

DA LI JE INSULIN NEZAVISAN PREDIKTOR PREŽIVLJAVANJA HEMODIJALIZNIH BOLESNIKA?

Zorica Rašić-Milutinović¹, Gordana Peruničić², Steva Plješa²,
Vanja Ristić³, Gordana Ristić³, Nataša Milić⁴, Mirka Ilić⁵

¹Odeljenje za endokrinologiju Kliničko bolničkog centra Zemun/Beograd

²Odeljenje za nefrologiju i dijalizu Kliničko bolničkog centra Zemun/Beograd

³Institut za medicinska istraživanja u Beogradu,

⁴Institut za socijalnu medicinu, statistiku i medicinska istraživanja
Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu

⁵Institut za medicinsku biohemiju Kliničkog Centra Srbije

Kratak sadržaj: Prisustvo snižene insulinske senzitivnosti je opisano kod bolesnika sa terminalnom renalnom slabošću. U opštoj populaciji je ustanovljeno da je insulinska rezistencija kardiovaskularni faktor rizika. U ovom radu ispitan je potencijalni uticaj insulinske aktivnosti i sekrecije insulina na ukupni i kardiovaskularni mortalitet bolesnika na hroničnom programu hemodijalize. U studiju je uključeno 62 bolesnika (starosti $52,5 \pm 10,3$ godine) na hroničnom programu hemodijalize (HD), (sa prethodnim trajanjem od $5,4 \pm 3,1$ godina), u junu 1994 godine, a potom su praćeni u toku 5-godišnjeg perioda. Na kraju studije formirane su dve grupe, preživeli i umrli. Svi bazalni klinički deskriptori (životno doba, pol, dijalizni staž pre uvođenja u studiju, visina krvnog pritiska, sistolnog i dijastolnog, proteini seruma, albumini, lipidi i lipoproteini, urea, kreatinin, doza dijalize, definisana sa Kt/V, normalizovana vrednost proteinskog katabolizma, glukoza, insulin, C peptid, IR-HOMA i % β -HOMA su testirani u cilju otkrivanja značajne povezanosti u univarijantnom logističkom regresionom modelu. Multipla logistička regresiona analiza je primenjena u cilju procene potencijalno nezavisnih prediktora smrtnog ishoda, u ovoj grupi bolesnika. Bolesnici obe grupe, preživelih ($n=42$) i umrlih ($n=20$), se nisu značajno razlikovali u odnosu na trajanje HD pre uvođenja u studiju, prema visini krvnog pritiska, serumskim proteinima, albuminima, lipidima, lipoproteinu A, lipoproteinu B 100, Lp (a), glukozi, glikoziliranom hemoglobinu (HbA_{1c}) i dozi dijalize (Kt/V). Preminuli bolesnici su bili značajno stariji, i ispoljavali su značajno niže vrednosti uree, kreatinina, insulina, C-peptida i nPCR-a. Multipla logistička regresiona analiza je pokazala da su samo insulin i nPCR značajno i nezavisno udruženi sa ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom a životno doba je bilo važan faktor prilagođavanja. Rezultati ukazuju da je niži nivo insulina, uz manji proteinski unos (manji nPCR) prediktor ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, kod bolesnika na HD.

Ključne reči: terminalna renalna slabost, hemodijaliza, insulinska rezistencija, intolerancija glukoze, dislipidemija, malnutricija

Uvod

Povećana smrtnost, posebno kardiovaskularne etiologije, prisutna je kod svih bolesnika lečenih hroničnim programom hemodijalize (1-4). Proteinsko-energetsku malnutriciju ima oko 60% bolesnika sa ter-

minalnom renalnom slabošću (TRS) i smatra se važnim kardiovaskularnim faktorom rizika (1, 5, 6).

Loša kontrola intravaskularnog volumena, anemije, sekundarnog hiperparatireoidizma a posebno dijalizom uzrokovanog hemodinamskog i metaboličkog stresa su vodeći uzroci kardiovaskularnog mortaliteta. Prisustvo akutnog zapaljenskog procesa, čija je prevalencija kod bolesnika sa uremijom visoka, podrazumeva oslobađanje hormona, glukagona, insulina, adrenokortikotropnog hormona, hormona rasta, tiroksina i kateholamina, koji su odgovorni za katabolizam

Zorica Rašić-Milutinović
Odeljenje za endokrinologiju
Kliničko bolnički centar Zemun/Beograd
Vukova 9, 11080 Zemun, Srbija
Tel.: +381 11150246, E-mail: zoricar@eunet.yu

i glukoneogenezu. Pored povišenog nivoa pozitivnih proteina akutne-faze, C-reaktivnog proteina, amiloida A, fibrinogena, feritina i haptoglobina, snižena je koncentracija negativnih proteina akutne faze kao što je albumin, transferin i α -fetoprotein (7). Navedeni proteini akutne faze su dugoročni prediktori kardiovaskularnog rizika i mortaliteta, kako u opštoj populaciji tako i kod bolesnika sa hroničnom renalnom slabošću (HRS).

Postoje dokazi o povezanosti između malnutricije, inflamacije i ateroskleroze (MIA sindrom) kod bolesnika sa HRS (8). Velike epidemiološke prospektivne studije, u opštoj populaciji (Pariska prospektivna studija, Helsinška studija policajaca, Framinghamska studija) su naglasile da je hiperinsulinemija prediktor koronarne bolesti srca (KBS), nezavisno od prisustva dijabetesa, hiperlipidemije i hipertenzije (9-11). Resultati Brunec presek studije sugerišu da su hiperinsulinemija i hipoinsulinemija nezavisni indikatori KBS (12).

Poznato je da je ateroskleroza ubrzana u TRS (13). Međutim, prisustvo insulinske rezistencije je zapaženo još u ranom stadijumu bubrežne slabosti (14-16). Smatra se da je odgovoran defekt na postreceptorskom nivou, odnosno da je redukovana aktivnost glikogen sintetaze ili piruvat dehidrogenaze, dok aktivacija i transfer glukoznog transportera, GLUT4, ostaju nepormenjene (17, 18). Tokom vremena, sa progresijom renalne slabosti kod polovine bolesnika razvijaju se abnormalnosti u sekreciji insulina, pored već postojeće insulinske rezistencije i krajnji događaj je pojava intolerancije glukoze. Pretpostavlja se da je vremenom hiperinsulinemija bila zamenjena neadekvatnom sekrecijom insulina. Postoje dokazi da hemodijaliza per se popravlja insulinsku senzitivnost, ali ne značajno (19). Visoka prevalencija malnutricije, anemije, sekundarnog hiperparatireoidizma, nisu samo od značaja kao prediktori morbiditeta i mortaliteta bolesnika sa TRS, već oni, takođe, utiču na insulinsku senzitivnost i sekreciju beta-ćelija (20).

Cilj ovog rada je bio da se ustanovi da li snižena insulinska senzitivnost i/ili deficit insulina, hiperglikemija, dislipidemija ili neki drugi metabolički parametar predstavljaju nezavisan faktor rizika za mortalitet bolesnika na hemodijalizi.

Materijal i metode

Prospektivno su ispitivana 62 hemodijalizna bolesnika lečena tri puta nedeljno (trajanje hemodijalize je bilo 4 sata za sve bolesnike), koji su dolazili u K.B.C. Zemun/Beograd u periodu od juna 1994. godine do juna 1999. godine. Bolesnici su pokazivali odsustvo rezidualne renalne funkcije i na programu hemodijalize su već bili $5,4 \pm 3,1$ godina (srednja vrednost \pm SD). Bolesnici lečeni peritoneumskom dijalizom, oboleli od šećerne bolesti, sa srčanom slabošću ili nekim drugim hroničnim oboljenjem (jetre, pluća) bili su isključeni iz studije. Bolesnici nisu lečeni beta-blokatorima i/ili hipolipemicima. Ova studija obuhvata petogodišnje pra-

ćenje bolesnika, sa dva moguća krajnja ishoda, preživele i umrle.

Na početku ispitivanja, uzeti su uzorci krvi posle 12h gladovanja, za određivanje u serumu ukupnog i HDL holesterola, triglicerida, apoproteina A_1 i apoproteina B 100, lipoproteina Lp (a), insulina, C-peptida, albumina, proteina, kreatinina, glukoze, glikoziliranog hemoglobina (HbA_{1c}). Insulin je određen komercijalnim testovima radioimunološkom tehnikom (RIA) (INEP-Zemun, Yu). C-peptid je takođe određen komercijalnim radioimunološkim setovima (RIA) (INEP-Zemun, Yu). Glukoza u plazmi je određivana enzimskom metodom sa glukoza oksidazom (21). Srednja vrednost glukoze natašte je bila $5,36 \pm 0,90$ mmol/L. Kod svih bolesnika je potom izveden oGTT primenom 75 g glukoze, posle 12h gladovanja. Uzorci krvi su sakupljeni u 0. i 120. minutu, za određivanje glukoze u plazmi. Poremećaj tolerancije glukoze je dijagnostikovano prema kriterijumima WHO (glikemija natašte $<7,0$ mmol/L i u 120 min glikemija se kretala između 7,8 i 11,1 mmol/L), dok dijagnoza *diabetes mellitus*a nije postavljena ni kod jednog bolesnika (22).

Ukupni holesterol u serumu je određen enzimskim postupkom, komercijalnim testom (Dialab) u kome se koriste dva enzima, holesterol-esteraza i holesterol-oksidaza (23). Trigliceridi su takođe, određivani enzimskom metodom, komercijalnim testovima (Dialab) (24), dok je HDL holesterol određen metodom precipitacije, polietilen glikolom (PEG). Koncentracija LDL holesterola seruma je određena indirektno, izračunavanjem prema Friedewald-ovoj formuli LDL holesterol = ukupni holesterol (HDL holesterol + trigliceridi/5), izuzev kada su vrednosti triglicerida bile više od 4,5 mmol/L (25). Serumski nivoi apoproteina A_1 i apoproteina B 100, su određivani imunoprecipitacionom metodom imunonefelometrijom, uz pomoć Behring-ovog nefelometra (26), a lipoprotein Lp(a) je određen radioimunodifuzijom (RID) (Immuno). Glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}) je određen spektrofotometrijski (27). Homeostatski model određivanja (HOMA), koji se zaniva na bazalnom nivou glukoze i insulina, korišćen je za procenu skora insulinske rezistencije (IR-HOMA) kao i za procenu funkcije beta-ćelija (%b-HOMA) svakog pojedinog bolesnika (28), pored bazalnog C-peptida.

Antropometrijska merenja, visine, težine, suve težine, debljina kožnih nabora (biceps, triceps, subscapularni i suprailijačni), kao i obim mišića nadlaktice vršena su posle hemodijalize. BMI je izračunat podelom suve težine (kg) sa kvadratom visine izražene u kvadratnim metrima (x^2). Količnik struk/kuk (KSK) je izračunat merenjem obima struka (cm), podeljenog sa obimom kukova (cm), kao mera centripetalne gojaznosti.

Krvni pritisak je meren standardnim živinim sfigomanometrom na suprotnoj strani od one na kojoj je fistula. Metodom Singl pool je izračunata adekvatnost dijalize, Kt/V, svakog bolesnika posebno, prema metodi Daugirdas-a (29).

Statistička analiza

Podaci su prikazani kao srednja vrednost \pm SD, izuzev za dijastolnu tenziju (TAD), proteine, HDL holesterol, Kt/V i biceps kožni nabor, za koje je korišćena mediana \pm IQR, odstupanje od medijane, zato što su varijable bile nehomogene. Studentov t test i Mann-Whitney U test su korišćeni za procenu razlika između grupa, za parametarska i neparametarska obeležja. Svi posmatrani klinički parametri su ispitivani u cilju pronalaženja značajne povezanosti sa krajnjim ishodom univarijantnim logističkim regresionim modelom. Varijable, za koje je $p < 0,10$, u univarijantnom logističkom modelu, bile su označene kao kandidati za multipli logistički regresioni model. Multipla logistička regresiona analiza je bila primenjena kako bi se procenilo koji su to potencijalno nezavisni prediktori smrtnog ishoda. Relativni rizik od smrtnog ishoda je izračunat pomoću multiplog logističkog regresionog koeficijenta. Univarijantnom Coxovom regresionom analizom i Coxovom multiplom regresionom analizom sa pos-

tupnim isključivanjem utvrđeno je koji su parametri od ključnog značaja za ukupni i kardiovaskularni mortalitet, pojedinačno, kao krajni ishod (30).

Rezultati

Pacijenti su praćeni tokom 5 godina. Na kraju ovog perioda 20 of 62 (32,2%) bolesnika je umrlo, 17 (85%) zbog kardiovaskularnih oboljenja (infarkta miokarda, N=5, kongestivne srčane slabosti, N=1, i moždanog udara, N= 11), 2 zbog pothranjenosti i jedan zbog karcinoma. Ukupna stopa mortaliteta godišnje bila je 4 (6,44%) bolesnika. Poremećaj tolerancije glukoze imalo je 36 (58,10%) hemodijalizna bolesnika.

U Tabeli 1. Pokazana je razlika između srednjih bazalnih vrednosti posmatranih varijabli između grupa preživelih i umrlih. Bolesnici koji su imali letalni ishod bili su značajno stariji. Trajanje hemodijalize se nije značajno razlikovalo između grupa. Vrednosti uree, kreatinina, insulina, C-peptida i nPCR bile su značajno niže u

Table 1. Osnovne kliničke karakteristike bolesnika prema preživljavanju

	Preživeli (n=42)	Umrli (n=20)	P vrednost
Pol (% muškarci)	67%	55%	NS
Živ. doba (godine)	50 \pm 11	57 \pm 7	<0,01
TAS (mm Hg)	140 \pm 20	143 \pm 28	NS
TAD (mm Hg)	80 (70 90)	90 (62 94)	NS
Proteini (g/L)	67 (62 69)	66 (62 69)	NS
Albumini (g/L)	39 \pm 4	38 \pm 3	NS
Apo A (g/L)	1,10 \pm 0,31	1,15 \pm 0,25	NS
Apo B (g/L)	1,45 \pm 0,44	1,42 \pm 0,59	NS
Ukupni Ch (mmol/L)	5,84 \pm 1,51	5,13 \pm 1,33	NS
TG (mmol/L)	2,38 \pm 1,1	2,05 \pm 0,98	NS
HDL-Ch (mmol/L)	0,86 (0,78 1,02)	0,93 (0,84 1,3)	NS
LDL-Ch (mmol/L)	3,74 \pm 1,27	3,22 \pm 0,95	NS
Urea (mmol/L)	27,85 \pm 5,35	24,36 \pm 4,09	<0,01
Kreatinin (μ mol/L)	922 \pm 163	804 \pm 134	<0,01
Glukoza (mmol/L)	5,42 \pm 0,74	5,1 \pm 0,63	NS
HbA _{1c} (%)	6,44 \pm 0,60	6,17 \pm 0,70	NS
Insulin (mU/L)	27,00 \pm 14,48	16,83 \pm 6,51	<0,01
IR-HOMA	4,71 \pm 2,83	4,09 \pm 3,94	NS
% β -HOMA	200 (131 267)	114 (81 342)	NS
C-peptid (nmol/L)	1,98 \pm 0,95	1,42 \pm 0,78	<0,05
Lp(a) (g/L)	0,18 \pm 0,04	0,18 \pm 0,03	NS
Kt/v	0,97 (0,90 1,09)	0,96 (0,91 1,00)	NS
nPCR	1,39 \pm 0,32	1,16 \pm 0,19	<0,001
Suva težina (kg)	65,47 \pm 11,42	63,84 \pm 12,62	NS
BMI (kg/m ²)	23,01 \pm 3,42	23,35 \pm 2,68	NS
KSK	0,89 \pm 0,06	0,87 \pm 0,08	NS
TN (mm)	11,68 \pm 4,66	11,78 \pm 4,94	NS
BN (mm)	5,75 (4,87 7,62)	6,0 (5,5 9,1)	NS
MAMC (cm)	24,38 \pm 3,43	23,02 \pm 2,8	NS
% Ukupne masti	24,55 \pm 9,40	18,70 \pm 9,89	<0,05

Podaci su dati kao srednja vrednost \pm SD; za TAD, Proteine, HDL-Ch, Kt/V, BN i % β dati su mediana i IQR (inter kvartilni raspon) zato što su ove varijable nehomogene; p vrednost se odnosi na rezultate dobijene neparametriskim Studentovim t testom ili Mann-Whitney U testom (za nehomogena obeležja).

Table II Multivarijantna logistička regresiona analiza ukupnog mortaliteta (insulin, nPCR, godine kao kontinuirane varijable) hemodijaliznih bolesnika

	RR	CI (95%) za RR	p
INSULIN	0,8910	0,8077 0,9828	0,0211
GODINE	1,1073	1,0120 1,2116	0,0264
nPCR	0,0295	0,0010 0,8395	0,0392

Insulin i nPCR su nezavisni prediktori, a godine su faktor prilagođavanja
RR je relativni rizik; 95% CI je interval poverenja za RR; p je verovatnoća

Table III Insulinemija, nPCR i mortalitet kod bolesnika na hemodijalizi

		Univarijantna RR (CI 95%)	P vrednost	Prilagođen za godinu života RR (CI 95%)	P vrednost
INSULIN	Ukupni mortalitet	0,91 (0,86 0,97)	p<0,05	0,92 (0,86 0,98)	p<0,05
	Kardiovaskularni mortalitet	0,91 (0,84 0,97)	p<0,05	0,92 (0,85 0,98)	p<0,05
nPCR	Ukupni mortalitet	0,08 (0,01 0,54)	p<0,05	0,07 (0,01 0,48)	p<0,05
	Kardiovaskularni mortalitet	0,07 (0,00 0,53)	p<0,05	0,05 (0,00 0,47)	p<0,05

RR relativni rizik; 95% CI interval poverenja za RR

Table IV Prediktori ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta kod hemodijaliznih bolesnika određeni Coxovom multiplom regresionom analizom

		RR (relativni rizik)	95% Interval poverenja	P vrednost
INSULIN	Ukupni mortalitet	0,92	0,86 0,98	p<0,05
	Kardiovaskularni mortalitet	0,91	0,85 0,98	p<0,05
nPCR	Ukupni mortalitet	0,08	0,01 0,53	p<0,01
	Kardiovaskularni mortalitet	0,07	0,01 0,52	p<0,01

RR relativni rizik; 95% CI interval poverenja za RR

grupi umrlih. Funkcija beta-ćelija (procenjena % β -HOMA i C-peptida) je bila niža u grupi umrlih, ali značajno samo za C-peptid. Insulinska rezistencija (IR-HOMA), izračunata homeostatskim modelom, se nije značajno razlikovala, dok je nivo insulina bio značajno niži u grupi umrlih. O uzajamnoj povezanosti poslednja dva parametra insulinske rezistencije govori Pearsonov korelacioni koeficijent, koji je bio statistički visoko značajan ($r=0,80$, $p<0,001$). Kao što se očekivalo, ukupni holesterol i LDL holesterol su bili niži u grupi umrlih ($p=0,08$, $p=0,07$), ali ne i značajno. Suva težina, BMI, KSK i MAMC, nisu pokazale značajne razlike između grupa.

Nije bilo korelacije između insulina i albumina, BMI, KSK i MAMC, a korelacija sa proteinima je bila

granične značajnosti ($p=0,05$). Neke varijable (životno doba, serumski nivo uree, kreatinina, insulina, C-peptida, i nPCR), kod kojih je $p < 0,10$ u logističkoj regresionoj analizi, kao i druge varijable (serumske vrednosti albumina, ukupnog holesterola, HDL holesterola, LDL holesterola, glukoze, IR-HOMA, % β -HOMA) koje su pokazale značajnu univarijantnu udruženost sa ishodom, posmatrane su kao kandidati u multiplom logističkom regresionom modelu. Poslednjim modelom ispitivanja ustanovljeno je da su među ispitivanim parametrima jedino insulin i nPCR bili značajno i nezavisno udruženi sa ukupnim mortalitetom, a godine su bile važan potencirajući faktor. Relativni rizik (RR) od fatalnog ishoda, za pomenute parametre, insulin, nPCR, i životno doba bio je 0,891, 0,029 i 1,107, poje-

dinačno, a verovatnoća (p) lošeg kliničkog ishoda (smrtnog ishoda) je bila 0.021, 0.039 i 0.026 (*Tabela II*). Incidencija fatalnog ishoda je bila veća kod bolesnika sa nižim bazalnim insulinom, a verovatnoća je bila najveća u poređenju sa drugim prediktorima (*Tabela II*). Serumski nivo insulina i nPCR, koji u stabilnom stanju odgovara proteinskom nPCR, bili su značajni prediktori ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta, u univarijantnoj i prema životnom dobu prilagođenoj regresionoj analizi. Postupna Coxova multipla regresiona analiza, koja statistički predstavlja najvalidniji pokazatelj preživljavanja, sa prilagođavanjem prema životnom dobu pokazuje da su bazalni nivo insulina i izračunat nPCR značajno i nezavisno udruženi sa ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom (*Tabela IV*).

Diskusija

Insulinska rezistencija nije redak metabolički poremećaj koji postoji kod osoba sa pluri metaboličkim sindromom, ali i kod mnogih hroničnih oboljenja među kojima je i hronična renalna slabost. Iz Brunec i Hoorn studije poznato je da je klaster insulinske rezistencije nezavistan faktor rizika za KBS, među osobama koje ne boluju od dijabetesa (11, 12). Međutim, nije poznato da li je ista situacija sa bolesnicima na hemodijalizi, koji ne boluju od dijabetesa (12, 31). Zapaženo je da polovina bolesnika ispoljava abnormalnosti u sekreciji insulina, uz dodatno prisustvo insulinske rezistencije, i zbog toga može se očekivati i pojava intolerancije glukoze (14, 15). U dosadašnjim radovima (32, 33) je pokazano da veliki broj hemodijaliznih bolesnika ispoljava prisustvo hiperinsulinemije, dislipidemije (hipertrigliceridemija sa višim LDL holesterolom) uz proteinsko-energetsku malnutriciju. Zastupljenost malnutricije hemodijaliznih bolesnika je raznolika, počev od najblažeg pa sve do najtežeg stepena. Posledica je redukovano unošenja hrane uzrokovanog anoreksijom (nedovoljna dijaliza, insulinska rezistencija sa visokim nivoom leptina), osnovnog oboljenja, komorbiditeta i psihosocijalnih faktora (5, 6). Dijalitička procedura, per se, može povećati proteinski katabolizam kao rezultat gubitka proteina i aminokiselina samom dijalizom, i inflamatornog odgovora na interakciju krv-dijalizator. Malnutricija je, u bolesnika sa HRS, udružena sa povećanim oksidativnim stresom, i zajedno sa prisutnim pokazateljima inflamacije, i ateroskleroze, može bar delom objasniti zašto je pojava kardiovaskularnih oboljenja u ovoj populaciji češća u odnosu na druge (8).

U ovoj studiji smo pokušali da ispitamo stanje metabolizma glukoze, kao i prisustvo moguće povezanosti sa drugim metaboličkim parametrima, i njihov uticaj na preživljavanje hemodijaliznih bolesnika. Glukoza seruma se u bazalnim uslovima nije razlikovala između grupa, ali je poremećaj glukozne tolerancije bio prisutan u 36 (58,10%) dijaliznih bolesnika, bez obzira da li su imali smrtni ishod. Funkcija beta ćelija, izračunata HOMA metodom i insulinska senzitivnost, određena, takođe HOMA metodom, nisu se značajno raz-

likovale između grupa. Bazalna insulinska rezistencija, dobijena HOMA metodom je iako indirektno dobijen parametar u značajnoj korelaciji sa indeksom insulinske senzitivnosti dobijenim hiperinsulinemijskim euglikemijskim klampom (29). Ipak, bolesnici sa smrtnim ishodom su pokazivali značajno niže bazalne nivoe insulina i C-peptida, što je u saglasnosti sa značajnim prisustvom poremećaja glukozne tolerancije ali ne i pojave dijabetesa.

Grupa umrlih dijaliznih ispitanika bila je pothranjena, blago do umereno, bez značajne razlike u odnosu na grupu živih, po pitanju biohemijских parametara (proteina, albumina, holesterola) a delom i antropometrijskih parametara (suva težina, BMI, pojedini kožni nabori), izuzev što je ukupan procenat masnog tkiva bio niži u grupi umrlih, kao i nPCR. Nivo insulina nije pokazivao značajnu povezanost sa ispitivanim nutritivnim parametrima. Rezultati ispitivanja eventualne povezanosti potencijalno prisutnog relativnog hipoparatiroidizma ili sekundarnog hiperparatiroidizma sa sekretornom sposobnošću endokrinog pankreasa i/ili insulinskom senzitivnošću, ukazuju da postoji značajna direktna povezanost između nivoa iPTH (intaktni parathormon) i insulinske senzitivnosti, negativnog smera, a uticaj na sekretornu sposobnost beta ćelija je prisutan samo u grupi sa sekundarnim hiperparatiroidizmom, takođe negativnog smera. Iako se sekundarni hiperparatiroidizam optužuje za kontrolu procesa ateroskleroze u ovih bolesnika, postoje takođe dokazi o njegovoj povezanosti sa hipertrofijom leve komore, koja je najznačajniji prediktor morbiditeta i mortaliteta (20, 34, 35). Mak (34) je pokazao da intravenozna terapija sa 1,25 (OH)₂D₃ koriguje intoleranciju glukoze, insulinsku rezistenciju, hiposulinemiju kao i hipertrigliceridemiju kod bolesnika na hemodijalizi, i u odsustvu supresije PTH. U pacijenata sa smrtnim ishodom značajno je poremećan bilans azota, niži nPCR i niži nivoi uree i kreatinina. Ovo je verovatno posledica prisutne anoreksije, praćene manjim unosom proteina, ali i dejstva uremijskih toksina, između ostalih i iPTH, uz neadekvatnu dozu aktivnog vitamina D, i nepromenjenu dozu dijalize. Ne možemo isključiti eventualnu pojavu nekog drugog komorbidnog stanja ili oboljenja u toku petogodišnjeg praćenja, što je od značaja za morbiditet i mortalitet ispitanika. Dobijeni rezultati su u saglasnosti sa Brunecovom studijom, izvedenoj na opštoj populaciji, gde je hipoinsulinemija, takođe, prediktor mortaliteta, kao i hiperinsulinemija.

U zaključku, ova prospektivna studija je pokazala da se među ispitivanim kliničkim obeležjima koncentracija insulina u plazmi izdvaja kao značajan nezavistan prediktor petogodišnjeg, ukupnog i kardiovaskularnog, mortaliteta hemodijaliznih bolesnika bez dijabetesa i drugih ozbiljnih komorbidnih stanja na početku praćenja. Ravnoteža azota (proteina), u uslovima stabilne dijalize, ili nPCR, je takođe nezavistan prediktor ukupnog mortaliteta, dok je životno doba faktor prilagođavanja.

IS INSULIN AN INDEPENDENT PREDICTOR OF MORTALITY IN HEMODIALYSIS PATIENTS?

Zorica Rašić-Milutinović¹, Gordana Peruničić², Steva Plješa²,
Vanja Ristić³, Gordana Ristić³, Nataša Milić⁴, Mirka Ilić⁵

Summary: Reduced insulin sensitivity is present in patients with end-stage renal failure (ERF). It has been established in general population that insulin resistance is a cardiovascular risk factor. The present study examines the potential effect of insulin action and secretion on over-all and cardiovascular mortality in non-diabetic haemodialysis (HD) patients. Sixty two patients (age 52.5 ± 10.3 year) on maintenance haemodialysis (5.4 ± 3.1 year) were recruited in June, 1994 and were followed-up over a 5-year period. At the end of the study we had two groups: survivors and deaths. All basic clinical indicators (age, gender, duration of dialysis prior to entry into the study, blood pressure, serum proteins, albumins, lipids and lipoproteins, urea, creatinine, dialysis dose defined by Kt/V, protein catabolic rate-nPCR, glucose, insulin, C peptide, IR-HOMA and % β -HOMA) were screened for a significant relation to outcome by univariate logistic regression models. Multiple logistic regression analysis was used to evaluate potential independent predictors of death. Patients of both groups, survivors (n=42) and deaths (n=20), had a comparable duration of HD before the study, and as to blood pressure, serum proteins, albumins, lipids and lipoproteins A and B 100, lipoprotein (a), glucose, glycosylated haemoglobin, and Kt/V there were no significant differences. Patients who died were significantly older, and they had lower values of urea, creatinine, insulin, C-peptide and nPCR. Multiple logistic regression analysis indicated that only insulin and nPCR were significantly and independently associated with all-cause mortality and cardiovascular mortality, and age was an important confounding factor. These results suggest that we need an early procedure to preserve beta-cell function, besides positive nitrogen balance, to reduce cardiovascular and over-all mortality in haemodialysis patients.

Key words: end-stage renal failure, hemodialysis, insulin resistance, glucose intolerance, dyslipidemia, malnutrition

Literatura

- Lowrie EG, Lew NL. Death risk in hemodialysis patients. The predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
- Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 380-400.
- Brunner FP, Selwood NH. Results of renal replacement therapy in Europe, 1980 to 1987. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 384-96.
- Charra B, Calzavara E, Ruffet M et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286.
- Garibotto G. Muscle amino acid metabolism and the control of muscle protein turnover in patients with chronic renal failure. *Nutrition* 1999; 15: 145-55.
- Bergstrom J, Wang T, Lindholm B. Factor contributing to catabolism in end-stage disease patients. *Miner Electrolyte Metab* 1998; 24: 92-101.
- Stenvinkel P, Heimburger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953-960.
- Stenvinkel P, Holmberg I, Heimburger O, Diczfalussy U. A study of plasminogen as index of oxidative stress in patients with chronic renal failure. Evidence of increased oxidative stress in malnourished patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2594-600.
- Fontbonne A, Eshwege E, Cambien F et al. Hypertriglyceridemia as a risk factor of coronary heart disease mortality in subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from 11-years follow up of the Paris prospective study. *Diabetologia* 1989; 32: 300-94.
- Pyörälä K, Savolainen E, Kaukola S, Haapakoski J. Plasma insulin as coronary heart disease risk factor: relationship to other risk factors and predictive value during 9-year follow up of the Helsinki Policemen population. *Acta Med Scand Suppl* 1985; 701: 38-52.
- Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 1984; 76 (Suppl. 2A): 4-12.
- Bonora E, Willeit J, Kiechl S et al. U-shaped and J-shaped relationships between serum insulin and coronary heart disease in the general population. *Diabetes Care* 1998; 21: 221-30.
- Ma KW, Greene EJ, Raji L et al. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis population. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505-13.
- De Fronzo RA, Alvestrand A, Smith D, Hendler R, Hendler E, Wahren J. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981; 67: 563-70.

15. Mak RHK. Renal disease, insulin resistance and glucose intolerance. *Diabetes Rev* 1994; 2: 19 28.
16. Stumvoll M, Meyer C, Mitrakou A, Nadkarni V, Gerich JE. Renal glucose production and utilisation: new aspects in humans. *Diabetologia* 1997; 40: 749 57.
17. Smith D, De Fronzo RA. Insulin resistance in uremia mediated by postbinding defects. *Kidney Int* 1982; 22: 54 62.
18. Friedman JE, Dohm GL, Elton CW, et al. Muscle insulin resistance in uremic humans: glucose transport, glucose transporters, and insulin receptors. *Am J Physiol* 1991; 261: E87 94.
19. Foss MC, Gouvela LM, Neto MM, Paccola GM, Piccinato CE. Effect of hemodialysis on periferal glucose metabolism of patients with chronic renal failure. *Nephron* 1996; 73: 48 53.
20. Jinn-Yuh Guh, Hung-Chun Chen, Hung-Yi Chuang, Su-Chen Huang, Li-Chu Chien, Yung-Hsiung Lai. Risk factors and risk for mortality of mild hypoparathyroidism in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1245 54.
21. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with and alternative oxygen acceptor. *Ann Clin Biochem* 1969; 6: 24 7.
22. World Health Organisation Expert Committee on Diabetes Mellitus (1985) Second Report. World Health Organisation (Tech. Rep. Ser. No. 727) Geneva, Switzerland.
23. Allain CC, Poon LS, Chan CSG, Richmond W, Fu PC. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem* 1974; 2 :470 5.
24. Study Group European Atherosclerosis Society. Strategies for the prevention of coronary heart disease: A policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1987; 8: 77.
25. Friedewald WT, Levi RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499 502.
26. Steinmetz JN. Antisera to human apolipoprotein A1 and B. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1995; 33: 337.
27. Bisse E, Abraham EC. New less temperature sensitive microchromatographic method for separation and quantitation of glycosylated hemoglobins using a non-cyanide buffer system. *J Chromatog* 1985; 344: 81 91
28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and B-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412 9.
29. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526 34.
30. Prentice RL, Kalbfleisch JD. Hazard rate models with covariates. *Biometrics* 1979 35: 25 39.
31. Balkau B, Shipley M, Jarrett J, Pyorala K, Pyorala M, Forhan A. et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. *Diabetes Care* 1998; 21: 360 7.
32. Rašić-Milutinović Z, Peruničić-Peković G, Bokan Lj, Plješa S, Ristić V, Tepsić V. Hyperinsulinism in hyperlipoproteinaemia in chronic hemodialysis patients. *Med Pregl* 1997; L(5 6): 220 3.
33. Peruničić-Peković G, Rašić-Milutinović Z, Bokan Lj, Plješa S, Tepsić V and Ristić V. Visceral protein status and hyperlipoproteinemia in hemodialysis patients. *Med Pregl* 1997; L (3 4): 112 4.
34. Mak RHK. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ corrects insulin and lipid abnormalities in uremia. *Kidney Int* 1998; 53: 1353 7.
35. Foley RN, Parfrey P, Harnnet J et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024 31.

Rad primljen: 05. 3. 2003.

Prihvaćen za štampu: 30. 11. 2003.