



UvA-DARE (Digital Academic Repository)

Nutrition and growth in European children with end-stage renal disease

Bonthuis, M.

Publication date

2014

Document Version

Final published version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Bonthuis, M. (2014). *Nutrition and growth in European children with end-stage renal disease*. [Thesis, fully internal, Universiteit van Amsterdam].

General rights

It is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), other than for strictly personal, individual use, unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Disclaimer/Complaints regulations

If you believe that digital publication of certain material infringes any of your rights or (privacy) interests, please let the Library know, stating your reasons. In case of a legitimate complaint, the Library will make the material inaccessible and/or remove it from the website. Please Ask the Library: <https://uba.uva.nl/en/contact>, or a letter to: Library of the University of Amsterdam, Secretariat, Singel 425, 1012 WP Amsterdam, The Netherlands. You will be contacted as soon as possible.

SUMMARY & SAMENVATTING

SUMMARY

This thesis focused on nutrition and growth in children with end-stage renal disease (ESRD) in Europe. ESRD in childhood is a rare condition, with a total number of children of 4.4 per million age related population who started renal replacement therapy in 2011. Therefore, in order to conduct sufficiently powered studies aiming at improving outcomes, multi-national collaboration is needed. This is realized within the framework of the ESPN/ERA-EDTA registry. The studies described in this thesis have used data from this registry. In this chapter the major findings are summarized.

Failure to thrive and poor growth remain major concerns in childhood ESRD. Poor growth can be detected by comparing the individual child's height to that of a healthy reference population as depicted in growth reference charts. As many different growth references are available, finding the most appropriate one can be challenging. This becomes of particular importance in international studies, like ours. In **chapter 2** we compared the appropriateness of different existing growth charts for studying height in children and we reported considerable differences between them. Differences between growth charts are partly due to the secular trend in height, and partly due to geographical differences in height. Northern European populations are generally taller than Southern European populations. Therefore, we concluded that recent national growth charts (constructed from growth data collected after the year 1990) probably reflect the current height status in a population and can therefore be seen as the most appropriate growth charts. However, due to for example financial constraints or unavailability of resources, recent national growth references are lacking in many countries. For this reason, we developed new height-for-age charts for Northern and Southern European countries that can serve as recent national growth charts.

In clinical practice, the use of different growth reference charts may have implications for a child's eligibility for receiving growth hormone (rGH) therapy. When a reference population is taller, more children will satisfy the criterion of having a height SDS < -2 (e.g. the definition of growth retardation) and consequently more children will be eligible for growth promoting therapies. Therefore, using recent national growth charts would probably increase the potential number of children that is eligible for growth promoting therapies.

Besides the use of different growth charts, other factors also contributed to the variation in growth hormone use among European countries (**chapter 3**). First of all, the reimbursement of rGH in Europe was associated with the economical state of a country (GDP). In addition to the GDP the mean height SDS was significantly higher among countries where rGH was reimbursed. Furthermore, we found considerable variation in the age range and CKD stage in which rGH therapy could be started. As rGH was significantly less often prescribed than would be expected based on the policy, differences in height impairment between countries were not only related to differences in access to rGH. Some paediatric

nephrologists stated that they prioritized the improvement of nutritional intake and metabolic bone disease over the prescription of rGH. Furthermore, suboptimal dialysis adequacy should also be corrected before initiating rGH.

We did not find any significant association between rGH use and final adult height. However, in recent years there has been an improvement in adult height of patients who started RRT during childhood (**chapter 4**). The percentage of patients having a final adult height within the normal range increased from 49.6% when reaching adulthood in the period 1990-1995 to 62.2% when reaching adult height between 2006 and 2011. This happened despite the acceptance of more challenging patients, including the very young ones, and those with severe comorbidities. Factors associated with a higher final height SDS were older age and higher height SDS at the start of RRT, cumulative time on a functioning graft, and more recent period of commencing RRT. In order to further optimize final height, pre-emptive transplantation, more regular use of rGH, and steroid-withdrawal in renal graft recipients, and might be considered, but especially the latter should be implemented with caution and balanced according to risk of rejection and potential side effects.

Cardiovascular disease is a major cause of morbidity and mortality in paediatric ESRD, probably due to a combination of a high prevalence of traditional cardiovascular risk factors (like obesity and dyslipidaemia) and a high prevalence of uraemia-related cardiovascular risk factors (e.g. abnormal mineral metabolism). In this thesis we present multiple factors affecting cardiovascular disease risk.

Body mass index (BMI) is an easy and straightforward way of measuring obesity. In childhood, BMI is dependent on age, sex, and maturation. In order to determine whether BMI is abnormal it can be compared to age- and sex-specific reference values. However in case of chronic illness (e.g. ESRD), the relationship between age, sex, and maturation may be distorted. Therefore, in children with ESRD, suffering from growth retardation, BMI is usually expressed according to height-age instead of according to chronological age. However, this approach has never been formally validated. In **chapter 5** we compared the appropriateness of the use of BMI-for-age and BMI-for-height-age in children with abnormal statures. We found that taller children have systematically higher and shorter children have systematically lower median BMI values compared to children with heights within the normal range. This effect largely disappeared by applying BMI according to height-age, which should therefore be the preferred method for BMI in children with abnormal statures until the end of puberty or when achieving final adult height.

Underweight or malnutrition used to be considered as major challenges among European paediatric RRT patients. However, at this moment, more patients in Europe were overweight (20.8%) or obese (12.5%) than underweight (3.5%) (**chapter 6**), with large variation across

age-groups. The prevalence of underweight was higher among infants (15.8%), whereas adolescents were more likely to be overweight or obese (40.8%). We reported country differences in the prevalence of overweight (including obesity), with the highest number of overweight children in the United Kingdom and in Southern Europe. Dialysis treatment and young age were the main factors associated with being underweight, whereas among transplanted patients a short stature and glucocorticoid treatment were associated with a higher risk of being overweight/obese. After transplantation the BMI increased substantially. After the start of RRT greater changes in BMI were observed among patients with a lower BMI, or a higher age at start. Our data highlight the need for weight management programmes in this population.

Besides problems with overweight, also the lipid profile puts RRT patients at a higher cardiovascular risk. Due to a decreased clearance of lipoproteins, dyslipidaemia occurs frequent in the uremic environment. Most data on dyslipidaemia in paediatric ESRD originate from cross-sectional single centre studies, therefore, in **chapter 7** we focused on dyslipidaemia, including 976 patients from 19 European countries. Dyslipidaemia was found in 68% of the patients. PD treatment modality and young age were the main factors associated with adverse lipid levels among dialysis patients. Although the lipid profile seemed to improve after transplantation, it did not normalize entirely. Graft function, increased BMI, and immunosuppressive agents were the most important factors for abnormal lipid levels after kidney transplantation.

Disturbances in mineral metabolism are highly prevalent among paediatric dialysis patients. As information in paediatric renal graft recipients is scarce, we described the mineral metabolism of European children with a renal transplant in **chapter 8**. We found that disturbances in mineral metabolism are common in paediatric graft recipients, and with a prevalence of 41%, hyperparathyroidism occurred frequent. Serum phosphorus, Ca x P product and PTH levels were inversely associated with eGFR, and serum phosphorus levels above recommended target levels resulted in a significantly higher risk of graft failure, independently of a patient's eGFR, showing the importance of controlling mineral metabolism after kidney transplantation.

Finally, in **chapter 9**, we summarise and elaborate on our major findings, discuss their implications, and give directions for further research. In conclusion, although growth remained suboptimal in a substantial number of patients, it did improve in recent years. Use of recent national growth charts and early transplantation (in combination with steroid withdrawal) could possibly further optimise the growth of children with ESRD. In order to optimise the nutritional status of this patient population prevention and treatment of obesity should be integrated in the management of paediatric ESRD.

SAMENVATTING

Dit proefschrift beschrijft studies op het gebied van voeding en groei bij Europese kinderen met eindstadium nierfalen. Bij kinderen komt dit echter weinig voor, in 2011 was de incidentie in Europa 4.4 kinderen per miljoen leeftijdsgenoten. Bij het bestuderen van uitkomsten binnen deze populatie zijn daarom grote groepen patiënten nodig om voldoende power te verkrijgen. Dit kan worden bereikt door internationale samenwerking, zoals binnen de ESPN/ERA-EDTA registratie. De studies beschreven in dit proefschrift zijn uitgevoerd binnen deze registratie. In dit hoofdstuk worden de belangrijkste bevindingen samengevat.

Ondanks recente verbeteringen vormt de achterstand in groei en ontwikkeling nog steeds een groot probleem bij kinderen met eindstadium nierfalen. Om groeiachterstand op te sporen kunnen zogenaamde groeicurves worden gebruikt. Hierbij wordt de lengte van een individueel kind vergeleken met de lengte van een referentie populatie. Het kiezen van de 'beste' groeicurve kan echter lastig zijn, omdat er veel verschillende groeicurves bestaan. Dit vormt met name een probleem bij internationale studies, waarbij de beste referentiepopulatie van land tot land kan verschillen. In **hoofdstuk 2** hebben we daarom verschillende groeicurves vergeleken. We vonden aanzienlijke verschillen tussen deze groeicurves. Deze verschillen zijn te verklaren door de seculaire trend en geografische verschillen in lengte; Noord Europese kinderen zijn over het algemeen langer dan Zuid Europese kinderen. Op basis hiervan concluderen we dat recente nationale groeicurves (gebaseerd op groeidata verzameld na het jaar 1990) de huidige lengte-opbouw in een populatie het best reflecteren. In veel Europese landen zijn deze nationale groeidata echter niet beschikbaar, daarom hebben we nieuwe groeicurves ontwikkeld voor Noord- en Zuid Europa.

In de praktijk kan het gebruik van verschillende groeicurves consequenties hebben voor het al dan niet in aanmerking komen voor groeihormoon (rGH) therapie. Er wordt dan bepaald of een kind groeiachterstand heeft t.o.v. de referentiepopulatie in een groeicurve (wanneer de lengte SDS < -2). Als een referentiepopulatie langer is, zal het aantal kinderen dat voldoet aan de definitie van groeiachterstand, en daardoor in aanmerking komt voor rGH, toenemen. Dit zal dus ook het geval zijn als recente nationale groeicurves worden toegepast in de kliniek.

Naast het gebruik van verschillende groeicurves zijn er ook andere factoren die bijdroegen aan de variatie in het groeihormoongebruik binnen de Europese kindernefrologie (**hoofdstuk 3**). De vergoeding van groeihormoon is geassocieerd met het welvaartsniveau (GDP) van een land. Ongeacht het welvaartsniveau, was de gemiddelde lengte van kinderen op nierfunctie vervangende therapie hoger in landen waar groeihormoon vergoed wordt. Daarnaast rapporteerden landen grote verschillen in de leeftijden en stadia van chronisch nierfalen waarbij groeihormoon mocht worden voorgeschreven. In

alle landen lag het werkelijk groeihormoon gebruik lager dan wat verwacht zou worden op basis van het beleid. De lengteverschillen tussen kinderen afkomstig uit verschillende landen kan dan ook maar gedeeltelijk verklaard worden door de variatie in het gebruik van groeihormoon. Kindernefrologen gaven aan dat dit ook veroorzaakt kon zijn door het voorrang krijgen van de optimalisatie van voeding, andere metabolische processen en dialyse alvorens rGH therapie geïnitieerd werd.

Ondanks het lage gebruik van groeihormoon is de eindlengte die kinderen met nierfunctie vervangende therapie bereiken op volwassen leeftijd recentelijk toegenomen (**hoofdstuk 4**). De grootse toename in lengte is echter toe te wijden aan betere groei tijdens de periode voordat kinderen nierfunctie vervangende therapie ontvingen. Van de kinderen die tussen 1990-1995 volwassen werden had 50% een lengte in de normale range, terwijl dit 62% was in de periode van 2006 tot 2011. Een hogere leeftijd en langere lengte bij de start van therapie, langere tijd op transplantatie en een recentere periode van nierfunctie vervangende therapie waren allemaal geassocieerd met een betere eindlengte. Een verdere verbetering van de eindlengte kan waarschijnlijk gerealiseerd worden door pre-emptieve transplantatie, het verminderen van de dosis steroïden en het gebruik van rGH. Hierbij dienen het risico van afstoting en potentiële neveneffecten echter in acht genomen te worden.

Hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste oorzaak van morbiditeit en mortaliteit bij kinderen met eindstadium nierfalen. Dit komt waarschijnlijk door de combinatie van zowel het veelvuldig voorkomen van traditionele (zoals obesitas en dyslipidemie) als uremie-gerelateerde cardiovasculaire risicofactoren, bijvoorbeeld verstoringen van het mineraal metabolisme. In dit onderzoek hebben we verschillende cardiovasculaire risicofactoren bestudeerd.

Een simpele methode om obesitas te meten is de body mass index (BMI), welke bij kinderen afhankelijk is van leeftijd, geslacht en seksuele ontwikkeling ('rijping'). Om te bepalen of de BMI van kinderen afwijkt van normaal wordt de BMI vergeleken met leeftijds- en geslachts-specifieke referentiewaarden. Bij chronische ziekten kan de relatie tussen leeftijd, geslacht en rijping echter anders zijn dan bij gezonde kinderen en daarom wordt bij kinderen op nierfunctie vervangende therapie geadviseerd om BMI uit te drukken naar 'height-age' i.p.v. naar de chronologische leeftijd. Deze methode is echter nooit gevalideerd, daarom hebben we in **hoofdstuk 5** BMI-naar-leeftijd en BMI-naar-'height-age' vergeleken bij kinderen met verschillende lengtes. Bij gelijke chronologische leeftijd, hadden lange kinderen een systematisch hogere BMI en kleine kinderen een systematisch lagere BMI vergeleken met kinderen met een lengte in de normale range. Als BMI vervolgens werd uitgedrukt naar de 'height-age' verdween dit effect. Daarom concluderen we dat tot het einde van de puberteit en/of tot wanneer de eindlengte is

bereikt de BMI het best naar 'height-age' uitgedrukt kan worden bij kleine en lange kinderen, dus ook bij kinderen met eind stadium nierfalen.

De preventie en behandeling van ondergewicht en ondervoeding waren altijd belangrijk binnen de behandeling van kinderen met eindstadium nierfalen. Echter, wij vonden dat overgewicht (20.8%) en obesitas (12.5%) veel vaker voorkomen dan ondergewicht (3.5%) (**hoofdstuk 6**). We vonden hierbij wel grote leeftijdsverschillen: kinderen onder de twee jaar hadden vaker ondergewicht (15.8%) en adolescenten hadden vaker overgewicht of obesitas (40.8%). Ook waren er grote verschillen in prevalentie van overgewicht/obesitas tussen Europese landen. In zowel Zuid-Europa als het Verenigd Koninkrijk vonden we een hoge prevalentie overgewicht/obesitas. Dialyse en een jonge leeftijd waren de belangrijkste determinanten van ondergewicht, terwijl een kleine lengte en steroïdengebruik bij getransplanteerde patiënten geassocieerd waren met een hogere kans op overgewicht/obesitas. Na transplantatie steeg de BMI aanzienlijk. Kinderen met een lagere BMI of oudere kinderen lieten de sterkste BMI stijging zien na de start van nierfunctie vervangende therapie. Onze data onderschrijven het belang van gewichtsmanagement programma's in deze populatie.

Het veelal afwijkende lipidenprofiel van patiënten met eindstadium nierfalen leidt naast overgewicht tot een verhoogd cardiovasculair risico. Wanneer de nieren niet meer (goed) functioneren is de afbraak van lipoproteïnen verminderd met als gevolg een hoge prevalentie van dyslipidemie. Omdat de meeste bevindingen over dyslipidemie bij kinderen met eindstadium nierfalen afkomstig zijn van kleine studies hebben wij in **hoofdstuk 7** gekeken naar dyslipidemie binnen de ESPN/ERA-EDTA registratie. Dit resulteerde in een studie onder 976 kinderen uit 19 verschillende Europese landen. Van deze kinderen had 68% dyslipidemie. Bij dialysepatiënten waren peritoneaal dialyse en jonge leeftijd de belangrijkste factoren geassocieerd met ongunstige lipidenwaarden. Na transplantatie verbeterden de serum lipidenwaarden, maar ze normaliseerden niet geheel. Bij getransplanteerde kinderen waren hoge BMI, nierfunctie en immunosuppressiva de belangrijkste factoren geassocieerd met afwijkende lipidenwaarden.

Er is veelvuldig onderzoek verricht naar een verstoord mineraal metabolisme bij dialysepatiënten, waarbij een hoge prevalentie gevonden is. Omdat onderzoek naar verstoringen in mineraal metabolisme onder getransplanteerde kinderen schaars is, hebben wij in **hoofdstuk 8** naar deze populatie gekeken. Zo vonden we dat afwijkingen in het mineraal metabolisme ook veel voorkomen in getransplanteerde patiënten. Hyperparathyroidisme werd gevonden in 41% van de patiënten en was hiermee het vaakst afwijkend. Hogere serum waarden van zowel fosfaat, Ca x P product en PTH waren geassocieerd met een slechtere nierfunctie (gemeten d.m.v. de glomerulaire filtratie snelheid). Verder vonden we dat verhoogd serum fosfaat volgens de EPDWG richtlijn

geassocieerd was met een hoger risico op verlies van de getransplanteerde nier. En dit was onafhankelijk van de nierfunctie van de patiënt. Dit benadrukt des te meer het belang van het reguleren van het mineraal metabolisme in deze groep patiënten.

In **hoofdstuk 9** worden de belangrijkste resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift samengevat. Ze worden in een breder perspectief geplaatst en de implicaties voor de klinische praktijk worden besproken. Verder geven we suggesties voor verder onderzoek. Samenvattend kunnen we stellen dat in een aanzienlijk deel van de Europese kinderen op nierfunctie vervangende therapie de groei suboptimaal blijft. Gedurende de meest recente periode zijn er echter wel verbeteringen zichtbaar. Het gebruik van groeicurves gebaseerd op recente nationale groeidata en vroege niertransplantatie (al dan niet in combinatie met steroïdenminderung) kan leiden tot een verdere verbetering van de lengte van deze populatie. Gezien de hoge prevalentie, moet er veel aandacht besteed worden aan de preventie en behandeling van obesitas binnen de behandeling van eind stadium nierfalen bij kinderen.