

Cardiovascular and nutritional state in peritoneal dialysis : a clinical and pathophysiological study

Citation for published version (APA):

Konings, C. J. A. M. (2002). *Cardiovascular and nutritional state in peritoneal dialysis : a clinical and pathophysiological study*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20021218ck>

Document status and date:

Published: 01/01/2002

DOI:

[10.26481/dis.20021218ck](https://doi.org/10.26481/dis.20021218ck)

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

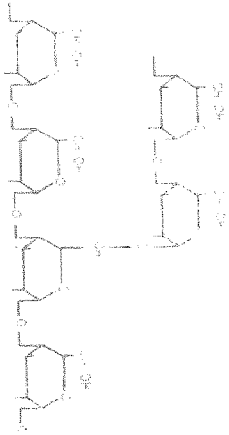
Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 11



Summary

Summary

The main aims of this thesis were firstly to study the prevalence of abnormalities in fluid state and cardiovascular structure in peritoneal dialysis (PD) patients and secondly to assess the relation between fluid state, blood pressure and cardiovascular structure in these PD patients. Thirdly the influence of the peritoneal membrane transport state and residual renal function on fluid state and cardiovascular structure was studied. Forthly, the relation between these parameters and body composition was assessed, also in view of the peritoneal glucose prescription needed to maintain a stable fluid state. Lastly, the effect of icodextrin on fluid state, cardiovascular structure and body composition was assessed in relation to the peritoneal membrane characteristics and fluid state of the treated PD patient.

In chapter 1, an introduction to the thesis was given with a review of the literature. Both cardiovascular disease and malnutrition are important predictors of mortality in PD patients. Observational studies also showed that both a higher permeability of the peritoneal membrane to small solutes (high transport state) and residual renal function were related to outcome in this population. It has been suggested that part of the relation between these factors and outcome might be related to abnormalities in fluid state. In case of a high transport state, this might be due to the increased glucose absorption from the peritoneal fluid, leading to a reduction in the osmotic gradient needed for peritoneal fluid removal. The presence of a high peritoneal transport state and a loss in residual renal function might also have implications for nutritional state. This because the increased peritoneal glucose concentrations needed to maintain ultrafiltration may result in a reduction in appetite leading to a decrease in lean body mass, but also on the other hand also in an increase in body fat mass.

Nevertheless, until now, there are very few studies that assessed fluid state and body composition in relation to peritoneal membrane characteristics and residual renal function.

A recently introduced peritoneal solution with glucose polymers (icodextrin) was found to result in more effective ultrafiltration compared to conventional glucose solutions because of the application of an oncotic gradient. Nevertheless, at present there are no randomized studies that assessed the influence of icodextrin on fluid state, cardiovascular structure and body composition in PD patients. There is also a paucity of data with regard to the selection of patients in whom icodextrin would be most effective.

In chapter 2, arterial wall properties were assessed in patients with chronic renal failure, peritoneal dialysis patients, hemodialysis patients, and healthy controls,

The main finding of this chapter was the presence of a reduced arterial distensibility in patients with renal disease. In patients with chronic renal failure, arterial distensibility was related to the degree of renal insufficiency. Although arterial distensibility appeared to be somewhat higher in PD patients compared to hemodialysis patients, the potential influence of case-mix on this observation should not be neglected. Surprisingly, intima media thickness as a surrogate marker of atherosclerosis did not differ between renal patient and controls in this study. This does however not necessarily implicate that atherosclerosis is not increased in these patients with chronic renal failure. Data from the literature suggest that atherosclerosis in renal patients might be different in character and is more related to deposits of calcified products in the arterial wall.

In chapter 3, the relation between fluid state, assessed by various tracer dilution methods, blood pressure (24-hour ambulatory measurements), and cardiac structure was assessed. A significant relation was observed between fluid state with diastolic blood pressure and eccentric left ventricular hypertrophy, whereas arterial distensibility was inversely related to systolic blood pressure and concentric left ventricular hypertrophy. Moreover, using stable renal transplant patients as a control group, more than one third (37.5%) of PD patients appeared to be overhydrated. This chapter shows that abnormalities in fluid state are widespread in PD patients, which may have important consequences for the blood pressure and cardiac structure.

In chapter 4, it was investigated whether multifrequency bioimpedance measurements, which are able to assess the intra- and extracellular compartments by measuring the resistance of the body to an alternating current, could substitute tracer dilution techniques in the assessment of fluid state. It was shown that despite a good correlation between the bromide dilution method and bioimpedance techniques, wide variations in the estimation of the absolute magnitude of body compartments were found, which actually appeared to be related to the relative magnitude of these compartments. Although this might be explained by the fact that mainly the resistance of the extremities is assessed by the so-called whole-body approach, also the use of segmental bioimpedance measurements, which takes the resistivity of the trunk separately into account, did not improve the agreement with tracer dilution techniques. Still, BIA measurements might not be without relevance, because these were significantly related to other relevant hemodynamic parameters, such as left ventricular end-diastolic diameter.

In chapter 5, determinants of fluid state in continuous ambulatory PD (CAPD) patients were investigated both in a cross-sectional and a longitudinal design, with special emphasis on peritoneal transport state and residual renal function. Because of the possible disturbance of different treatment prescription on these parameters, patients on continuous cyclic PD were not included in this study. In the cross-sectional part, a large difference in fluid state was observed between patients with and without significant residual renal function, despite the use of

much higher dialysate glucose prescriptions. Peritoneal transport state was found to be weakly, but significantly, related to changes in extracellular volume during the follow-up period of 4 months. This chapter corroborates the importance of both residual renal function and peritoneal transport state in the volume homeostasis of CAPD patients.

In chapter 6, the influence of fluid state on the agreement of techniques to assess body composition was assessed. Extracellular volume, as a component of lean body mass, varied widely between individual patients. Moreover, the effect of fluid state on the assessment of body composition was further shown by the relation between lean body mass and left ventricular end-diastolic diameter, which held true for dual energy X-ray absorptiometry, multi-frequency bioimpedance analysis (MF-BIA), as well as anthropometry. This chapter stresses the fact that lean body mass should be corrected for extracellular volume, assessed by tracer dilution techniques, when assessing body composition in PD patients.

Chapter 7 addressed the relation between peritoneal transport state and residual renal function with nutritional state in a cross-sectional and longitudinal design. No relation between both variables and nutritional parameters was observed, except for an inverse relation between D/P creatinine ratio and serum albumin. Nevertheless, peritoneal glucose prescription was significantly related to an increase in body fat mass during the follow-up period, but also to a decline in body cell mass (lean body mass corrected for extracellular volume). The results of this chapter suggest that peritoneal glucose prescription can have a negative effect on body composition.

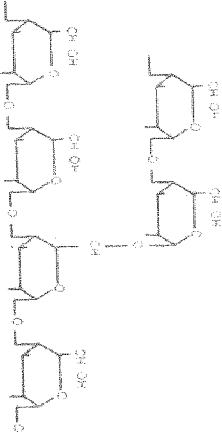
In chapter 8, the influence of the polyglucose solution, icodextrin, on fluid state and cardiac parameters in a randomized design, with a follow-up period of 4 months is described. Prescription of icodextrin during the long dwell resulted in a significant decrease in extracellular water and left ventricular mass. This was however not translated in a change in blood pressure, which might be due to the multifactorial causality of the latter parameter. The effect of icodextrin on extracellular volume was not related to the D/P creatinine ratio, but strongly related to the initial fluid state of the patient. Fat mass did not change during the study period. Summarizing, this chapter shows that prescription of icodextrin during the long dwell results in an improvement in fluid state, especially in overhydrated patients.

In chapter 9, an attempt was made to validate cut-off values for the diagnosis of overhydration in PD patients obtained by multifrequency bioimpedance analysis. The 75th percentile of ECW:height (11.9 l/m) for stable renal transplant patients appeared to be relevant as a cut-off point for overhydration in PD patients, as this value was found to have a discriminatory value with regard to differences in plasma volume and echocardiographic parameters. Nevertheless

the relatively wide overlap between these parameters necessitates a continuous use of this cut-off value.

In chapter 10, the results of the present thesis are discussed and related to findings in the literature.

Chapter 12



Samenvatting

Samenvatting

De nier speelt een zeer belangrijke rol bij het instandhouden van een constant volume en samenstelling van de lichaamsvloeistoffen. Bij een afgenomen functie van de nier kunnen derhalve ernstige verstoringen in het interne milieu van de patiënt ontstaan, zoals een accumulatie van afvalstoffen en een verstoring van de zout- en waterhuishouding in het lichaam. Bij een ernstige storing in het functioneren van de nier kan derhalve nierfunctievervangende therapie noodzakelijk zijn. De meest toegepaste vormen van nierfunctievervangende therapie zijn hemodialyse en peritoneaal dialyse.

Bij hemodialyse wordt de samenstelling en het volume van het interne milieu enkele malen per week gecorrigeerd door contact tussen bloed en dialysevloeistof (een gezuiverde oplossing bestaande uit water, zouten en buffers), welke zijn gescheiden door een halfdoorlaatbare (semipermeabele) membraan. Het basale principe van hemodialyse berust op diffusie (uitwisseling op basis van concentratieverschillen) tussen het bloed en dialysevloeistof. Het teveel aan lichaamsvolume wordt verwijderd door middel van drukverschillen tussen bloed en dialysevloeistof (ultrafiltratie).

Bij peritoneaal dialyse (PD) wordt het buikvlies (peritoneum) als semipermeabele membraan gebruikt. Via een katheter wordt steriele dialysevloeistof in de buik gebracht. Vervolgens vindt uitwisseling van opgeloste stoffen en water plaats tussen het bloed en de dialysevloeistof. Het overtollig lichaamswater wordt verwijderd door in de dialyse vloeistof een hogere glucose concentratie aan te brengen ten opzichte van het bloed, hetgeen een aanzuigende werking heeft voor water vanuit het bloed (osmose). Na enige tijd wordt de verzadigde dialysevloeistof via de katheter uit de buikholte (peritoneaalholte) verwijderd. Door deze cyclus enkele malen per dag, gedurende 7 dagen per week, te herhalen, vindt er een meer geleidelijke correctie van het interne milieu plaats. Buiten dit feit is een ander voordeel van PD dat deze in principe door de patiënt zelf verricht wordt. Wel is de kans op het optreden van buikvliesontstekingen verhoogd en kan de aanwezigheid van de hoge concentraties glucose de structuur van het buikvlies nadelig beïnvloeden.

Ondanks de effectiviteit van de verschillende vormen van nierfunctievervangende therapie is de gemiddelde overleving van dialysepatiënten verminderd ten opzichte van patiënten zonder nierziekten. Factoren welke gerelateerd zijn aan de prognose van dialysepatiënten zijn onder meer afwijkingen van het hart- en vaatstelsel (cardiovasculaire afwijkingen) en ondervoeding. Deels zijn deze complicaties inherent aan het nierlijden zelf. Echter, de dialysebehandeling zelf kan deze factoren ook beïnvloeden.

In tegenstelling tot patiënten die behandeld worden met hemodialyse, zijn er relatief weinig gegevens over de determinanten van cardiovasculaire afwijkingen en stoornissen in de voedingstoestand bij PD patiënten.

Bij hemodialysepatiënten is aangetoond dat afwijkingen in de volumestatus (de relatieve hoeveelheid vocht in het lichaam) en hoge bloeddruk (hypertensie) een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van cardiovasculaire afwijkingen. Aangezien de verwijdering van overtollig vocht geleidelijk en continu verloopt bij PD, werd vaak aangenomen dat de volumestatus bij patiënten behandeld met deze techniek minder afwijkend zou zijn. In de recente literatuur is echter twijfel gerezen aan deze aanname. Er is echter nog slechts weinig onderzoek verricht naar de relatie tussen afwijkingen in de volumestatus, hoge bloeddruk (hypertensie), en cardiovasculaire afwijkingen bij PD patiënten. Een andere factor welke nog weinig is bestudeerd bij deze patiëntengroep is de aanwezigheid van afwijkingen aan het slagaderlijk systeem (arteriële systeem). Bij hemodialysepatiënten is aangetoond dat een afgenomen soepelheid (distensibiliteit) van de grote arteriën een negatieve relatie heeft met de overleving. Bij PD patiënten zijn echter vrijwel geen gegevens bekend betreffende de soepelheid van de grote arteriën.

Uit de literatuur is bekend dat zowel bij hemodialyse- als bij PD patiënten stoornissen in de voedingstoestand frequent optreden. Een mogelijk belangrijke factor bij PD patiënten is de aanwezigheid van hoge glucoseconcentraties in de peritoneaal dialyse vloeistof. Theoretisch zou opname van glucose uit de dialysevloeistoffen kunnen leiden tot een toename van vetweefsel, doch aan de andere kant ook tot een afgenomen eiwitname door een negatief effect op de eetlust. Er zijn echter nog weinig gegevens voorhanden betreffende de invloed van glucoseopname vanuit het dialysaat op de voedingstoestand van PD patiënten.

In *hoofdstuk 7* van dit proefschrift wordt een algemene inleiding gegeven met een overzicht van de huidige literatuur betreffende cardiovasculaire complicaties en stoornissen in de voedingstoestand bij PD patiënten.

Tevens wordt ingegaan op het belang van de doorlaatbaarheid (permeabiliteit) van het peritoneum en de restnierfunctie bij de prognose van deze patiëntengroep. De toegenomen permeabiliteit lijkt deels samen te hangen met de continue blootstelling van het peritoneum aan hoge concentraties glucose.

In de literatuur is aangetoond dat zowel een toegenomen permeabiliteit van het peritoneum als een sterk afgenomen restnierfunctie (waarbij dus de overgebleven functie van de nier vrijwel nihil is) een negatieve relatie hebben met de overleving van PD patiënten. Er is in de literatuur gesuggereerd dat deze relatie deels verklaard zou kunnen worden door afwijkingen in de volumestatus (overhydratie). Bij een toegenomen permeabiliteit van het peritoneum zal de glucose vanuit de peritoneaalholte sneller in het lichaam worden opgenomen en zal derhalve de osmotische (concentratie) gradiënt, welke nodig is voor de verwijdering van vocht uit het lichaam, te snel afnemen. Door de afgenomen diurese (urinehoeveelheid) bij patiënten met een vrijwel afwezige restnierfunctie

bestaat er ook meer kans op overhydratie, hetgeen zou kunnen bijdragen aan hypertensie en cardiovasculaire afwijkingen. Een toegenomen permeabiliteit van het peritoneum en een afgenomen restnierfunctie kunnen ook consequenties hebben voor de voedingstoestand van PD patiënten. Dit omdat de toegenomen glucosebehoefte in de dialysevloeistof, welke benodigd is om voldoende ultrafiltratie (vochtverwijdering) te bewerkstelligen, kan leiden tot een toename van de vetmassa en een afname van de eetlust (zie boven). Tot heden zijn er echter zeer weinig studies verricht naar de relatie tussen de permeabiliteit van het peritoneum en de restnierfunctie met cardiovasculaire afwijkingen en stoornissen in de lichaamssamenstelling.

Recent is er een nieuwe peritoneaal dialyse vloeistof, icodextrin, ontwikkeld, die bestaat uit glucose polymeren (ketens) welke minder snel in het lichaam worden opgenomen en derhalve een meer effectieve ultrafiltratie zouden kunnen bewerkstelligen. Tevens kan met het gebruik van deze vloeistof de peritoneale blootstelling aan glucose afnemen. Tot heden zijn er echter slechts zeer weinig vergelijkende studies verricht naar het effect van icodextrin op de volumestatus en de lichaamssamenstelling van PD patiënten.

In dit hoofdstuk werd tevens de doelstelling van dit proefschrift uiteengezet.

De doelstelling van deze thesis was ten eerste om afwijkingen in de volumestatus en het cardiovasculaire systeem nader in kaart te brengen en de onderlinge relatie tussen deze factoren nader te bestuderen. Tevens werd de relatie tussen de permeabiliteit van het peritoneum en de restnierfunctie met zowel cardiovasculaire als voedingsparameters bestudeerd. Als laatste werd het effect van icodextrin op de volumestatus, cardiovasculaire structuur en de lichaamssamenstelling bestudeerd.

In hoofdstuk 2 werd de arteriële distensibiliteit (soepelheid) en de dikte van de vaatwand (intima-media dikte) van de halsslagader (arteria carotis) bestudeerd bij patiënten behandeld met hemodialyse, bij PD patiënten, bij patiënten met chronisch nierfalen die nog niet met een dialysetechniek worden behandeld en bij een gezonde controle groep. Ten opzichte van de controlegroep was de arteriële distensibiliteit bij nierpatiënten afgenomen. Bij patiënten met chronisch nierfalen was deze afname gerelateerd aan de ernst van de nierfunctie. Bij PD patiënten leek de afname van arteriële distensibiliteit iets minder uitgesproken ten opzichte van patiënten behandeld met hemodialyse, hetgeen echter ook mogelijk verklaard kan worden door een verschil in samenstelling tussen beide groepen. De intima media dikte was niet verschillend tussen nierpatiënten en controles.

In hoofdstuk 3 werd de relatie tussen overhydratie, hypertensie (24-uurs ambulante bloeddrukmeting) en cardiovasculaire afwijkingen onderzocht bij stabiele PD patiënten. Er werd een relatie aangetoond tussen de volumestatus, bestudeerd middels difutiemethoden (waarbij de concentratie van toegediende merkerstoffen in het bloed gemeten wordt), de diastolische bloeddruk en een toegenomen diameter van het hart (excentrische linker ventrikelhypertrofie). De arteriële distensibiliteit was negatief gerelateerd aan de systolische bloeddruk en

een toegenomen wanddikte van het hart (concentrische linker ventrikelypertrofie). Ook bleek dat 24-uurs ambulante bloeddruk metingen veel beter gerelateerd waren aan structurele afwijkingen van het hart in vergelijking met een eenmalige spreekkamer bloeddrukmeting. Tevens bleek, met niertransplantatiepatiënten met een stabiele nierfunctie als controlegroep, bij 37.5% van de PD patiënten overhydratie aanwezig.

Aangezien het gebruik van dilutiemethoden bij het bestuderen van de volumestatus kostbaar en in de dagelijkse praktijk moeilijk uitvoerbaar is, werd in *hoofdstuk 4* bestudeerd of de multifrequente bioïmpedantie (MF-BIA) methode bruikbaar is bij PD patiënten. Met MF-BIA wordt de weerstand in het lichaam (ïmpedantie) ten opzichte van een wisselstroom bij meerdere frequenties bepaald. Vanuit de gemeten ïmpedantie bij wisselende frequenties kan het volume van verschillende lichaamscompartimenten (totaal lichaamswater en extracellulair water) worden bepaald. Alhoewel het volume van de lichaamscompartimenten, zoals respectievelijk gemeten middels MF-BIA en dilutiemethoden, sterk aan elkaar gerelateerd was, werden toch relatief grote afwijkingen gevonden. De mate van de afwijking tussen beide methodes was gerelateerd aan de relatieve grootte van de bestudeerde lichaamscompartimenten. Dit zou mede verklaard kunnen worden door het feit dat de ïmpedantie van de romp middels MF-BIA niet goed gemeten kan worden. Het gebruik van een modificatie van de BIA techniek, te weten segmentale BIA, waar de ïmpedantie van de romp apart gemeten wordt, leidde echter niet tot een verbetering van de overeenkomst met de dilutiemethoden. MF-BIA zou echter toch van belang kunnen zijn bij de bepaling van de volumestatus van PD patiënten, aangezien de relatieve grootte van de lichaamscompartimenten toch gerelateerd bleek aan de diameter van het linker ventrikel (hartkamer).

In *hoofdstuk 5* werden zowel de invloed van de permeabiliteit van de peritoneaalmembraan en de restnierfunctie op de volumestatus van PD patiënten bestudeerd. Beide factoren bleken gerelateerd aan de volumestatus, bepaald middels dilutiemethoden. Met name bleek er een groot verschil in volumestatus aanwezig tussen patiënten met vrijwel afwezige restnierfunctie en patiënten met nog aanwezige restnierfunctie, ondanks het feit dat de gebruikte glucoseconcentraties in het dialysaat bij de eerste groep veel hoger was. Het onderzoek in dit hoofdstuk suggereert een belangrijke rol voor zowel een toegenomen peritoneale permeabiliteit als een afgenomen restnierfunctie bij het ontstaan van overhydratie bij PD patiënten.

Afwijkingen in de volumestatus zouden ook een invloed kunnen hebben op de betrouwbaarheid van methoden welke gebruikt worden om de lichaamssamenstelling van PD patiënten te meten. In *hoofdstuk 6* werd de invloed van de volumestatus op verschillende technieken (Dual X-ray absorptiometry, MF-BIA en anthropometrie), welke frequent voor dit doel gebruikt worden, bestudeerd. Afwijkingen in de volumestatus bleken deze

methoden duidelijk te beïnvloeden. Dit hoofdstuk benadrukt het feit dat methoden welke worden gebruikt om de lichaamssamenstelling bij PD patiënten te meten, gecorrigeerd moeten worden voor afwijkingen in de volumestatus.

In *hoofdstuk 7* werd de invloed van de permeabiliteit van de peritoneaalmembraan en de restnierfunctie op de lichaamssamenstelling van PD patiënten bestudeerd, waarbij geen directe relatie tussen deze parameters kon worden aangetoond. Wel bleek de dagelijkse glucosetoediening van het dialysaat gerelateerd aan een toename van de vetmassa en een afname van de lichaamscelmasa bij PD patiënten. Het laatste zou verklaard kunnen worden door de geobserveerde relatie van peritoneale glucosetoediening met een afname van de eiwitinname. De resultaten van dit hoofdstuk suggereren dat de absorptie van glucose vanuit het dialysaat een negatieve invloed op de lichaamssamenstelling van PD patiënten kan hebben.

In *hoofdstuk 8* werd de invloed van icodextrin, een glucosepolymeeroplossing, op de volumestatus en cardiovasculaire parameters bestudeerd in een gerandomiseerde (vergelijkende) studie. Bij de patiëntengroep welke icodextrin kreeg voorgeschreven werd een afname van het extracellulaire water en de linker ventrikel massa gevonden. Het effect van icodextrin was het meest uitgesproken bij patiënten met een relatief toegenomen extracellulair volume. Tijdens de studie traden geen veranderingen in de vetmassa op. De resultaten van dit hoofdstuk tonen aan dat icodextrin een gunstig effect op de volumestatus bij PD heeft en suggereert dat dit effect het meest uitgesproken is bij overgehydrateerde patiënten.

Klinisch is het van groot belang is om bij PD patiënten afwijkingen in de volumestatus op eenvoudige wijze te kunnen vaststellen. In *hoofdstuk 9* werd onderzocht of de relatieve grootte van het extracellulair volume, bepaald middels MF-BIA, behulpzaam zou kunnen zijn bij de diagnose van overhydratie bij PD patiënten. Hierbij werden transplantatiepatiënten met een stabiele nierfunctie als controlegroep gebruikt. Alhoewel het mogelijk bleek een relevante waarde te destilleren, lijkt deze toch met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te moeten worden.