



Universiteit  
Leiden  
The Netherlands

## Metabolic alterations in dialysis patients

Drechsler, C.

### Citation

Drechsler, C. (2010, June 8). *Metabolic alterations in dialysis patients*.

Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/15658>

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/1887/15658>

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

# 12

CHAPTER

Samenvatting



In dit proefschrift werden metabole veranderingen in dialysepatiënten behandeld en de gevolgen daarvan op achteruitgang in nierfunctie, cardiovasculaire aandoeningen en overleving. Hierbij werd extra aandacht gegeven aan op het opsporen van specifieke effecten op -pathofysiologisch verschillende uitkomsten in dialysepatiënten, zodat verklaringen gegeven kunnen worden voor tegenstrijdige resultaten in de literatuur en om beweegredenen te geven voor nieuwe interventies.

Met een jaarlijkse sterfte van ongeveer 20% hebben dialysepatiënten dringend nieuwe en effectieve behandelstrategieën nodig. Resultaten vanuit de algemene bevolking, die gunstige effecten van interventies op standaard en nieuwe risicofactoren aantonen, zijn erg motiverend. Hoewel verwacht werd dat op eenzelfde manier de overleving van de hoogrisico populatie van dialysepatiënten verbeterd zou worden, zijn echter veel experimentele onderzoeken tot nu toe negatief gebleven, zodat geen substantiële verbeteringen in de cardiovasculaire en de algehele gezondheid door middel van de onderzochte behandelingen in dialysepatiënten kon worden bereikt.

Dit roept de vraag op waarom interventies niet in staat bleken te zijn om de overleving in deze patiëntengroep te verbeteren. Het begrijpen van mogelijke redenen hiervoor is erg belangrijk, omdat dit de mogelijkheid biedt voor de ontwikkeling van nieuwe strategieën.

Met dit als doel, is in dit proefschrift het risico van metabole veranderingen op ongunstige uitkomsten onderzocht, rekening houdend met de specifieke pathofysiologische processen in dialysepatiënten en methodologische uitdagingen om 'echte' effecten te onthullen. Een belangrijk aspect daarbij was dat rekening gehouden moest worden met het veranderende risicopatroon in dialysepatiënten. Terwijl myocardinfarct de meest voorkomende doodsoorzaak is in de algemene populatie, lijden dialysepatiënten voornamelijk aan niet-ischemische uitkomsten. Rekening houdend met het feit dat risicofactoren mogelijk verschillende effecten kunnen hebben op de diverse uitkomsten, zijn in dit proefschrift specifieke

eindpunten onderzocht om inzicht te krijgen in relevante mechanismen en effecten op metabole veranderingen.

De noodzaak voor een dergelijke strategie is geïntroduceerd in **hoofdstuk 2**, dat lipiden-afwijkingen in patiënten met een nierziekte, klinische effecten en huidige behandelingen schetst. Dit review-artikel illustreert dat een abnormaal lipiden-metabolisme veel voorkomt in patiënten met het nefrotisch syndroom en in patiënten met een chronische nierziekte (CKD) of na een niertransplantatie. De belangrijkste afwijkingen in het lipiden-metabolisme in het nefrotisch syndroom zijn een toename in het totale cholesterol, low-density lipoproteïn (LDL) en very low-density lipoproteïn (VLDL) cholesterol, apolipoproteïne B, C-III en triglyceriden, terwijl apo-A1 is afgenomen. De ernstige verstoringen in het lipiden-metabolisme in patiënten met een chronische nierziekte zijn toegenomen concentraties van triglyceriden-rijke lipoproteïnen, lage dichtheid en geoxideerd LDL en verslechterde HDL vorming en afbraak. Deze veranderingen worden echter niet waargenomen bij routine laboratorium bepalingen. De klassieke richtlijnen voor lipiden-verlagende therapie, zoals de 'National cholesterol education program adult panel III', kunnen niet in het algemeen worden toegepast op nierpatiënten, omdat extrapolatie van gegevens van de algemene populatie mogelijk niet overeenkomt met het specifieke ziektepatroon van patiënten met een chronische nierziekte. Hoewel post-hoc analyses van experimentele onderzoeken naar statines ondersteunen dat statines gegeven moeten worden aan patiënten in de begin stadia van chronische nierziekte (CKD stadium 1-3), hebben patiënten met een vergevorderde chronische nierziekte geen baat bij dezelfde mate van lipiden-verlagende behandeling. Voornamelijk is er geen grondreden om te starten met statines in patiënten wanneer zij eenmaal chronische hemodialyse nodig hebben. De huidige richtlijnen (EBPG en K/DOQI) voor de behandeling van lipiden-afwijkingen in patiënten met een chronische nierziekte laten het huidige bewijs nog niet zien.

In **hoofdstuk 3** werd obesitas geïdentificeerd als sterke risicofactor voor de achteruitgang in restnierfunctie (RRF) nadat patiënten met dialyseren zijn gestart. Deze bevinding is belangrijk omdat eerdere studies hebben aangetoond

dat handhaving van restnierfunctie in dialysepatiënten is geassocieerd met een betere overleving. Samengevat, patiënten met een normaal gewicht hadden een gemiddelde achteruitgang in mGFR van 1.2 ml/min per jaar. Obese patiënten verloren 1.2 ml/min meer van hun mGFR per jaar, wat betekent dat zij een 100% groter verlies van restnierfunctie per jaar hebben vergeleken met patiënten met een normaal gewicht. Het relatieve risico voor het ontwikkelen van anurie was gelijk tussen de BMI groepen na correctie voor confounders en diurese op baseline. Deze studie geeft een grondreden voor toekomstige interventie trials, die moeten aantonen of obese patiënten baat zouden kunnen hebben bij een gezonde gewichtsafname.

**Hoofdstuk 4** focust op slechte handhaving van bloedsuiker levels en de effecten daarvan op cardio- en vasculaire uitkomsten. Hartziekten, voornamelijk plotselinge hartdood, zijn de belangrijkste doodsoorzaak. Er is bewijs dat suggereert dat een slechte handhaving van bloedsuiker levels invloed kan hebben op het ontstaan van aritmieën in patiënten met nierfalen, omdat het de ontwikkeling van comorbiditeiten, de elektrolyten balans, de functie van kalium en calcium kanalen en sympathische activiteit beïnvloed. In deze studie onder 1255 hemodialysepatiënten met type 2 diabetes mellitus, was een slechte handhaving van bloedsuiker levels, gerepresenteerd door verhoogde levels van geglyceerd hemoglobine A1c, geassocieerd met een verhoogd risico op plotselinge hartdood. Patiënten met een HbA1c boven 8% hadden een tweevoudig hoger risico op plotselinge hartdood vergeleken met patiënten met een HbA1c  $\leq 6\%$ , onafhankelijk van andere bekende risicofactoren. Hoewel myocardinfarct niet werd beïnvloed, was het risico van het gecombineerde primaire eindpunt en mortaliteit significant verhoogt bij hogere levels van HbA1c, dit werd voornamelijk verklaard door de invloed van handhaving van bloedsuiker levels op plotselinge hartdood. Deze studie biedt, door uit te leggen wat het belang is van het onderscheid maken tussen -pathofysiologisch verschillende- doodsoorzaken, nieuwe perspectieven voor toekomstig onderzoek naar glucose handhaving in populaties met hoge incidenties van plotselinge dood. Belangrijk is dat deze resultaten suggesties bieden voor nieuwe therapeutische strategieën in diabetische hemodialysepatiënten,

in wie een kwart van alle doodsoorzaken plotselinge hartdood is. Of een strikte handhaving van glucose levels het risico van plotselinge hartdood vermindert zonder enige bijwerking te veroorzaken dient verder onderzocht te worden.

Binnen de context van gewichtsregulatie en gerelateerde processen van insuline gevoeligheid, inflammatie en endotheel functie, is adiponectine een hormoon dat van groot belang is. Het is een adipocyte-specifiek cytokine met een beschermende rol in de ontwikkeling van cardiovasculaire morbiditeit in de algemene bevolking. Bij progressie van een chronische nierziekte nemen adiponectine levels toe en verandert het cardiovasculaire risico profiel. In **hoofdstuk 5** bepaalden we de associatie van baseline en longitudinale veranderingen in adiponectine met verschillende cardiovasculaire uitkomsten in 1255 type 2 diabetische hemodialysepatiënten in de Duitse Diabetes en Dialyse Study. Binnen 4 jaar follow-up werden de hazard ratio's om van tevoren gespecificeerde, beoordeelde eindpunten te behalen bepaald. Het verhoogde risico op cardiovasculaire eindpunten met hoge adiponectine levels op baseline was geassocieerd met hoge risico's op plotselinge hartdood en hersenbloeding, maar niet op myocardinfarct. Adiponectine was negatief gecorreleerd met C-reactive protein en positief gecorreleerd met NT-pro-BNP, de laatste bleek significant de associatie met ongunstige uitkomst te veranderen. Verhoogde longitudinale levels van adiponectine tijdens follow-up werden geassocieerd met hogere risico's op ongunstige cardiovasculaire uitkomsten en dood; associaties werden verzwakt door een confounding effect van toegenomen NT-pro-BNP. De belangrijke suggestie van deze studie is dat hoge basale en toegenomen adiponectine levels in de dialyse populatie grotendeels een gevolg zijn van de ziekte omstandigheden. Hoogstwaarschijnlijk is deze toename een counter-regulatoire respons op een verslechterde gezondheid om zo de potentie van adiponectine om inflammatie tegen te gaan te behouden.

Een zeer belangrijk aspect van "verslechtering van de gezondheid" in dialysepatiënten is het "wasting syndroom". Wasting ontwikkeld steeds vaker, als de nierfunctie afneemt en is een complex proces van spier verlies, slechte

voedsel inname, hyperkatabolisme en inflammatie. Het wasting syndroom wordt behandeld in **hoofdstuk 6**. Het is bekend dat het geassocieerd is met hoge mortaliteit en cardiovasculaire eindpunten, echter, de onderliggende processen zijn niet bekend en ook ontbreekt het aan behandelingen. In hoofdstuk 6 hebben we daarom de impact van wasting op specifieke klinische eindpunten bestudeerd, waaronder plotselinge hartdood, myocardinfarct en overlijden door infectie in dialysepatiënten van de 4D studie. Vergeleken met patiënten zonder wasting, hadden patiënten met het wasting syndroom een drievoudig verhoogd risico op plotselinge hartdood, wat bijna niet veranderde na multivariate adjustering. Er was een trend voor een verhoogd risico op hersenbloeding en sterfte door infectie, terwijl myocardinfarct niet was geassocieerd met wasting. Het 60% verhoogde risico op gecombineerde cardiovasculaire eindpunten werd voornamelijk verklaard door het effect van wasting op plotselinge hartdood, omdat geen associatie was gevonden voor gecombineerde cardiovasculaire eindpunten behalve plotselinge dood. Deze bevinding dat wasting sterk geassocieerd is met plotselinge hartdood, maar niet met myocardinfarct in diabetische hemodialysepatiënten is belangrijk, omdat het suggereert dat niet-atherosclerotische hartziekten een belangrijke rol spelen in de verhoogde kans op cardiovasculaire eindpunten in patiënten met wasting. Dit beidt mogelijkheden voor nieuwe behandelstrategieën, waarin patiënten met het wasting syndroom een belangrijke doelgroep zijn in de preventie van plotselinge hartdood. In deze context zouden bij hen verdere behandelingen met  $\beta$ -blokkers of geïmplanteerde defibrillators als toevoeging op de reguliere onderzoeken overwogen kunnen worden.

Eerdere studies hebben wasting geïdentificeerd als een conditie die metabole systemen sterk beïnvloed en condities die met uitkomsten geassocieerd zijn sterk verandert (bijv. de impact van wasting op cholesterol metabolisme en de daarmee geassocieerde mortaliteit). Suggesties in de literatuur van een mogelijke invloed van wasting op het parathyroid hormoon metabolisme hebben geleid tot een klinische studie die is gepresenteerd in **hoofdstuk 7**. Deze studie onderzocht de impact van wasting in de associatie van parathyroid hormoon met cardiovasculaire uitkomsten en mortaliteit in dialysepatiënten. Er werd onthuld dat de negatieve



effecten van een hoog PTH alleen geobserveerd worden in relatief gezonde patiënten zonder het wasting syndroom, maar worden opgeheven in patiënten die lijden aan de ziekte status. De studie draagt bij aan de verklaring van conflicterende resultaten in de literatuur, door aan te tonen dat de associatie van parathyroid hormoon en ongunstige uitkomsten afhangt van de aanwezigheid of afwezigheid van het wasting syndroom en meer in het algemeen van de ziekte status van de populatie die bestudeerd wordt. De bevinding dat wasting een effect modifier was door een rol te spelen in de associaties van PTH met ongunstige uitkomsten wordt ondersteund door nader onderzoek dat gepresenteerd is in **hoofdstuk 8**. Hierin voerden wij een studie uit naar de associatie van parathyroid hormoon met body mass index, de longitudinale veranderingen en hun effect op mortaliteit in dialysepatiënten. De resultaten tonen aan dat PTH in belangrijke mate varieert met BMI, het is het laagst is in patiënten met ondergewicht en het hoogst in obese patiënten en dat deze associatie geldt voor zowel diabetische als niet-diabetische patiënten. De studie laat de impact zien van voedingsstatus op PTH levels en de daarmee geassocieerde uitkomst, omdat het laat zien dat een verlaagd PTH was geassocieerd meer een hoge mortaliteit alleen in de aanwezigheid, maar niet in de afwezigheid van gewichtsverlies. Omdat gewichtsverlies een belangrijk onderdeel is van het wasting syndroom zijn lage en verlaagde PTH levels mogelijke symptomen van wasting en zullen deze zorgvuldig moeten worden bekeken in dialysepatiënten.

Vitamine D status is van essentieel belang in de regulatie van PTH metabolisme, maar lijkt bovendien een belangrijke rol te spelen voor wat betreft myocard en algehele gezondheid. In **hoofdstuk 9** onderzochten we de impact van vitamine D status op specifieke cardiovasculaire eindpunten en fatale infecties in hemodialysepatiënten die deelnamen aan de Duitse Diabetes en Dialyse Studie (4D Studie). Patiënten met ernstige vitamine D deficiëntie ( $25[\text{OH}]\text{D} \leq 10 \text{ ng/ml}$ ) hadden een drievoudig hoger risico op plotselinge hartdood vergeleken met degenen met voldoende  $25(\text{OH})\text{D}$  levels  $>30 \text{ ng/ml}$ . Bovendien waren gecombineerde cardiovasculaire eindpunten en all-cause mortaliteit sterk verhoogd met respectievelijk 80 en 70 procent. Er was een trend voor hogere

risico's voor hersenbloeding en fatale infectie, terwijl myocardinfarct en dood door hartfalen niet aanmerkelijk werden beïnvloed. De studie verschaft een gegronde reden voor toekomstige interventies naar vitamine D suppletie via voeding, wat extra wordt ondersteund door onze verdere analyses die beschreven zijn in **hoofdstuk 10**. We analyseerden de impact van vitamine D status op ongunstige uitkomsten waaronder all-cause, cardiovasculaire en niet-cardiovasculaire mortaliteit in incidente dialysepatiënten van de NECOSAD studie, waarin zowel hemo- als peritoneaal dialysepatiënten en patiënten met en zonder diabetes mellitus zijn geïncludeerd. Bijzondere aandacht werd geschonken aan mogelijk tijdsafhankelijke risico's op de korte termijn (6 maanden follow-up) en langere termijn (3 jaar follow-up). We vonden een verhoogd risico op mortaliteit in patiënten met ernstige vitamine D deficiëntie. In analyses naar specifieke fatale uitkomsten vonden we een sterke associatie van ernstige vitamine D deficiëntie met cardiovasculaire mortaliteit, vooral voor de korte termijn follow-up analyses. Voor niet-cardiovasculaire mortaliteit observeerden we geen betekenisvolle associatie met vitamine D status. Gegeven dat de meeste hemodialysepatiënten vitamine D deficiënt zijn, kunnen deze bevindingen mogelijk significante klinische betekenis hebben, overwegende dat natuurlijke vitamine D suppletie beschouwd wordt als een relatief veilige, gemakkelijke en goedkope therapie. Randomized controlled trials (RCTs) zijn daarom in het bijzonder nodig om op te helderen of vitamine D suppletie in dialysepatiënten het cardiovasculaire risico of mortaliteit verlaagt.

Samengevat, het klinische onderzoek dat in dit proefschrift is uitgevoerd heeft specifieke effecten van metabole veranderingen in dialysepatiënten aan het licht gebracht. Omdat mortaliteit bestaat uit verschillende doodsoorzaken, waarvan de samenstelling in belangrijke mate verschilt van die van de algemene populatie, betekent dit dat bepaalde interventies mogelijk niet alleen in het algemeen het aantal overlijdens verlaagt, maar alleen de specifieke uitkomsten die worden beïnvloed door de risicofactoren waarop de behandeling is gericht. Een consequentie zal zijn dat in interventie trials in dialysepatiënten de eindpunten erg kritisch en zorgvuldig gekozen zullen moeten worden. Een andere consequentie is

dat dialysepatiënten mogelijk een combinatie van behandelingen nodig hebben in plaats van enkele interventies om de -pathofysiologisch verschillende- problemen die leiden tot sterfte in het algemeen te verminderen.

Ten tweede, dit proefschrift draagt bij aan de verklaring van conflicterende resultaten in de literatuur, omdat grondige methodologische concepten toegepast zijn om echte effecten van confounding te onderscheiden en om effect modificatie als mogelijkheid te kunnen beschouwen. Zoals is genoemd in de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift, hebben veel observationele studies in dialysepatiënten niet geleid tot gelijklopende resultaten. Met onze grote methodologische uitdaging om zo accuraat mogelijke risico schattingen, gebaseerd op huidige kennis, te kunnen geven, gebruikten we een etiologische benadering zoals aanbevolen door klinische epidemiologen en hebben daarbij de aanbevelingen in overweging genomen om onderscheid te maken tussen confounding en intermediaire variabelen. Bovendien zijn de analyses niet gebaseerd op forward of backward selectie procedures, waarbij belangrijke confounders gemist zouden kunnen worden, of op onechte risicofactoren (bijv. door toeval een hoge hazard ratio in de data) die waren geïncludeerd. In lijn met de wetenschappelijk epidemiologische suggesties, hebben we voornamelijk pathofysiologische effect groottes benaderd door gebruik te maken van (naast ruwe modellen) multivariate adjustering met zorgvuldig geselecteerde variabelen, gebaseerd op klinische verdenking en kennis van de literatuur om onafhankelijke effecten te kunnen bepalen.

Ten derde, het onderzoek dat is beschreven in dit proefschrift biedt een sterke gegronde reden voor nieuwe interventies in dialysepatiënten. Overwegende de overmatige mortaliteit en schaarsheid van data over effectieve behandelingen in dialysepatiënten, zijn randomized controlled trials bijzonder nodig. Met nieuwe informatie over specifieke eindpunten, methodologische voordelen om echte effecten te benaderen en daarnaast het ontdekken van nieuwe risicofactoren die zijn behandeld in dit proefschrift, is het een grote uitdaging om veelbelovende interventie studies te ontwikkelen en uit te voeren. Door de hypothesen te bewijzen die aan dit proefschrift zijn ontleend, kunnen dialysepatiënten nieuwe behandelingen tegemoet zien die de cardiovasculaire en algehele gezondheid substantieel verbeteren.