

Body Composition, Physical Activity and Quality of Life in end-stage renal disease patients

Citation for published version (APA):

Broers, N. J. H. (2016). *Body Composition, Physical Activity and Quality of Life in end-stage renal disease patients: a phenotypical approach*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Proefschriftmaken.nl || Uitgeverij BOXPress. <https://doi.org/10.26481/dis.20161103nb>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20161103nb](https://doi.org/10.26481/dis.20161103nb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

SAMENVATTING

NEDERLANDSE SAMENVATTING

In deze thesis staan lichaamssamenstelling, fysieke activiteit en gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven bij predialyse patiënten met stadium 5 chronisch nierfalen (CKD-5) en dialyse patiënten centraal. Tevens werden de overgangsfase van predialyse naar dialyse en de eerste zes maanden na het starten van dialyse bestudeerd. Dit in tegenstelling tot eerdere studies, welke voornamelijk bovenstaande parameters bestudeerd hebben vanaf drie maanden na de start van dialyse, omdat gesuggereerd wordt dit het punt is vanaf waar patiënten klinisch stabiel zijn. Echter, de minder goed bestudeerde overgangperiode van de predialyse fase naar de start van dialyse, is een van de meest kritieke periodes in het leven van een patiënt met eindstadium nierfalen (ESRD). Hoewel dialyse uremische klachten zal verminderen, zal de patiënt ook afhankelijk worden van medische technologie om in leven te blijven, wat zowel leidt tot psychische als fysiologische veranderingen. Eerdere studies hebben namelijk aangetoond dat in de eerste 90 tot 120 dagen na de start van hemodialyse (HD) een verhoogd risico tot overlijden bestaat, en dat ruwweg 35 procent van deze sterftegevallen in het eerste jaar na de start van dialyse al in de eerste 90 dagen plaatsvinden.

Deze bevindingen geven duidelijk weer dat het belangrijk is om meer inzicht te krijgen in de veranderingen die het eerste jaar na de start van HD plaatsvinden met betrekking tot verschillende klinisch relevante parameters, om zo meer duidelijkheid te scheppen in het risico dat starten van HD met zich meebrengt. **HOOFDSTUK 2** geeft een algemeen literatuuroverzicht met betrekking tot fenotypische veranderingen na de start van HD, vooral gericht op cardiovasculaire- en voedingsparameters in het eerste jaar na de start van HD.

Het eerste onderwerp van deze thesis, welke besproken werd in **HOOFDSTUK 3**, heeft betrekking op het meten van lichaamssamenstelling. Protein energy wasting (PEW), welke gedefinieerd is als “een staat waarin lichaamsvoorraad van eiwitten en andere energiebronnen verminderd zijn”, komt vaak voor bij dialyse patiënten. Het stellen van de diagnose ‘PEW’ is gebaseerd op verschillende criteria, namelijk: een laag lichaamsgewicht, lage waarden van eiwitten en andere energiebronnen en verlies van spiermassa. Om dit vast te stellen is het belangrijk om een objectieve manier te hebben om lichaamssamenstelling te meten. Er zijn verscheidene technieken welke gebruikt worden om lichaamssamenstelling te meten zoals, computed tomography (CT), dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), and multi resonance imaging (MRI), echter zijn deze technieken niet toepasbaar in een drukke klinische omgeving. Bio-impedantie metingen daarentegen, zijn makkelijk bedienbaar en goed toepasbaar aan het bed van de patiënt. Daarnaast werd aangetoond dat deze methode gebruikt kan worden voor de analyse van voedingsstatus en lichaamssamenstelling bij dialyse patiënten. Multi-frequency bio-impedantie analyse kan, in theorie, een verschil maken tussen extracellulair en intracellulair water en schat lichaamssamenstelling aan de hand van het twee compartimenten (2-C) model door vetvrije massa (FFM) en vet massa

(FM) te berekenen. Echter, variatie in de hydratiestatus van een patiënt kan van grote invloed zijn op de berekening van FFM. Dit heeft er toe geleid dat Chamney et al. een nieuw model gevalideerd hebben waarbij naast FFM en FM ook overhydratie (OH) wordt berekend. Dit drie compartimenten (3-C) model wordt gebruikt door de body composition monitor (BCM) en verdeelt het lichaam in de volgende compartimenten: vetweefsel massa (ATM), lean tissue massa (LTM) en OH. In dit model wordt er vanuit gegaan dat ATM uit zowel vetweefsel massa en water bestaat, dit in tegenstelling tot het 2-C model, waar FM alleen uit vetweefsel bestaat (zie **CHAPTER 8**, figuur 8.1). Dus, in het 3-C model is er rekening gehouden met de hydratie component van ATM, welke niet meegenomen is in het 2-C model. Daarnaast is OH niet meegenomen in het LTM compartiment, welke in het 2-C model juist wel in het LTM compartiment zit.

Wanneer lichaamssamenstelling volgens het 2-C en 3-C model met elkaar vergeleken worden zijn significante verschillen waar te nemen tussen beide modellen. Dit kan dus gedeeltelijk verklaard worden door OH in de gemeten patiëntengroep, gezien deze groep gemeten is voorafgaande aan de dialyse behandeling. Ook wordt er in het 3-C model gecorrigeerd voor body mass index (BMI) bij het schatten van de verschillende compartimenten, ook dit kan leiden tot verschillen tussen het 2-C en 3-C model.

De verschillen tussen deze twee modellen hebben ertoe geleid dat Wieksotten et al. specifieke referentiewaarden ontwikkeld hebben voor het 3-C model. Deze referentiewaarden laten zien dat een hoog percentage van de gemeten patiëntengroep een lean tissue index (LTI) (LTM gecorrigeerd voor lengte) onder de normaalwaarden had vergeleken met een leeftijds-gematchte gezonde studiepopulatie, ondanks dat de BMI gelijk was. De vet tissue index (FTI) (ATM gecorrigeerd voor lengte) daarentegen, bleek hoger te zijn in een groot deel van de patiëntengroep. Dit suggereert dat een substantieel deel van deze patiëntengroep te maken heeft met 'sarcopene obesitas'. In recente literatuur wordt sarcopene obesitas gebruikt om het verlies van spiermassa met daarbij het behoud of zelfs de toename van FM aan te duiden.

De vraag is echter of een toename in FM in prevalentie dialyse patiënten juist een schadelijk of een beschermend effect heeft. Een studie van Marcelli et al. heeft aangetoond dat een lage LTI of FTI, en specifiek de combinatie van beide, sterk geassocieerd is met het risico op overlijden, vergeleken met een LTI en FTI binnen de referentiewaarden. Hoewel dit geen bewijs is voor een beschermend effect van een hogere FM, laat dit wel zien dat lage waarden van FM geassocieerd zijn met een slechtere prognose.

Ook is het belangrijk gebruik te maken van functionele testen bij het beoordelen van de gezondheid van dialyse patiënten. Deze testen kunnen helpen bij het klinisch redeneren rondom de patiënt, zeker gezien de relatie met mortaliteit en morbiditeit. Testen zoals handknijpkracht en de vier meter looptest, zijn gevalideerde en vaak gebruikte methoden die gebruikt worden bij het diagnosticeren van sarcopenie (verlies van spiermassa en spierkracht), physical performance en frailty (syndroom geassocieerd met veroudering met kenmerken als: gewichtsverlies, vermoeidheid, spierzwakte, verminderde fysieke

activiteit, lage loopsnelheid en afwijkingen in balans en looppatroon). Gezien het feit dat handknijpkracht sterk geassocieerd is met lichaamssamenstelling (gemeten met bio-impedantie (in zowel het 2-C als 3-C model)), en dat er ook significante associaties zijn gevonden tussen handknijpkracht en de vier meter looptest, geeft duidelijk weer dat er een relatie is tussen lichaamssamenstelling en physical functioning. Mede hierdoor moeten we benadrukken dat eenvoudige, tijdbesparende technieken, zoals het meten van handknijpkracht en de vier meter looptest, van grote waarde kunnen zijn bij het vroeg vaststellen van sarcopenie en een verminderde physical performance bij dialyse patiënten, waardoor er dus op een eerder moment interventies kunnen worden toegepast voordat de eerste symptomen zich voordoen.

In **HOOFDSTUK 4** ligt de nadruk op fysieke activiteit, lichaamssamenstelling en physical performance bij patiënten met CKD-5. Hierin wordt de relatie tussen deze parameters en het stadium van nierfalen waarin patiënten zich bevinden bestudeerd, en wordt er gekeken naar het effect van de start van dialyse. Eerdere studies hebben associaties laten zien tussen een sedentaire levensstijl en een verhoogd risico op hospitalisatie en overlijden. Zowel fysieke activiteit als physical performance is vaak laag bij dialyse patiënten, hetgeen leidt tot een sedentaire levensstijl. Andere studies laten zien dat de fysieke activiteit vaak ook al laag is in de predialyse fase. Dit kan wellicht verklaard worden door toegenomen vermoeidheid bij een verslechterde nierfunctie en het bestaan van comorbiditeit in deze patiëntengroep, maar kan daarnaast ook verklaard worden door aangeleerde leefstijlfactoren. Daarbij laat een studie bij oudere patiënten in verzorgingstehuizen een sterke afname in functionele status zien na de start van dialyse.

Dit hoofdstuk had als doel om de fysieke activiteit en lichaamssamenstelling te vergelijken tussen predialyse patiënten, dialyse patiënten en een gezonde controlegroep, en het effect van start dialyse te bestuderen op fysieke activiteit en lichaamssamenstelling. Daarnaast werd ook de relatie tussen fysieke activiteit en lichaamssamenstelling bestudeerd, dit gezien de relatie tussen mortaliteit en zowel fysieke inactiviteit en LTI bij patiënten met ESRD.

In dit hoofdstuk is fysieke activiteit gemeten met behulp van de sensewear armband. Het voordeel van dit apparaat is dat het een objectieve test is in plaats van de vaak gebruikte zelfmonitoring vragenlijsten. Hiermee werd aangetoond dat de fysieke activiteit al lager was in de predialyse fase in vergelijking met gezonde controles van dezelfde leeftijd, en dat er geen verschillen zijn met dialyse patiënten.

Wat betreft lichaamssamenstelling; LTI was lager en FTI was hoger bij dialyse patiënten vergeleken met predialyse patiënten en gezonde controles. Echter, er was geen verschil in lichaamssamenstelling tussen predialyse patiënten en gezonde controles.

Om het effect van start dialyse te bestuderen, werden predialyse patiënten bestudeerd in de eerste zes maanden na start dialyse. Na start dialyse werden bescheiden verbeteringen in fysieke activiteit en physical performance waargenomen. Deze bevindingen zijn enigszins contrasterend met bevindingen van Kurella Tamura et al., welke 'substantiële en blijvende

vermindering in functionele status' waarnam. Echter zou dit verklaard kunnen worden door verschillen in de studie populatie. Waar in de studie van Kurella Tamura et al. voornamelijk ouderen met tekenen van frailty geïnccludeerd werden die in een verzorgingstehuis verbleven, bestond onze studie populatie uit jongere mogelijk minder 'fraile' patiënten. Daarnaast zijn physical performance en functionele status twee verschillende begrippen.

Naast bovengenoemde bevindingen zijn er geen veranderingen in lichaamssamenstelling gevonden in de eerste zes maanden na start dialyse. Echter, een twee jaar follow-up studie van Marcelli et al. beschreef een toegenomen FTI met daarbij een afname in LTI na de start van dialyse, wat suggereert dat een langere follow-up periode nodig is om meer inzicht te krijgen in de effecten van start dialyse op veranderingen in lichaamssamenstelling.

Wat betreft de associatie tussen fysieke activiteit en lichaamssamenstelling; hogere mate van fysieke activiteit gaat gepaard met een lagere FTI. Dit is relevant gezien de hoge prevalentie van FTI waarden boven het 90^e percentiel bij dialyse patiënten, zoals aangetoond in hoofdstuk 2. Echter, ondanks een neiging, werd LTI niet significant geassocieerd met fysieke activiteit. Deze relatie is ook relevant gezien recente bevindingen in een studie van Marcelli et al. aangetoond hebben dat FTI 0.95kg/m^2 stijgt, en LTI 0.4kg/m^2 daalt (gemeten middels bio-impedantie) in de eerste twee jaar na start dialyse. Of fysieke inactiviteit inderdaad een van de hoofdoorzaken is van 'sarcopene obesitas' bij dialyse patiënten moet blijken uit toekomstige longitudinale studies. Desalniettemin, laten de bevindingen van deze studie zien dat het implementeren van bewegingsprogramma's voor CKD-patiënten al vroeg in het predialyse traject van groot belang kunnen zijn.

Naast fysieke activiteit zijn er ook nog andere factoren die van invloed zijn op de lichaamssamenstelling van dialyse patiënten. Seizoensverandering is een factor waar relatief weinig aandacht naar uit gaat. Biologische ritmes spelen een belangrijke rol in de menselijke fysiologie. In de literatuur gaat verreweg de meeste aandacht uit naar het circadiaan ritme, terwijl seizoenen waarschijnlijk ook een zeer relevante rol spelen. Het is bijvoorbeeld duidelijk dat voedingsinname, fysieke activiteit, immuun functie, lichaamssamenstelling en zelfs mortaliteit een seizoensgebonden ritme volgen in de algemene bevolking. Usvyat et al. hebben aangetoond dat bij dialyse patiënten ook bloeddruk, inter-dialytische gewichtstoename en mortaliteit een seizoensgebonden patroon volgen.

In **HOOFDSTUK 5** werd seizoensgebonden variatie in lichaamssamenstelling bij dialyse patiënten bestudeerd. Resultaten in dit hoofdstuk hebben laten zien dat lichaamssamenstelling ook bij dialyse patiënten varieert per seizoen. Waarbij FM hoger is in de winter en LTM in de zomer. ECW en OH waren het hoogst in de zomer, wat echter niet te verklaren is door inter-dialytische gewichtstoename en predialyse systolische bloeddruk tijdens dit seizoen. Deze determinanten en de klinische relevantie hiervan moeten verder worden bestudeerd in toekomstige studies.

In **HOOFDSTUK 6** werd de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (HRQOL) bestudeerd. Naast bovengenoemde parameters, zoals fysieke activiteit en lichaamssamenstelling, welke gerelateerd zijn aan morbiditeit en mortaliteit, is ook een lage HRQOL geassocieerd met een verhoogd risico op hospitalisatie en mortaliteit bij dialyse patiënten. Eerdere studies hebben laten zien dat HRQOL bij zowel predialyse als dialyse patiënten laag is vergeleken met de algemene bevolking. Het is echter niet bekend of er verschillen zijn in HRQOL tussen predialyse en dialyse patiënten. Gezien de ingrijpende effecten die het starten van dialyse met zich meebrengt is het voor de hand liggend dat HRQOL verder achteruit zal gaan, echter door het verminderen van uremische klachten zou HRQOL ook kunnen verbeteren. Toch zijn er geen studies die HRQOL vergelijken tussen predialyse en dialyse patiënten, en ook de effecten van het starten van dialyse op HRQOL zijn nog niet eerder bestudeerd.

Daarom werd HRQOL in deze studie vergeleken tussen predialyse en dialyse patiënten en gezonde controles. Resultaten lieten zien dat physical component summary (PCS) en mental component summary (MCS) scores, als maat voor HRQOL, significant lager zijn bij predialyse patiënten vergeleken met gezonde controles, maar niet bij dialyse patiënten. De longitudinale analyse laat zien dat er over een periode van zes maanden na start dialyse geen significante veranderingen optreden in HRQOL. Dit suggereert dat de start van dialyse geen nadelig effect heeft op HRQOL, in ieder geval niet wanneer HRQOL gemeten wordt via de huidige methoden, maar dat een verminderde kwaliteit van leven primair gerelateerd kan worden aan de ernst van nierfalen zelf.

Gezien een grote internationale cohort studie een significante relatie heeft aangetoond tussen fysieke activiteit en HRQOL in chronische HD patiënten, is er ook in deze studie gekeken naar de associatie tussen HRQOL en fysieke activiteit. Het verschil met deze voorgaande studie is dat er in de huidige studie gebruik is gemaakt van een objectieve methode om fysieke activiteit te meten in plaats van zelf gerapporteerde fysieke activiteit door de patiënt. Resultaten wijzen uit dat er een associatie is tussen het fysieke domein van HRQOL (PCS) en fysieke activiteit. Dit benadrukt het belang van beweegprogramma's voor zowel predialyse als dialyse patiënten.

In **HOOFDSTUK 7** werd de prognostische waarde en potentiële determinanten van HRQOL verder uitgediept. Om veranderingen in HRQOL beter te kunnen begrijpen is het belangrijk om factoren die beïnvloedbaar zijn, zoals voedingsparameters, te identificeren. Eerdere studies hebben sterke relaties laten zien tussen voedingsgerelateerde biomarkers, zoals albumine en kreatinine, en HRQOL. Echter zijn de meeste studies cross-sectioneel van aard, of zijn er wel op verschillende tijdstippen trends in HRQOL bestudeert, maar met verschillende cohorten. Er zijn maar enkele studies welke HRQOL over tijd opgevolgd hebben in dezelfde groep HD patiënten.

In dit hoofdstuk is de verandering van HRQOL over tijd bestudeerd in een groot patiënten cohort met patiënten uit de Verenigde Staten. Daarnaast is er gekeken welke determinanten van invloed kunnen zijn op eventuele veranderingen in HRQOL. In een cross-sectionele

analyse van 77.848 HD patiënten werd duidelijk dat MCS scores hoger lijken te zijn bij oudere patiënten (>50 jaar) vergeleken met jongere patiënten (<50 jaar). Dit is mogelijk te verklaren doordat oudere patiënten beter om kunnen gaan met hun ziekte. Acceptie rondom ziekte en de daarbij horende levensverwachtingen zijn wellicht anders bij oudere patiënten vergeleken met jongere patiënten. PCS scores zijn, in tegenstelling tot MCS scores, hoger bij jongere patiënten in vergelijking met oudere patiënten.

Veranderingen gedurende één jaar in HRQOL zijn bestudeerd bij 8.339 HD patiënten uit bovengenoemd cohort. Er werden geen significante veranderingen opgemerkt in MCS en PCS scores. Wanneer er echter rekening werd gehouden met een klinisch relevante verandering van 2 punten op de HRQOL schaal, werden er in bijna 80 procent van de patiënten veranderingen opgemerkt. Dit suggereert sterke veranderingen in HRQOL over tijd.

Als laatste werden ook relaties tussen veranderingen in HRQOL en hospitalisatie en mortaliteit bestudeerd. Resultaten laten zien dat veranderingen in HRQOL, en voornamelijk veranderingen in PCS scores, gerelateerd zijn aan veranderingen in voedingsparameters, zoals albumine en kreatinine. Opmerkelijk is daarbij dat HRQOL daarnaast ook een onafhankelijke voorspeller is van hospitalisatie en mortaliteit. Hieruit kunnen we concluderen dat het herhaaldelijk meten van HRQOL een belangrijke, maar vooral ook eenvoudige en niet-invasieve manier is om het welzijn van de patiënten te beoordelen.

CONCLUSIE

Het is duidelijk dat er al sprake is van fysieke inactiviteit voor de start van dialyse. Een recente studie heeft laten zien dat fysieke activiteit geassocieerd is met microalbuminurie, zelfs wanneer er nog geen sprake is van achteruitgang van nierfunctie. Dit suggereert dat de invloed van CKD op fysieke inactiviteit al vroeg start. In tegenstelling tot onze verwachtingen, leidt de start van dialyse enkel tot een geringe toename van fysieke activiteit, ongeachte de afname van uremische klachten.

Daar waar we geen veranderingen in lichaamssamenstelling zagen in de eerste zes maanden na de start van dialyse, was LTI significant lager en FTI significant hoger bij dialyse patiënten vergeleken met predialyse patiënten. Zowel onze bevindingen, als die van Marcelli et al., suggereren dat veranderingen in lichaamssamenstelling pas optreden na een langere periode na de start van dialyse. Dit zou uiteindelijk kunnen leiden tot het fenomeen 'sarcopene obesitas' bij dialyse patiënten. Het is waarschijnlijk dat een verminderende fysieke activiteit een rol speelt in dit fenomeen, gezien de associaties tussen fysieke activiteit en FTI. Echter, longitudinale studies naar deze bevindingen zijn nog altijd lopende. Voor deze thesis zijn alleen de eerste zes maanden na start dialyse geïnccludeerd in de analyses. Echter, de overgangperiode van predialyse naar de eerste zes maanden van de dialyse behandeling is kritiek met betrekking tot een verhoogd risico op mortaliteit. Ook wordt deze periode gekenmerkt door pathofysiologische en psychologische veranderingen. Dit maakt het

belangrijk om de start van dialyse te blijven opvolgen in de toekomst en om dit te doen voor langere periodes, zoals gepland in toekomstige follow-up studies.

Wat betreft klinische aanbevelingen; het belang van beweegprogramma's voor CKD patiënten zou meer benadrukt moeten worden. Deze zouden op een routinematige basis moeten worden geïmplementeerd in de huidige patiëntenzorg, zoals dit ook al lange tijd wordt aanbevolen in eerdere studies. Beweegprogramma's zijn niet enkel van belang voor dialyse patiënten, ook in eerdere stadia van CKD zijn deze zeer belangrijk. Echter, zulke programma's zijn duur en vaak lastig te realiseren bij grote groepen patiënten. Daarom zouden individuele trainingsmogelijkheden meer gestimuleerd moeten worden, zoals het gebruik van dialysefietsen tijdens een dialysesessie, of oefeningen doen in de thuisomgeving, gezien eerdere studies bij chronisch zieke patiënten uitgewezen hebben de cardiopulmonale fitheid en lichaamssamenstelling te verbeteren. Er is echter nog maar weinig informatie beschikbaar over zelfstandig trainen in de thuissituatie. Moderne technologie, zoals activiteiten trackers, zouden patiënten wellicht op persoonlijk niveau kunnen motiveren en stimuleren om actief te blijven. Ondanks het feit dat de Sensewear armband gebruikt maakt van meerdere sensoren om fysieke activiteit te monitoren, met het gevaar voor meetfouten, is recent aangetoond dat multidimensionale feedback in de vorm van grafieken en het visualiseren van de fysieke activiteit juist motiverend is voor patiënten met een verhoogd risico op chronische aandoeningen. Dit soort feedback kan dan ook een positief effect hebben op gedrag. Dit geeft het belang weer van interventies voor CKD patiënten met betrekking tot fysieke activiteit. Multidimensionale feedback bij fysieke activiteit zou mogelijk het risico op lichamelijke beperkingen, frailty en de hierbij horende complicaties kunnen verminderen. Bovendien zouden dit soort interventies HRQOL en lichaamssamenstelling kunnen verbeteren bij deze patiëntengroep, en daaropvolgend het risico op hospitalisatie en mortaliteit verlagen. Al deze bevindingen benadrukken de noodzaak om deze mogelijke interventies in toekomstige studies te onderzoeken.