

Vztah metabolického syndromu k hospitalizovanosti a mortalitě 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: Prozkoumat vztah metabolického syndromu (MS) k prognóze hemodialyzovaných (HD) pacientů – celkové úmrtnosti a mírám hospitalizovanosti.

Typ studie: prospektivní kohortová.

Materiál a metoda: 117 HD pacientů (medián věku=67 let, BMI=24,9 kg/m², 62 mužů) bylo rozděleno do 2 skupin dle přítomnosti MS (60 pacientů s MS) a prospektivně sledováno po dobu 5 let. Vylučovací kritérium: CRP>100 mg/l, maligní onemocnění. Kromě vztahu MS k prognóze byl dále sledován význam vybraných laboratorních parametrů (CRP, albumin, adiponektin, asymetrický dimethylarginin).

Výsledky: Během doby sledování zemřelo 66 pacientů (56 %, 34 pacientů s MS). Vztah mezi přítomností MS a celkovou mortalitou nebyl nalezen (log-rank p=0,6). Významný vliv MS se ukázal při analýze hospitalizací. Pacienti s MS byli hospitalizováni častěji a po delší dobu (1,24 vs. 0,91 hospitalizací za pacientorok (py); 17,66 vs. 14,05 dnů/py; obojí p<0,05). Tito pacienti měli více než dvojnásobné riziko hospitalizace z kardiovaskulárních příčin (adjustovaný Coxův model, HR=2,25, p<0,01). Mezi studovanými laboratorními parametry se jediný albumin jevil jako významný prediktor mortality (adjustovaný Coxův model, HR=0,94, p<0,05).

Závěr: Významný vliv MS na celkovou mortalitu nebyl v naší studii pozorován. Analýza hospitalizovanosti naznačuje možnost využití konceptu MS při predikci rizika komplikací v této populaci.

Klíčová slova: metabolický syndrom, ledviny – selhání chronické, hemodialýza, mortalita, hospitalizace.

SUMMARY

Vostrý M., Rajdl D., Eiselt J., Malánová L., Pikner R., Trefil L., Racek J.: Relationship of metabolic syndrome, hospitalization rate and mortality of hemodialyzed (HD) patients – short communication

Objective: To explore the relationship of metabolic syndrome (MS) to the prognosis of hemodialyzed patients – all-cause mortality and hospitalization rate.

Design: prospective cohort study.

Material and Methods: 117 HD patients (median of age=67 years, BMI=24.9 kg/m², 62 males) were divided into two groups by the occurrence of MS (60 patients with MS) and prospectively monitored for five years. Exclusion criterion: CRP level>100 mg/l, malignancy. Beside the role of the MS, the impact of several laboratory markers (CRP, albumin, adiponectin, asymmetric dimethylarginine) on mortality has been evaluated.

Results: 66 patients died during the follow-up period (56 %, 34 pts. with MS). No relationship was found between the MS and all-cause mortality (log-rank p=0.6). However, distinction emerged in the analysis of hospitalizations. Patients with MS were hospitalized more frequently and for a longer time period (1.24 vs. 0.91 events per person-year (py); 17.66 vs. 14.05 days per py; both p<0.05). These patients experienced almost twofold higher risk of hospitalization from a cardiovascular cause (adjusted Cox model, HR=2.25, p<0.01). Among the laboratory parameters, only albumin proved as significant predictor of mortality (adjusted Cox model, HR=0.94, p<0.05).

Conclusion: We observed an insignificant MS impact on all-cause mortality. However, the MS concept may be useful in predicting the risk of complications in hemodialysis patients.

Keywords: metabolic syndrome, kidney failure – chronic, hemodialysis, mortality, hospitalization.

Úvod

Metabolický syndrom (MS) znamená konstelaci abdominální obezity, dyslipidémie, zvýšeného krevního tlaku a poruchy metabolismu glukózy. Jedná se o stav spojený s předčasným rozvojem aterosklerózy a zvýšenou kardiovaskulární (KV) mortalitou. Prevalence MS v populaci hemodialyzovaných (HD) pacientů je velmi vysoká, pohybuje se v rozmezí 30-70 % [1], a právě kardiovaskulární onemocnění jsou jednou z nejčastějších

příčin úmrtí a nemocnosti pacientů s chronickým selháním ledvin [2]. Tuto skutečnost však nelze vysvětlit pouze na základě tradičních rizikových faktorů (např. cholesterol, obezita). U HD pacientů jsou pozorovány reverzní epidemiologické vztahy a obezita, považovaná za dominantní komponentu MS, může mít paradoxně určitý pozitivní vliv na KV riziko a přežívání [3]. Význam MS (a jeho komponent) v komplexním prostředí terminálního selhání ledvin, které je *per se* spojeno s inzulinovou rezistencí, dyslipidemií a zánětlivým stavem, není zcela zřejmý.

V tomto krátkém sdělení prošetřujeme pomocí metod analýzy přežití a metod epidemiologických vlivů přítomnosti MS na celkovou mortalitu a hospitalizovanost skupiny HD pacientů. Dále zkoumáme souvislost vybraných laboratorních parametrů s výše popsanými výstupy.

Metody

Do studie byli zahrnuti pacienti bez maligního onemocnění s minimální délkou hemodialyzační léčby tři měsíce. Prvotní výběr se uskutečnil na základě BMI (studijní skupina BMI >30 kg/m² a kontrolní skupina BMI 19-25 kg/m²). Následně byli vyloučeni pacienti se známkami pokročilé infekce (CRP >100 mg/l). Zbylí pacienti (n=117, věk 67 [63-73] let, BMI 24,9 [23,4-32,9] kg/m², dialyzační léčba 24 [10-55] měsíců; medián [mezikvartilové rozpětí], 55 žen) bylo rozděleno do dvou skupin dle přítomnosti MS (60 pacientů s MS). MS byl definován kritérii NCEP ATP III [4], která vyžadují přítomnost tří z pěti následujících hodnot: 1) obvod pasu u žen >88 cm, u mužů >102 cm; 2) krevní tlak ≥130/85 mmHg; 3) glykémie ≥6,1 mmol/l; 4) triacylglyceroly ≥1,7 mmol/l; 5) HDL cholesterol <1,30 mmol/l u žen a <1,04 mmol/l u mužů. Vzorok séra a plazmy byly odebírány po alespoň šestihodinovém lačnění těsně před zahájením hemodialýzy (třísměnný režim). Rutinní biochemické parametry byly stanoveny na automatickém analyzátoru Olympus AU 2700, adiponektin a asymetrický dimethylarginin pomocí komerčních ELISA kitů (ALPCO, Windham, USA, resp. DLD Diagnostika,

Hamburg, Německo). Pacienti byli prospektivně sledováni (31 [13-57] měsíců) do okamžiku úmrtí (celková úmrtnost) nebo cenzorování. Během sledování byly zaznamenávány informace o hospitalizacích a jejich příčinách. Statistická analýza byla provedena v programu Stata 10. K hodnocení rozdílů mezi skupinami byl použit Wilcoxonův dvouvýběrový test nebo chí-kvadrát test. Analýza časových veličin byla provedena pomocí Kaplan-Meierovy 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

Vstupní průřezová charakteristika i prospektivní data dle výskytu MS jsou shrnuty v Tabulce 1. Kritéria MS splňovalo 60% žen a 45% mužů. Pacienti s MS byli častěji diabetici, v dialyzačním programu byli zařazeni kratší dobu, nebyli ale významně rozdílného věku. Koncentrace albuminu a C-reaktivního proteinu, známých prognostických faktorů v HD populaci, se mezi skupinami nelišily. Výrazně nižší hladina adiponektinu odpovídá vysokému BMI u pacientů s MS (Spearmanův korelační koeficient -0,47, p < 0,001). Během doby sledování zemřelo 66 pacientů (tj. 56%, 34 pacientů s MS, 33 žen) a 17 pacientů bylo vyřazeno (8 transplantací, 4x nemožnost dalšího sledování, 3x ukončení HD, 1x peritoneální dialýza, 1x násilná smrt). Analýza přežití neprokázala souvislost MS s mortalitou ve studované populaci (Log-rank test p=0,6), medián přežití

Table 1. Baseline characteristics and prospective data

	MS NO (n=57)	MS YES (n=60)	
Sex (M/F)	35/22	27/33	
Age (y)	69 [64-75]	66.5 [61.5-72]	
HD duration (m)	28 [16-72]	22.5 [8-39]	*
BMI (kg/m ²)	23.5 [21.6-24.7]	32.4 [30.2-35.4]	*
WC (cm)	93 [88-103]	113 [105-122]	*
Diabetes	15	34	*
BP (mm Hg)	148/76	151/79	
Albumin (g/l)	41.8 [38.7-44.4]	40.9 [39.3-43]	
CRP (mg/l)	5.1 [1.8-10.7]	6.3 [3.1-18.6]	
HDL (mmol/l)	1.0 [0.9-1.2]	0.9 [0.8-1.1]	*
TG (mmol/l)	1.3 [0.9-1.7]	2.2 [1.8-3.1]	*
Glucose (mmol/l)	4.99 [4.55-5.59]	6.34 [5.19-8.1]	*
ADPN (mg/l)	14.0 [10.3-19.4]	8.0 [5.3-10.6]	*
ADMA (μmol/l)	1.4 [1.0-1.9]	1.2 [0.9-1.8]	
Deaths	32 (11F)	34 (22F)	
Person-years (py)	165.8	155.6	
Admissions (/py)	0.91	1.24	*
- from CV cause	0.33	0.54	*
Hosp. time (d/py)	14.5	17.66	*

Data are presented as median [interquartile range] or count. WC – waist circumference, BP – blood pressure (medians), CRP – C-reactive protein, HDL – high density lipoprotein cholesterol, TG – triglycerides, ADPN – adiponectin, ADMA – asymmetric dimethylarginine; Hosp. – hospitalization; *p < 0.05

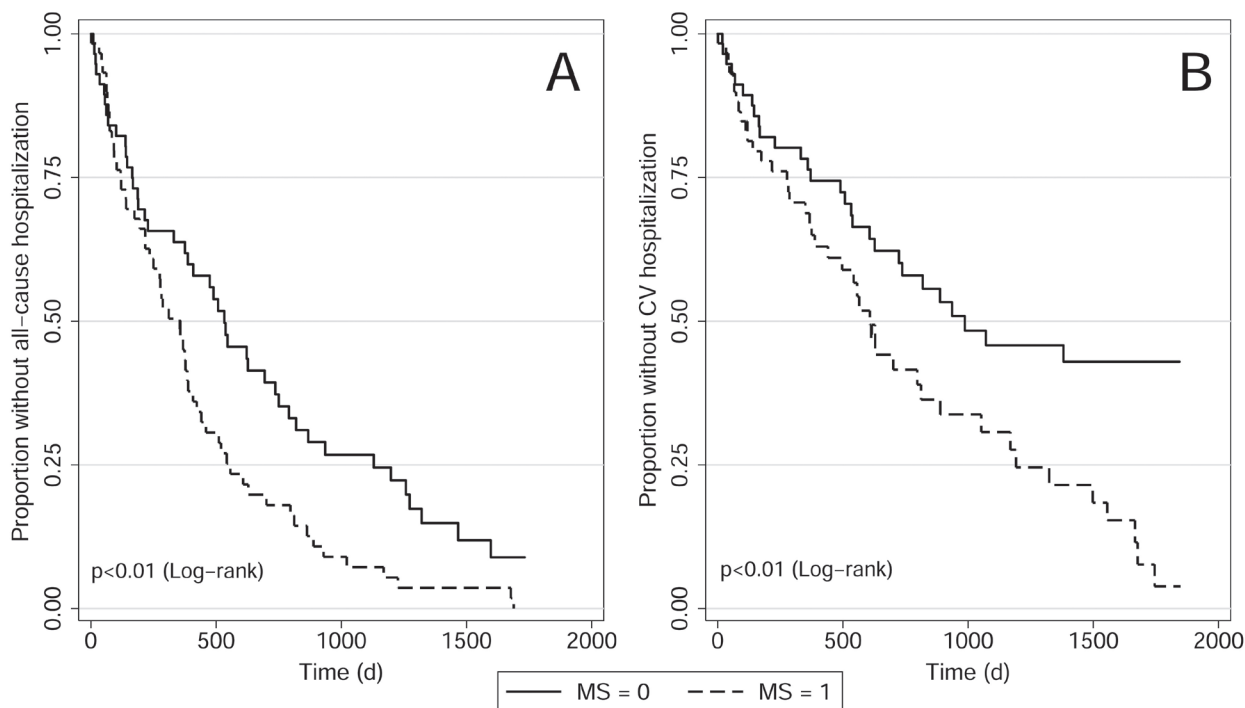


Fig. 1. Kaplan-Meier analysis of time to first all-cause (A) and cardiovascular disease-related hospitalization (B)

byl u obou podskupin srovnatelný (přibližně 1200 dnů). V Coxově mnohočetném regresním modelu zahrnujícím věk, pohlaví, BMI, čas na dialýze, albumin a CRP se mimo věk ($HR=1,05$, $p<0,001$) jediný albumin jeví jako významný prediktor celkové mortality ($HR=0,93$, $95\% \text{ CI } 0,87-0,99$, $p<0,05$). Úmrtnost pacientů dle výskytu diabetu se nelišila (Log-rank test $p=0,7$) a ani další zkoumané laboratorní parametry nemají prediktivní význam pro celkovou mortalitu. V průběhu studie bylo 102 pacientů alespoň jednou hospitalizováno (včetně hospitalizací spojených s komplikacemi vaskulárního přístupu). Pacienti s MS byli hospitalizováni celkově častěji (193 vs. 152 záznamů; 1,24 vs. 0,91 hospitalizace/pacientorok, $p<0,05$) a po delší dobu (17,66 vs. 14,05 dnů/pacientorok, $p<0,05$). Poměr míry hospitalizovanosti (incidence rate ratio) činil 1,35 ($95\% \text{ CI}=1,1-1,7$). Sedmdesát pacientů bylo alespoň jednou hospitalizováno z kardiovaskulární příčiny (všechny formy ICHS, iktus, ICHDK, srdeční selhání, amputace, chlopenní vady). Tyto hospitalizace byly opět četnější u pacientů s MS (Tabulka 1). Rovněž analýza času do první hospitalizace a času do první hospitalizace z kardiovaskulární příčiny ukazuje vyšší riziko u pacientů s MS ($p<0,05$) (Obr. 1). Dle jednoproměnného Coxova modelu mají pacienti s MS téměř dvojnásobnou míru rizika hospitalizace z KV příčin ($HR=1,94$, $p<0,01$) a toto riziko dále vzroste při adjustaci na parametry totožné s modelem celkové mortality ($HR=2,25$, $p<0,01$). Jednotlivá kritéria MS nejsou v Coxových univariantních modelech KV hospitalizací statisticky významná (triacylglyceroly $p=0,08$, ostatní $p>0,4$), vliv MS jako celku je tedy dán vzájemnou kombinací jeho komponent. U pacientů

s MS nenacházíme rozdílný vliv na míru rizika kardiovaskulárních hospitalizací při splnění tří, čtyř, nebo pěti kritérií MS.

Z dostupné literatury vyplývá, že vliv MS na různé výstupy u HD pacientů je silně závislý jednak na použitých definicích (MS i samotných výstupů - např. složené výstupy) a také na charakteristických vlastnostech studované populace (case-mix). Obdobné závěry o prognostickém významu MS u HD pacientů byly např. publikovány ve dvou asijských [5, 6] a jedné evropské studii [1].

Závěr

Naše výsledky ukázaly nevýznamný vliv MS na celkovou mortalitu HD pacientů. V analýzách hospitalizovanosti (celková, KV) se naopak MS jeví jako významný prognostický faktor, především s ohledem na vztah k častým kardiovaskulárním komplikacím těchto nemocných. Mezi sledovanými laboratorními parametry je jediný albumin významným prediktorem zkoumaných výstupů - celkové mortality a hospitalizace ze všech příčin (nikoliv hospitalizace z KV příčin). Potvrzuje tak silný význam nutrice u chronicky stonajících, a to zejména ve smyslu krátkodobé prognózy.

Význam konceptu metabolického syndromu spočívá především v primární a sekundární prevenci v obecné populaci. Studium tohoto fenoménu u pacientů s renálním selháním, tedy u pacientů s obdobným patobiochemickým profilem, může v budoucnosti přinést pokrok v oblasti léčebných postupů nebo odhadu rizika.

Literatura

1. **Perez de Jose, A., Verdalles-Guzman, U. et al.** Metabolic syndrome is associated with cardiovascular events in haemodialysis. *Nefrologia*, 2014, 34, 1, p. 69-75.
2. **Stenvinkel, P.** Chronic kidney disease: a public health priority and harbinger of premature cardiovascular disease. *J. Intern. Med.*, 2010, 268, 5, p. 456-467.
3. **Abbott, K. C., Glanton, C. W. et al.** Body mass index, dialysis modality, and survival: analysis of the United States Renal Data System Dialysis Morbidity and Mortality Wave II Study. *Kidney Int.*, 2004, 65, 2, p. 597-605.
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, p. 2486-2497.
5. **Wu, C. C., Liou, H. H. et al.** Abdominal obesity is the most significant metabolic syndrome component predictive of cardiovascular events in chronic hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2011, 26, 11, p. 3689-3695.
6. **Yang, S. Y., Chiang, C. K. et al.** Metabolic syndrome predicts hospitalization in hemodialysis patients: a prospective Asian cohort study. *Blood Purif.*, 2007, 25, 3, p. 252-259.

Studie byla podpořena výzkumným záměrem MSM0021620819.

Do redakce došlo 15. 1. 2015

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