

Prognostický význam metabolického syndromu u hemodialyzovaných pacientů – krátké sdělení

Vostrý M.¹, Rajdl D.¹, Eiselt J.², Malánová L.³, Pikner R.⁴, Trefil L.¹, Racek J.¹

¹Ústav klinické biochemie a hematologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

²1. interní klinika, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň

³Dialyzační středisko B. Braun Avitum, Plzeň

⁴Oddělení klinických laboratoří, Klatovská nemocnice, a. s.

SOUHRN

Cíl studie: Zjistit prognostický význam metabolického syndromu (MS) v populaci hemodialyzovaných pacientů ve smyslu celkové úmrtnosti.

Typ studie: Observační, prospektivní kohortová.

Název a sídlo pracoviště: Ústav klinické biochemie a hematologie, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni a Fakultní nemocnice Plzeň.

Materiál a metoda: 102 HD pacientů bylo rozděleno do 2 skupin podle výskytu MS. Metodami analýzy přežití byla zkoumána celková úmrtnost a vztah známých či potenciálních rizikových faktorů k MS a prognóze pacientů.

Výsledky: Během doby sledování (medián 26 měsíců) zemřelo 34 pacientů (33 %). Zemřelí pacienti měli mírně nižší hladiny albuminu ($p < 0,05$), v žádném z ostatních laboratorních parametrů se nelišili. Podle Kaplan-Meierovy metody se celková úmrtnost pacientů s MS nelišila od pacientů bez MS. V Coxově jednoproměnném modelu jsou významnými prognostickými faktory ($p < 0,05$) pouze věk (HR 1,09) a albumin (HR 0,9). V adjustovaném modelu se význam albuminu ztrácí a věk zůstává jako jediný významným ukazatelem přežití.

Závěr: Naše výsledky ukazují, že význam MS jakožto možného prognostického faktoru je ve studované populaci pochybný.

Klíčová slova: metabolický syndrom, hemodialýza.

SUMMARY

Vostrý M., Rajdl D., Eiselt J., Malánová L., Pikner R., Trefil L., Racek J.: Prognostic impact of metabolic syndrome (MS) in hemodialyzed (HD) patients

Objective: To investigate the prognostic impact of metabolic syndrome (MS) on the overall mortality of hemodialyzed (HD) patients.

Design: Observational, prospective cohort.

Settings: Department of Clinical Biochemistry and Hematology, Faculty Hospital and Charles University – Faculty of Medicine in Pilsen, Czech Republic.

Material and Methods: 102 HD patients were divided into two groups according to presence of MS. Using the methods of survival analysis, we explored the relationship between MS, several established or potential laboratory risk factors and the patients' prognosis.

Results: During the follow-up period (median 26 months) 34 patients died (33%). Non-survivors had slightly lower albumin levels than patients who survived ($p < 0.05$), but did not differ significantly in any other laboratory parameters examined. According to the Kaplan-Meier plot, the overall mortality rate was not different between patients with MS and those devoid of MS. Only age (HR 1.09) and albumin (HR 0.9) proved their prognostic value ($p < 0.05$) in a univariate Cox regression model. In an adjusted model, albumin loses its significance and only age remains a significant mortality predictor.

Conclusion: Our results indicate that the impact of MS on HD patients' mortality is questionable.

Key words: metabolic syndrome, renal dialysis.

Úvod

Pojmem metabolický syndrom (MS) se rozumí současný výskyt abdominální obezity, dyslipidémie, zvýšeného krevního tlaku a poruchy metabolismu glukózy. Jedná se o stav spojený s předčasným rozvojem kardiovaskulárních (KV) onemocnění (zejména aterosklerózy) a chronického onemocnění ledvin. Prevalence MS v populaci hemodialyzovaných (HD) pacientů je obecně velmi vysoká, podle některých prací dosahuje až 70 % [1, 2]. Jaký je však význam MS pro prognózu těchto pacientů? Terminální stadium selhání ledvin je charakteristické katabolickým stavem s postupným rozvojem

malnutrice, který v kombinaci s chronickým zánětem vede k vysoké fatalitě KV příhod. Složení těla zde hraje odlišnou úlohu a obezita může paradoxně přinášet prognostickou výhodu [3]. Naše studie porovnává HD pacienty s MS a bez MS, zkoumá jejich celkovou úmrtnost a vztah vybraných laboratorních parametrů k prognóze.

Metody

Do studie byli zahrnuti pacienti s minimální délkou hemodialyzační léčby 3 měsíce, bez maligního onemocnění a známek akutního infektu (CRP < 30 mg/l).

Jako primární klíč pro sestavování studijních skupin byl použit BMI (19–25 vs > 30 kg/m²). Nebyli tedy zařazeni pacienti malnutriční. Pacienti (n = 102, věk 67 roků [62–73 roků], trvání dialýzy 26,5 měsíců [9–61 měsíců], BMI 24,6 kg/m² [23–32 kg/m²]; medián [mezikvartilové rozpětí], 50 žen) byli rozděleni do 2 skupin na základě přítomnosti MS (50 pacientů s MS) podle definice NCEP ATP III [4]. Vzorky séra a plazmy byly odebírány po alespoň šestihodinovém lačnění těsně před zahájením hemodialýzy. Kromě základních biochemických parametrů byly sledovány následující: CRP, albumin, adiponektin (včetně vysokomolekulární formy), leptin, asymetrický dimethylarginin (ADMA). Měřené parametry a použité metody jsou popsány ve starším příspěvku [5]. Pacienti byli prospektivně sledováni (26 měsíců [15–26,5 měsíců]) do end-pointu (celková úmrtnost) nebo cenzorování. Statistická analýza byla provedena v programu STATA 10. K hodnocení rozdílů mezi skupinami jsme použili Wilcoxonův dvouvýběrový test. Analýza přežití byla provedena pomocí Kaplan-Meirovy metody a Coxova regresního modelu. Hodnota p < 0,05 byla považována za signifikantní. Studie byla schválena společnou etickou komisí LF UK a FN v Plzni.

Výsledky a diskuse

Průřezová charakteristika srovnávací skupinu pacientů s MS a bez MS je uvedena v první části tabulky 1. Skupiny byly srovnatelné věkem, MS trpěly častěji ženy a diabetici. Výrazné rozdíly nacházíme v antropometrických údajích – BMI a obvodu pasu. Je však nutné uvažovat výběrové vychýlení („sampling bias“), jelikož při vyhledávání probandů byl použit BMI jako primární předpoklad ne/existence MS. Pacienti s MS neměli klinicky významně nižší HDL cholesterol ani vyšší krevní tlak. To může být odrazem obecné charakteristiky HD pacientů, u kterých dochází ke snížení HDL alterací aktivit klíčových enzymů v regulaci metabolismu lipoproteinů a také k poruše vodního hospodářství. Nerozdílnost hladin albuminu a CRP mezi skupinami naznačuje srovnatelnost nutričního stavu a nepřítomnost výraznějšího zánětlivého procesu u MS v uremickém prostředí. Z literatury vyplývá, že právě tyto ukazatele jsou spolehlivými prognostickými faktory v této populaci (cit. v [5]). Může to tedy vypovídat o nevhodnosti užití MS (za daných kritérií) jakožto diskriminantu pro predikci mortality. Osoby bez MS sice strávily v pravidelném HD programu delší dobu, tato skutečnost je však nejspíše silně ovlivněna menším počtem diabetiků v této skupině, tedy osob s extrémním rizikem. Adipocytokiny leptin a adiponektin jsou známé svou asociací s BMI (přímou, respektive nepřímou) a jejich koncentrace tedy nejsou překvapující. Průřezovým hodnocením těchto i dalších adipokinů v obdobné populaci jsme se zabývali v předešlé publikaci [5]. V souladu s ní opět nalézáme mezipohlavní rozdíly v hladinách leptinu a adiponektinu, statisticky významné však pouze ve skupinách s vyšší produkcí daného analytu, tj. leptinu u osob s MS a adiponektinu u osob bez MS (data nezobra-

zena). Pacienti s MS měli nižší podíl vysokomolekulární formy adiponektinu (HMW), jež je považována za bioaktivní a lépe odrážející inzulinovou senzitivitu. Je zde tedy náznak znevýhodnění osob s MS. Metabolismus jednotlivých forem adiponektinu sice není zcela znám (zvláště ne v podmínkách urémie a HD), roli ve snížení HMW formy však může hrát defektní post-translační modifikace monomerů.

Table 1. Characteristics of the study population

By MS presence	MS NO (n = 52)	MS YES (n = 50)
Age (yr)	68 [63–74.5]	66.5 [61–72]
Gender F/M (n)	20/32	30/20 *
Diabetes (n)	14	26 *
HD duration (mo)	30 [16–72]	24 [7–42] *
BMI (kg/m ²)	23.4 [21.4–24.4]	31.9 [24.9–35.4] *
WC (cm)	92.5 [87.5–100]	112 [104–121] *
HDL (mmol/l)	1.0 [0.9–1.2]	0.9 [0.8–1.1] *
TG (mmol/l)	1.3 [0.9–1.7]	2.3 [1.8–3.1] *
Glucose (mmol/l)	4.9 [4.5–5.4]	6.2 [5.1–7.9] *
BP (mm Hg)	150/78	152/79
Albumin (g/l)	42.3 [39.8–44.5]	41.6 [39.4–43.1]
CRP (mg/l)	4.3 [1.6–7.7]	4.8 [2.3–10.6]
ADMA (μmol/l)	1.5 [1.0–1.9]	1.3 [1.0–1.9]
Leptin (μg/l)	5.6 [2.8–19.5]	72.2 [24.4–103.8] *
Adiponectin (mg/l)	14.2 [10.5–19.8]	8.0 [5.4–10.2] *
- HMW/total	0.53 [0.46–0.57]	0.44 [0.38–0.51] *
By survival	NO (n = 34)	YES (n = 68)
Age (yr)	73 [67–78]	65 [58.5–70.5] *
Albumin (g/l)	40.9 [37.4–42.4]	42.7 [39.85–44.5] *

Data are presented as median [interquartile range]. HD – hemodialysis, WC – waist circumference, HDL – high density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides, HMW – high molecular weight, BP – blood pressure; *p < 0.05

Během doby sledování (26 měsíců [15–26,5 měsíců]) zemřelo 34 pacientů (33 %) a cenzorováno bylo 13 pacientů (z toho 8 trasplantací). Mezi zemřelými bylo 19 žen, 12 diabetiků a 17 pacientů s MS. Zemřelí pacienti byli výrazně starší a ze všech zkoumaných parametrů se lišili pouze mírně nižší hladinou albuminu (viz druhá část tabulky 1). To naznačuje význam nutričníce pro prognózu, o klinickém významu pozorovaného rozdílu lze však pochybovat, navíc je nutné přihlídnout ke vztahu albuminu k věku. Obrázek 1 znázorňuje křivky úmrtnosti pacientů podle přítomnosti MS. Nesignifikantní log-rank test dokládá jejich nerozdílnost – pacienti s MS tedy nevymírali ani rychleji, ani pomaleji. V jednoproměnném (neadjustovaném) Coxově regresním modelu figurují pouze albumin (HR 0,9, p < 0,05) a věk (HR 1,09, p < 0,05) jako signifikantní prediktory úmrtí. V mnohočetném regresním modelu zahrnujícím věk, albumin, BMI a pohlaví se žádný z parametrů kromě věku (HR 1,08) nejeví jako významný. Taktéž postupné přidávání dalších známých či potenciálních rizikových faktorů (např. CRP, adiponektin, ADMA) do modelu nevede k jeho zpřesnění a pouze věk má významnou úlohu.

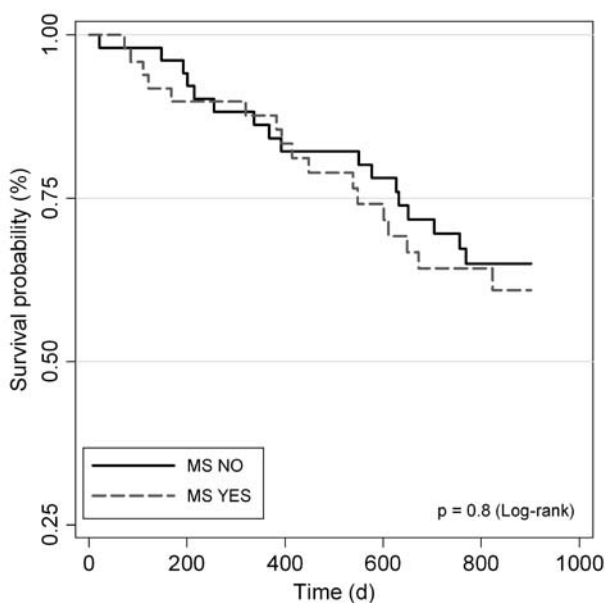


Figure 1. Kaplan-Meier survival estimates by MS presence

Závěr

Naše výsledky ukazují, že význam MS jakožto možného prognostického faktoru je ve studované populaci pochybný. Je známo, že obezita, základní rys MS, může být u chronických onemocnění naopak protektivním faktorem z hlediska krátkodobého přežití. Je tudíž možné, že MS jako celek ovlivňuje prognózu jak negativně, tak pozitivně. Škodlivé účinky inzulínové rezistence se v obecné populaci manifestují teprve v delším časovém horizontu, zde mohou být tedy zastřeny samotným terminálním selháním ledvin a vzhledem k obecně vysoké

mortalitě HD pacientů se nemusejí uplatnit. Pacienty budeme nadále sledovat a po dosažení vyššího počtu end-pointů se pokusíme stanovit rizikový metabolický profil ve studované populaci.

Literatura

1. **Tsangalis, G., Papaconstantinou, S. et al.** Prevalence of the metabolic syndrome in hemodialysis. *Int. J. Artif. Organs*, 2007, 30, 2, s. 118–123.
2. **Young, D. O., Lund, R. J. et al.** Prevalence of the metabolic syndrome in an incident dialysis population. *Hemodial. Int.*, 2007, 11, 1, s. 86–95.
3. **Kalantar-Zadeh, K., Abbott, K. C. et al.** Survival advantages of obesity in dialysis patients. 2005, 81, 3, s. 543–554.
4. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*, 2001, 285, 19, s. 2486–2497.
5. **Vostrý, M., Rajdl, D. et al.** Adipocytokiny a další prediktory přežití u hemodialyzovaných pacientů s metabolickým syndromem. *Klin. Biochem. Metab.*, 2008, 16, 37, 4, s. 239–243.

Studie byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620819 a cestovním grantem ČSKB.

Do redakce došlo dne 15. 11. 2010.

Adresa pro korespondenci:
PharmDr. Michal Vostrý
Ústav klinické biochemie a hematologie
LF UK a FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: vostrym@fnplzen.cz