Klinika Intensywnej Terapii Kardiologicznej
Instytut Kardiologii
im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego w Warszawie

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Tytuł

Wartość predykcyjna beta - 2 mikroglobuliny w zespole mózgowo-nerkowym (kidney-brain cross-talk) u pacjentów powyżej 70 roku życia, leczonych interwencyjnie z powodu stenozy aortalnej

Autor:
lek. Marta Załęska-Kocięcka
Promotor:
Prof. dr hab. n. med. Janina Stępińska

Warszawa 2018

WSTĘP

Stenoza aortalna jest najczęstszą nabytą wadą zastawkową w krajach rozwiniętych. Obecność wady wiąże się z istotną redukcją długości i jakości życia. Ciasna objawowa stenoza aortalna stanowi wskazanie do wymiany zastawki. Aktualnie dostępne są dwie metody leczenia interwencyjnego:chirurgiczna (surgical aortic valve replacement, SAVR) oraz przezcewnikowa wymiana zastawki (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Decyzja odnośnie wyboru metody opiera się na ocenie ryzyka okołozabiegowego. Obie metody wiążą się z ryzykiem wystąpienia przejściowych lub trwałych zaburzeń funkcji poznawczych. Dla zaawansowanej wiekiem populacji pacjentów jakość życia jest niemniej istotna niż jego długość.

Patomechanizm pozabiegowych zaburzeń poznawczych (postoperative cognitive decline, POCD) nie jest do końca poznany. Pozabiegowe zaburzenia funkcji poznawczych wikłają zarówno zabiegi chirurgiczne, jak i interwencje np.TAVR. Wyniki dotychczasowych badań uwzględniają takie patomechanizmy jak neurotoksyczne działanie leków anestetycznych, mikrozatorowość mózgowa, hipoperfuzja, uogólniona reakcja zapalna w odpowiedzi na zabieg i/lub krążenie pozaustrojowe. Do pozostałych czynników ryzyka wystąpienia POCD należy szereg chorób przewlekłych takich jak miażdżyca, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, czy też przewlekła choroba nerek (PChN). W kontekście zaburzeń poznawczych na szczególną uwagę zasługuje PChN, gdyż częstość występowania i stopień zaawansowania zaburzeń kognitywnych korelują ze stopniem zaawansowania przewlekłej dysfunkcji nerek.

Zależność ta opisywana jest w literaturze anglosaskiej jako "kidney- brain cross talk". W 2015 roku na łamach *Nature Medicine* opublikowano wyniki eksperymentu na modelu zwierzęcym, w którym wykazano, iż podanie toksyny mocznicowej: beta- 2 mikroglobuliny (beta-2M) myszom prowadzi do upośledzenia procesów uczenia się i pamięci tych zwierząt [1]. W pracy tej dowiedziono, iż opisywane zjawisko może być odwracalne, gdyż po wypłukaniu beta-2M funkcje kognitywne wracały do stanu wyjściowego [1]. Dotychczas nie udało się jednak wykazać związku między POCD a okołozabiegowymi zmianami poziomów toksyn mocznicowych u ludzi, w tym również kreatyniny.

Beta- 2 mikroglobulina jest cząsteczką obecną na powierzchni wszystkich komórek jądrzastych. Pomimo zbliżonej kinetyki do kreatyniny i cystatyny C badania dowodzą jej przewagi w ocenie ryzyka wystąpienia zgonu I skrajnej niewydolności nerek lub wskazują na wartość inkrementalną względem tradycyjnych wskaźników funkcji nerek.

Największe stężenia beta-2M obserwuje się u pacjentów ze skrajną niewydolnością nerek, a w szczególności u chorych dializowanych, gdyż beta-2M nie jest usuwana przez filtry dializacyjne. Problem POCD występuje nawet u 60% tych pacjentów. Co więcej po

przeszczepie nerki, jedynej terapii umożliwiającej normalizację stężenia beta-2M, obserwuje się ustąpienie deficytów neuropsychologicznych obecnych w trakcie dializoterapii

CEL BADANIA

Celem pracy jest ocena globalnej wartości beta - 2 mikroglobuliny w zespole mózgowo-nerkowym (kidney-brain cross-talk) u pacjentów powyżej 70 roku życia, leczonych interwencyjnie z powodu stenozy aortalnej:

1. Ocena częstości występowania i czynników ryzyka POCD u pacjentów z ciasną stenozą aortalną poddawanych wymianie zastawki drogą przezkórną lub chirurgiczną.
2. Ocena występowania okołozabiegowego ostrego uszkodzenia nerek (acute kidney injury, AKI) u pacjentów z ciasną stenozą aortalną w przebiegu zabiegu wymiany zastawki. Porównanie wartości predykcyjnej i diagnostycznej beta-2M w okołozabiegowym ostrym uszkodzeniu nerek z innymi markerami uszkodzenia funkcji nerek: cystatyna C oraz markerami uszkodzenia strukturalnego nerek: NGAL
3. Ocena związku między zmianami stężenia badanych biomarkerów (beta- 2M, NGAL, cystatyna C, kreatynina) i zaburzeniami funkcji poznawczych w badanej populacji.

Każdy z powyższych celów został zaadresowany w jednej z 3 publikacji wchodzących w skład rozprawy doktroskiej w następującej kolejności:

Ad. Załęska-Kocięcka M. Skrobisz A. Woźniak S. Greszata L, Dąbrowski M, Grabowski M. Piotrowska K. Konopka A, Banaszewski M. Mierzyńska A, Stępińska J. Patterns of changes in functional and neurocognitive status in elderly patients after transcatheter vs surgical aortic valve replacments. Minerva Anestesiol 2017 Oct 4. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11905-X.

Ad. 2 Załęska-Kocięcka M. Skrobisz A. Wojtkowska I, Grabowski M. Dąbrowski M, Kuśmierski K, Piotrowska K, Imiela J, Stępińska J. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2017 Oct 1;25(4):533-540.

Ad. 3 Załęska-Kocięcka M. Jezierski P, Grabowski M, Kuśmierski K, Dąbrowski M, Piotrowska K, Banaszewski M. J. Imiela J, Stępińska J. Role of Beta- 2 microglobulin in postoperative cognitive decline. Biomark Med. 2017; 11 (3): 245-253.

MATERIAŁ i METODYKA

Projekt został zaaprobowany i uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Kardiologii

Do badania włączeni zostali kolejni chorzy >70 roku życia z ciasną objawową stenozą aortalną poddawani elektywnej chirurgicznej (n=40) lub przezskórnej wymianie zastawki aortalnej

(n=40) w latach 2012-2014 w Instytucie Kardiologii, którzy wyrazili pisemną uświadomioną zgodę na udział w badaniu.

Kryteria wyłączenia: złożona operacja kardiochirurgiczna, szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego (eGFR)<30 ml/min/1.73m2, rozpoznanie złośliwej choroby nowotworowej w okresie do 5 lat przed zabiegiem, czynna infekcja, stan po transplantacji narządowej.

Wizytę kontrolną po 6-9 miesiącach odbyło 70 chorych (n=35 w grupie wymiany chirurgicznej; n=35 w grupie wymiany przezskórnej).

Ciasną stenozę zdefiniowano zgodnie z Wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczącymi Wad Zastawkowych obowiązującymi w czasie trwania badania. Kliniczne punkty końcowe zdefiniowano zgodnie z zaleceniami Valve Academic Research Consortium. Ostre uszkodzenie nerek zdefiniowano zgodnie z powyższym dokumentem w oparciu o kryteria wzrostu kreatyniny i zmniejszenia objętości diurezy.

Oznaczenia poziomów markerów nerkowych: beta-2M, NGAL, cystatyna C, kreatynina, wykonane były do 24 godzin przed zabiegiem, następnie po 6,12, 18, 24, 36 i 48 od przyjazdu do oddziału pooperacyjnego, do 24 godzin przed wypisem oraz podczas wizyty kontrolnej.

Ocenę funkcji poznawczych przeprowadzono przy użyciu testu Mini Mental State Examination (MMSE) i wykonano na 24 godziny przed zabiegiem, w dniu wypisu oraz podczas wizyty kontrolnej. Pooperacyjne zaburzenia poznawcze (postoperative cognitive decline. POCD) definiowano jako redukcja wyniku testu o co najmniej jeden punkt.

WYNIKI

Pooperacyjne zaburzenia funkcji poznawczych

TAVR

Średni wyjściowy wynik MMSE u pacjentów poddawnych TAVR wynosił 24.50±4.10. Pooperacyjne zaburzenia funkcji poznawyczych wystąpiły u 16 pacjentów. Średnie wyniki testu wykonywanego przed zabiegiem, przy wypisie i podczas wizyty kontrolnej były jednak porównywalne. Oceniając czynniki ryzyka wystąpienia POCD w okresie hospitalizacji w grupie TAVR obserwowano trend dla związku z dłuższym pobytem w oddziale intensywnej terapii (p=0.061), który osiągnął istotność statystyczną w analizie wieloczynnikowej (p=0.028).

SAVR

Średni wyjściowy wyniki MMSE u pacjentów chirurgicznych wynosił 27.08±2.64. U 21 pacjentów wystąpiły śródszpitalne POCD, co skutkowało istotnym spadkiem średniego wyniku MMSE do 25.79±2.31 (p=0.020) w dniu wypisu. Po okresie 6-9 miesięcy od zabiegu

wynik testu był porównywalny z wynikiem wyjściowym. Prawdopodobieństwo śródszpitalnego POCD było większe u chorych z wyjściowo wyższym wynikiem MMSE (p=0.04), co potwierdziła analiza wieloczynnikowa (p=0.048)

Rola beta- 2 mikroglobuliny w ocenie ryzyka i diagnostyce ostrego uszkodzenia nerek

TAVR

Ostre uszkodzenie nerek (AKI) wystąpiło u 19 chorych (47.5%) po TAVR. Spośród badanych markerów wyjściowy poziom beta-2M był najsilniejszym predyktorem AKI w grupie TAVR (p=0.009), zaś wartości tego markera oznaczone po 24h od zakończenia zabiegu osiągnęły największą wartość diagnostyczną z polem pod krzywą (AUC) równym 0.880 (p<0.001) przewyższając szczytowe AUC cystatyny C i kreatyniny przypadające również na 24 godzinę od zakończenia zabiegu (odpowiednio 0.870, 0.787). Z kolei wartość diagnostyczna NGAL była niższa (AUC 0.783) i opóźniona, gdyż przypadła na 36 godzinę po zabiegu.

SAVR

Ostre uszkodzenie nerek wystąpiło u 29 chorych (72.5%). W przeciwieństwie do grupy TAVR wyjściowy poziom żadnego z markerów nie był istotnym predyktorem AKI, niemniej największe pole pod krzywą ROC należało do beta-2M (AUC=0.696, p=0.058).

W diagnostyce AKI najwyższa wartość diagnostyczną osiągnęła cystatyna C w 24h po zabiegu z AUC 0.854 (p=0.001), poprzedzona przez beta-2M również w 24h po zabiegu z AUC=0.808 (p=0.003). Szczytowe AUC dla NGAL zarejestrowano wcześniej, bo w 18 godzinie po zabiegu, lecz o mniejszej wartości (0.777).

Związek zmian poziomu badanych markerów z POCD

Analizując obie grupy terapeutycznie łącznie (n=71), mimo iż nie stwierdzono związku wystąpienia POCD z AKI obserwowano istotną korelację wyższych wartości beta-2M z niższymi wynikami testu MMSE w każdym z trzech badanych punktów czasowych. Ponadto większy przyrost stężenia beta-2M na koniec hospitalizacji również korelował z ryzykiem wystąpienia POCD, czego nie obserwowano w przypadku pozostałych markerów.

W celu dogłębniejszego przeanalizowania tej zależności badaną grupę chorych podzielono na dwie grupy w zależności od wielkości przyrostu beta-2M do dnia wypisu poniżej lub powyżej mediany wzrostu równej 0.42 mg/l. Okazało się, iż POCD było istotnie częstsze w grupie z większym wzrostem beta-2M, dlatego też w dniu wypisu obserwowano istotny

spadek MMSE (p=0.005) w porównaniu do stabilnych wyników w grupie z mniejszym wzrostem beta-2M (p=0.504).

W świetle wyników eksperymentu *Smith et al.* wskazujących na szczególny wpływ beta-2M na funkcje hipokampa, wpływu toksyny na przypominanie odroczone została zbadany odrębnie. Przypominanie odroczone odzwierciedla bowiem funkcje tego obszaru mózgowia. Wyniki badania wykazały, iż chorzy z mniejszym wzrostem beta-2M, poniżej mediany równej 0.42 mg/dl, istotnie poprawili wyniki tego zadania (p=0.004). Z kolei u pacjentów z wyższym wzrostem beta-2M wynik był porównywalny z wyjściowym, co sugeruje możliwość wpływu wyższych stężeń toksyny na upośledzenie umiejętność uczenia się.

W okresie 6-9 miesięcznej obserwacji obserwowano odwracalność wpływu beta-2M na funkcje poznawcze, gdyż aż u 75% chorych z POCD doszło do poprawy wyniku testu MMSE czemu towarzyszył istotny spadek stężenia beta-2M (p=0.042). Podczas gdy u pozostałych 25% poziom beta-2M był porównywalny.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- Pozabiegowe zaburzenia funkcji poznawczych i ostre uszkodzenia nerek wikłają niemal połowę zabiegów wymiany zastawki aortalnej u pacjentów powyżej 70 r.ż z ciasną stenozą aortalną.
- W badanej populacji beta- 2 mikrglobulina ma przewagę w diagnostyce okołozabiegowego ostrego uszkodzenia nerek w porównaniu do cystatyny C i NGAL.
- Dodatkowo u chorych leczonych przezskórnie wyjściowy poziom beta- 2 mikroglobuliny jest silnym predyktorem wystąpienia ostrego uszkodzenia nerek.
- Okołozabiegowy wzrost beta- 2 mikroglobuliny wiąże się z ryzykiem wystąpienia pozabiegowych zaburzeń funkcji poznawczych, w tym również upośledzenia procesów uczenia się.
- Obserwowany interakcja między funkcją nerek i mózgu może mieć charakter odwracalny, co ze względu na terapeutycznych potencjał tego zjawiska skłania do dalszych badań nad zespołem nerkowo-mózgowym w celu dokładnego zrozumienia jego złożonej patofizjologii.

Marta Zatęska- Kocięcka