

Analiza czynników wpływających na zdolności poznawcze u pacjentów przewlekle hemodializowanych z uwzględnieniem utlenowania płatów czołowych oraz sztywności naczyń krwionośnych

Piotr Olczyk

Streszczenie w języku polskim

Na rozprawę doktorską składa się cykl trzech, monotematycznych artykułów opublikowanych w międzynarodowych czasopismach naukowych indeksowanych w bazie MEDLINE i uwzględnionych na liście Journal Citation Reports by Web of Science oraz znajdujących się w wykazie czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki (MEiN). Łączny współczynnik wpływu (impact factor – IF) artykułów wchodzących w skład rozprawy doktorskiej wynosi 10,644, a punktacja MEiN 320 punktów. We wszystkich artykułach jestem pierwszym i wiodącym autorem.

Częstość występowania schyłkowej niewydolności nerek wzrasta na całym świecie. Łagodne upośledzenie funkcji poznawczych (MCI) występuje u 30–60% ogólnej populacji pacjentów dializowanych i obejmuje uporczywe zaburzenia pamięci, koordynacji wzrokowo ruchowej, funkcji wykonawczych oraz zaburzenia zachowania. Patogeneza tego zjawiska jest wieloczynnikowa i w dalszym ciągu jeszcze badana. Istotny jest związek większej częstości MCI u pacjentów dializowanych powyżej 60 roku życia z ze zwiększoną śmiertelnością. Dlatego ważne jest zidentyfikowanie czynników ryzyka oraz nauka przeciwdziałania im w celu wydłużenia długości i komfortu życia w tej grupie chorych.

Pierwszą pracą jest przegląd systematyczny mający na celu podsumowanie oraz usystematyzowanie dotychczasowej wiedzy na temat czynników ryzyka upośledzenia funkcji poznawczych u chorych hemodializowanych. Ostatecznie do przeglądu włączono 30 prac z 1093 podlegających wstępnej weryfikacji. Podczas wykonywania pracy oparto się na wytycznych PRISMA, 2013. Przeszukano elektroniczne bazy danych, takie jak SCOPUS i MEDLINE. Przegląd systematyczny obejmuje prace opublikowane 10 lat przed 30 kwietnia 2021 r. W wyniku pracy dokonano autorskiego podziału czynników ryzyka na grupy. Pierwszą z nich stanowią tradycyjne czynniki ryzyka takie jak wiek, niski poziom edukacji, niska aktywność fizyczna, depresja, niska jakość snu, miażdżyca. Kolejną nietradycyjne czynniki ryzyka występujące częściej wśród chorych hemodializowanych wśród których można wymienić zespół niedożywienia zapalenia i miażdżycy (MIA), proces zapalny oraz uszkodzenie komórek (S100B, RANKL, ICAM-1, AGPT2, BDNF, TNF, IL-6, PLT, IGF-1,

IGFBP-3), kalcyfikacja naczyń, zaburzenia mineralizacji kości (FGF-23, Vit D3), anemia, przewodnienie oraz sztywność naczyń krwionośnych (PWV, CCAPI). Ostatnią grupę stanowią czynniki związane z hemodializą takie jak staż dializy, toksyny mocznicowe (SUA, IAA, poziom wolnego IS, 4-hydroksyfenylooctan, fenyloacetyloglutamina, hipuran, prolilohydroksyprolina, nawracające zmiany w przepływie mózgowym.

Druga praca skupiała się na zbadaniu wpływu czynników takich jak nawyki pacjentów, saturacja patów czołowych, sztywność naczyń na zdolności poznawcze u chorych hemodializowanych. Przebadano 20 mężczyzn i 7 kobiet za pomocą zestawu testów funkcji poznawczych MOCA oraz wielodomenową komputerową baterią oceny funkcji poznawczych firmy CogniFit™. Dodatkowo pacjenci wypełnili kwestionariusz szybkiej oceny aktywności fizycznej (RAPA), zebrano dane kliniczne, przeprowadzono wywiad na temat nawyków zdrowotnych oraz policzono wskaźnik współchorobowości Charlson (CCI). Każdemu pacjentowi zmierzono wysycenie tlenem (rSO₂) płatów czołowych mózgu (system INVOS 5100c) oraz prędkość fali tętna (PWV) (IEM Mobil-O-Graph). Udowodniono, że zdrowe nawyki, takie jak aktywność fizyczna, niepalenie i aktywne spędzanie czasu podczas dializ (zadania i gry umysłowe, korzystanie z mediów społecznościowych) wiążą się z lepszymi funkcjami poznawczymi w grupie badanej. Dodatkowo udowodniono związek sztywności naczyń (PWV), aktywność fizycznej (RAPA), utlenowania płatów czołowych (rSO₂) oraz współchorobowości (CCI) z funkcjami poznawczymi u chorych hemodializowanych.

W ostatniej pracy w cyklu zbadano 140 pacjentów, których podzielono na 3 grupy: pacjentów przewlekle hemodializowanych, pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w stadium G3/4 oraz pacjentów po przeszczepieniu nerki. Sztywność tętnic oceniano za pomocą monitora ciśnienia krwi i tętna Mobil-O-Graph (IEM GmbH, Stolberg, Niemcy). Sztywność tętnic oceniano 3-krotnie, a następnie obliczono średnią z pomiarów. Zgodnie z wynikami badania największe ryzyko sercowo-naczyniowe wyrażone wartościami PWV i AIx (surrogaty sztywności tętnic) stwierdzono u pacjentów hemodializowanych. Pacjenci z CKD 3-4 i po KTx wykazywali umiarkowane ryzyko CV. AIx był wyższy u biorców przeszczepów, co może być związane ze schematem terapeutycznym po przeszczepie.

Utrata funkcji poznawczych jest poważnym problemem w grupie chorych dializowanych. Występuje ona częściej niż w populacji i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością. Etiologia tego zjawiska jest wieloczynnikowa. Ważna jest znajomość przez personel medyczny czynników ryzyka tego procesu w celu wczesnej identyfikacji najbardziej narażonych chorych i wdrożenia działań opóźniających ten proces. Temat możliwych interwencji mających na celu

spowolnienie procesu utraty funkcji poznawczych w tej grupie chorych wymaga dalszej weryfikacji naukowej.

Streszczenie w języku angielskim

Abstract

The doctoral dissertation consists of a series of 3 monothematic articles published in international scientific journals indexed in the MEDLINE database and included in the Journal Citation Reports by Web of Science list, as well as in the list of scientific journals of the Ministry of Education and Science (MEiN). The total impact factor (IF) of the articles included in the doctoral dissertation is 10.644, and the MEiN score is 320 points. In all articles, I am the first and lead author.

The prevalence of end-stage kidney disease (ESKD) has increased worldwide. Mild cognitive impairment (MCI) occurs in 30-60% of the general population of dialysis patients and includes persistent impairments in memory, hand-eye coordination, executive function, and behavioral disorders. The pathogenesis of this phenomenon is multifactorial and still under investigation. The higher incidence of MCI in dialysis patients over 60 years of age is associated with increased mortality. Therefore, it is important to identify risk factors and learn how to counteract them in order to extend the length and comfort of life in this group of patients.

The first article is a systematic review aimed at summarizing and systematizing the current knowledge on risk factors for cognitive impairment in hemodialysis patients. Ultimately, 30 articles out of 1093 were included in the review. The work was based on the PRISMA, 2013 guidelines. Electronic databases such as SCOPUS and MEDLINE were searched. The systematic review includes works published 10 years before April 30, 2021. As a result of the work, risk factors were divided into groups. The first of them are traditional risk factors such as age, low level of education, low physical activity, depression, poor quality of sleep, atherosclerosis. Another non-traditional risk factors occurring more often among hemodialysis patients include malnutrition syndrome, inflammation and atherosclerosis (MIA), inflammation and cell damage (S100B, RANKL, ICAM-1, AGPT2, BDNF, TNF, IL-6, PLT, IGF- 1, IGFBP-3), vascular calcification, bone mineralization disorders (FGF-23, Vit D3), anemia, overhydration and arterial stiffness (PWV, CCAPI). The last group includes factors related to hemodialysis, such as dialysis vintage, uremic toxins (SUA, IAA, free IS level, 4-hydroxyphenylacetate, phenylacetylglutamine, hippurate, prolyl-hydroxyproline, recurrent changes in cerebral flow.

The second article focused on examining the influence of factors such as patient habits, saturation of the frontal lobes, and vascular stiffness on cognitive functions in hemodialysis patients. 20 men and 7 women were tested using a battery of cognitive tests: MOCA and CogniFit™ multi-domain computerized cognitive assessment. In addition, patients completed a rapid physical activity assessment (RAPA) questionnaire, clinical data were collected, an interview on health habits and the Charlson comorbidity index (CCI) was calculated. Oxygen saturation (rSO₂) of the frontal lobes of the brain (INVOS 5100c system) and pulse wave velocity (PWV) (IEM Mobil-O-Graph) were measured for each patient. It has been proven that healthy habits such as physical activity, non-smoking and spending time actively during dialysis (mental tasks and games, using social media) are associated with better cognitive functions in the study group. In addition, the relationship between vascular stiffness (PWV), physical activity (RAPA), oxygenation of the frontal lobes (rSO₂) and comorbidity (CCI) with cognitive functions in hemodialysis patients has been proven.

In the last article, 140 patients were examined, who were divided into 3 groups: patients on chronic hemodialysis, patients with chronic kidney disease in stage G3/4, and patients after kidney transplantation. Arterial stiffness was assessed using the Mobil-O-Graph blood pressure and pulse monitor (IEM GmbH, Stolberg, Germany). Arterial stiffness was assessed 3 times and then the average of the measurements was calculated. According to the study results, the highest cardiovascular risk expressed by PWV and AIx (arterial stiffness surrogates) was found in hemodialysis patients. Patients with CKD 3-4 and after KTx showed moderate CV risk. AIx was higher in transplant recipients, which may be related to the post-transplant therapeutic regimen.

The loss of cognitive functions is a serious problem in the group of hemodialysis patients. It is more common than in the general population and is associated with increased mortality. The etiology of this phenomenon is multifactorial. It is important for the medical staff to know the risk factors of this process in order to identify the most vulnerable patients at an early stage and to implement actions that delay this process. Possible interventions aimed at slowing down the process of cognitive decline in this group of patients require further scientific verification.