva et al., 2019).

2.2 Άξονας εγκεφάλου-νεφρού, μια έννοια που διερευνάται

Όπως είδαμε, αρκετά στοιχεία από έρευνες, έχουν δείξει υψηλό επιπολασμό νευροψυχιατρικών διαταραχών, κυρίως γνωστικής έκπτωσης, κατάθλιψης και άγχους σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πράγματι, οι νευροψυχιατρικές παθήσεις που σχετίζονται με τη ΧΝΝ έχουν συνδεθεί ανεξάρτητα με κακή κλινική έκβαση, που περιλαμβάνει τη μείωση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία, την επιμήκυνση του χρόνου νοσηλείας και τον υψηλότερο κίνδυνο για θνησιμότητα (Simoes e Silva et al., 2019).

Ένα σκεπτικό για νευροψυχιατρικές διαταραχές, δευτερογενείς σε νεφρική βλάβη, γνωστό ως «αγγειακή θεωρία» (“vascular theory”), βασίζεται στις αιμοδυναμικές ομοιότητες μεταξύ του εγκεφάλου και των νεφρών (Mogi και Horiuchi, 2011).

Παρόμοιες ανατομικές και λειτουργικές ρυθμίσεις του μικροαγγειακού συστήματος στους νεφρικούς και τους εγκεφαλικούς ιστούς, μπορεί να ευθύνονται για την ευαισθησία και των δύο οργάνων σε αγγειακή βλάβη και σε ανέκαθεν γνωστούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, όπως η γήρανση, η παχυσαρκία, ο διαβήτης, η υπέρταση, η δυσλιπιδαιμία και το κάπνισμα (Lau et al., 2017).

Είναι σημαντικό ότι η ΧΝΝ έχει θεωρηθεί ως ένας μη παραδοσιακός παράγοντας κινδύνου για εγκεφαλικό επεισόδιο, υπνική άπνοια, χρόνια φλεγμονή και υποσιτισμό (Simoes e Silva et al., 2019).

Έτσι, λόγω των αγγειακών και αιμοδυναμικών ομοιοτήτων μεταξύ του εγκεφάλου και των νεφρών, είναι εύλογο να γίνει η υπόθεση ότι η μικροαγγειακή βλάβη στο νεφρό αντικατοπτρίζει αυτή στον εγκέφαλο. Από αυτή την άποψη, όχι μόνο η ΧΝΝ έχει αναγνωριστεί ως παράγοντας κινδύνου για άνοια, που ξεκινά ως εγκεφαλική και αγγειακή, αλλά μπορεί επίσης να συσχετιστεί με υποκλινικές εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις. Αντίστοιχα, η μειωμένη νεφρική λειτουργία έχει συσχετιστεί ανεξάρτητα με επιδείνωση της ακεραιότητας της μικροδομής της λευκής ουσίας του εγκεφάλου, όπως αξιολογείται από την

απεικόνιση με τανυστή διάχυσης (diffusion tensor imaging, DTI) μαγνητικής τομογραφίας (magnetic resonance imaging, MRI) (Sedaghat et al., 2015).

Επίσης, η λευκωματουρία σε μη διαβητικούς, υπερτασικούς ενήλικες, έχει συσχετιστεί με αύξηση του όγκου της λευκής ουσίας και μείωση του εκτιμώμενου GFR, ενώ και η ροή του αίματος στον εγκέφαλο είναι υψηλότερη (Tamura et al., 2016).

Αν και η υποκλινική εγκεφαλοαγγειακή βλάβη στη ΧΝΝ μπορεί τελικά να ανιχνευθεί με μαγνητική τομογραφία, αυτή δεν είναι συνηθισμένο να πραγματοποιείται στην κλινική πρακτική. Επιπλέον, οι μελέτες σχετικά με αυτό το θέμα δεν είναι ακόμη αρκετές. Είναι όμως σημαντικό να κατανοηθούν οι μηχανισμοί που μοιράζονται η νεφρική δυσλειτουργία και η εγκεφαλική δυσλειτουργία, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος για μελλοντικές νευροψυχιατρικές παθήσεις λόγω ΧΝΝ (Simoes e Silva et al., 2019).

Παρά τη γνωστή συσχέτιση μεταξύ νεφρικής βλάβης και νευροψυχιατρικών παθήσεων, εξακολουθούν να λείπουν οι άμεσες ενδείξεις που συνδέουν τη ΧΝΝ με την εγκεφαλική βλάβη. Επιπλέον, η «αγγειακή θεωρία» δεν είναι σε θέση να εξηγήσει πλήρως τη σχετιζόμενη με τη ΧΝΝ δυσλειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ), όπως υποδεικνύεται από: (α) την έλλειψη άμεσης συσχέτισης μεταξύ γνωστών παραγόντων αγγειακού κινδύνου, όπως ο διαβήτης και η υπέρταση και τα γνωστικά ελλείμματα, δευτεροπαθώς στη ΧΝΝ, (β) την εμφάνιση νευροψυχιατρικών διαταραχών σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΝΝ που προηγείται της αγγειακής βλάβης, (γ) τα μη συνεπή μεταξύ τους ευρήματα σχετικά με πιθανές νευροπροστατευτικές επιδράσεις των αντιυπερτασικών φαρμάκων, έναντι της γνωστικής έκπτωσης στη ΧΝΝ. Σε αυτό το πλαίσιο, έχουν γίνει εναλλακτικές υποθέσεις και έχουν προταθεί επιπλέον μηχανισμοί για την επικοινωνία μεταξύ νεφρού και εγκεφάλου, όπως η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης (RAS). Αξίζει να τονιστεί ότι η διασταυρούμενη «συνομιλία» ή επικοινωνία (cross-talk) μεταξύ εγκεφάλου και νεφρού φαίνεται να είναι αμφίδρομη, καθώς οι παθήσεις του ΚΝΣ, όπως η ημικρανία και η τραυματική εγκεφαλική βλάβη, είναι επίσης ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ (Wu et al., 2017).

Η φλεγμονή είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό στις βλάβες του εγκεφάλου και των νεφρών, και είναι αρκετά λογικό να υποτεθεί ότι υπάρχουν φλεγμονώδεις μεσολαβητές, οι οποίοι μπορεί να διευκολύνουν τη διασταυρούμενη «συνομιλία» νεφρού και εγκεφάλου. Ο ρόλος των κυτοκινών στη διαμεσολάβηση της επικοινωνίας του περιφερικού και του ΚΝΣ, ο οποίος έχει μελετηθεί αρκετά ενισχύει αυτή την υπόθεση. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με

XNN που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, εμφανίζουν αυξημένες συγκεντρώσεις της χημειοκίνης MCP-1/CCL2 στον ορό, ενός χημειοελκυστικού πρωτεΐνης για τα μονοκύτταρα. Με ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης βρέθηκε ότι τα επίπεδα MCP-1/CCL2 εμφάνισαν σημαντικό βαθμό συσχέτισης με την παρουσία σιωπηλού εγκεφαλικού εμφράκτου σε αυτό τον πληθυσμό (Simoes e Silva et al., 2019). Ένα πρωτεομικό προφίλ στον ορό, που αποτελείται από τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές IL-10 και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, εμφάνισε ακρίβεια 93%, για την πρόβλεψη ήπιας γνωστικής εξασθένησης, δευτεροπαθούς προς τη XNN (Szerlip et al., 2015).

Προκλινικές μελέτες έχουν επίσης δείξει τη συμμετοχή των φλεγμονωδών κυτοκινών σε εγκεφαλική δυσλειτουργία που σχετίζεται με τη XNN. Αυξημένα επίπεδα ιντερλευκίνης (IL)-1p, IL-6 και παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF), συσχετίστηκαν με οξειδωτική βλάβη στο DNA, σε εγκεφαλικά κύτταρα επίμυων, που υποβλήθηκαν σε υποολική νεφρεκτομή (Simoes e Silva et al., 2019). Αντίστοιχα, η αυξημένη έκφραση του NF-κB και του TNF στον ιππόκαμπο και τον μετωπιαίο φλοιό, συσχετίστηκε με δυσμενείς διαταραχές της μνήμης και της προσοχής, σε επίμυες που είχαν υποβληθεί σε υποολική νεφρεκτομή, στους 4 μήνες μετά την αφαίρεση νεφρικής μάζας κατά τα 5/6 (Degaspari et al., 2015).

Το οξειδωτικό στρες έχει συσχετιστεί με δυσλειτουργίες τόσο του εγκεφάλου, όσο και των νεφρών. Η χορήγηση αντιοξειδωτικών φαρμάκων αποτρέπει σημαντικά τις γνωστικές και συμπεριφορικές αλλοιώσεις σε πειραματικά μοντέλα XNN, υποδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο του οξειδωτικού στρες στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ νεφρού και εγκεφάλου (Fujisaki et al., 2014).

Πιο πρόσφατα, σε μια πειραματική μελέτη με XNN που προκλήθηκε από δίαιτα πλούσια σε αδερίνη, διάρκειας 4 εβδομάδων, τα ζώα ανέπτυξαν καταθλιπτική συμπεριφορά, κινητικές αλλοιώσεις και γνωστική έκπτωση. Παράλληλα με αυτές τις συμπεριφορικές και γνωστικές αλλαγές, τα ζώα είχαν επίσης μειωμένη δραστηριότητα καταλάσης και υπεροξειδικής δισμουτάσης, αυξημένη υπεροξειδωση λιπιδίων και ενίσχυση νευρώνων με NOS αλλά και δυσλειτουργία μιτοχονδριακών συμπλεγμάτων σε βασικές περιοχές, όπως στο ραβδωτό σώμα, τη μέλαινα ουσία, τον φλοιό και τον ιππόκαμπο (Maz et al., 2019).

Συνολικά, οι πειραματικές μελέτες υποστηρίζουν τη συμμετοχή του οξειδωτικού στρες σε νευροψυχιατρικές διαταραχές, δευτερογενείς στη XNN (Simoes e Silva et al., 2019).

Έχει επίσης διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος του RAS στη διασταυρούμενη «συνομιλία» νεφρού και εγκεφάλου. Η θεραπεία τόσο με αναστολείς ΜΕΑ όσο και με ανταγωνιστές του υποδοχέα της αγγειοτασίνης-II (τύπου AT₁), άσκησε νευροπροστατευτικά αποτελέσματα κατά της ανάπτυξης νευροεκφυλιστικών ασθενειών, όπως επίσης και σε πειραματικά μοντέλα ESRD (Villapol and Saavedra, 2015).

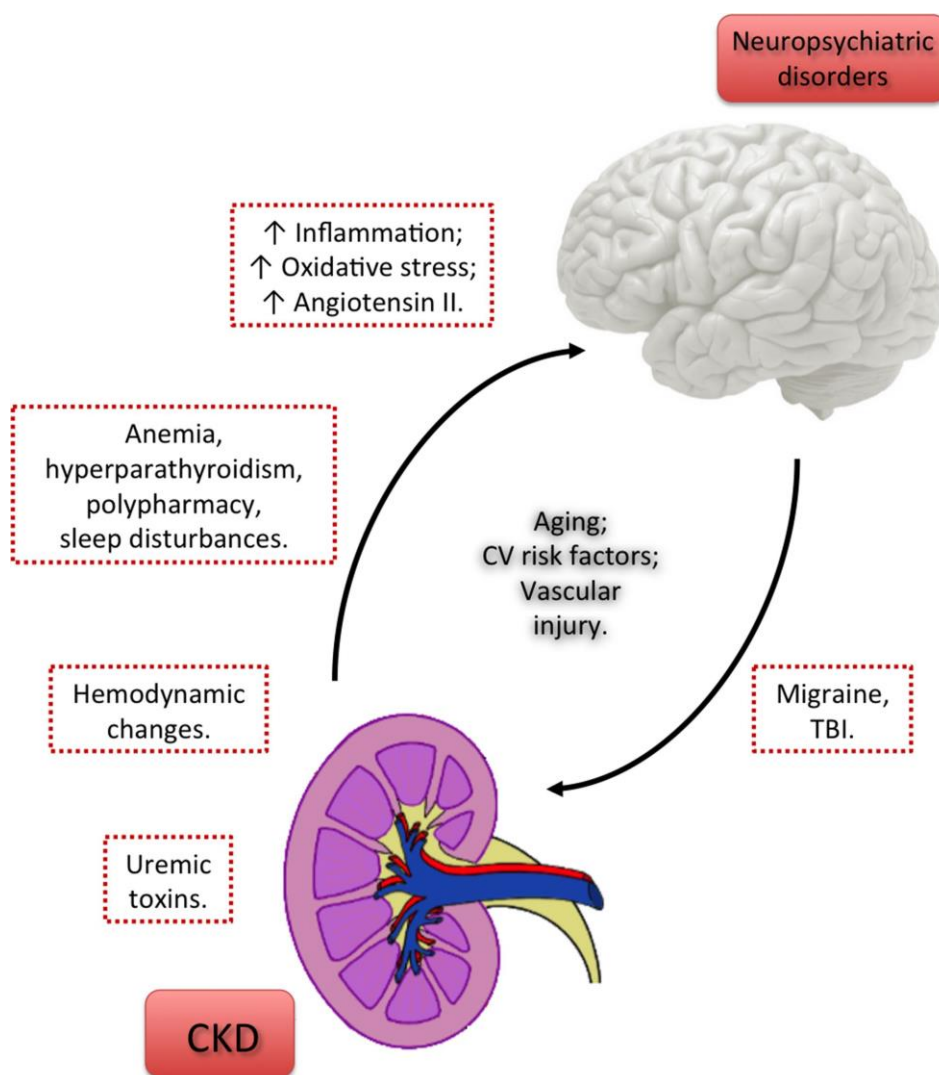
Η ερευνητική ομάδα των Simoes e Silva et al. (2019) έχει διερευνήσει το προφίλ των μορίων RAS στο αίμα και/ή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) ασθενών με διαφορετικές νευροψυχιατρικές παθήσεις, όπως η νόσος του Parkinson, η νόσος του Alzheimer και η σχιζοφρένεια. Σε ασθενείς με νόσο του Πάρκινσον, τα χαμηλότερα επίπεδα αγγειοτενσίνης II (Ang II) και Ang-(1-7) στην κυκλοφορία, συσχετίστηκαν με αυξημένη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Οι ασθενείς με νόσο του Αλτσχάιμερ είχαν μειωμένα επίπεδα ΜΕΑ σε σύγκριση με τους μάρτυρες και υπήρχε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των συγκεντρώσεων ΜΕΑ και αμυλοειδούς-β στο ENY των ασθενών (Simoes e Silva et al., 2019). Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφάνισαν μειωμένα επίπεδα ΜΕΑ στην κυκλοφορία, σε σύγκριση με τους μάρτυρες (Mohite et al., 2018).

Η πρόληψη της γνωστικής έκπτωσης συσχετίστηκε με τη μείωση της οξειδωτικής βλάβης του DNA του εγκεφάλου και της υπεροξείδωσης των λιπιδίων, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η αυξημένη δράση της Ang II στο ΚΝΣ μπορεί να αποτελεί τη βάση για νευροψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με τη ΧΝΝ (Simoes e Silva et al., 2019).

2.3 Γνωστική βλάβη στη ΧΝΝ

Η γνωστική εξασθένηση ορίζεται από τη μείωση σε έναν ή περισσότερους γνωστικούς τομείς, όπως γίνεται αντιληπτό από το άτομο ή έναν αξιόπιστο πληροφοριοδότη και/ή παρατηρείται και τεκμηριώνεται από έναν κλινικό ιατρό. Πρέπει να υπάρχει σαφής πτώση από ένα προηγούμενως υψηλότερο γνωστικό επίπεδο και η έκπτωση δεν πρέπει να εξηγείται καλύτερα από άλλη ψυχιατρική πάθηση ή παραλήρημα delirium (Simoes e Silva et al., 2019).

Η άνοια (ή μείζονα νευρογνωστική διαταραχή) διαγιγνώσκεται όταν η γνωστική εξασθένηση είναι αρκετά σοβαρή ώστε να παρεμποδίζει την ανεξαρτησία στις καθημερινές δραστηριότητες.



Εικόνα 1.

Παράγοντες που συνδέουν τη χρόνια νεφρική νόσο και τις νευροψυχιατρικές διαταραχές. Οι ουραιμικές τοξίνες που απελευθερώνονται ως αποτέλεσμα της ΧΝΝ, συμβάλλουν άμεσα στην εγκεφαλική βλάβη και την επακόλουθη γνωστική έκπτωση και τις ψυχιατρικές διαταραχές. Ωστόσο, η επιμονή των νευροψυχιατρικών παθήσεων παρά την επαρκή πραγματοποίηση της νεφρικής κάθαρσης, επισημαίνει ότι άλλοι παράγοντες μπορεί πιθανώς να συμβάλλουν στην εγκεφαλική δυσλειτουργία. Οι αιμοδυναμικές αλλαγές, η αναιμία, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η πολυφαρμακία και οι διαταραχές του ύπνου που οφείλονται στη ΧΝΝ, μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια σχέση μεταξύ της ΧΝΝ και των νευροψυχιατρικών διαταραχών. Άλλοι παράγοντες, που μοιράζονται οι βλάβες των νεφρών

και των εγκεφαλικών ιστών, είναι η αύξηση των επιπέδων των μορίων που συνιστούν τη φλεγμονή, των δραστικών μορφών οξυγόνου και της αγγειοτενσίνης II, μπορεί επίσης να συμβάλλουν στις αλληλεπιδράσεις νεφρού και εγκεφάλου. Κατά συνέπεια, συμβάλλουν σε νευροψυχιατρικές συννοσηρότητες, σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η αλληλεπίδραση μεταξύ εγκεφάλου και νεφρού φαίνεται ότι είναι αμφίδρομη, καθώς οι ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος, όπως η ημικρανία και η TBI, είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για ΧΝΝ. Η γήρανση, οι CV παράγοντες κινδύνου και η αγγειακή βλάβη αντιπροσωπεύουν παράγοντες κινδύνου που μοιράζονται η ΧΝΝ και οι νευροψυχιατρικές διαταραχές, ιδίως η γνωστική εξασθένηση (Simoes e Silva et al., 2019).

CV: καρδιαγγειακοί. TBI: τραυματική εγκεφαλική βλάβη.

Ο αριθμός των ατόμων που ζουν με άνοια αυξάνεται εκθετικά με την αύξηση της ηλικίας. Το 2010, ο αριθμός των ανθρώπων που ζουν με άνοια παγκοσμίως έχει υπολογιστεί σε 35,6 εκατομμύρια. Μέχρι το 2050, ο αριθμός αυτός αναμένεται να φτάσει τα 115,4 εκατομμύρια άτομα (Simoes e Silva et al., 2019).

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη γνωστική εξασθένηση και την άνοια είναι η αύξηση της ηλικίας, το χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, οι καρδιαγγειακές παθήσεις, το εγκεφαλικό επεισόδιο, ο τραυματισμός στο κεφάλι, οι συνήθειες και ο τρόπος ζωής, όπως το κάπνισμα και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ, οι ψυχιατρικές διαταραχές, κυρίως η κατάθλιψη και το άγχος, στο τέλος της ζωής. Ο εντοπισμός παραγόντων κινδύνου και η κατανόηση της επίδρασης και των αλληλεπιδράσεων μη τροποποιήσιμων (π.χ. φύλο, γενετική, ηλικία) και τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου (π.χ. μορφωτικό επίπεδο, συνήθειες) για την άνοια έχουν αναγνωριστεί ως μία από τις ερευνητικές προτεραιότητες, προκειμένου να μειωθεί η παγκόσμια επιβάρυνση από την άνοια. Η αντιμετώπιση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου για τη γνωστική έκπτωση και την άνοια θα ωφελούσε σημαντικά εκατομμύρια ασθενείς, τις οικογένειές τους και την κοινωνία (Simoes e Silva et al., 2019).

Η ΧΝΝ είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για γνωστική εξασθένηση και άνοια. Ο επιπολασμός της γνωστικής έκπτωσης σε άτομα με νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί ότι είναι περίπου 30 έως 60%. Η γνωστική δυσλειτουργία μπορεί δυνητικά να επηρεάσει την ικανότητα των ασθενών με ΧΝΝ να λαμβάνουν αποφάσεις και να κατανοούν τη σύνθετη θεραπεία, στην οποία περιλαμβάνονται οι περιορισμοί στα υγρά και στη

διατροφή. Επιπλέον, οι ασθενείς με γνωστική έκπτωση παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας, θνησιμότητας και κακής ποιότητας ζωής (Simoes e Silva et al., 2019).

Η συσχέτιση μεταξύ ΧΝΝ και γνωστικής εξασθένησης μπορεί να εξηγηθεί από διάφορους παράγοντες. Πρώτον, οι ασθενείς με ΧΝΝ έχουν υψηλότερο επιπολασμό εγκεφαλοαγγειακής νόσου και καρδιαγγειακών παραγόντων κινδύνου από τον γενικό πληθυσμό. Οι παραδοσιακοί παράγοντες αγγειακού κινδύνου, δηλαδή η υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, συνδέονται ισχυρά με τη ΧΝΝ, την εγκεφαλοαγγειακή νόσο και την άνοια. Δεύτερον, οι μη παραδοσιακοί παράγοντες αγγειακού κινδύνου όπως η υπερομοκυστεϊναιμία, οι αιμοστατικές ανωμαλίες και οι καταστάσεις υπερπηκτικότητας ανιχνεύονται συχνά σε ασθενείς με ΧΝΝ και έχουν συσχετιστεί με γνωστική εξασθένηση. Τρίτον, το αυξημένο οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή λόγω ΧΝΝ συνδέονται επίσης με γνωστική εξασθένηση και άνοια. Τέλος, οι μη αγγειακοί παράγοντες κινδύνου όπως η αναιμία, ο υπερπαραθυρεοειδισμός, η πολυφαρμακία, οι διαταραχές του ύπνου και η κατάθλιψη μπορεί να αντιπροσωπεύουν μια πρόσθετη σχέση μεταξύ της ΧΝΝ και της γνωστικής έκπτωσης. Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση υφίστανται υποξαιμία, μεγάλες μετατοπίσεις υγρών, όπως και λόγω φαινομένων όσμωσης, τίτλους ουραιμικής τοξίνης που κυμαίνονται, και προφλεγμονώδη κατάσταση. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν δυνητικά να επηρεάσουν τη γνωστική λειτουργία. Στην πραγματικότητα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν χειρότερη γνωστική απόδοση σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, ιδιαίτερα στους τομείς του προσανατολισμού, της προσοχής και της εκτελεστικής λειτουργίας (Simoes e Silva et al., 2019).

Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι για κάθε μείωση κατά 10 ml του εκτιμώμενου GFR κάτω από 60 ml/min/1,73 m², υπάρχει 11% αύξηση στον κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης (Tian et al., 2019).

Υπάρχουν αρκετές μελέτες που διερευνούν τη γνωστική απόδοση σε όλο το φάσμα της ΧΝΝ, δηλαδή ασθενείς με ΧΝΝ πριν από την αιμοκάθαρση, ασθενείς σε θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση) και λήπτες μοσχευμάτων για συστηματική ανασκόπηση, βλ. (Vanderlinden et al., 2019).

Η αιμοκάθαρση και η περιτοναϊκή κάθαρση είναι ισοδύναμες όσον αφορά την επιβίωση και οι δύο μέθοδοι αιμοκάθαρσης σχετίζονται με υψηλό επιπολασμό (60-70%)

μέτριας έως σοβαρής γνωστικής εξασθένησης. Τα αποτελέσματα μελετών που πραγματοποιούνται τα τελευταία χρόνια, επιβεβαιώθηκαν από μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, από την οποία το συμπέρασμα είναι ότι, σε σύγκριση με την αιμοκάθαρση, η περιτοναϊκή κάθαρση είναι καλύτερη στη διατήρηση των γνωστικών λειτουργιών και σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο άνοιας (Tian et al., 2019).

Αξίζει να σημειωθεί ότι η σχέση μεταξύ γνωστικής έκπτωσης και μειωμένης νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να είναι αμφίδρομη. Για παράδειγμα, μια μελέτη περίπτωσης-ελέγχου έδειξε ότι τα άτομα με νόσο Alzheimer που συμμετείχαν, έχουν μεγαλύτερη δυσλειτουργία των νεφρών τους από τους μάρτυρες, ακόμη και μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τη διαστολική αρτηριακή πίεση, τον γονότυπο της απολιποπρωτεΐνης E (APOE) ε4 και το επίπεδο εκπαίδευσής τους. Επίσης, η μειωμένη νεφρική λειτουργία μπορεί να επιδεινώσει τα κλινικά συμπτώματα σε ασθενείς με γνωστική έκπτωση. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι τα ψυχωτικά συμπτώματα σχετίζονται με φτωχότερη νεφρική λειτουργία σε άτομα με ήπια γνωστική εξασθένηση και νόσο του Alzheimer (Simoes e Silva et al., 2019).

Κεφάλαιο 3. Κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν κάνουν αιμοκάθαρση

Μία από τις πιο κοινές ψυχικές ασθένειες σε ασθενείς με ΧΝΝ οι οποίοι δεν κάνουν αιμοκάθαρση, είναι η κατάθλιψη (Bautovich et al., 2014), η οποία τυπικά διαγνώστηκε μέσω συνεντεύξεων και ερωτηματολογίων αυτοαναφοράς. Η κατάθλιψη συσχετίστηκε με χαμηλή συμμόρφωση στη θεραπεία, έναρξη της αιμοκάθαρσης νωρίς και υψηλό κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου. Ο επιπολασμός των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ στο στάδιο 1-5 ήταν υψηλός, στο 26,5% (Palmer et al., 2013).

Από το Common Sense Self-Regulation Model (CS-SRM) προτείνεται ότι η ατομική ή υποκειμενική αντίληψη για την ασθένεια και οι στρατηγικές αντιμετώπισης που χρησιμοποιούνται, καθορίζουν συμπεριφορικές και συναισθηματικές αντιδράσεις όπως η κατάθλιψη, αλλά όχι η ίδια η ασθένεια της ΧΝΝ. Αυτό το θεωρητικό πλαίσιο εξηγεί τις διαδικασίες μέσω των οποίων οι ασθενείς συνειδητοποιούν μια απειλή για την υγεία, σκέφτονται ποιες μπορεί να είναι οι συναισθηματικές αποκρίσεις στην απειλή, διαμορφώνουν αντιλήψεις για την απειλή και για τις πιθανές ενέργειες για να δοθεί θεραπεία, δημιουργούν σχέδια δράσης για την αντιμετώπισή της και δέχονται συνεχώς νέες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του σχεδίου δράσης και την εξέλιξη της απειλής (Leventhal et al., 2016). Το CS-SRM έχει εφαρμοστεί με επιτυχία για την πρόβλεψη της εξέλιξης χρόνιων ασθενειών, όπως του διαβήτη, της υπέρτασης και του καρκίνου. Ωστόσο, υπήρχαν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη συμβολή της ατομικής αντίληψης της ασθένειας στην κατάθλιψη, σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν κάνουν νεφρική κάθαρση. Σε μελέτη με 80 ασθενείς με ΧΝΝ (36% χωρίς και 64% σε νεφρική κάθαρση) διαπιστώθηκε ότι η αρνητική αντίληψη της ασθένειας αύξησε σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης κατάθλιψης, αλλά στα στάδια 3-5 επιλέχθηκαν μόνο 29 ασθενείς, γεγονός που περιορίζει τη γενίκευση αυτού του ευρήματος (Duan et al., 2021).

Έχει αναγνωριστεί ότι ο πόνος είχε αρνητικό αντίκτυπο στην αντίληψη της ασθένειας και στην αυτοεκτίμηση. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΝΝ παρουσίασαν χρόνιο, οξύ ή παροξυσμικό πόνο που προκλήθηκε από την ίδια τη νόσο και τις υποκείμενες συννοσηρότητες. Παρά τον υψηλό επιπολασμό, ο πόνος σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν εντοπίζεται και η σοβαρότητά του δεν εκτιμήθηκε στο βαθμό που θα έπρεπε στις νεφρολογικές κλινικές, εν μέρει λόγω της έλλειψης ολοκληρωμένων εργαλείων

αξιολόγησης. Η ενόχληση που οφείλεται σε πόνο μετρά τον βαθμό στον οποίο ο σωματικός πόνος παρεμπόδισε την καθημερινή ζωή και την ευεξία. Αυτή είναι μια σημαντική πτυχή της αξιολόγησης του πόνου, εκτός από την έντασή του. Η ένταση του πόνου αποδείχθηκε ότι σχετίζεται θετικά με καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Τα δεδομένα για τη σχέση μεταξύ της παρεμβολής που οφείλεται σε πόνο και της αντίληψης της ασθένειας και της αυτοεκτίμησης, είναι περιορισμένα (Duan et al., 2021).

Η αυτοεκτίμηση βασίζεται σε θετικά και αρνητικά συναισθήματα που έχει ένα άτομο για τον εαυτό του. Η αυτοεκτίμηση είναι ταυτόχρονα αποτέλεσμα και καθοριστικός παράγοντας της συμπεριφοράς που επηρεάζει την υγεία, και επομένως παίζει σημαντικό ρόλο στη διαχείριση χρόνιων ασθενειών. Ειδικότερα, η υψηλή αυτοεκτίμηση είναι ένας τρόπος για την αντιμετώπιση της νόσου και χρησιμεύει ως ρυθμιστικό μέσο κατά του στρες και της κατάθλιψης. Ωστόσο, η ζωή με χρόνιες ασθένειες μπορεί να μειώσει την αυτοεκτίμηση των ασθενών. Καθώς η ασθένειά τους εξελίσσεται, οι ασθενείς με ΧΝΝ μπορεί να εμφανίσουν χαμηλότερη αυτοεκτίμηση, ως αποτέλεσμα άγχους και συναισθημάτων απόγνωσης σχετικά με την πρόγνωση για την πορεία του προβλήματός τους και την αποτελεσματικότητα των θεραπειών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε κατάθλιψη (Kerklaan et al., 2020).

Σε μια έρευνα σε 109 ασθενείς με ΧΝΝ στο στάδιο 4 ή 5, η χαμηλότερη αυτοεκτίμηση βρέθηκε ότι σχετίζεται με υψηλότερη αντίληψη για την ασθένεια και υψηλότερο κίνδυνο κατάθλιψης σε νεαρούς ενήλικες με τελικού σταδίου ΧΝΝ. Ωστόσο, ο ρόλος της αυτοεκτίμησης δεν έχει διερευνηθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς νεφρική κάθαρση. Επιπλέον, οι περισσότερες μελέτες διεξήχθησαν σε δυτικές χώρες, οι οποίες μπορεί να μην γενικεύονται σε πληθυσμούς από την Κίνα (Duan et al., 2021).

Μέχρι σήμερα δεν έχουν υπάρξει μελέτες που να διερευνούν τη συσχέτιση μεταξύ παρεμβολής πόνου, αντίληψης ασθένειας, αυτοεκτίμησης και κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς νεφρική κάθαρση. Αυτό οφείλεται εν μέρει στο γεγονός ότι οι Κινέζοι ασθενείς αποφεύγουν να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια για ψυχικές ασθένειες και επειδή η φροντίδα της ψυχικής υγείας σπάνια περιλαμβάνεται στη διαχείριση χρόνιων ασθενειών. Στη μελέτη τους, οι Duan et al. (2021) δοκίμασαν την υπόθεση ότι η σοβαρή παρέμβαση πόνου σχετίζεται με αρνητική αντίληψη ασθένειας και χαμηλή αυτοεκτίμηση σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς αιμοκάθαρση, που οδηγεί σε κατάθλιψη (Duan et al., 2021).

Η κατάθλιψη έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονται σε νεφρική κάθαρση, ως αποτέλεσμα της μη συμμόρφωσης στη θεραπεία και του ανθυγιεινού τρόπου ζωής. Η συστηματική φλεγμονή στην κατάθλιψη μπορεί επίσης να οδηγήσει σε καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών, γεγονός που μπορεί να επιταχύνει την εξέλιξη της νόσου. Στη μελέτη των Duan et al. (2021), ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 1-5 ήταν 22,2%, το οποίο είναι συγκρίσιμο με το ποσοστό 20,6-26,5% που αναφέρουν άλλοι. Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά κατάθλιψης σε διαφορετικά στάδια ΧΝΝ, σύμφωνα με προηγούμενα ευρήματα σε εξωτερικούς ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 2-5. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ σταδίου 4 ή 5 είναι πιο πιθανό να έχουν κατάθλιψη από εκείνους που βρίσκονται σε πρώιμα στάδια της νόσου. Αυτά τα ασυνεπή ευρήματα μπορεί να αποδοθούν στην κλίμακα BPI που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη των Duan et al. (2021), η οποία μπορεί να εξετάσει αποτελεσματικά την κατάθλιψη χωρίς να επηρεάσει τη σοβαρότητα της νόσου (προχωρημένο στάδιο ΧΝΝ ή συννοσηρότητες). Απαιτούνται πρόσθετες μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών σε διαφορετικά στάδια ΧΝΝ για να διευκρινιστεί η ανάπτυξη κατάθλιψης. Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό της κατάθλιψης, η αξιολόγηση της ψυχικής υγείας σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν πρέπει να αγνοείται ή να υποτιμάται από τους νεφρολόγους.

Η κατάθλιψη πολλές φορές παραβλέπεται επειδή συχνά συνυπάρχει με πόνο. Τα συμπτώματα πόνου μπορεί να καθυστερήσουν τη διάγνωση της κατάθλιψης, οδηγώντας δυνητικά σε πιο σοβαρή κατάθλιψη και χειρότερες εκβάσεις για τους ασθενείς. Ωστόσο, η πολυπλοκότητα του πόνου που βιώνουν οι ασθενείς με ΧΝΝ καθιστά δύσκολη την ολοκληρωμένη αξιολόγηση του. Οι Duan et al. (2021) βρήκαν ότι η παρέμβαση πόνου συσχετίστηκε θετικά με την κατάθλιψη, κάτι που είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες ασθενών σε αιμοκάθαρση. Πρόσφατα αναφέρθηκε ότι η παρεμβολή πόνου συσχετίστηκε πιο σημαντικά με την κατάθλιψη από την ένταση του πόνου σε κοόρτες με διάφορα προβλήματα πόνου, υπονοώντας ότι με το κατάλληλο εργαλείο αξιολόγησης, η παρεμβολή πόνου μπορεί να παρέχει πιο χρήσιμες πληροφορίες για τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας. Πιο συγκεκριμένα, οι αναφερόμενες από τον ασθενή μετρήσεις έκβασης της παρέμβασης του πόνου μπορούν να βοηθήσουν τους εργαζόμενους στον τομέα της υγείας να σχεδιάσουν εξατομικευμένα προγράμματα διαχείρισης ασθενειών ή συμπτωμάτων. Σε συμφωνία με άλλες μελέτες, οι Duan et al. (2021) διαπίστωσαν ότι ο πόνος είχε αρνητικό αντίκτυπο στην αυτοεκτίμηση των ασθενών με ΧΝΝ και συσχετίστηκε με αρνητικές

αντίληψεις για την ασθένεια. Αντίθετα, τα άτομα χωρίς προβλήματα πόνου είναι πιο πιθανό να έχουν θετικά συναισθήματα και υψηλότερη αίσθηση αυτοεκτίμησης από εκείνα με προβλήματα πόνου. Δεδομένου ότι η αντίληψη της ασθένειας μπορεί να επηρεαστεί από σωματικά συμπτώματα όπως ο πόνος, οι Duan et al. (2021) εικάζουν ότι ο πόνος μπορεί να επιδεινώσει τις ανησυχίες για την εξέλιξη της νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ.

Η αρνητική αντίληψη της ασθένειας σε ασθενείς με ΧΝΝ αποδείχθηκε ότι σχετίζεται με την κατάθλιψη είτε άμεσα, είτε έμμεσα, μέσω της αυτοεκτίμησης. Τα αποτελέσματα των Duan et al. (2021) υποστήριξαν αυτά τα ευρήματα: όπως και σε προηγούμενες έρευνες ασθενών με χρόνιες ασθένειες, μια πιο αρνητική αντίληψη για την ασθένεια συσχετίστηκε με χαμηλότερη αυτοεκτίμηση. Δημιουργείται η υπόθεση ότι αυτοί οι ασθενείς με ΧΝΝ αναγνώρισαν τη χρονιότητα της ασθένειάς τους και απαιτούνταν όλο και περισσότερο να αντιμετωπίσουν προβλήματα που σχετίζονται με την ασθένεια καθώς η νόσος προχωρούσε. Στην πορεία, οι κοινωνικοί και οικογενειακοί τους ρόλοι μπορεί να έχουν μειωθεί, μειώνοντας περαιτέρω την αυτοεκτίμησή τους. Οι ασθενείς σε προχωρημένα στάδια ΧΝΝ μπορεί επίσης να έχουν ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των θεραπειών. Ως βασική πτυχή της προσαρμογής της νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ, η αρνητική αντίληψη της ασθένειας θα μπορούσε να συμβάλει στην ανάπτυξη συμπτωμάτων κατάθλιψης. Σύμφωνα με τη θεωρία της αυτορρύθμισης, η αντίληψη της ασθένειας είναι τροποποιήσιμη, υπονοώντας ότι η τακτική αξιολόγηση της αντίληψης της ασθένειας και η έγκαιρη παρέμβαση για την κατάθλιψη μπορεί να είναι επωφελής για τους ασθενείς με ΧΝΝ. Οι Duan et al. (2021) βρήκαν επίσης ότι η διακύμανση της αντίληψης της ασθένειας δεν εξηγήθηκε πλήρως. Ως εκ τούτου, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον εντοπισμό των παραγόντων που επηρεάζουν την αντίληψη της νόσου σε ασθενείς με ΧΝΝ σε πρώιμο στάδιο.

Τα οφέλη για την υγεία από την υψηλή αυτοεκτίμηση έχουν αποδειχθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ. Για παράδειγμα, η υψηλότερη αυτοεκτίμηση συνδέθηκε με μεγαλύτερη αυτοαποτελεσματικότητα και κοινωνική υποστήριξη, η οποία θα μπορούσε να αποτρέψει την εμφάνιση ή την εξέλιξη της ΧΝΝ. Αν και η συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και της χαμηλής αυτοεκτίμησης είναι καλά τεκμηριωμένη, η μελέτη των Duan et al. (2021) είναι η πρώτη μελέτη που αναφέρει σχέση μεταξύ αυτοεκτίμησης και κατάθλιψης σε Κινέζους ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς αιμοκάθαρση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η χαμηλή αυτοεκτίμηση όχι μόνο προέβλεπε την κατάθλιψη, αλλά ήταν επίσης παράγοντας κινδύνου για τη μη συμμόρφωση στη θεραπεία της κατάθλιψης. Η αυτοεκτίμηση μπορεί να τροποποιηθεί με

παρεμβάσεις συμπεριφοράς για την υγεία, επομένως η ενσωμάτωση του ελέγχου για χαμηλή αυτοεκτίμηση στα προγράμματα διαχείρισης της ΧΝΝ θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο κατάθλιψης στους ασθενείς. Δεδομένου ότι η μικρή έως μέτρια διακύμανση της αυτοεκτίμησης εξηγήθηκε στη μελέτη των Duan et al. (2021) και λαμβάνοντας υπόψη τα ευρήματα μιας προηγούμενης αναφοράς, η αυτοεκτίμηση μπορεί να σχετίζεται πιο στενά με την αντίληψη της ασθένειας παρά με την παρέμβαση του πόνου. Η συσχέτιση μεταξύ πόνου και αυτοεκτίμησης απαιτεί περαιτέρω μελέτη.

Η διάγνωση και η θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι κλινικά προκλητική, εν μέρει λόγω των ανησυχιών των γιατρών σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των φαρμακολογικών θεραπειών (Bautovich et al., 2014). Παρόμοιο ζήτημα υπάρχει στη θεραπεία του πόνου σε ασθενείς με ΧΝΝ. Πολλοί νεφρολόγοι δεν έχουν εμπιστοσύνη στα υπάρχοντα φάρμακα για τον πόνο, γιατί τα συμβατικά αναλγητικά παρουσιάζουν τοξικότητα για τα νεφρά. Η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη και αποτελεσματική ψυχοθεραπεία, βασισμένη σε αποδεικτικά στοιχεία για τη θεραπεία της κατάθλιψης σε άτομα με χρόνιες ασθένειες, μπορεί επομένως να ωφελήσει πολύ αυτόν τον πληθυσμό (Shirazian et al., 2016). Η μελέτη των Duan et al. (2021) εντόπισε σχετικές μεταβλητές (π.χ. αυτοεκτίμηση και αντίληψη ασθένειας) που σχετίζονται με τον πόνο και την κατάθλιψη, που μπορούν να τροποποιηθούν μέσω στρατηγικών παρέμβασης (Duan et al., 2021).

Υπήρχαν ορισμένοι περιορισμοί στη μελέτη των Duan et al. (2021). Πρώτον, ο σχεδιασμός συγχρονικής μελέτης (μέθοδος για την αναζήτηση συσχετισμών μεταξύ ενός νοσήματος και ενδεχόμενων αιτιολογικών παραγόντων, σε επίπεδο πληθυσμού, σε μια χρονική στιγμή, και υπολογίζεται ο επιπολασμός) δεν επέτρεψε τη δημιουργία μιας αιτιώδους σχέσης μεταξύ των εξεταζόμενων μεταβλητών. Χρειάζονται διαχρονικές μελέτες για τον εντοπισμό των παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Παρ' όλα αυτά, οι Duan et al. (2021) προσπάθησαν να εξηγήσουν τη σχέση μεταξύ αυτών των μεταβλητών με βάση την κλασική θεωρία CS-SRM. Δεύτερον, οι συμμετέχοντες προέρχονταν από ένα μόνο ιατρικό κέντρο στην Κίνα και το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος περιορίζει τη γενίκευση των ευρημάτων. Τρίτον, ο επιπολασμός της κατάθλιψης αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς, λιγότερο ακριβές από τις κλινικές συνεντεύξεις. Τελευταίο αλλά εξίσου σημαντικό, επισημαίνεται ότι αν και οι Duan et al. (2021) εξέτασαν αρκετούς συγχυτικούς παράγοντες στο μοντέλο, θα μπορούσαν

να εξακολουθήσουν να υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που παραμένουν χωρίς προσαρμογή.

Κεφάλαιο 4. Κατάθλιψη στη ΧΝΝ

Οι ψυχιατρικές παθήσεις, ιδιαίτερα η κατάθλιψη και το άγχος, απαντώνται συνήθως σε ασθενείς με ΧΝΝ. Οι ψυχιατρικές διαταραχές στον πληθυσμό της ΧΝΝ έχουν συσχετιστεί με σημαντική μείωση της συνολικής ποιότητας ζωής, ταχεία εξέλιξη σε ESRD, καθώς και υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου (Chiang et al., 2015).

Η κατάθλιψη είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με ΧΝΝ. Μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που ανέλυσε 216 μελέτες που αφορούσαν 55.982 ασθενείς με ΧΝΝ ή ESRD έδειξε επιπολασμό 26,5% των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με ΧΝΝ, όταν αξιολογήθηκαν με ερωτηματολόγια προσυμπτωματικού ελέγχου και 21,4% κλινικά σημαντικής κατάθλιψης όταν αξιολογήθηκε με κλινική συνέντευξη (Palmer et al., 2013). Ο επιπολασμός της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι τρεις έως τέσσερις φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό και δύο έως τρεις φορές υψηλότερος σε σύγκριση με άλλες χρόνιες ασθένειες όπως ο διαβήτης, η στεφανιαία νόσος και η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Pratt and Brody, 2014).

Αντίστοιχα, το ποσοστό συνταγογράφησης αντικαταθλιπτικών είναι σχεδόν 1,5 φορές υψηλότερο στους ασθενείς με ΧΝΝ σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό (Iwagami et al., 2017) (Simoes e Silva et al., 2019).

Έχει αναφερθεί ότι η κατάθλιψη στη ΧΝΝ μπορεί να σχετίζεται με κλινικά αποτελέσματα που δεν είναι ευνοϊκά, τα οποία περιλαμβάνουν νοσηλεία, πτώση της νεφρικής λειτουργίας, εξέλιξη σε ESRD και θνησιμότητα (Hedayati et al., 2010; Chiang et al., 2015).

Μια προοπτική μελέτη με μέση παρακολούθηση 2 ετών αξιολόγησε τη συσχέτιση της κατάθλιψης και της πτώσης της νεφρικής λειτουργίας σε 568 ασθενείς με ΧΝΝ. Τα άτομα με συμπτώματα κατάθλιψης (160 άτομα) παρουσίασαν ταχύτερη μείωση του εκτιμώμενου GFR και είχαν 1,7 φορές περισσότερες πιθανότητες να εξελιχθούν σε ESRD ή θάνατο από εκείνους χωρίς κατάθλιψη. Μείωση του GFR αναφέρθηκε επίσης σε ασθενείς με ΧΝΝ με αυξημένες βαθμολογίες κατάθλιψης στο Beck Depression Inventory (BDI) σε μια μελέτη παρακολούθησης, διάρκειας 6 μηνών. Συγκεκριμένα, τα καταθλιπτικά συμπτώματα συσχετίστηκαν με δυσμενή ψυχοκοινωνικά αποτελέσματα, όπως η κακή ποιότητα ζωής, η κατώτερη κοινωνική υποστήριξη και η μείωση της ενσωμάτωσης στην κοινότητα. Αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ των μετρήσεων ποιότητας ζωής και της κατάθλιψης, όπως

μετρήθηκε από την Κλίμακα Νοσοκομειακού Άγχους και Κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale) σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν από τη νεφρική κάθαρση. Αυτό το εύρημα ενισχύει την ιδέα ότι η ανίχνευση και η επαρκής θεραπεία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών. Μια συγχρονική μελέτη με 152 ασθενείς με ΧΝΝ ανέφερε επιπολασμό συμπτωμάτων κατάθλιψης στο 27% των ατόμων που ξεκινούσαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης με αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση. Τα συμπτώματα της κατάθλιψης επηρέασαν τόσο τα σωματικά όσο και τα συναισθηματικά συστατικά της ποιότητας ζωής, όπως μετρήθηκε από την Ποιότητας Ζωής Νεφρικής Νόσου (Kidney Disease Quality of Life Short Form). Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν σε μια συγχρονική μελέτη με 335 ασθενείς με ESRD σε αιμοκάθαρση (Li et al., 2016).

Η κακή ποιότητα ζωής και η χαμηλότερη ανθεκτικότητα συσχετίστηκαν επίσης με την κατάθλιψη σε μικρούς ασθενείς, από 9 έως 18 ετών, στα στάδια 1 έως 4 της ΧΝΝ (Simoes e Silva et al., 2019).

Η κατάθλιψη είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για νοσηλεία και θάνατο στους ασθενείς που υποβάλλονται σε νεφρική κάθαρση ή στα στάδια της ΧΝΝ προ της νεφρικής κάθαρσης (στάδια 1-4) (Hedayati et al., 2010). Σε μελέτη παρακολούθησης 1 έτους με 267 ασθενείς με ΧΝΝ στα στάδια 2-5 που δεν υποβάλλονται σε νεφρική κάθαρση, παρατηρήθηκε μείζονα κατάθλιψη σε 56 (21%) ασθενείς και, στο τέλος του 1 έτους, η διάγνωση της κατάθλιψης στην έναρξη προέβλεπε ανεξάρτητα την εξέλιξη σε νεφρική κάθαρση και νοσηλεία. Τα αρνητικά αποτελέσματα σε ασθενείς με ΧΝΝ με καταθλιπτικά συμπτώματα δεν σχετίζονταν με την παρουσία συννοσηροτήτων ή τη σοβαρότητα της νεφρικής νόσου (Hedayati et al., 2010). Μια πιο πρόσφατη μελέτη κοόρτης παρακολούθησε ασθενείς με ΧΝΝ πριν από τη νεφρική κάθαρση για 3 χρόνια, για να διερευνήσει εάν η κατάθλιψη αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την έναρξη της νεφρικής κάθαρσης και για τη θνησιμότητα. Συνολικά 262 ασθενείς με ΧΝΝ εντάχθηκαν στη μελέτη, με 56 (21,4%) από αυτούς να παρουσιάζουν κλινικά σημαντικά συμπτώματα κατάθλιψης στην αρχή. Σύμφωνα με την προηγούμενη αναφορά (Hedayati et al., 2010), η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων στην αρχή προέβλεπε ανεξάρτητα τον κίνδυνο έναρξης της νεφρικής κάθαρσης και τη θνησιμότητα. Μια άλλη προοπτική μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με περισσότερα καταθλιπτικά συμπτώματα στην αρχή είχαν υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας και θανάτου λόγω καρδιαγγειακών επιπλοκών (Simoes e Silva et al., 2019).

Η παρουσία κατάθλιψης τη στιγμή της έναρξης της νεφρικής κάθαρσης είναι επίσης ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας χαμηλότερων ποσοστών επιβίωσης, μεγαλύτερης συχνότητας αποχής από τη διαδικασία της αιμοκάθαρσης, υψηλότερου κινδύνου νοσηλείας και μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείας (Lacson et al., 2014).

Σε μια διαχρονική μελέτη διερευνήθηκε για 2 χρόνια η εμφάνιση καταθλιπτικών συμπτωμάτων και ευπάθειας σε 771 ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και κατά πόσον αυτές οι παθήσεις συνδέονταν ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα. Στην αρχή, το 13,1% των ατόμων παρουσίασε συμπτώματα κατάθλιψης με βάση την κλίμακα κατάθλιψης του Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών (Center for Epidemiologic Studies Depression scale), το 21,8% είχε ευπάθεια και το 10,0% πληρούσε κριτήρια και για τα δύο. Μετά από 2 χρόνια παρακολούθησης, το 26,6% των ασθενών με ΧΝΝ είχε ευπάθεια και το 12,7% εμφάνισε συμπτώματα κατάθλιψης. Τα καταθλιπτικά συμπτώματα και η ευπάθεια ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες θνησιμότητας (Sy et al., 2019).

Παρά τον υψηλό επιπολασμό και τη σημαντική κλινική και κοινωνικοοικονομική επιβάρυνση των ασθενών με ΧΝΝ, φαίνεται ότι δεν αποδίδεται προτεραιότητα στην θεραπεία της κατάθλιψης. Το χαμηλό ποσοστό συνταγογράφησης αντικαταθλιπτικών στον πληθυσμό της ΧΝΝ μπορεί να βασίζεται στο γεγονός ότι αυτά τα φάρμακα συνδέονται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και μεταβολίζονται από το ήπαρ, καθιστώντας απίθανο να αφαιρεθούν με αιμοκάθαρση, εγείροντας ιατρικές ανησυχίες με τη συνταγογράφησή τους. Τα αντικαταθλιπτικά πρώτης γραμμής για ασθενείς με ΧΝΝ είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Ωστόσο, λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΝΝ και οι περισσότερες από αυτές είχαν σημαντικούς περιορισμούς, όπως μικρά μεγέθη δείγματος, έλλειψη ομάδας μαρτύρων και μεροληψία επιλογής και αποχώρησης (Palmer et al., 2016).

Η θεραπεία των καταθλιπτικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη ΧΝΝ πρέπει επίσης να περιλαμβάνει μη φαρμακολογικές στρατηγικές, όπως ψυχοθεραπεία (με γνωστότερη τη γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία), προγράμματα άσκησης και κοινωνική υποστήριξη. Τα προγράμματα άσκησης μπορούν να μειώσουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε νεφρική κάθαρση, αλλά η βελτίωση εξαρτάται από μια παρέμβαση διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών (Kouidi et al., 2010).

Το εάν οι ασθενείς με ΧΝΝ με προϋπάρχουσα κατάθλιψη θα ωφεληθούν από την παρέμβαση στη σωματική δραστηριότητα εξακολουθεί να αξίζει έρευνα, καθώς αυτά τα

άτομα μπορεί να μην έχουν το κίνητρο να συμμετάσχουν σε προγράμματα άσκησης. Τέλος, η κοινωνική υποστήριξη είναι μια στρατηγική που δίνει και αυτή ελπίδες για τη μείωση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης, ειδικά μέσω της αύξησης της αισιοδοξίας και της αυτοεκτίμησης. Αν και οι μη φαρμακολογικές προσεγγίσεις παίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαχείριση της κατάθλιψης που σχετίζεται με ΧΝΝ, αρκετοί παράγοντες, όπως η έλλειψη προθυμίας των ασθενών να ακολουθήσουν συστάσεις και η περιορισμένη διαθεσιμότητα αυτών των μη φαρμακολογικών στρατηγικών σε κλινικές ή κέντρα νεφρικής κάθαρσης, εμποδίζουν την ενσωμάτωσή τους στην κλινική πρακτική (Hedayati et al., 2016).

Σε μια κλινική δοκιμή των Mehrotra et al. (2019), σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, αξιολογήθηκαν: (i) η επίδραση μιας συνέντευξης δέσμευσης στην προθυμία των ασθενών να αποδεχθούν θεραπεία για την κατάθλιψη και (ii) η αποτελεσματικότητα της γνωσιακής-συμπεριφορικής θεραπείας σε σύγκριση με σερτραλίνη για τη θεραπεία της κατάθλιψης. Η συνέντευξη κάθε ασθενούς για να επιβεβαιωθεί η συμμετοχή του, δεν επηρέασε την αποδοχή της θεραπείας για την κατάθλιψη από τους ασθενείς (η οποία ήταν 64-66%). Τόσο η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία όσο και η σερτραλίνη, βελτίωσαν τα καταθλιπτικά συμπτώματα και άλλα δευτερεύοντα αποτελέσματα όπως η ζωτικότητα και η ποιότητα του ύπνου. Οι βαθμολογίες για την έκβαση ήταν σε μέτριο βαθμό καλύτερες για την ομάδα ασθενών που έλαβαν σερτραλίνη, η οποία παρουσίασε επίσης συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες, σε σύγκριση με την ομάδα που έκανε γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (Simoes e Silva et al., 2019).

Κεφάλαιο 5. Κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ τελικού σταδίου και σε αιμοκάθαρση

Τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες έχει αναπτυχθεί εκτενής βιβλιογραφία σχετικά με τις συσχετίσεις της διάγνωσης της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και της έκτασης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, με την έκβαση σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (end-stage kidney disease, ESKD). Το πεδίο έχει μετακινηθεί από περιγραφικές μελέτες και αναλύσεις που αξιολογούν συγκρίσεις μεταξύ δύο ομάδων, σε εξελιγμένες μελέτες παρατήρησης, χρησιμοποιώντας διοικητικές βάσεις δεδομένων, καθώς και άμεση αξιολόγηση και συμμετοχή των συμμετεχόντων. Η κατάθλιψη έχει συνδεθεί έντονα και σταθερά με τη θνησιμότητα σ' αυτό τον πληθυσμό, αλλά φυσικά, οι άμεσες συνδέσεις και η αιτιότητα δε μπορούν να συναχθούν από τέτοιες έρευνες (Cukor & Kimmel., 2018).

Οι ασθενείς με ESKD που χρειάζονται αιμοκάθαρση αντιμετωπίζουν σημαντική επιβάρυνση όσον αφορά τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα, τα συνταγογραφούμενα φάρμακα και τη μειωμένη αντίληψή τους για την ποιότητα ζωής, ενώ έχουν και ανησυχίες για την οικονομική τους κατάσταση, για μετασχηματισμούς ρόλων που κατείχαν όταν ήταν υγιείς και για πιθανή διαταραχή των επαγγελματικών, συζυγικών και οικονομικών υποχρεώσεων. Η υπόλοιπη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με ΧΝΝ αποτελούν μια εξαιρετικά ετερογενή ομάδα. Οι νεφρικές παθήσεις από τις οποίες πάσχουν είναι πολυάριθμες και το εύρος της νεφρικής λειτουργίας σε αυτό τον πληθυσμό, με συντηρητική εκτίμηση, εκτείνεται από ήπιες μειώσεις στη λειτουργικότητα, έως την πλήρη σχεδόν απουσία τους (Cukor & Kimmel., 2018).

Η ΧΝΝ εκτείνεται από ελαφρές μειώσεις της λειτουργίας των νεφρών, έως σοβαρές μειώσεις, συνήθως ουραιμία, η οποία συνιστά ένα σύνολο σημείων και συμπτωμάτων, όπως έλλειψη όρεξης, δυσγευσία, ναυτία και έμετο, και ένα ποικίλο σύνολο νευρολογικών, ψυχολογικών και συμπεριφορικών βλαβών, σε ένα φάσμα που κυμαίνεται από ατονία και έλλειψη ενδιαφέροντος, μέχρι υπνηλία, παραλήρημα, κώμα, επιληπτικές κρίσεις και, τελικά, θάνατο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, ωστόσο, η ουραιμία συναντάται μόνο με σοβαρή μείωση της νεφρικής λειτουργίας και οι ασθενείς με μεγαλύτερα επίπεδα GFR έχουν θεωρηθεί σχετικά ασυμπτωματικοί (Cukor & Kimmel., 2018).

Γενικά, λιγότερα είναι γνωστά για τη σχέση της κατάθλιψης και των συναισθηματικών διαταραχών με τις εκβάσεις του προβλήματος της υγείας ασθενών με ΧΝΝ, ίσως εν μέρει

λόγω της ετερογένειας των ασθενειών. Συγκεκριμένα, ο πραγματικός επιπολασμός της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής σε ασθενείς με ΧΝΝ που δεν είναι έτοιμοι για νεφρική υποκατάσταση είναι άγνωστος, αλλά πιθανότατα ποικίλλει σε πληθυσμούς παγκοσμίως. Οι συνέπειες της κατάθλιψης σε αυτό τον πληθυσμό είναι επίσης λιγότερο σαφείς από ό,τι σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι οδοί για τις οποίες διατυπώνεται η υπόθεση ότι συνδέουν την ESKD με χειρότερη έκβαση, καλύπτουν τα προβλήματα της αυτόνομης απορρύθμισης και την έλλειψη συμμόρφωσης από συμπεριφορικά αίτια. Ο βαθμός στον οποίο αυτά επεκτείνονται σε ασθενείς με ΧΝΝ σε πρώιμο στάδιο, είναι ασαφής (Cukor & Kimmel., 2018).

Παράγοντες που σχετίζονται με τη ΧΝΝ, όπως το αυξημένο οξειδωτικό στρες, οι ουραιμικές τοξίνες, η αναιμία και ο υπερπαραθυρεοειδισμός, μπορούν να παίξουν ρόλο στη συνολική πτώση της λειτουργικότητας των γεννητικών οργάνων *genitive decline* των ασθενών. Ένας στους πέντε ενήλικες με ΧΝΝ στις ΗΠΑ πάσχει από κατάθλιψη. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση έχουν υψηλότερο επιπολασμό κατάθλιψης και υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείας λόγω ψυχιατρικής δυσλειτουργίας, σε σύγκριση με τους ομολόγους τους πριν και μετά την υποβολή τους σε μεταμόσχευση νεφρού (Simões et al., 2019).

Παράγοντες συμπεριφοράς όπως το βάρος από την αυτοφροντίδα, μείωσαν την καθημερινή λειτουργικότητα και ο ψυχολογικός αντίκτυπος μιας χρόνιας ασθένειας συμβάλλουν επίσης στην ανάπτυξη κατάθλιψης (Shirazian et al., 2016).

Οι αυξημένες νοσηλείες και η επιβάρυνση από τη χρόνια ασθένεια, που συνοδεύεται από κατάθλιψη, οδηγούν σε κακή ποιότητα ζωής (QoL), αυξημένο ποσοστό θνησιμότητας και μείωση της συνολικής λειτουργικότητας των ασθενών με ΧΝΝ. Περίπου οι μισοί ενήλικες με ΧΝΝ έχουν συννοσηρή κατάθλιψη και έχουν 9% μεγαλύτερη πιθανότητα να λάβουν αντικαταθλιπτική θεραπεία. Είναι σημαντικό, ο έλεγχος και η σωστή διάγνωση της κατάθλιψης να γίνονται νωρίς στην πορεία της νόσου, για τη συνολική βελτίωση της έκβασης της υγείας μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ (Virani et al., 2021).

Οι ασθενείς με χρόνια νόσο έχουν κακή ποιότητα ζωής και υψηλότερη πιθανότητα ψυχιατρικών παθήσεων ενώ εμφανίζουν συμπτώματα κατάθλιψης και άγχους. Μερικοί παράγοντες που οδηγούν σε επιδείνωση της κατάθλιψης περιλαμβάνουν μακροχρόνιες φαρμακευτικές θεραπείες, συχνές νοσηλείες και το βάρος του χειρισμού χρόνιων ασθενειών. Η κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση σχετίζεται με

βιολογικούς, ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες. Τα αυξημένα επίπεδα κυτοκίνης, η μεταβολή των νευροδιαβιβαστών από την ουραιμία, η συννοσηρότητα ανεπάρκειας βιταμίνης B12 και αναιμίας και η γενετική προδιάθεση, είναι ορισμένοι γνωστοί βιολογικοί παράγοντες (Virani et al., 2021). Με βάση μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, η συσσώρευση ουρίας στον εγκέφαλο είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας που προκαλεί κατάθλιψη, παρακάμπτοντας το ψυχοκοινωνικό στρες (Wang et al., 2019).

Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς με ΧΝΝ με κατάθλιψη είχαν υψηλότερο μέσο αριθμό χρόνιων παθήσεων. Η κατάθλιψη δεν συσχετίστηκε με αυξημένο ποσοστό ενδονοσοκομειακής θνησιμότητας σε σύγκριση με τη μη καταθλιπτική ομάδα. Οι Drayer et al. ανέφεραν τη συσχέτιση της κατάθλιψης με τη θνησιμότητα σε μια ομάδα 62 ασθενών με χρόνια αιμοκάθαρση. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών που κατηγοριοποιήθηκαν ως «καταθλιπτικοί», δεν πληρούσαν τα κριτήρια για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και εμφάνισαν «ελαφρά κατάθλιψη». Η μεροληψία επιλογής μπορεί να δημιουργήσει κάποια σύγχυση, θεωρώντας ότι η στρατολόγηση δεν έγινε διαδοχικά και είχε ως αποτέλεσμα τη συμμετοχή ασθενών με σοβαρή νοσηρότητα και ασθενών με ΧΝΝ που έχει δημιουργήσει προβλήματα, αυξάνοντας την τάση για μια έκβαση που δεν είναι ευοίωνη (Virani et al., 2021).

Έχει βρεθεί ότι η κατάθλιψη αυξάνει τον κίνδυνο για de novo (πρωτοεμφανιζόμενη) στεφανιαία νόσο (CAD). Επιπλέον, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας σε άτομα με προϋπάρχουσα CAD. Με βάση μοντέλα/υποδείγματα ζώων και μελέτες σε ανθρώπους, έχουν τεθεί διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί για αυτή τη συσχέτιση, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων συμπεριφοράς. Αυτοί οι προαναφερθέντες παράγοντες κυμαίνονται από την τήρηση της θεραπείας έως τις επιλογές του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, η κακή διατροφή και η αδράνεια. Ως αποτέλεσμα, παράγοντες της φυσιολογίας παίζουν ρόλο, όπως: αλλαγές στην αντιδραστικότητα των αιμοπεταλίων, ενεργοποίηση θρόμβωσης, δυσρύθμιση του αυτόνομου νευρικού συστήματος και του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA), ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και αλλαγές στην ανοσολογική απόκριση και φλεγμονή. Στη μελέτη των Virani et al. (2021), δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό επιπολασμού της CAD, της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (CHF), του διαβήτη, της υπέρτασης και της παχυσαρκίας, σε ασθενείς με ΧΝΝ με κατάθλιψη, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έχουν κατάθλιψη.

Περίπου οι μισοί από τους εσωτερικούς ασθενείς με ΧΝΝ με κατάθλιψη στη μελέτη των Virani et al. (2021), είχαν σημαντική απώλεια σωματικής λειτουργίας και είχαν κατά 1,5 φορά αυξημένες πιθανότητες για μεγαλύτερη σοβαρότητα της νόσου, σε σύγκριση με τους μη καταθλιπτικούς ασθενείς (Teles et al., 2018).

Η κατάθλιψη μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ προκαλεί μείωση της ποιότητας ζωής και απώλεια της καθημερινής λειτουργικότητας, η οποία σε συνδυασμό με συννοσηρότητες, μπορεί να οδηγήσει σε ταχεία μείωση της σωματικής υγείας και δυσμενή έκβαση [17,19,20]. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς έχουν μεγαλύτερη απελπισία και έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν σαρκοπενία εντός ενός έτους από την έναρξη των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Λόγω της σαρκοπενίας, αυτοί οι ασθενείς έχουν σοβαρή απώλεια μυϊκής μάζας που οδηγεί σε σοβαρές δυσκολίες στην εκτέλεση εργασιών και μειωμένη λειτουργικότητα (Virani et al., 2021).

Άλλοι παράγοντες που μπορούν να επιδεινώσουν τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με ΧΝΝ, περιλαμβάνουν τα σωματικά συμπτώματα και την έλλειψη ικανότητας αντιμετώπισης της αγωνίας και δυσφορίας, της αντιμετώπισης της χρόνιας νόσου που εξελίσσεται και την ανεπαρκή κοινωνική και συναισθηματική υποστήριξη. Μια μελέτη που διεξήχθη σε 227 ασθενείς σε αιμοκάθαρση στη βόρεια Κίνα, αποκάλυψε ότι όταν κάποιος ζει μόνος, όταν λείπει η κοινωνική/οικογενειακή υποστήριξη και η εκπαίδευση όπως παρέχεται επίσης, τα συμπτώματα κατάθλιψης επιδεινώνονται (Virani et al., 2021).

Οι ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση αντιμετωπίζουν απρόβλεπτη έξαρση των συμπτωμάτων τους, νοσηλεία και επισκέψεις για αιμοκάθαρση. Αυτοί οι ασθενείς οραματίζονται την κατάστασή τους με αισθήματα απελπισίας και χρησιμοποιούν την αποδοχή και την παραίτηση ως τρόπο αντιμετώπισης, λόγω των οποίων ήταν πιο ευάλωτοι στην επιδείνωση της κατάθλιψης. Η κατάθλιψη με ΧΝΝ οδηγεί σε απορρύθμιση της δραστηριότητας του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης, με αποτέλεσμα αυξημένη απέκκριση κορτιζόλης και νορεπινεφρίνης, που μπορεί να επηρεάσει τη διατροφική υγεία του ασθενούς, να επιδεινώσει τη διεργασία της φλεγμονής και να επιδεινώσει περαιτέρω την αθηροσκλήρωση, σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Οι ασθενείς με ΧΝΝ και κατάθλιψη, έχουν υποτιμητική προς τον εαυτό τους συμπεριφορά, που μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση συννοσηρών καταστάσεων (υπέρταση, διαβήτης και υπερχοληστερολαιμία) και μη συμμόρφωση στην αιμοκάθαρση και στα συνταγογραφούμενα φάρμακα. Αυτό προκαλεί τη συσσώρευση τοξινών στο αίμα που οδηγεί σε δυσμενή έκβαση, όπως η αυξημένη θνησιμότητα και η κακή πρόγνωση.

Η μελέτη των Virani et al. (2021) θα πρέπει να εξεταστεί με ορισμένους περιορισμούς. Πρώτον, καθώς ήταν μια μελέτη περιπτώσεων-μαρτύρων και αναδρομική, δε μπορεί να αποδείξει μια σχέση αιτίου-αποτελέσματος ή χρονικής σχέσης μεταξύ της ΧΝΝ και της κατάθλιψης. Δεύτερον, όλες οι πληροφορίες αυτής της μελέτης συλλέγονται από μια διοικητική βάση δεδομένων, επομένως δεν είναι διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες σχετικά με το στάδιο και τη θεραπεία της ΧΝΝ, καθώς και τη σοβαρότητα και τη θεραπεία της κατάθλιψης. Επίσης, λόγω της χρήσης διαγνωστικών κωδικών, ενδέχεται να υπάρχει υποαναφορά συνοδών νοσημάτων (Virani et al., 2021).

Κεφάλαιο 6. Αντιμετώπιση

Η ισχύς της συσχέτισης μεταξύ της κατάθλιψης και των δυσμενών εκβάσεων της υγείας των ασθενών με ΧΝΝ, μπορεί να μην είναι ξεκάθαρη για τους κλινικούς γιατρούς που φροντίζουν τους περισσότερους ασθενείς σε πρώιμα στάδια ΧΝΝ. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι οι περισσότερες μελέτες έχουν εξετάσει αυτό το ζήτημα, ενώ θεωρούν τη ΧΝΝ και την ESRD ως ξεχωριστές οντότητες, παρόλο που η ΧΝΝ και η ESRD αντιπροσωπεύουν μια συνέχεια στα πλαίσια της νεφρικής νόσου. Για παράδειγμα, στους ασθενείς με ESRD στις ΗΠΑ, τα συμπτώματα κατάθλιψης έχουν συσχετιστεί με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και θανάτου, ειδικά εάν αυτά τα συμπτώματα είναι επίμονα, με εξέλιξη της νεφρικής νόσου, και με επιδείνωση καρδιαγγειακών παθήσεων. Όμως, τα δεδομένα που συσχετίζουν την κατάθλιψη με την πρόιμη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν οδηγούν σε οριστικό συμπέρασμα. Υπάρχουν δεδομένα που δείχνουν πως η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων μπορεί να συσχετιστεί με δυσμενή έκβαση, αλλά δεν είναι τόσα πολλά για να ειπωθεί κάτι τέτοιο με βεβαιότητα. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων της κατάθλιψης και του υψηλότερου κινδύνου θανάτου (Balogun et al., 2012), σε άλλες, το καταθλιπτικό συναίσθημα δεν συσχετίστηκε με τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες (Tuot et al., 2018).

Είναι πιθανόν ότι η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ΧΝΝ μπορεί να συσχετιστεί πιο έντονα με τη θνησιμότητα μετά την έναρξη της ESRD, επειδή η υγεία των ασθενών με καταθλιπτικά συμπτώματα μπορεί να επιδεινωθεί εάν συνεχίσουν να έχουν ανάγκη από αιμοκάθαρση, γιατί αυτό είναι ένα γεγονός καθοριστικό για τη διάρκεια της ζωής. Μία από τις λίγες μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης κατά τη φάση της νόσου ΧΝΝ και της θνησιμότητας μετά από ESRD, σε μια ομάδα βετεράνων των ΗΠΑ που λάμβαναν αντικαταθλιπτική θεραπεία, βρήκε μόνο μια ασθενή συσχέτιση (Molnar et al., 2017).

Ωστόσο, μόνο οι πιο σοβαρά καταθλιπτικοί ασθενείς με ΧΝΝ είναι πιθανόν να διαγνωστούν και να υποστηριχθούν στο κλινικό περιβάλλον, επομένως τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης μπορεί να μην γενικεύονται για τον πληθυσμό με ΧΝΝ (Tuot et al., 2018).

Η κατάθλιψη συσχετίζεται σταθερά με θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, δυσμενή αποτελέσματα καρδιαγγειακής υγείας και κακή ποιότητα ζωής μεταξύ των πληθυσμών ESRD. Αυτό οδήγησε στη συμπερίληψη του προσυμπτωματικού ελέγχου για κατάθλιψη και

του προγραμματισμού παρακολούθησης στα Κέντρα των προγραμμάτων Medicare and Medicaid Services, στα πλαίσια του προγράμματος ESRD Medicare Quality Incentive Program. Παρά τις μελέτες που έχουν υποδείξει εξίσου υψηλό επιπολασμό της κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ, η αναγνώριση και η διαχείριση αυτής της πάθησης δεν είναι βέλτιστη. Αν και η κατάθλιψη μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ έχει συσχετιστεί με χειρότερη ποιότητα ζωής και δυσμενή έκβαση της καρδιαγγειακής υγείας, η συσχέτισή της με τη θνησιμότητα από όλες τις αιτίες εξακολουθεί να είναι ασαφής. Στη μελέτη των Tuot et al. (2018) πραγματοποιήθηκε μακροχρόνια παρακολούθηση, η οποία παρείχε πρόσθετες ενδείξεις ότι α) τα καταθλιπτικά συμπτώματα σε ασθενείς με ΧΝΝ σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, στις οποίες περιλαμβάνονται θάνατοι πριν και μετά την εξέλιξη σε ESRD, και β) ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων δεν μετριάζει αυτόν τον κίνδυνο. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν στοιχεία για τη σημασία της διαχείρισης της κατάθλιψης σε ενήλικες με ΧΝΝ (Tuot et al., 2018).

Η συσχέτιση μεταξύ κατάθλιψης και θνησιμότητας μεταξύ των ατόμων με ΧΝΝ φαίνεται να είναι ισχυρότερη μεταξύ των λευκών σε σύγκριση με τα έγχρωμα ή τα ισπανόφωνα άτομα (αν και το μέγεθος του δείγματος για την υποομάδα των Ισπανόφωνων ήταν σχετικά μικρό και οι αναλύσεις μπορεί να είναι περιορισμένες). Οι Tuot et al. (2018) δεν βρήκαν καμία συσχέτιση μεταξύ των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και της θνησιμότητας από κάθε αιτία μεταξύ των συμμετεχόντων στη μελέτη AASK για τη διερεύνηση της νεφρικής νόσου και της υπέρτασης (African American Study of Kidney Disease and Hypertension), κάτι που είναι σύμφωνο με την προηγούμενη βιβλιογραφία. Αν και η κατάθλιψη (που ορίζεται είτε από διαγνωστικούς κώδικες είτε με συνταγή αντικαταθλιπτικού φαρμάκου) είχε προηγουμένως βρεθεί ότι σχετίζεται ισχυρά με αυξημένο κίνδυνο θανάτου σε μια ομάδα λευκών και έγχρωμων ασθενών με ΧΝΝ, η ισχύς αυτής της συσχέτισης ήταν σημαντικά ασθενέστερη στους έγχρωμους ασθενείς. Ομοίως, δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας καταθλιπτικών συμπτωμάτων (που ορίζεται από μια τιμή BDI >14) και της θνησιμότητας από κάθε αιτία μεταξύ των συμμετεχόντων στην κοόρτη AASK με ΧΝΝ κατά τη βραχυπρόθεσμη παρακολούθηση, αν και η παρουσία καταθλιπτικών συμπτωμάτων συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και νοσηλείων. Στη μελέτη των Tuot et al. (2018), παρά τα πρόσθετα χρόνια παρακολούθησης και την ενισχυμένη ισχύ λόγω της συγκέντρωσης μεγαλύτερου αριθμού θανάτων κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, βρήκαν ότι η BDI >14 μεταξύ των συμμετεχόντων στην κοόρτη AASK

εξακολουθεί να μην σχετίζεται με θανάτους πριν ή μετά την ESRD. Συνολικά, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα είναι ένας ισχυρός, ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ στους λευκούς που δεν εξηγείται από δημογραφικούς, κοινωνικοοικονομικούς ή ιατρικούς παράγοντες. Αντίθετα, τα καταθλιπτικά συμπτώματα δεν φαίνεται να συνδέονται ανεξάρτητα με τη θνησιμότητα όλων των αιτιών μεταξύ των έγχρωμων ασθενών με ΧΝΝ (Tuot et al., 2018).

Η κατανόηση των συμπεριφορικών και βιολογικών μηχανισμών που εξηγούν τη σχέση μεταξύ της κατάθλιψης και των δυσμενών εκβάσεων (συμπεριλαμβανομένης της θνησιμότητας) δεν βρίσκεται ακόμη στο επιθυμητό επίπεδο, με αποτέλεσμα η επίγνωση, η αναγνώριση και η θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ να μην είναι η καλύτερη δυνατή. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί παλαιότερα, περιλαμβάνουν τις αυξημένες απαιτήσεις αυτοφροντίδας των ασθενών με πολυνοσηρότητα (όπως αυτοί με ΧΝΝ και ESRD), τη λειτουργική και γνωστική εξασθένηση που μπορεί να προκύψει από τη χρόνια ασθένεια (Seidel et al., 2014) και τα σωματικά συμπτώματα και τους βιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται άμεσα με την εξέλιξη της χρόνιας νόσου και τις θεραπείες, όπως για τη φλεγμονή. Όμως, κανένας από αυτούς τους μηχανισμούς δεν εξηγεί ως τώρα τις διαφορές μεταξύ φυλών και εθνοτήτων της απόκρισης στην κατάθλιψη. Οι διαφορές στρατηγικών αυτορρύθμισης και αντιμετώπισης του στρες μεταξύ ομάδων, που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τα αποτελέσματα υγείας, όπως η προσευχή, η κοινωνική υποστήριξη, η άσκηση και η υπερφαγία, θα μπορούσαν να έχουν επηρεάσει τα ευρήματα των Tuot et al. (2018), αλλά σε μια ανάλυση ενός υποσυνόλου 1354 συμμετεχόντων στη μελέτη “Health and Retirement Study” (μέση ηλικία τα 67 έτη), δεν βρέθηκαν διαφορές σ’ αυτές τις συμπεριφορές ανά φυλή/εθνότητα (Mezuk et al., 2017).

6.1 Πρόληψη με μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Σε ασθενείς με νεφρική νόσο, η καθημερινή αυτοεξυπηρέτηση και τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη νεφρική κάθαρση, μπορεί να αποτελούν επώδυνες εμπειρίες, γι’ αυτό εμφανίζεται συχνά κατάθλιψη. Παρατηρήθηκε ότι μεγαλύτερη ψυχολογική ευελιξία (psychological flexibility) συσχετίστηκε με τους ασθενείς που εμφάνιζαν λιγότερη κατάθλιψη. Αυτό το εύρημα είναι σημαντικό για την πρόληψη της κατάθλιψης σε

προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο και νεφρική κάθαρση, επειδή με εφαρμογή συμπεριφορικής θεραπείας, μπορεί να αυξηθεί η ψυχολογική ευελιξία (Iida et al., 2020).

Μέθοδοι θεραπείας όπως π.χ. οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης και οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις (δηλαδή, η γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία), δεν έχουν δείξει ότι έχουν σταθερή αποτελεσματικότητα στους ασθενείς με ΧΝΝ (Hedayati et al., 2017), εν μέρει λόγω της δυσκολίας προσαρμογής των δόσεων των αντικαταθλιπτικών. Έτσι, η εστίαση σε ψυχολογικούς παράγοντες μπορεί να προσφέρει μια εναλλακτική λύση για την κατανόηση των μηχανισμών κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η στόχευση για την ψυχολογική ευελιξία, η οποία έχει σπάνια διερευνηθεί σε ασθενείς με ΧΝΝ, θα μπορούσε να είναι μια θεραπευτική επιλογή (Iida et al., 2020).

Η ψυχολογική ευελιξία νοείται ως η ικανότητα πλήρους επαφής με την παρούσα στιγμή και η αλλαγή ή επιμονή σε συμπεριφορές για την επιδίωξη προσδιορισμένων αξιών. Σύμφωνα με αυτό τον ορισμό, η ψυχολογική ευελιξία περικλείει την «αποδοχή», η οποία είναι η ικανότητα να είσαι ανοιχτός σε προσωπικές εμπειρίες όπως δυσάρεστε αισθήσεις, σκέψεις και συναισθήματα, χωρίς να αλλοιώνεται η συχνότητα ή το περιεχόμενό τους. Σε αυτό το πλαίσιο, η αποδοχή δεν αναφέρεται στην αποδοχή της αναπηρίας ή της ασθένειας. Μάλλον, αναφέρεται συγκεκριμένα στην αποδοχή εσωτερικών σκέψεων και συναισθημάτων που έχουν αυξηθεί, κατά τη διάρκεια της ζωής, λόγω χρόνιας ασθένειας. Η αποδοχή έχει μετρηθεί μέσω της ψυχολογικής ευελιξίας, χρησιμοποιώντας το Ερωτηματολόγιο Αποδοχής και Δράσης-II, που αποτελείται από 7 ερωτήματα (7-item Acceptance and Action Questionnaire-II, AAQ-II). Στοιχεία που προκύπτουν τα τελευταία χρόνια, δείχνουν ότι η βελτίωση μιας ευελιξίας που κανονικά πρέπει να υπάρχει στα πλαίσια μιας ψυχολογικής κατάστασης, η οποία επιτυγχάνεται μετά από τη συμπεριφορική θεραπεία, σχετίζεται με μείωση της κατάθλιψης ασθενών με άλλες χρόνιες ασθένειες, όπως η νόσος του Crohn (Brassington et al., 2016).

Λαμβάνοντας υπόψη την ομοιότητα της ψυχολογικής δυσφορίας και της επιβάρυνσης (δηλ. επιβάρυνση από την ίδια τη νόσο και την αυτοφροντίδα) που προκαλούν πολλές χρόνιες ασθένειες, θα πρέπει να γίνεται εστίαση στην ψυχολογική ευελιξία, όταν παρατηρείται κατάθλιψη στους ασθενείς με ΧΝΝ. Έτσι, είναι πιθανό ότι οι ασθενείς με ΧΝΝ, έχοντας καλύτερη ψυχολογική ευελιξία, θα μπορούσαν να αποδεχτούν πιο εύκολα ότι πρέπει να διεξάγουν μια επώδυνη καθημερινή αυτοεξυπηρέτηση ή/και να αντιληφθούν συμπτώματα που σχετίζονται με τη νεφρική κάθαρση. Επομένως, είναι πιο πιθανό να γίνουν ανθεκτικοί στην κατάθλιψη (Iida et al., 2020).

Ωστόσο, οι μελέτες για τις σχέσεις μεταξύ ΧΧΝ, ψυχολογικής ευελιξίας και κατάθλιψης, δεν επαρκούν ακόμη. Η αποσαφήνιση αυτών των συσχετίσεων έχει κλινική σημασία, επειδή ο χαρακτηρισμός ασθενών με μια διατύπωση για «χαμηλή ψυχολογική ευελιξία» μπορεί να οδηγήσει στην καθιέρωση συμπεριφορικών και όχι φαρμακευτικών παρεμβάσεων, που θα βελτιώνουν την ψυχολογική ευελιξία και την αποτελεσματική θεραπεία και πρόληψη της κατάθλιψης (Iida et al., 2020).

Οι Iida et al. (2020), χρησιμοποιώντας δεδομένα από τη Μελέτη “Hope Trajectory and Disease Outcome Consortium” (HOTDOC), πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική μελέτη κοόρτης για να εξεταστούν οι συσχετίσεις της ψυχολογικής ευελιξίας, οι οποίες μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας το AAQ-II. Επιπλέον, αξιολογήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ ψυχολογικής ευελιξίας και επιπολασμού και συχνότητας εμφάνισης της κατάθλιψης σε μια ομάδα ασθενών με μεγάλο εύρος σοβαρότητας της ΧΝΝ.

Η μελέτη κοόρτης των Iida et al. (2020) έδειξε ότι ο μειωμένος επιπολασμός και η επίπτωση της κατάθλιψης συσχετίστηκαν με καλύτερη ψυχολογική ευελιξία μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ. Επιπλέον, οι ασθενείς που έκαναν περιτοναϊκή κάθαρση και αιμοκάθαρση, επέδειξαν μικρότερη ψυχολογική ευελιξία από τους ασθενείς με ΧΝΝ που δεν υποβάλλονταν σε νεφρική κάθαρση.

Η συσχέτιση μεταξύ καλύτερης ψυχολογικής ευελιξίας και χαμηλότερου επιπολασμού της κατάθλιψης στη μελέτη των Iida et al. (2020) ευθυγραμμίζεται με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών. Στο γενικό πληθυσμό, η καλύτερη ψυχολογική ευελιξία σχετίζεται με τη βελτίωση της κατάθλιψης. Προηγούμενη έρευνα έδειξε ότι η χειρότερη ψυχολογική ευελιξία συσχετίστηκε με μεγαλύτερη βαθμολογία κατάθλιψης μεταξύ των ασθενών με χρόνια καρδιαγγειακή νόσο. Ωστόσο, η μελέτη των Iida et al. (2020) εξέτασε αποκλειστικά απλές συσχετίσεις μεταξύ των βαθμολογιών AAQ και κατάθλιψης. Εξετάστηκαν διαχρονικές συσχετίσεις μεταξύ μειωμένης συχνότητας εμφάνισης κατάθλιψης και καλύτερης ψυχολογικής ευελιξίας. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΝΝ είναι μοναδικοί στο ότι βιώνουν επιβαρύνσεις ειδικές για τη νόσο, όπως δυσάρεστες αισθήσεις και συναισθήματα όπως πόνο, κνησμό και κόπωση που σχετίζονται με την ουραιμία και τη θεραπεία αιμοκάθαρσης (Cukor et al., 2007), τα οποία επηρεάζουν δυνητικά την ψυχολογική ευελιξία. Η εξέταση των συσχετίσεων μεταξύ ψυχολογικής ευελιξίας και κατάθλιψης σε αυτό τον συγκεκριμένο πληθυσμό, έχει επομένως κλινική σημασία (Iida et al., 2020).

Εκτός από τη σχέση μεταξύ ψυχολογικής ευελιξίας και κατάθλιψης, ο μεγαλύτερος επιπολασμός της κατάθλιψης στις γυναίκες συμφωνεί με προηγούμενο εύρημα, ότι το γυναικείο φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για κατάθλιψη μεταξύ των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Ωστόσο, η διαχρονική ανάλυση απέτυχε να καταδείξει μια συσχέτιση μεταξύ του γυναικείου φύλου και περιστατικού κατάθλιψης. Αυτό μπορεί να αποδοθεί σε δύο λόγους. Πρώτον, η διαχρονική μελέτη είχε λιγότερους από 200 συμμετέχοντες και ένας μικρός αριθμός ασθενών που εμφάνιζαν περιστατική κατάθλιψη θα μπορούσε να είχε ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή ισχύ της ανάλυσης. Μια προηγούμενη μελέτη με λιγότερους από 300 ασθενείς με ΧΝΝ, απέτυχε να δείξει συσχέτιση μεταξύ γυναικείου φύλου και κατάθλιψης. Δεύτερον, επειδή μόνον οι μη καταθλιπτικοί ασθενείς παρακολουθούνταν για ένα χρόνο, ο μηχανισμός στον οποίο βασίζεται η εμφάνιση περιστατικού κατάθλιψης στο γυναικείο φύλο δεν ήταν εφικτό να αξιολογηθεί (Iida et al., 2020).

Αυτά τα ευρήματα έχουν σημασία για τους ερευνητές και τους γιατρούς. Η ψυχολογική ευελιξία είναι ένας τροποποιήσιμος παράγοντας και μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο για την κατάθλιψη ασθενών με ΧΝΝ. Αυτό υποστηρίζεται από την αποτελεσματικότητα της θεραπείας αποδοχής και δέσμευσης (acceptance and commitment therapy, ACT), για τη βελτίωση της ψυχολογικής ευελιξίας και τη θεραπεία της κατάθλιψης, η οποία έχει αποδειχθεί στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με χρόνιες ασθένειες όπως η νόσος του Crohn (Brassington et al., 2016). Τα προγράμματα ACT ωφελούν τους ασθενείς με ΧΝΝ και: (1) τους μαθαίνουν να αντιμετωπίζουν το πρόβλημα ως μια άλλη προσέγγιση, ώστε να εντοπίζουν την αίσθηση του πόνου και του κνησμού, τα αισθήματα εξάντλησης που σχετίζονται με την αιμοκάθαρση, τις αλλαγές ρόλου στην οικογένεια και τους χρονικούς περιορισμούς, χωρίς όμως να τα αξιολογούν· (2) αναγνωρίζουν ότι η ζωή τους είναι πολύτιμη και (3) παρέχουν συμβουλές για τη σωστή συμπεριφορά για την επίτευξη στόχων, ενώ η ζωή συνεχίζεται με την ασθένεια. Λαμβάνοντας υπόψη τον υψηλό επιπολασμό και τις χαμηλής αποτελεσματικότητας κλινικές εκβάσεις της κατάθλιψης, τα προγράμματα ACT μπορεί να έχουν ενδιαφέρον για ασθενείς με ΧΝΝ (Iida et al., 2020).

6.2 Χρήση αντικαταθλιπτικών

Η αναδρομική μελέτη των Tuot et al. (2018) για τη κοόρτη χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας (Chronic Renal Insufficiency Cohort, CRIC) περιλάμβανε 3739 ενήλικες με εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR) από 20 έως 70 ml/min/1,73 m² που αυτοπροσδιορίστηκαν ως έγχρωμοι, λευκοί ή Ισπανόφωνοι και παρακολουθήθηκαν για διάστημα με διάμεσο 6,8 χρόνια. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι το 16,3% είχε βασική βαθμολογία στο BDI >14 και το 18,2% ανέφερε χρήση αντικαταθλιπτικών. Οι παράγοντες κινδύνου για κατάθλιψη, παρόμοιοι με αυτούς που αναφέρονται και σε άλλες μελέτες, περιλάμβαναν: νεότερη ηλικία, γυναικείο φύλο, φυλή/εθνικότητα εκτός της καυκάσιας, χαμηλότερο οικογενειακό εισόδημα και συννοσηρότητες (όπως ο χαμηλότερος eGFR και η πρωτεϊνουρία >1 g/24h). Όσον αφορά τον κύριο στόχο τους, οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι συμμετέχοντες με τιμή στο BDI >14 είχαν 1,27 υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από κάθε αιτία, σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες με τιμή BDI ≤14. Είναι ενδιαφέρον ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων δε μείωσε αυτόν τον κίνδυνο. Οι συγγραφείς βρήκαν επίσης μια διαφορική συσχέτιση των συμπτωμάτων κατάθλιψης με τη θνησιμότητα, ανά φυλή. Η αρχική τιμή στο BDI >14 συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θανάτου μεταξύ των λευκών συμμετεχόντων, μια τάση προς υψηλότερη θνησιμότητα μεταξύ των Ισπανόφωνων συμμετεχόντων, αλλά δεν βρέθηκε σχέση με τη θνησιμότητα από όλα τα αίτια μεταξύ των συμμετεχόντων με προέλευση από τη μαύρη φυλή. Στη συνέχεια, για να εξετάσουν την επίδραση της κατάθλιψης στη θνησιμότητα ανά φυλή, οι συγγραφείς πραγματοποίησαν παρόμοια ανάλυση, ασθενών από τη μελέτη «Αφροαμερικανική Μελέτη Νεφρικής Νόσου» (African American Study of Kidney Disease, AASK). Αυτή η κοόρτη περιλάμβανε 611 συμμετέχοντες της μαύρης φυλής, με eGFRs 20-65 ml/min/1,73 m², για τους οποίους προέκυψε παρόμοιο συμπέρασμα με αυτό της προηγούμενης κοόρτης, δηλαδή δεν φάνηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων κατάθλιψης και θνησιμότητας από όλες τις αιτίες (Tuot et al., 2018).

Η μελέτη των Pena-Polanco et al. (2017) δείχνει ότι η κατάθλιψη είναι ανιχνεύσιμη σε περίπου 40% των ασθενών με χρόνια HD κατά τη διάρκεια ενός έτους. Σε πολλές περιπτώσεις, οι ασθενείς είτε λαμβάνουν αντικαταθλιπτική θεραπεία που μπορεί να είναι αναποτελεσματική είτε δεν λαμβάνουν καθόλου αντικαταθλιπτική θεραπεία. Οι ασθενείς με κατάθλιψη συχνά επιλέγουν να μην αποδεχτούν συστάσεις που βασίζονται σε αποδεικτικά στοιχεία, για να τροποποιήσουν ή να ξεκινήσουν θεραπεία, αποδίδοντας συχνά την καταθλιπτική τους ασθένεια σε ένα οξύ συμβάν, χρόνια ασθένεια ή αιμοκάθαρση. Σε

σπάνιες περιπτώσεις στις οποίες οι ασθενείς επιθυμούν να τροποποιήσουν ή να ξεκινήσουν θεραπεία, οι πάροχοι σπάνια εφαρμόζουν τέτοια θεραπεία. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν σημαντικά εμπόδια στη συνήθη εφαρμογή της αντικαταθλιπτικής θεραπείας σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.

Οι Pena-Polanco et al. (2017) διαπίστωσαν ότι σε πολλές αξιολογήσεις, οι ασθενείς λάμβαναν αντικαταθλιπτική θεραπεία που φαινόταν να είναι δυνητικά αναποτελεσματική, με βάση βαθμολογίες στο PHQ-9 ≥ 10 , ενώ σε μικρότερο αλλά αξιοσημείωτο αριθμό αξιολογήσεων, οι ασθενείς δεν λάμβαναν καμία θεραπεία. Σε ορισμένους ασθενείς, η αντικαταθλιπτική θεραπεία μπορεί να έχει ξεκινήσει πρόσφατα, χωρίς να έχει διατεθεί επαρκής χρόνος για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας. Η αντικαταθλιπτική θεραπεία μπορεί να έχει ανακουφίσει ανεπαρκώς αυτό το σύμπτωμα σε πολλές περιπτώσεις. Το ποσοστό των αξιολογήσεων με βαθμολογία PHQ-9 ≥ 10 ήταν συγκρίσιμο μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν θεραπεία στην αρχή της μελέτης και εκείνων που δεν έλαβαν θεραπεία στην αρχή (38% έναντι 41%, αντίστοιχα). Αν και, από μικρές μελέτες, έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και της γνωσιακής συμπεριφορικής θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια HD, τα ευρήματα των Pena-Polanco et al. (2017) υποδηλώνουν την πιθανότητα η κατάθλιψη να έχει περισσότερο περιστασιακό χαρακτήρα και ενδεχομένως, σε ορισμένους ασθενείς, επιδέχεται σε μικρότερο βαθμό την τυπική θεραπεία. Αυτή η πιθανότητα υποδηλώνεται από το εύρημα των Pena-Polanco et al. (2017) ότι οι ασθενείς συνήθως αποδίδουν την κατάθλιψή τους σε μια οξεία ασθένεια. Είναι ενδιαφέρον, ότι σε μια κλινική δοκιμή από τους Angermann et al. (2016), με 372 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και κατάθλιψη, διαπιστώθηκε ότι η εσιταλοπράμη δεν βελτίωσε τη θνησιμότητα από κάθε αιτία, τη νοσηλεία ή τη σοβαρότητα της κατάθλιψης στους 18 μήνες σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αν και σ' αυτή τη κλινική δοκιμή συμμετείχαν ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, εγείρονται ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής θεραπείας σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις γενικά. Είναι σαφώς ότι κλινικές δοκιμές με αρκετή στατιστική ισχύ, που εξετάζουν την επίδραση της αντικαταθλιπτικής θεραπείας στη σοβαρότητα της κατάθλιψης, την ποιότητα ζωής και τη θνησιμότητα, είναι απαραίτητες για τον πληθυσμό με ESRD (Hedayati et al., 2016) (Pena-Polanco et al., 2017).

Πολύ συχνά, οι ασθενείς των Pena-Polanco et al. (2017) με κατάθλιψη, απέρριψαν τις συστάσεις για τροποποίηση της υπάρχουσας θεραπείας ή έναρξη νέας θεραπείας. Η έλλειψη ενδιαφέροντος των ασθενών για αντικαταθλιπτική θεραπεία είχε τεκμηριωθεί παλαιότερα

σε μελέτη, στην οποία <50% των ασθενών σε περιτοναϊκή κάθαρση, με καταθλιπτικά συμπτώματα, συμφώνησαν να κάνουν τεστ για να επιβεβαιώσουν την παρουσία κατάθλιψης και να λάβουν θεραπεία. Οι κύριοι λόγοι που ανέφεραν οι ασθενείς των Pena-Polanco et al. (2017) για την απόρριψη των συστάσεων των νοσηλευτών, περιλάμβαναν την απόδοση της κατάθλιψής τους σε πρόσφατο οξύ συμβάν, χρόνια ασθένεια ή την ίδια την HD, σε έλλειψη ενδιαφέροντος για λήψη φαρμάκων ή για ψυχιατρική αξιολόγηση· και στην ανησυχία για τις παρενέργειες των φαρμάκων. Οι ασθενείς με χρόνια HD καταναλώνουν κατά μέσο όρο 19 φάρμακα ημερησίως. Γι' αυτό, η πολυφαρμακία μπορεί να εξηγήσει την απροθυμία των ασθενών να λάβουν φαρμακευτική αντικαταθλιπτική θεραπεία. Οι ασθενείς με χρόνια HD μπορεί επίσης να μην εκτιμούν πλήρως ότι η κατάθλιψη είναι μια πραγματική ασθένεια, που είναι δυνητικά θεραπεύσιμη με φαρμακολογικές ή/και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Οι προσπάθειες εκπαίδευσης των ασθενών σχετικά με την κατάθλιψη και τις διάφορες πιθανές θεραπευτικές επιλογές μπορεί να μετριάσουν την απροθυμία τους να δεχτούν θεραπεία γι' αυτή την πάθηση (Pena-Polanco et al., 2017).

Ομοίως αποκαλυπτικό ήταν το εύρημα των Pena-Polanco et al. (2017) ότι οι πάροχοι νεφρολογικών υπηρεσιών συνήθως αρνούνται να εφαρμόσουν θεραπεία για την κατάθλιψη. Αν και οι συστάσεις των νοσηλευτών για θεραπεία έφθασαν σε νεφρολόγους μόνο σε 18 περιπτώσεις, οι πάροχοι αρνήθηκαν τη σύσταση για τους περισσότερους ασθενείς και σπάνια προσέφεραν εξήγηση για την άρνησή τους. Οι Pena-Polanco et al. (2017) ανέφεραν προηγουμένως ότι πολλοί πάροχοι μονάδων νεφρών πιστεύουν ότι είναι ευθύνη άλλων παρόχων να θεραπεύσουν την κατάθλιψη. Ωστόσο, προηγούμενη έρευνα έδειξε ότι το 90% των νεφρολόγων παρείχαν πρωτοβάθμια φροντίδα στους ασθενείς τους που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και ότι μόλις το 20% των ασθενών σε χρόνια αιμοκάθαρση έχουν ξεχωριστό πάροχο πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Η προφανής απροθυμία των παρόχων των μονάδων νεφρών να εξετάσουν το ενδεχόμενο εφαρμογής θεραπείας για την κατάθλιψη, ιδιαίτερα απουσία παρόχων πρωτοβάθμιας που θα μπορούσαν να αναλάβουν αυτήν την ευθύνη, αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στη συστηματική παροχή θεραπείας (Pena-Polanco et al., 2017).

Δεδομένης της φαινομενικής ετερογένειας στην παθοφυσιολογία, η συνεπής και επιτυχής θεραπεία της κατάθλιψης για τον μετριασμό των δυσμενών εκβάσεων για την υγεία, πιθανότατα θα απαιτήσει μια ολοκληρωμένη, πολύπλευρη και πολυεπιστημονική προσέγγιση. Σε ορισμένες μελέτες, αλλά όχι σε όλες (Angermann et al., 2016), η θεραπεία της κατάθλιψης με αντικαταθλιπτικά σε ασθενείς με χρόνιες ασθένειες (όχι ΧΝΝ) έχει

αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα συμπτώματα κατάθλιψης και τη λειτουργικότητα. Ο αντίκτυπος της χρήσης αντικαταθλιπτικών στην καρδιαγγειακή υγεία και τη θνησιμότητα είναι και αυτός ασαφής ακόμη, αν και στοιχεία για τη θεραπεία της κατάθλιψης αμέσως μετά από ένα καρδιαγγειακό συμβάν (Kim et al., 2018), ή ως μέρος μιας πολυεπιστημονικής προσέγγισης που περιλαμβάνει φαρμακολογική θεραπεία, είναι ισχυρότερα (Katon et al., 2010).

Πρόσφατα δεδομένα δοκιμών υποδηλώνουν ότι η βραχυπρόθεσμη χρήση αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με ΧΝΝ δεν μειώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα (Hedayati et al., 2017).

Στη μελέτη των Tuot et al. (2018) έχει βρεθεί κάτι παρόμοιο, ότι η έκθεση στη χρήση αντικαταθλιπτικών δεν μείωσε τον κίνδυνο θνησιμότητας που σχετίζεται με συμπτώματα κατάθλιψης μεταξύ λευκών, έγχρωμων ή ισπανόφωνων συμμετεχόντων. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν όφελος από τις γνωστικές συμπεριφορικές παρεμβάσεις για τα καταθλιπτικά συμπτώματα, την ποιότητα ζωής και την τήρηση των όσων συνταγογραφούνται για τους ασθενείς με ESRD. Θα πρέπει να πραγματοποιηθούν μελέτες που διερευνούν τον αντίκτυπο μιας πιο ολοκληρωμένης προσέγγισης (εκτός των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων) στη θεραπεία της κατάθλιψης, που περιλαμβάνει την ψυχοθεραπεία, σε ασθενείς με πρώιμα στάδια νεφρικής νόσου (Tuot et al., 2018).

6.3 Φαρμακευτική αντιμετώπιση με σερτραλίνη

Οι Hedayati et al. (2017) παρουσίασαν μια δοκιμή φαρμακολογικής θεραπείας για καταθλιπτικούς ασθενείς με ΧΝΝ για την σερτραλίνη, έναν εκλεκτικό αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI). Τα ποσοστά συμμόρφωσης ήταν εξαιρετικά. Αυτό που δεν αναμενόταν, είναι ότι δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των αποτελεσμάτων στην ομάδα ασθενών που έλαβαν θεραπεία με SSRI, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ορισμένοι από τους υποτιθέμενους λόγους για αυτό το αποτέλεσμα που προκάλεσε έκπληξη, εξετάστηκαν τόσο από τους ερευνητές (Hedayati et al., 2017), όσο και σε ένα άρθρο που συνοδεύει την έκθεση, που περιλαμβάνει την αξιολόγηση του πιθανού ρόλου της επίδρασης εικονικού φαρμάκου placebo effect (Cukor & Kimmel., 2018).

Ορισμένες ερωτήσεις σχετικά με τη μελέτη απαιτούν διευκρίνιση πριν μπορέσουν να αντιμετωπιστούν βασικά ζητήματα που έχουν τεθεί. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος θέτει μια

συνεχή πρόκληση στο σχεδιασμό μελετών θεραπείας της κατάθλιψης. Στη μελέτη των Hedayati et al. (2017) συμμετείχαν 14.658 ασθενείς, για να καταλήξουν σε μια ομάδα 201 ασθενών με διάμεσο GFR 27,5 ml/min/1,73 m² που τυχαιοποιήθηκαν στη συνέχεια. Αυτή η μικρή επιλεγμένη ομάδα εγείρει το ζήτημα του κατά πόσο δημιουργήθηκε ένα μεροληπτικό δείγμα μελέτης. Δεν είναι σαφές εάν υπήρχαν διαφορές μεταξύ του τελικού πληθυσμού της μελέτης και του επιλέξιμου πληθυσμού. Σύμφωνα με τους ισχύοντες κανονισμούς της Επιτροπής Θεσμικής Αναθεώρησης Institutional Review Board, τέτοιες λεπτομερείς αναλύσεις πιθανώς δε μπορούν να γίνουν. Δημιουργείται μια μεγάλη σειρά από ερωτήματα, τα οποία μπορεί να ισχύουν σε κάθε έρευνα με αντικείμενο τη σχέση μεταξύ κατάθλιψης και ΧΝΝ: γιατί ένα τόσο υψηλό ποσοστό ατόμων πέρασε από τη διαδικασία ελέγχου αλλά δεν ήθελε να συμμετάσχει στη δοκιμή; Οι Pena-Polanco et al. (2017) αντιμετώπισαν το ίδιο θέμα, εν μέρει, σε ασθενείς με ESKD που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αιμοκάθαρση, αλλά όπως σημειώθηκε, αυτή είναι μια πολύ διαφορετική ομάδα ασθενών. Γιατί υπήρχε τόσο μικρό ποσοστό γυναικών στη δοκιμή (περίπου 27%), αρκετά άτυπο για δοκιμές κατάθλιψης συγκεκριμένα; Ποια είναι η σημασία του υψηλού ιστορικού κατάθλιψης κατά τη διάρκεια της ζωής (περίπου 40%) γι' αυτή την ομάδα; Ποιες ήταν οι προσδοκίες των ασθενών για τη θεραπεία; Ήταν πολύ χαμηλή η επιλογή μιας τιμής αποκοπής στο 11 ή μεγαλύτερης στην κλίμακα Quick Inventory of Depression Symptomatology, ως κριτήριο συμπερίληψης; Υπήρχαν αλλαγές στην όρεξη, τον ύπνο ή τη σεξουαλική λειτουργία λόγω των συννοσηροτήτων στον πληθυσμό ή της θεραπείας τους με φάρμακα για νεφρική ή/και ψυχιατρική νόσο και, επομένως, αυτές οι αλλαγές συνδυάστηκαν με την παρουσία κατάθλιψης;

Ο τελικός πληθυσμός της μελέτης δεν χαρακτηρίστηκε από σοβαρή κατάθλιψη ή ΧΝΝ σταδίου 5. Θα ήταν λογικό ότι ο πληθυσμός της μελέτης θα αποκλίνει από πιο σοβαρή κατάθλιψη, επειδή οι ασθενείς με σοβαρή κατάθλιψη είναι πιθανό να υποβληθούν σε θεραπεία και δεν είναι διαθέσιμοι για κλινική δοκιμή με ισορροπία *equipoise*. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των SSRIs στη μέτρια κατάθλιψη, ακόμη και σε μη πληθυσμούς χωρίς κάποια πάθηση, είναι αμφιλεγόμενη, με ένα θεραπευτικό πλεονέκτημα που φαίνεται αξιόπιστο μόνο για όσους πάσχουν από σοβαρή κατάθλιψη (Cukor & Kimmel., 2018).

Ίσως, λόγω της γενικά ασυμπτωματικής φύσης των πρώιμων σταδίων της ΧΝΝ και των γενικά μέτριων επιπέδων κατάθλιψης που απαντώνται συνήθως σε πληθυσμούς εξωτερικών ασθενών, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη άλλες επιλογές θεραπείας. Η ατομική γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (cognitive behavioral therapy, CBT) ασθενών με

αυξημένο καταθλιπτικό συναίσθημα είχε αξιοσημείωτα ωφέλιμα αποτελέσματα στο γενικό πληθυσμό και σε μια μικρή μελέτη ασθενών με ESKD που υποβλήθηκαν σε αιμοκάθαρση (Cukor et al., 2014).

Αυτή η θεραπεία υπόσχεται την αντιμετώπιση των δυσπροσαρμοστικών σκέψεων και συναισθημάτων ασθενών με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, όπως επίσης και απουσία του είδους των ανεπιθύμητων επιδράσεων που σχετίζονται με τις φαρμακευτικές θεραπείες. Η CBT μπορεί να είναι μια ιδιαίτερα καλή επιλογή για ασθενείς με ΧΝΝ, λόγω της ουσιαστικής εμπειρικής της βάσης, της αποτελεσματικότητάς της στη θεραπεία της μέτριας κατάθλιψης και της ευελιξίας της, επιτρέποντας την προσαρμογή σε τυχόν μοναδικές προκλήσεις του πληθυσμού της ΧΝΝ (Cukor & Kimmel., 2018).

Η μελέτη των Hedayati et al. (2017) είναι σημαντική, παρά τα απροσδόκητα αποτελέσματά της, επειδή παρέχει κρίσιμες πληροφορίες για το σχεδιασμό μιας πιο οριστικής έρευνας. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να εξετάσουν εθνικές, πολυκεντρικές προσεγγίσεις με μητρώο, στο οποίο θα εγγραφεί ένα ευρύτερο φάσμα ασθενών με ΧΝΝ που πάσχουν από κατάθλιψη, σε μια κλινική δοκιμή CBT έναντι φαρμακευτικής θεραπείας, η οποία θα δοκίμαζε την αποτελεσματικότητα. Ίσως οι πραγματιστικές προσεγγίσεις pragmatic approaches μπορεί να καταστήσουν τέτοιες μελέτες πιο εφικτές και προσιτές (Cukor & Kimmel., 2018).

Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης των Hedayati et al. (2017) θέτουν το ερώτημα της ομοιογένειας της μικρής ομάδας ασθενών που είναι διαθέσιμη μετά τον προσυμπτωματικό έλεγχο. Η ιατρική ακριβείας ή η ιδέα ότι συγκεκριμένοι δείκτες, ίσως γενετικοί ή φυσιολογίας, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό ατόμων, μέσα σε πληθυσμούς, τα οποία είναι πιο πιθανό να ανταποκριθούν σε μια δεδομένη θεραπεία ή φάρμακο, εξακολουθεί να υποστηρίζεται. Πρόσφατα, η έννοια του ενδοφαινότυπου (ο όρος αναφέρεται σε βιολογικά ή ψυχολογικά χαρακτηριστικά, που εμφανίζονται με αυξημένο επιπολασμό σε κάποιες ψυχικές νόσους) (Αποστολόπουλος και συν., 2008) έχει ληφθεί υπόψη κατά την αξιολόγηση μελετών που δεν είναι σαφείς. Τέτοιες αναλύσεις θα πρέπει να εφαρμόζονται όπου μπορεί να φανεί χρήσιμη η αξιολόγηση συσχετίσεων μεταξύ της σοβαρότητας της νεφρικής νόσου και της κατάθλιψης, σε σχέση με διάφορα αποτελέσματα της φαρμακευτικής θεραπείας, αν και η βάση δεδομένων είναι σχετικά μικρή.

Τέλος, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χρήση συνδυασμών φαρμάκων (όπως SSRI και βουπροπιόνη ή άτυπο αντιψυχωσικό), ή ο συνδυασμός φαρμακολογικών και ομιλίας (Cukor & Kimmel., 2018).

6.4 Άγχος

Το άγχος είναι επίσης μια κοινή ψυχιατρική πάθηση σε ασθενείς με ΧΝΝ, αν και αυτή η κατάσταση έχει μελετηθεί σημαντικά λιγότερο από την κατάθλιψη. Μια διαχρονική μελέτη που διεξήχθη με 50 ασθενείς με ΧΝΝ σε αιμοκάθαρση, αποκάλυψε συμπτώματα άγχους στο 45,7% από αυτούς, όπως αξιολογήθηκε από την Κλίμακα Νοσοκομειακού Άγχους και Κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS). Μετά από 16 μήνες παρακολούθησης, ένα σημαντικό μέρος αυτών των ασθενών με ΧΝΝ (30%) παρέμεινε με συμπτώματα άγχους. Μια μελέτη παρακολούθησης 3 ετών έδειξε ότι 31 από τους 100 ασθενείς με ΧΝΝ πριν από τη νεφρική κάθαρση εμφάνισαν συμπτώματα άγχους που αξιολογήθηκαν από το Beck Anxiety Inventory (Loosman et al., 2015).

Υψηλός επιπολασμός του άγχους στον πληθυσμό της ΧΝΝ έχει επίσης αναφερθεί σε συγχρονικές μελέτες. Σε μια μελέτη στην οποία συμμετείχαν 208 ασθενείς με ΧΝΝ πριν από τη νεφρική κάθαρση, η συχνότητα του άγχους, όπως αξιολογήθηκε με την HADS, βρέθηκε να είναι 24,8% σε ασθενείς στο στάδιο 3 της ΧΝΝ, 29,9% σε ασθενείς στο στάδιο 4 και 34,3% σε ασθενείς στο στάδιο 5. Δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στη συχνότητα των συμπτωμάτων άγχους, σύμφωνα με τα στάδια της ΧΝΝ (Simoes e Silva et al., 2019). Στη νεότερη μελέτη των Feroze et al. (2012), που διεξήχθη με 152 ασθενείς με ΧΝΝ που ξεκινούσαν θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης, εντόπισε συμπτώματα άγχους στο 26,6% των ασθενών. Συνολικά, αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι τα συμπτώματα άγχους είναι τουλάχιστον δύο φορές υψηλότερα στους ασθενείς με ΧΝΝ, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.

Τα συμπτώματα άγχους μπορεί να σχετίζονται με κακή κλινική και ψυχολογική έκβαση, όπως κακή ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, νοσηλεία και θνησιμότητα. Όσον αφορά την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία, προοπτικές και συγχρονικές μελέτες έχουν καταλήξει σε χαμηλότερες βαθμολογίες ποιότητας ζωής σε σχέση με το στάδιο της ΧΝΝ. Σε αυτές τις μελέτες, το ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής Νεφροπαθών και η Σύντομη Φόρμα 36 σημείων Έρευνας Ιατρικών Αποτελεσμάτων (the Kidney Disease

Quality of Life questionnaire and the Medical Outcomes Survey 36-item Short Form, SF-36) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής σε ασθενείς με ΧΝΝ και οι πιο έντονες βλάβες ήταν στη σωματική λειτουργία και στις κλίμακες που μετρούν χαρακτηριστικά για το σώμα (Li et al., 2016). Τα συμπτώματα άγχους συσχετίστηκαν ανεξάρτητα από την έκπτωση στα σωματικά και συναισθηματικά στοιχεία της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία, σε ασθενείς με ΧΝΝ πριν από τη νεφρική κάθαρση, κατά την έναρξη της νεφρικής κάθαρσης και σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι χαμηλότερες βαθμολογίες για τους τομείς της ποιότητας ζωής που σχετίζονται με την υγεία έχουν συσχετιστεί με υψηλότερους κινδύνους για ESRD και για θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε ασθενείς με ΧΝΝ. Τα συμπτώματα άγχους φαίνεται επίσης να είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για νοσηλεία και θνησιμότητα μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ (Simoes e Silva et al., 2019). Μια προοπτική μελέτη κοόρτης διάρκειας 3 ετών που περιλάμβανε 100 ασθενείς με ΧΝΝ πριν από την αιμοκάθαρση έδειξε ότι τα συμπτώματα άγχους συσχετίστηκαν με δυσμενή κλινικά αποτελέσματα όπως θάνατος, έναρξη νεφρικής κάθαρσης ή νοσηλεία (Loosman et al., 2015). Μια πρόσφατη προοπτική μελέτη κοόρτης έδειξε ότι τα συμπτώματα άγχους συνδέονταν ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και ημέρες νοσηλείας (Schouten et al., 2019).

Λίγες μελέτες έχουν διερευνήσει θεραπευτικές στρατηγικές για συμπτώματα άγχους που σχετίζονται με ΧΝΝ. Αν και οι βενζοδιαζεπίνες συνταγογραφούνται συχνά για τη θεραπεία οξέων επεισοδίων άγχους, η χρήση τους θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω των υψηλών ποσοστών παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της υπνηλίας, του κινδύνου πτώσεων και της ευθύνης κατάχρησης. Όσον αφορά την κατάθλιψη που σχετίζεται με τη ΧΝΝ, η φαρμακολογική στρατηγική πρώτης γραμμής που συνιστάται για τη θεραπεία των αγχωδών διαταραχών σε ασθενείς με ΧΝΝ είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης. Μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι μια σύντομη γνωσιακή-συμπεριφορική παρέμβαση που αποτελείται από θετική αυτο-ενίσχυση, βαθιά αναπνοή, μυϊκή χαλάρωση και γνωστική αναδιάρθρωση μείωσε τα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης και βελτίωσε την ποιότητα ζωής μετά από παρακολούθηση 4 εβδομάδων σε σύγκριση με τις βασικές βαθμολογίες. Αυτή η μελέτη διεξήχθη σε ασθενείς με ESRD σε αιμοκάθαρση (Lerma et al., 2017). Τα οφέλη της γνωσιακής-συμπεριφορικής παρέμβασης και άλλων μη φαρμακολογικών στρατηγικών για τα πρώιμα στάδια της ΧΝΝ πρέπει ακόμη να αξιολογηθούν (Simoes e Silva et al., 2019).

Κεφάλαιο 7. Συμπεράσματα

Από τη μελέτη των Tuot et al. (2018) επιβεβαιώνεται μια συσχέτιση μεταξύ της κατάθλιψης και της θνησιμότητας, σε ασθενείς με ΧΝΝ. Το πιο σημαντικό ωστόσο, είναι ότι διατυπώνονται δύο επιπλέον ερωτήματα σχετικά με τα χαρακτηριστικά της κατάθλιψης στη ΧΝΝ, που δίνουν την αφορμή για να προχωρήσει περισσότερο η έρευνα στο πεδίο αυτό: γιατί υπάρχει διαφορά στη θνησιμότητα από την κατάθλιψη ανά φυλή και γιατί δε μειώνεται ο κίνδυνος θνησιμότητας με τη χρήση αντικαταθλιπτικών; Αυτές οι ερωτήσεις υπογραμμίζουν την έλλειψη έρευνας για τους μηχανισμούς της κατάθλιψης στη ΧΝΝ. Το πρόβλημα της κατάθλιψης και οι επιπτώσεις της έχουν οριστεί, αλλά το ερώτημα για τα αίτια της ύπαρξης αυτού του προβλήματος και γιατί επιμένουν, δεν έχει απαντηθεί ακόμη (Tuot et al., 2018).

Η κατάθλιψη στη ΧΝΝ πιθανότατα προκύπτει από έναν συνδυασμό συμπεριφορικών και βιολογικών μηχανισμών που είναι μοναδικοί για διαφορετικές υποομάδες και άτομα με ΧΝΝ. Οι πιθανοί μηχανισμοί συμπεριφοράς περιλαμβάνουν τις αλλαγές που επιφέρουν οι επιβαρύνσεις από την ασθένεια, την έλλειψη κοινωνικής υποστήριξης, συμπεριφορές που επιδεινώνουν την υγεία και την κακή ποιότητα ζωής. Οι πιθανοί βιολογικοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν συννοσηρότητες, φλεγμονές, βλάβες που αλλοιώνουν τη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος και ορμονικές ανωμαλίες. Η ετερογένεια της ΧΝΝ καθιστά πιθανό ότι διαφορετικοί μηχανισμοί κατάθλιψης επηρεάζουν διαφορετικές υποομάδες ασθενών με ΧΝΝ. Αυτό εξηγεί τη διαφορετική επίδραση της κατάθλιψης στη θνησιμότητα, σε έγχρωμους, έναντι λευκών, έναντι ισπανόφωνων ασθενών με ΧΝΝ. Μόνο αν επεκταθεί η έρευνα σ' αυτούς τους μηχανισμούς που ισχύουν ειδικά σε υποομάδες, μπορούν να σχεδιαστούν αποτελεσματικές εξατομικευμένες παρεμβάσεις που βελτιώνουν τα αποτελέσματα. Ένα γενικό σχέδιο θεραπείας, ίδιας σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών με ΧΝΝ και κατάθλιψη, μέχρι στιγμής φαίνεται ότι είναι αναποτελεσματικό. Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή, στην οποία συμμετείχαν 201 συμμετέχοντες με ΧΝΝ και κατάθλιψη σταδίου 3 έως 5, η χρήση σερτραλίνης δεν έδειξε ότι βελτιώνει τα καταθλιπτικά συμπτώματα, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (Hedayati et al., 2017).

Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει την ανάγκη εξέτασης ειδικών για τον ασθενή παρεμβάσεων, που στοχεύουν σε εξατομικευμένες συμπεριφορικές και βιολογικές αιτίες της

κατάθλιψη. Σε ασθενείς με διαβήτη ή στεφανιαία νόσο και κατάθλιψη, μορφές συνεργασίας που συνδυάζουν ιατρική, ψυχιατρική και ψυχολογική φροντίδα, έχουν οδηγήσει σε βελτιώσεις της διάθεσης (ψυχικής κατάστασης) και των εκβάσεων των θεμάτων υγείας. Είναι πιθανόν ότι θα χρειαστεί ένας παρόμοιος τρόπος για τη βελτίωση των εκβάσεων ασθενών με ΧΝΝ και κατάθλιψη. Τελικά, μέχρι να κατανοηθούν οι μηχανισμοί της κατάθλιψης στη ΧΝΝ και να σχεδιαστούν παρεμβάσεις που στοχεύουν σ' αυτούς τους μηχανισμούς, δεν θεωρείται πιθανό να βελτιωθεί ουσιαστικά η διάθεση ή οι εκβάσεις των θεμάτων υγείας που απασχολούν αυτό τον πληθυσμό (Shirazian, 2018).

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ νεφρού και εγκεφάλου είναι πολύπλοκες και πολύπλευρες, δικαιολογώντας έτσι τη σημαντική νευροψυχιατρική συννοσηρότητα που παρατηρείται σε ασθενείς με ΧΝΝ. Η γνωστική εξασθένηση, ιδιαίτερα διαδεδομένη σε ασθενείς με ΧΝΝ, μπορεί να συνδέεται, αλλά όχι αποκλειστικά, με την κοινή ευαισθησία των ιστών του εγκεφάλου και των νεφρών σε αγγειακή βλάβη. Η κατάθλιψη και το άγχος, που επίσης συχνά διαγιγνώσκονται σε όλα τα στάδια της ΧΝΝ, δε μπορούν να εξηγηθούν από νευρωνική δυσλειτουργία που σχετίζεται με ουραιμική κατάσταση ή αγγειακό τραυματισμό. Παράλληλα με τους ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, άλλοι παθολογικοί μηχανισμοί, που μοιράζονται τόσο οι βλάβες των νεφρών όσο και των εγκεφαλικών ιστών, ως φλεγμονώδεις μεσολαβητές, τα ROS και τα συστατικά του RAS μπορεί να συμβάλλουν στις εγκεφαλονεφρικές αλληλεπιδράσεις και, κατά συνέπεια, σε νευροψυχιατρικές συννοσηρότητες σε ασθενείς με ΧΝΝ (Simoes e Silva et al., 2019).

Η συννοσηρή κατάθλιψη αυξάνει την πιθανότητα μείζονος απώλειας της λειτουργικότητας σε ασθενείς με ΧΝΝ που νοσηλεύονται, κατά 46%. Αυτοί οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο, κάνουν επίσης συχνότερα αιμοκάθαρση, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς κατάθλιψη. Οι γιατροί θα πρέπει να ελέγχουν προσεκτικά τους ασθενείς με ΧΝΝ για κατάθλιψη, για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση, ώστε οι δεύτεροι να έχουν το περιθώριο να αντιμετωπίσουν καλύτερα συναισθηματικά και σωματικά τη ΧΝΝ και άλλες συννοσηρότητες και να βελτιώσουν την ποιότητα ζωής και την έκβαση της υγείας του ασθενούς (Virani et al., 2021).

Οι Duan et al. (2021) διαπίστωσαν ότι η κατάθλιψη ήταν συχνή σε ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς νεφρική κάθαρση στην Κίνα και σχετιζόταν με την αντίληψη των ασθενών για την ασθένειά τους. Τα ευρήματά τους παρέχουν πληροφορίες για τους σχετικούς παράγοντες για την κατάθλιψη σε ασθενείς με ΧΝΝ. Σε διαχρονικές μελέτες θα μπορούσαν να αξιολογηθούν περισσότερο οι αιτιολογικές επιδράσεις αυτών των τροποποιήσιμων

παραγόντων κινδύνου για την κατάθλιψη, προκειμένου να αναπτυχθούν στρατηγικές παρέμβασης για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και των κλινικών αποτελεσμάτων των ασθενών (Duan et al., 2021).

Η αξιολόγηση της ψυχολογικής ευελιξίας επιτρέπει την έγκαιρη παροχή παρεμβάσεων όπως η ACT, για την πρόληψη μελλοντικών επεισοδίων κατάθλιψης. Επιπλέον, λόγω των πιθανών μηχανισμών που επηρεάζουν την επίπτωση της κατάθλιψης, οι νεφρολόγοι θα πρέπει να έχουν μεγαλύτερη επίγνωση της χαμηλής ψυχολογικής ευελιξίας. Σε καθημερινά κλινικά περιβάλλοντα, οι νεφρολόγοι μπορούν να συμβουλεύουν τους ασθενείς σχετικά με τις αισθήσεις, τις σκέψεις και τα συναισθήματά τους που σχετίζονται με τη ΧΝΝ και να κρίνουν καταλληλότερα την αναγκαιότητα της ACT (Iida et al., 2020).

Οι συσχετισμοί που μπορεί να υπάρχουν μεταξύ άλλων θεμάτων και της έννοιας της χαμηλής ψυχολογικής ευελιξίας, θα μπορούσαν να αντικατοπτρίζουν σημαντικούς κλινικούς παράγοντες που επηρεάζουν την αδυναμία των ασθενών να αποδεχτούν δυσάρεστες προσωπικές εμπειρίες που σχετίζονται με τη ΧΝΝ. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα των Iida et al. (2020) έδειξαν ότι η χαμηλή ψυχολογική ευελιξία συσχετίστηκε με την αιμοκάθαρση και την περιτοναϊκή κάθαρση. Είναι ενδιαφέρον ότι η διαφορά 3,16 μονάδων στη βαθμολογία AAQ-II που παρατηρείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, είναι παρόμοια με το μέγεθος της βελτίωσης της βαθμολογίας μετά την εφαρμογή του ACT για χρόνια νόσο, με ταυτόχρονες βελτιώσεις της κατάθλιψης και της κόπωσης (Brassington et al., 2016). Έτσι, η παρατηρούμενη διαφορά ψυχολογικής ευελιξίας μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ χωρίς να κάνουν αιμοκάθαρση και των ασθενών με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, μπορεί να είναι αρκετή για να επηρεάσει την ποιότητα ζωής. Θεωρήθηκε ότι μεταξύ των ασθενών με ΧΝΝ σταδίου 5, ειδικά των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, τα συμπτώματα που σχετίζονται με τη θεραπεία ή/και το αίσθημα ενοχής που σχετίζονται με αλλαγές στον ρόλο τους εντός της οικογένειας, λόγω χρονικών περιορισμών, μπορεί να είναι αρκετά ώστε οι ασθενείς να αντιλαμβάνονται τεράστια σωματική και ψυχολογική δυσφορία και ως συνέπεια να χάνουν την ψυχολογική ευελιξία (Iida et al., 2020).

Τα ευρήματα των Iida et al. (2020) αφορούν ασθενείς στην Ιαπωνία και ίσως δε γίνεται να γενικευτούν για άλλες χώρες, επειδή η ψυχολογική ευελιξία μπορεί να μην ερμηνεύεται παρόμοια από ασθενείς σε δυτικές χώρες όπως από εκείνους στις ασιατικές χώρες.

Παρά τον πολυκεντρικό σχεδιασμό της μελέτης των Iida et al. (2020) και την αυξημένη πιθανότητα ότι μπορούν να γενικευθούν, η κοόρτη δεν ήταν αντιπροσωπευτική του συνολικού πληθυσμού με ΧΝΝ, επειδή οι ασθενείς περιορίζονταν σε αυτούς που μπορούσαν να απαντήσουν στο ερωτηματολόγιο και παρείχαν τη συγκατάθεσή τους. Για παράδειγμα, η μέση ηλικία μεταξύ των ασθενών με αιμοκάθαρση ήταν ελαφρώς χαμηλότερη από αυτή που αναφέρθηκε από την Ιαπωνική Εταιρεία Θεραπείας Αιμοκάθαρσης το 2016 (68,2 έτη) σχετικά με τον επιπολασμό της άνοιας. Για παράδειγμα, ο επιπολασμός της σοβαρής γνωστικής εξασθένησης μεταξύ ασθενών με προχωρημένη ΧΝΝ αναφέρεται ότι είναι 25% στις Ηνωμένες Πολιτείες (Burns et al., 2018).

Ο επιπολασμός της άνοιας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση στην Ιαπωνία, αναφέρθηκε ότι είναι 10%. Οι Iida et al. (2020) πιστεύουν ότι ο αποκλεισμός ασθενών με ΧΝΝ και άνοια από τη μελέτη τους έπρεπε να γίνει, για να διατηρηθεί η εγκυρότητα των συσχετισμών που παρατηρήθηκαν. Η άνοια καθιστά τους ασθενείς ανίκανους να αντιληφθούν ότι διαθέτουν ψυχολογική ευελιξία, όπως οι ασθενείς χωρίς άνοια.

Συνοπτικά, η αποδοχή, όπως αποτυπώθηκε από την ψυχολογική ευελιξία χρησιμοποιώντας το AAQ-II, συσχετίστηκε με χαμηλότερο επιπολασμό και επίπτωση της κατάθλιψης, σε ασθενείς διαφορετικών σταδίων ΧΝΝ. Επιπλέον, οι ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση εμφάνισαν λιγότερη ψυχολογική ευελιξία από τους ασθενείς με ΧΝΝ χωρίς αιμοκάθαρση. Η συνεχής παρακολούθηση για να γίνει αντιληπτή η πτώση της ψυχολογικής ευελιξίας πριν συμβεί μια καταθλιπτική κατάσταση και η ανάπτυξη μη φαρμακολογικών παρεμβάσεων όπως η ACT, για τη βελτίωση της ψυχολογικής ευελιξίας, είναι κρίσιμες για την πρόληψη και τη θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΝΝ (Iida et al., 2020).

Μια άμεση σχέση μεταξύ ΧΝΝ και εγκεφαλικής βλάβης είναι ακόμα άγνωστη. Η κατανόηση της παθοφυσιολογίας αυτών των αλληλεπιδράσεων μεταξύ της χρόνιας νεφρικής δυσλειτουργίας και της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας είναι ζωτικής σημασίας για την πρόληψη ή/και την ελαχιστοποίηση της εμφάνισης και του αντίκτυπου της γνωστικής έκπτωσης, της κατάθλιψης και του άγχους σε ασθενείς με ΧΝΝ (Simoes e Silva et al., 2019).

Οι Tuot et al. (2018) διαπίστωσαν ότι η παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης συνδέεται έντονα με τον κίνδυνο θνησιμότητας, τόσο πριν όσο και μετά την ESRD, ιδιαίτερα σε πληθυσμούς λευκής φυλής με ήπια έως μέτρια νεφρική νόσο. Το εύρημα αυτό

προστίθεται στα δεδομένα σχετικά με τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της κατάθλιψης στη ΧΝΝ, που συσχετίζουν την κατάθλιψη με βραχυπρόθεσμα αρνητικά αποτελέσματα, όπως η κακή ποιότητα ζωής. Υπογραμμίζεται η σημασία της αναγνώρισης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων και της διερεύνησης νέων στρατηγικών για τη διαχείριση της κατάθλιψης στους ενήλικες με ΧΝΝ. Θα χρειαστεί να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες για την κατανόηση των διαφορετικών αποκρίσεων, όταν τα συμπτώματα κατάθλιψης μελετώνται ανά φυλή και εθνικότητα (Tuot et al., 2018).

Συμπερασματικά, μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν χρόνια HD, ο επιπολασμός της κατάθλιψης είναι υψηλός και οι ασθενείς φαίνεται να αντιμετωπίζονται συχνά αναποτελεσματικά ή να μην αντιμετωπίζονται καθόλου. Οι ασθενείς συχνά απορρίπτουν συστάσεις που βασίζονται σε στοιχεία για την τροποποίηση ή την έναρξη της αντικαταθλιπτικής θεραπείας, αποδίδοντας την κατάθλιψή τους σε πρόσφατο οξύ συμβάν, χρόνια ασθένεια ή αιμοκάθαρση. Οι πάροχοι είναι συνήθως απρόθυμοι να εφαρμόσουν θεραπεία γι' αυτή την πάθηση. Αυτά τα νέα ευρήματα υπογραμμίζουν σημαντικά εμπόδια στη συνήθη εφαρμογή της αντικαταθλιπτικής θεραπείας σ' αυτό τον πληθυσμό ασθενών και υπογραμμίζουν την έντονη ανάγκη για να βρεθούν πρόσθετα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της αντικαταθλιπτικής θεραπείας και μεθόδων για την αντιμετώπιση της μη αποδοχής της θεραπείας από τον ασθενή και τον πάροχο, πριν γίνει υποχρεωτικό να υλοποιηθεί καθολικός προσυμπτωματικός έλεγχος και θεραπεία αυτού του πληθυσμού ασθενών (Pena-Polanco et al., 2017).

Βιβλιογραφία

Αποστολόπουλος, Γ., Σωτηρίου, Κ., Σοφού, Σ., Παπαναστασίου, Ι., Μήρτσου-Φιδάνη, Β. (Επιμ.) (2008). Οι Σακκαδικές Οφθαλμικές Κινήσεις στη Σχιζοφρένεια. *Βιολογική Ψυχιατρική & Νευρολογία*. Διαθέσιμο από:

https://www.iatrikionline.gr/Bio_1_08/03.pdf

Angermann, C. E., Gelbrich, G., Störk, S., Gunold, H., Edelmann, F., Wachter, R., Schunkert, H., Graf, T., Kindermann, I., Haass, M., Blankenberg, S., Pankuweit, S., Prettin, C., Gottwik, M., Böhm, M., Faller, H., Deckert, J., Ertl, G., & MOOD-HF Study Investigators and Committee Members (2016). Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients with Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 315(24), 2683–2693.

Balogun, R. A., Abdel-Rahman, E. M., Balogun, S. A., Lott, E. H., Lu, J. L., Malakauskas, S. M., Ma, J. Z., Kalantar-Zadeh, K., & Kovesdy, C. P. (2012). Association of depression and antidepressant use with mortality in a large cohort of patients with nondialysis-dependent CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 7(11), 1793–1800.

Bautovich, A., Katz, I., Smith, M., Loo, C. K., & Harvey, S. B. (2014). Depression and chronic kidney disease: A review for clinicians. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 48(6), 530–541.

Belayev, L. Y., Mor, M. K., Sevic, M. A., Shields, A. M., Rollman, B. L., Palevsky, P. M., Arnold, R. M., Fine, M. J., & Weisbord, S. D. (2015). Longitudinal associations of depressive symptoms and pain with quality of life in patients receiving chronic hemodialysis. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 19(2), 216–224.

Brassington L, Ferreira NB, Yates S, et al. Better living with illness: a transdiagnostic acceptance and commitment therapy group intervention for chronic physical illness. *J Contextual Behav Sci*. 2016;5(4):208-214.

Burns, C. M., Knopman, D. S., Tupper, D. E., Davey, C. S., Slinin, Y. M., Lakshminarayan, K., Rossom, R. C., Pederson, S. L., Gilbertson, D. T., & Murray, A. M. (2018). Prevalence and Risk of Severe Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney

Disease. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(3), 393–399.

Centers for Medicare & Medicaid Services: *End-Stage Renal Disease Quality Incentive Program Payment Year 2018 Final Measure Technical Specifications*, 2016. Available at: <https://www.cms.gov/Medicare/Quality-Initiatives-Patient-Assessment-Instruments/ESRDQIP/Downloads/PY-2018-Technical-Measure-Specifications.pdf>.

Chiang, H. H., Guo, H. R., Livneh, H., Lu, M. C., Yen, M. L., & Tsai, T. Y. (2015). Increased risk of progression to dialysis or death in CKD patients with depressive symptoms: A prospective 3-year follow-up cohort study. *Journal of psychosomatic research*, 79(3), 228–232.

Cukor, D., Cohen, S. D., Peterson, R. A., & Kimmel, P. L. (2007). Psychosocial aspects of chronic disease: ESRD as a paradigmatic illness. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 18(12), 3042–3055.

Cukor, D., & Kimmel, P. L. (2018). Treatment of Depression in CKD Patients with an SSRI: Why Things Don't Always Turn Out as You Expect. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 13(6), 943–945.

Cukor, D., Ver Halen, N., Asher, D. R., Coplan, J. D., Weedon, J., Wyka, K. E., Saggi, S. J., & Kimmel, P. L. (2014). Psychosocial intervention improves depression, quality of life, and fluid adherence in hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 25(1), 196–206.

Degaspari, S., Tzanno-Martins, C. B., Fujihara, C. K., Zatz, R., Branco-Martins, J. P., Viel, T. A., Buck, H.deS., Orellana, A. M., Böhmer, A. E., Lima, L.deS., Andreotti, D. Z., Munhoz, C. D., Scavone, C., & Kawamoto, E. M. (2015). Altered KLOTHO and NF- κ B-TNF- α Signaling Are Correlated with Nephrectomy-Induced Cognitive Impairment in Rats. *PloS one*, 10(5), e0125271.

Duan, D., Yang, L., Zhang, M., Song, X., & Ren, W. (2021). Depression and Associated Factors in Chinese Patients with Chronic Kidney Disease Without Dialysis: A Cross-Sectional Study. *Frontiers in public health*, 9, 605651.

Feroze, U., Martin, D., Kalantar-Zadeh, K., Kim, J. C., Reina-Patton, A., & Kopple, J. D. (2012). Anxiety and depression in maintenance dialysis patients: preliminary data of a cross-sectional study and brief literature review. *Journal of renal nutrition: the official journal of the Council on Renal Nutrition of the National Kidney Foundation*, 22(1), 207–210.

Fischer, M. J., Kimmel, P. L., Greene, T., Gassman, J. J., Wang, X., Brooks, D. H., Charleston, J., Dowie, D., Thornley-Brown, D., Cooper, L. A., Bruce, M. A., Kusek, J. W., Norris, K. C., Lash, J. P., & AASK Study Group (2011). Elevated depressive affect is associated with adverse cardiovascular outcomes among African Americans with chronic kidney disease. *Kidney international*, 80(6), 670–678.

Fujisaki K, Tsuruya K, Yamato M, Toyonaga J, Noguchi H, Nakano T, Taniguchi M, Tokumoto M, Hirakata H, Kitazono T. (2014). Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice: neuroprotective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant*. 29(3):529-38.

Hagemann, P., Martin, L. C., & Neme, C. (2019). The effect of music therapy on hemodialysis patients' quality of life and depression symptoms. *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 41(1), 74–82.

Hedayati, S. S., Daniel, D. M., Cohen, S., Comstock, B., Cukor, D., Diaz-Linhart, Y., Dember, L. M., Dubovsky, A., Greene, T., Grote, N., Heagerty, P., Katon, W., Kimmel, P. L., Kutner, N., Linke, L., Quinn, D., Rue, T., Trivedi, M. H., Unruh, M., Weisbord, S., ... Mehrotra, R. (2016). Rationale and design of A Trial of Sertraline vs. Cognitive Behavioral Therapy for End-stage Renal Disease Patients with Depression (ASCEND). *Contemporary clinical trials*, 47, 1–11.

Hedayati, S. S., Gregg, L. P., Carmody, T., Jain, N., Toups, M., Rush, A. J., Toto, R. D., & Trivedi, M. H. (2017). Effect of Sertraline on Depressive Symptoms in Patients With Chronic Kidney Disease Without Dialysis Dependence: The CAST Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 318(19), 1876–1890.

Hedayati, S. S., Minhajuddin, A. T., Afshar, M., Toto, R. D., Trivedi, M. H., & Rush, A. J. (2010). Association between major depressive episodes in patients with chronic kidney disease and initiation of dialysis, hospitalization, or death. *JAMA*, 303(19), 1946–1953.

Szerlip, H. M., Edwards, M. L., Williams, B. J., Johnson, L. A., Vintimilla, R. M., & O'Bryant, S. E. (2015). Association Between Cognitive Impairment and Chronic Kidney Disease in Mexican Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*, 63(10), 2023–2028.

Tuot, D. S., Lin, F., Norris, K., Gassman, J., Smogorzewski, M., & Ku, E. (2018). Depressive Symptoms Associate with Race and All-Cause Mortality in Patients With CKD. *Kidney international reports*, 4(2), 222–230.

Iida, H., Fujimoto, S., Wakita, T., Yanagi, M., Suzuki, T., Koitabashi, K., Yazawa, M., Kawarazaki, H., Ishibashi, Y., Shibagaki, Y., & Kurita, N. (2020). Psychological Flexibility and Depression in Advanced CKD and Dialysis. *Kidney medicine*, 2(6), 684–691.e1.

Iwagami, M., Tomlinson, L. A., Mansfield, K. E., McDonald, H. I., Smeeth, L., & Nitsch, D. (2017). Prevalence, incidence, indication, and choice of antidepressants in patients with and without chronic kidney disease: a matched cohort study in UK Clinical Practice Research Datalink. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 26(7), 792–801.

Katon WJ, Lin EH, Von Korff M, Ciechanowski P, Ludman EJ, Young B, Peterson D, Rutter CM, McGregor M, McCulloch D. (2010). Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med*. 363(27):2611-20.

Kerklaan, J., Hannan, E., Hanson, C., Guha, C., Cho, Y., Christian, M., Hamiwka, L., Ryan, J., Sinha, A., Wong, G., Craig, J., Groothoff, J., & Tong, A. (2020). Perspectives on life participation by young adults with chronic kidney disease: an interview study. *BMJ open*, 10(10), e037840.

Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS (2018). Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 320(4):350-358.

Kouidi, E., Karagiannis, V., Grekas, D., Iakovides, A., Kaprinis, G., Tourkantonis, A., & Deligiannis, A. (2010). Depression, heart rate variability, and exercise training in dialysis patients. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation: official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 17(2), 160–167.

Lacson, E., Jr, Bruce, L., Li, N. C., Mooney, A., & Maddux, F. W. (2014). Depressive affect and hospitalization risk in incident hemodialysis patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 9(10), 1713–1719.

Lau WL, Huisa BN, Fisher M. (2017). The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Transl Stroke Res*. 8(1):67-76.

Leventhal, H., Phillips, L. A., & Burns, E. (2016). The Common-Sense Model of Self-Regulation (CSM): a dynamic framework for understanding illness self-management. *Journal of behavioral medicine*, 39(6), 935–946.

Li, Y. N., Shapiro, B., Kim, J. C., Zhang, M., Porszasz, J., Bross, R., Feroze, U., Upreti, R., Martin, D., Kalantar-Zadeh, K., & Kopple, J. D. (2016). Association between quality of

life and anxiety, depression, physical activity and physical performance in maintenance hemodialysis patients. *Chronic diseases and translational medicine*, 2(2), 110–119.

Loosman, W. L., Rottier, M. A., Honig, A., & Siegert, C. E. (2015). Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in Dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC nephrology*, 16, 155.

Luyckx, V. A., Tonelli, M., & Stanifer, J. W. (2018). The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. *Bulletin of the World Health Organization*, 96(6), 414–422D.

Mazumder MK, Paul R, Bhattacharya P, Borah A. (2019). Neurological sequel of chronic kidney disease: From diminished Acetylcholinesterase activity to mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and inflammation in mice brain. *Sci Rep*. 9(1):3097.

Mehrotra, R., Cukor, D., Unruh, M., Rue, T., Heagerty, P., Cohen, S. D., Dember, L. M., Diaz-Linhart, Y., Dubovsky, A., Greene, T., Grote, N., Kutner, N., Trivedi, M. H., Quinn, D. K., Ver Halen, N., Weisbord, S. D., Young, B. A., Kimmel, P. L., & Hedayati, S. S. (2019). Comparative Efficacy of Therapies for Treatment of Depression for Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis: A Randomized Clinical Trial. *Annals of internal medicine*, 170(6), 369–379.

Mezuk B, Ratliff S, Concha JB, Abdou CM, Rafferty J, Lee H, Jackson JS. (2017). Stress, self-regulation, and context: Evidence from the Health and Retirement Survey. *SSM Popul Health*. 3:455-463.

Mogi M, Horiuchi M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. *Cardiol Res Pract*. 2011 Jan 9;2011:306189.

Mohite, S., de Campos-Carli, S. M., Rocha, N. P., Sharma, S., Miranda, A. S., Barbosa, I. G., Salgado, J. V., Simoes-E-Silva, A. C., & Teixeira, A. L. (2018). Lower circulating levels of angiotensin-converting enzyme (ACE) in patients with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 202, 50–54.

Molnar MZ, Streja E, Sumida K, Soohoo M, Ravel VA, Gaipov A, Potukuchi PK, Thomas F, Rhee CM, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. (2017). Pre-ESRD Depression and Post-ESRD Mortality in Patients with Advanced CKD Transitioning to Dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 12(9):1428-1437.

Oliveira, A. P., Schmidt, D. B., Amatneeks, T. M., Santos, J. C., Cavallet, L. H., & Michel, R. B. (2016). Quality of life in hemodialysis patients and the relationship with mortality, hospitalizations and poor treatment adherence. *Jornal brasileiro de nefrologia: 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*, 38(4), 411–420.

Palmer, S. C., Natale, P., Ruospo, M., Saglimbene, V. M., Rabindranath, K. S., Craig, J. C., & Strippoli, G. F. (2016). Antidepressants for treating depression in adults with end-stage kidney disease treated with dialysis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2016(5), CD004541.

Palmer, S., Vecchio, M., Craig, J. C., Tonelli, M., Johnson, D. W., Nicolucci, A., Pellegrini, F., Saglimbene, V., Logroscino, G., Fishbane, S., & Strippoli, G. F. (2013). Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney international*, 84(1), 179–191.

Pena-Polanco, J. E., Mor, M. K., Tohme, F. A., Fine, M. J., Palevsky, P. M., & Weisbord, S. D. (2017). Acceptance of Antidepressant Treatment by Patients on Hemodialysis and Their Renal Providers. *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN*, 12(2), 298–303.

Pratt, L. A., & Brody, D. J. (2014). Depression in the U.S. household population, 2009-2012. *NCHS data brief*, (172), 1–8.

Schouten, R. W., Haverkamp, G. L., Loosman, W. L., Chandie Shaw, P. K., van Ittersum, F. J., Smets, Y. F. C., Vleming, L. J., Dekker, F. W., Honig, A., & Siegert, C. E. H. (2019). Anxiety Symptoms, Mortality, and Hospitalization in Patients Receiving Maintenance Dialysis: A Cohort Study. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 74(2), 158–166.

Sedaghat S, Cremers LG, de Groot M, Hoorn EJ, Hofman A, van der Lugt A, Franco OH, Vernooij MW, Dehghan A, Ikram MA. (2015). Kidney function and microstructural integrity of brain white matter. *Neurology*. 85(2):154-61.

Seidel UK, Gronewold J, Volsek M, Todica O, Kribben A, Bruck H, Hermann DM. (2014). Physical, cognitive and emotional factors contributing to quality of life, functional health and participation in community dwelling in chronic kidney disease. *PLoS One*. 9(3):e91176.

Shirazian S. (2018). Depression in CKD: Understanding the Mechanisms of Disease. *Kidney international reports*, 4(2), 189–190.

Shirazian, S., Grant, C. D., Aina, O., Mattana, J., Khorassani, F., & Ricardo, A. C. (2016). Depression in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Similarities and Differences in Diagnosis, Epidemiology, and Management. *Kidney international reports*, 2(1), 94–107.

Simões E Silva, A. C., Miranda, A. S., Rocha, N. P., & Teixeira, A. L. (2019). Neuropsychiatric Disorders in Chronic Kidney Disease. *Frontiers in pharmacology*, 10, 932.

Sy, J., McCulloch, C. E., & Johansen, K. L. (2019). Depressive symptoms, frailty, and mortality among dialysis patients. *Hemodialysis international. International Symposium on Home Hemodialysis*, 23(2), 239–246.

Tamura MK, Pajewski NM, Bryan RN, Weiner DE, Diamond M, Van Buren P, Taylor A, Beddhu S, Rosendorff C, Jahanian H, Zaharchuk G (2016). SPRINT Study Research Group. Chronic kidney disease, cerebral blood flow, and white matter volume in hypertensive adults. *Neurology*. 86(13):1208-16.

Teles, F., Amorim de Albuquerque, A. L., Freitas Guedes Lins, I. K., Carvalho Medrado, P., & Falcão Pedrosa Costa, A. (2018). Quality of life and depression in haemodialysis patients. *Psychology, health & medicine*, 23(9), 1069–1078.

Tian, X., Guo, X., Xia, X., Yu, H., Li, X., & Jiang, A. (2019). The comparison of cognitive function and risk of dementia in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 98(6), e14390.

Tuot, D. S., Lin, F., Norris, K., Gassman, J., Smogorzewski, M., & Ku, E. (2018). Depressive Symptoms Associate With Race and All-Cause Mortality in Patients With CKD. *Kidney international reports*, 4(2), 222–230.

Vanderlinden, J. A., Ross-White, A., Holden, R., Shamseddin, M. K., Day, A., & Boyd, J. G. (2019). Quantifying cognitive dysfunction across the spectrum of end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton, Vic.)*, 24(1), 5–16.

Verberne, W. R., Das-Gupta, Z., Allegretti, A. S., Bart, H., van Biesen, W., García-García, G., Gibbons, E., Parra, E., Hemmelder, M. H., Jager, K. J., Ketteler, M., Roberts, C., Al Rohani, M., Salt, M. J., Stopper, A., Terkivatan, T., Tuttle, K. R., Yang, C. W., Wheeler, D. C., & Bos, W. (2019). Development of an International Standard Set of Value-Based Outcome Measures for Patients with Chronic Kidney Disease: A Report of the International Consortium for Health Outcomes Measurement (ICHOM) CKD Working Group. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*, 73(3), 372–384.

Villapol, S., & Saavedra, J. M. (2015). Neuroprotective effects of angiotensin receptor blockers. *American journal of hypertension*, 28(3), 289–299.

Virani, A., Shah, R. P., Haneef, G., Khan, A. T., Dias, C. C., Pereira, K. N., Gupta, S., & Sharma, P. (2021). Depression Impairs Level of Functioning in Chronic Kidney Disease Inpatients: A Case-Control Study. *Cureus*, 13(6), e16017.

Wang, H., Huang, B., Wang, W., Li, J., Chen, Y., Flynn, T., Zhao, M., Zhou, Z., Lin, X., Zhang, Y., Xu, M., Li, K., Tian, K., Yuan, D., Zhou, P., Hu, L., Zhong, D., Zhu, S., Li, J., Chen, D., ... Yang, B. (2019). High urea induces depression and LTP impairment through mTOR signalling suppression caused by carbamylation. *EBioMedicine*, 48, 478–490.

Wu CL, Kor CT, Chiu PF, Tsai CC, Lian IB, Yang TH, Tarng DC, Chang CC. (2017). Long-term renal outcomes in patients with traumatic brain injury: A nationwide population-based cohort study. *PLoS One*. 12(2):e0171999.