



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Nutritional status in chronic dialysis patients : associations with development of disease and survival

Mutsert, R. de

Citation

Mutsert, R. de. (2009, January 29). *Nutritional status in chronic dialysis patients : associations with development of disease and survival*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/13440>

Version: Corrected Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/13440>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

10

Samenvatting

Chronische nierinsufficiëntie komt bij ongeveer 10% van de bevolking voor en is daarmee een groot probleem voor de volksgezondheid. De belangrijkste functies van de nieren zijn de water- en zoutregeling van het lichaam en het verwijderen van afvalstoffen uit het lichaam via de urine. Chronische nierinsufficiëntie wordt gekenmerkt door het achteruitgaan van de nierfunctie vanaf de eerste tekenen van nierschade tot aan het eindstadium van nierfalen, terminale nierinsufficiëntie. De belangrijkste oorzaken van chronische nierinsufficiëntie zijn diabetes mellitus, renaal vasculair lijden, glomerulonefritis en een hoge bloeddruk. Jaarlijks bereikt een klein deel van de patiënten met chronische nierinsufficiëntie het eindstadium van nierfalen, wanneer moet worden gestart met een nierfunctievervangende behandeling. De optimale nierfunctievervangende behandeling is een niertransplantatie. Echter, de wachtlijsten voor een passende donornier zijn lang en niet iedere patiënt komt in aanmerking voor een niertransplantatie. Daarnaast is de kans op afstoting van de donornier groot, zodat de meeste patiënten met terminale nierinsufficiëntie een deel van hun leven afhankelijk zijn van een behandeling met hemodialyse of peritoneale dialyse. Bij hemodialyse wordt het bloed kunstmatig gezuiverd door een dialyseapparaat, bij peritoneale dialyse door het dagelijks spoelen van de buikholte van de patiënt, waarbij het eigen buikvlies (peritoneum) wordt gebruikt als filter. Ondanks verbeterde dialysetechnieken is het sterftepercentage onder dialysepatiënten met wereldwijd ongeveer 20% per jaar nog steeds alarmerend hoog.

Eiwit-energie ondervoeding komt veel voor bij chronische dialysepatiënten en is een van de risicofactoren op overlijden. Eiwit-energie ondervoeding is het gevolg van een tekort aan eiwit en energie voor de instandhouding van het lichaam. In dialysepatiënten kunnen deze tekorten ontstaan door een onvoldoende voedingsinname, bijvoorbeeld door een eiwitbeperkt dieet tijdens de predialysefase en een verminderde eetlust van de patiënt, maar ook kan de voedingsbehoefte van de patiënt verhoogd zijn, onder andere door bijkomende ziekten, verlies van voedingsstoffen tijdens de dialyse, verhoogd energieverbruik en het optreden van ontsteking. Een verlaagde voedingsinname en verhoogde voedingsbehoefte kunnen samen leiden tot een negatieve stikstof- en energiebalans, waardoor het lichaam van de dialysepatiënt in een katabole toestand kan komen. Deze katabole toestand

kan vervolgens tot verlies van spiermassa en gewicht leiden, belangrijke kenmerken van eiwit-energie ondervoeding.

Naast ondervoeding komt ook overgewicht steeds vaker voor bij nierpatiënten die starten met een dialysebehandeling. Hoewel in de algemene bevolking mensen met overgewicht een verhoogd risico op hart- en vaatziekten en sterfte hebben, blijkt uit recente onderzoeken dat dialysepatiënten met overgewicht juist een langere levensverwachting hebben dan dialysepatiënten zonder overgewicht. Deze bevinding wordt 'omgekeerde epidemiologie' (*'reverse epidemiology'*) genoemd en heeft geleid tot de hypothese dat een hogere vetmassa beschermend zou zijn voor de overleving van dialysepatiënten.

Het belangrijkste doel van dit proefschrift was het onderzoeken van het verband tussen de voedingstoestand van chronische dialysepatiënten en hun overleving. Eerst hebben we het verband tussen overgewicht en het optreden van chronische nierinsufficiëntie onderzocht in de algemene bevolking. In het grootste deel van dit proefschrift wordt het verband tussen ondervoeding en overleving van nierpatiënten die een chronische dialysebehandeling ondergaan onderzocht in de Nederlandse Coöperatieve Studie naar de Adequaatheid van Dialysebehandeling-2 (NECOSAD-II). NECOSAD-II is een prospectief, observationeel multi-center vervolgonderzoek bij dialysepatiënten in Nederland. De patiënten namen deel aan het NECOSAD onderzoek vanaf de start van dialyse tot de datum van transplantatie, overlijden of tot maximaal 7 jaar op dialyse. De voedingstoestand van deze patiënten is met verschillende voedingsparameters gemeten, zoals de *body mass index* (BMI, het gewicht in kilogram gedeeld door het kwadraat van de lengte in meters), huidploidikte-metingen, serum albumine concentratie en de *Subjective global assessment* (SGA) van de voedingstoestand. **Hoofdstuk 1** beschrijft een inleiding op het onderzoek beschreven in dit proefschrift.

In **hoofdstuk 2** onderzochten we het verband tussen overgewicht, lichamelijke activiteit, roken en chronische nierinsufficiëntie in de algemene bevolking en of mannen een hoger risico op chronische nierinsufficiëntie hebben dan vrouwen. Dit onderzoek werd uitgevoerd in de HUNT-II studie, een groot populatie-gebaseerd

doorsnedeonderzoek in Noorwegen waar 30 485 mannen en 34 708 vrouwen aan deelnamen. Chronische nierinsufficiëntie, gedefinieerd als een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 45 ml/min/1.73m², kwam in 0.8% van de mannen en in 1.1% van de vrouwen voor. Overgewicht, roken en lichamelijke inactiviteit waren significant geassocieerd met een verhoogd risico op chronische nierinsufficiëntie. Mannen waren niet vatbaarder voor deze risicofactoren dan vrouwen. Mensen die alledrie de risicofactoren hadden, hadden zelfs een vijf keer zo hoog risico op chronische nierinsufficiëntie dan mensen zonder die risicofactoren. De resultaten van dit onderzoek betekenen dat leefstijl risicofactoren, die mogelijk te beïnvloeden zijn, van belang zijn bij het optreden van chronische nierinsufficiëntie en dat meer inspanningen geleverd moeten worden om deze risicofactoren in de algemene bevolking te verminderen.

Aangezien overgewicht bij dialysepatiënten een relatieve contra-indicatie is voor een niertransplantatie, onder andere vanwege mogelijke complicaties tijdens de operatie, wordt in veel transplantatiecentra gewichtsreductie geadviseerd. Het fenomeen van de 'omgekeerde epidemiologie' heeft dan ook voor verwarring en onzekerheid over deze richtlijn gezorgd. Wij beredeneerden dat het verband tussen BMI en sterfte in de algemene bevolking gebaseerd is op resultaten van populaties van middelbare leeftijd die voor meer dan 10 jaar gevolgd werden. De dialysepopulatie is echter gemiddeld ouder en wordt door de hoge sterfte in onderzoek vaak niet langer dan 2 tot 4 jaar gevolgd. De observatie van de 'omgekeerde epidemiologie' is dus gebaseerd op een vergelijking tussen korte termijn sterfte in de dialysepopulatie en lange termijn sterfte in de algemene bevolking. Onze hypothese was dat de leeftijd van de patiënten en de duur van follow-up een invloed hebben op het verband tussen BMI en sterfte en onderzochten in **hoofdstuk 3** het verband tussen BMI en sterfte in de hemodialysepopulatie en de algemene bevolking bij een vergelijkbare leeftijd en duur van follow-up. Vanuit NECOSAD-II werden hemodialysepatiënten geselecteerd die tijdens de start van de dialysebehandeling tussen de 50 en 75 jaar waren (n=722, gemiddelde leeftijd: 66 ± 7 jaar, gemiddelde BMI: 25.3 ± 4.5 kg/m²) en vergeleken met deelnemers van 50 tot 75 jaar uit de Hoorn Studie, een populatie-gebaseerd prospectief onderzoek in Nederland (n=2436, gemiddelde leeftijd: 62 ± 7

jaar, gemiddelde BMI: 26.5 ± 3.6 kg/m²). In 7 jaar follow-up waren de gestandaardiseerde sterftcijfers ongeveer 10 keer hoger in de hemodialysepopulatie dan in de algemene bevolking. Vergeleken met een normale BMI, was een BMI van minder dan 18.5 kg/m² geassocieerd met een tweevoudig verhoogd risico zowel in de hemodialysepopulatie als in de algemene bevolking. Zowel in de hemodialysepopulatie als in de algemene bevolking was er geen effect van overgewicht op sterfte. In plaats van omgekeerd bleek het risicopatroon tussen BMI en sterfte dus hetzelfde in een hemodialyse en algemene populatie van vergelijkbare leeftijd en duur van follow-up. Uit dit onderzoek komt bovendien naar voren dat, in plaats van aan overgewicht, meer aandacht aan patiënten met ondergewicht besteed moet worden om de overleving van dialysepatiënten te verbeteren.

Hiertoe onderzochten we in **hoofdstuk 4** met behulp van huidploidikte-metingen of een lage vetmassa of een lage spiermassa verantwoordelijk was voor het tweevoudig verhoogde risico op sterfte bij hemodialysepatiënten met ondergewicht (BMI van minder dan 18.5 kg/m²). Daarnaast onderzochten we of de aanwezigheid van bijkomende ziekten en gewichtsverlies dit hoge sterfterisico zouden kunnen verklaren ('reverse causation'). Gedurende twee en een half jaar na de start van dialyse werden elke zes maanden de BMI en de huidploidikte op vier plaatsen van het lichaam gemeten bij 958 hemodialysepatiënten in NECOSAD-II. Spiermassa, geschat met de armspierooppervlakte, bleek onafhankelijk van BMI geassocieerd met een verhoogd risico op sterfte. Er was geen verband tussen overleving en vetmassa, geschat met de som van de vier huidplooien. Tijdsafhankelijke gewichtsverandering en bijkomende ziekten leken slechts een deel van het verhoogde risico van een lage BMI te verklaren. In dezelfde analyse was een gewichtsverlies van 1 tot 5% in 6 maanden geassocieerd met anderhalf keer verhoogd sterfterisico, en een gewichtsverlies van meer dan 5% in 6 maanden met een tweevoudig verhoogd risico. Gewichtsverlies van meer dan 1% binnen 6 maanden is dus een belangrijk waarschuwingssignaal, onafhankelijk van de BMI van de dialysepatiënt.

Hoewel al jaren bekend is dat albumine ook als negatief acuut fase eiwit functioneert, wordt serum albumineconcentratie nog steeds in huidige richtlijnen

genoemd als een bruikbare maat voor eiwit-energie ondervoeding in dialysepatiënten, voornamelijk door het sterke verband met sterfte. In **hoofdstuk 5** onderzochten of het verband tussen hypoalbuminemie en sterfte in hemodialyse en peritoneale dialyse patiënten in NECOSAD-II alleen een reactie op ontsteking is of voor een deel ook een gevolg van ondervoeding kan zijn. Drie maanden na de start van dialyse werd de aanwezigheid van ontsteking (serum concentratie van C-reactive protein ≥ 10 mg/L), ondervoeding (score van 1 tot 5 op de 7-punts *Subjective global assessment* [SGA]), en lage eiwitname (*normalized equivalent of protein appearance* [nPNA] < 0.99 g/kg/d) gemeten in 700 patiënten (454 hemodialysepatiënten en 246 peritoneale dialysepatiënten, gemiddeld serum albumine: 3.3 ± 0.7 g/dL). Per g/dL lager serum albumineconcentratie was het sterfterisico 47% hoger in hemodialysepatiënten. Correctie voor SGA verlaagde dit risico niet, terwijl correctie voor nPNA dit risico tot 45% verlaagde. Het sterfte risico verlaagde tot 30% na correctie voor ontsteking, en verlaagde niet meer na additionele correctie voor SGA en nPNA. De effecten van de correctie voor voedingstoestand en ontsteking op het sterfterisico in peritoneale dialysepatiënten (38% hoger per g/dL lager serum albumineconcentratie) waren vergelijkbaar. Het sterfterisico dat was geassocieerd met serum albumineconcentratie kon dus voor een deel verklaard worden door de aanwezigheid van ontsteking, en leek niet een gevolg van ondervoeding wanneer gemeten met de SGA en nPNA. Deze resultaten betekenen dat serum albumineconcentratie geen precieze maat voor eiwit-energie ondervoeding is.

De *Subjective global assessment* (SGA) is een veelgebruikte maat om ondervoeding te meten bij dialysepatiënten. De huidige richtlijnen geven aan dat met de SGA alleen ernstige ondervoeding in dialysepatiënten kan worden gedetecteerd en geen onderscheid gemaakt kan worden tussen verschillende gradaties van eiwit-energie ondervoeding. Daarnaast zijn longitudinale data in relatie tot sterfte in de dialysepopulatie niet beschikbaar. In **hoofdstuk 6** bestudeerden we het verband tussen de 7-punts SGA met lange termijn en korte termijn sterfte in chronische dialysepatiënten in NECOSAD-II. Getrainde onderzoeksverpleegkundigen namen elke zes maanden de SGA af bij 1601 dialysepatiënten. De 7-punts SGA bestaat uit een gestructureerd scoreformulier aan de hand waarvan gewichtsverandering,

voedingsinname en aanwezigheid van maagdarm symptomen (verlies van eetlust, misselijkheid, braken, diarree), en een lichamelijk onderzoek van verlies van onderhuids vetweefsel en spierverlies worden gescoord op een schaal van 1 (ernstige eiwit-energie ondervoeding) tot 7 (normale voedingstoestand). Drie maanden na de start van dialyse had 28% van de patiënten een mate van eiwit-energie ondervoeding, waarvan 5% ernstige eiwit-energie ondervoeding. Vergeleken met een normale voedingstoestand was elke punt lager op de SGA geassocieerd met een verhoogd sterfterisico. Gedurende 7 jaar follow-up was eiwit-energie ondervoeding geassocieerd met een tweevoudig verhoogd sterfterisico. Op de korte termijn was dit verband veel sterker: patiënten met eiwit-energie ondervoeding hadden een vijfvoudig verhoogd risico om binnen zes maanden te overlijden. Deze resultaten duiden erop dat de impact van eiwit-energie ondervoeding op de korte termijn belangrijker is dan op de lange termijn. Het beloop van de voedingstoestand dient dus regelmatig gecontroleerd te worden, minstens elke zes maanden, zodat tijdig met een behandeling gestart kan worden. De 7-punts SGA is een valide maat om verschillende gradaties van eiwit-energie ondervoeding te onderscheiden die met oplopende sterfterisico's geassocieerd zijn.

Naast eiwit-energie ondervoeding zijn ook ontsteking en hart- en vaatziekten belangrijke risicofactoren voor sterfte bij dialysepatiënten. In 1999 is het bestaan van het MIA-syndroom voorgesteld ('*Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis*') dat geassocieerd zou zijn met een verhoogd sterftcijfer. Sindsdien hebben vele onderzoeken onderlinge verbanden tussen deze drie risicofactoren aangetoond. Wij redeneerden dat er pas sprake van een syndroom kan zijn wanneer het sterfterisico van de drie risicofactoren samen tot een hoger sterfterisico zou leiden dan verwacht op basis van de som der delen. In deze analyse in **hoofdstuk 7** werden alle patiënten uit NECOSAD-II met complete gegevens over de aanwezigheid van eiwit-energie ondervoeding, ontsteking en hart- en vaatziekten op drie maanden na de start van dialyse geïnccludeerd. Van de 815 dialysepatiënten had 10% alleen eiwit-energie ondervoeding, 11% alleen ontsteking, 14% had alleen hart- en vaatziekten, en 22% van de patiënten had een combinatie van twee van deze drie risicofactoren. Slechts 6% van de dialysepatiënten had alledrie de risicofactoren tegelijk, het MIA syndroom. Vergeleken met dialysepatiënten zonder risicofactoren was het

sterfterisico in dialysepatiënten met een van de drie risicofactoren ongeveer anderhalf keer zo hoog, en bijna vijf keer zo hoog in patiënten met alle drie de risicofactoren. In patiënten met alledrie de risicofactoren was het ruwe sterftcijfer met 45 per 100 persoonsjaren 16 sterftegevallen per 100 persoonsjaar hoger dan verwacht op basis van de optelsom van de afzonderlijke sterftcijfers. Eiwit-energie ondervoeding, ontsteking en hart- en vaatziekten verhoogden samen het sterfterisico aanzienlijk meer dan verwacht, duidend op de aanwezigheid van interactie op een additief niveau.

In **Hoofdstuk 8** wordt het concept van causale interactie besproken en verschillende maten gepresenteerd waarmee de aanwezigheid van interactie op een additief niveau onderzocht kan worden in epidemiologisch onderzoek. Causale interactie tussen twee risicofactoren vindt plaats wanneer zij van elkaar afhankelijk zijn in het veroorzaken van een ziekte en is expliciet gedefinieerd als een afwijking van additiviteit van effecten op een absolute schaal. Statistische interactie daarentegen kan onderzocht worden op zowel een additieve (absolute) schaal als een multiplicatieve (relatieve) schaal. Op dit moment wordt logistische regressie, een multiplicatief model, het meest gebruikt in onderzoek. Daarom worden verschillende maten besproken om met risico's geschat vanuit een multiplicatief model toch interactie op een additief niveau te bekijken, bijvoorbeeld de '*Relative excess risk due to interaction*' (RERI), de '*Attributable proportion due to interaction*' (AP), of de '*Synergy index*' (S). Voor een duidelijke presentatie van interactie-effecten adviseert het STROBE Statement ('*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*') om zowel de aparte effecten als het gezamenlijke effect ten opzichte van de gezamenlijke referentiecategorie te presenteren om de evaluatie van interactie op een additief niveau mogelijk te maken.

In **hoofdstuk 9** bespreken we sterke en zwakke punten van het onderzoek beschreven in dit proefschrift en beschouwen we de belangrijkste bevindingen. Er lijkt geen voldoende bewijs te zijn om te concluderen dat overgewicht of een hoge vetmassa een overlevingsvoordeel oplevert voor de dialysepatiënt. Er is verder onderzoek nodig om te bestuderen of bewuste gewichtsreductie door een gezonde

voeding, leefstijl en bewegingsprogramma's de overleving van dialysepatiënten met overgewicht zowel voor als na een niertransplantatie kan verbeteren.

Recente resultaten van gerandomiseerde interventiestudies om de voedingstoestand van dialysepatiënten te verbeteren zijn veelbelovend. Toekomstig gerandomiseerd onderzoek moet uitwijzen of voedingstherapieën, eventueel in combinatie met krachttraining en/of anabole stimuli, effectief zijn bij de behandeling van eiwit-energie ondervoeding door gewichtsverlies te voorkomen, spiermassa te verhogen en de overleving van chronische dialysepatiënten te verbeteren.

De resultaten van dit proefschrift benadrukken het belang van het behoud van een goede voedingstoestand van nierpatiënten gedurende de chronische dialysebehandeling. Om de overleving van dialysepatiënten te verbeteren moet dan ook meer onderzoek en aandacht besteed worden aan patiënten met ondervoeding in plaats van overgewicht. De belangrijkste implicatie van dit proefschrift is dat het beloop van de voedingstoestand van dialysepatiënten regelmatig gecontroleerd dient te worden, minstens elke zes maanden. De 7-punts SGA kan hiervoor gebruikt worden.