

Funkcija peritonejske membrane i starenje

**Marko Jakić, Dubravka Mihaljević,
Jasminka Milas, Jerko Barbić
i Marijana Jakić**

Izvorni znanstveni rad
UDK 616.381-002:616.61-78
Prispjelo: 14. siječnja 1998.

Klinička bolnica Osijek i
Zavod za javno zdravstvo Osječko-baranjske županije

U bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom, peritonejska membrana djelomično zamjenjuje ekskretornu funkciju bubrega. Pitanje je smanjuje li se funkcija peritonejske membrane sa starenjem slično kao i bubrežna funkcija. Da bi odgovorili na to pitanje autori su analizirali funkciju peritonejske membrane (Kt/V i klirens kreatinina) 27 anuričnih bolesnika, prosječne dobi 58,84±10,65 godina, liječenih s ukupno 8 litara dijalizata dnevno, prosječno 32,56±28,41 mjesec.

U skupini kao cjelini nađena je negativna značajna korelacija dobi s tjednim Kt/V ($r=-0,627$, $p<0,05$) i negativne neznačajne korelacije s tjednim kliren-som kreatinina peritonejske membrane ($r=-0,321$, NS) i s nemasnom tjelesnom masom ($r=-0,085$, NS). Svrstavanjem bolesnika u dvije skupine, prema dobi, nije nađena značajna razlika prosječnih

vrijednosti Kt/V ($1,95±0,25$: $2,08±0,36$; $t= 1,04$, NS) i tjednog klirensa kreatinina peritonejske membrane ($59,85±6,03$: $64,07±6,35$ l/1,73 m² tjelesne površine; $t=1,73$, NS) između bolesnika starijih ($n=16$) i mladih ($n=11$) od 60 godina. Stariji bolesnici imali su značajno manje izlučivanje kreatinina dijalizatom ($81,84±18,33$: $99,82±19,64$ μmol/kg tjelesne težine dnevno; $t=2,40$, $p<0,05$).

Autori su zaključili da u bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom nije nađena statistički značajna razlika funkcijskih pokazatelja peritonejske membrane usporedbom mladih i starijih od 60 godina. Utjecaj dobi na funkciju peritonejske membrane ipak se ne može negirati, jer dobiveni rezultati pokazatelji su funkcije membrane i stanja karakterističnih za stariju dob.

Ključne riječi: funkcija peritonejske membrane, starenje

Sve do nedavno vjerovalo se da se glomerularna filtracija i bubrežni protok plazme značajno smanjuju sa starenjem i u osoba bez bubrežnih bolesti (1, 4, 12, 15, 16). Često se navodio podatak da osobe s 80 godina imaju samo 50% vrijednosti glomerularne filtracije i bubrežnog protoka plazme zabilježenih nakon puberteta (10, 16.). No, uvidjelo se da su zaključci često doneseni bez isključenja komorbidnih stanja, koja bitno utječu na bubrežnu funkciju (9, 11). Zbog toga Fliser i suradnici (7) s korigiranim pristupom nalaze da je glomerularna filtracija starijih zdravih osoba samo neznatno niža od glomerularne filtracije mlađih zdravih osoba, ali da na nju bitno utječu kardiovaskularne bolesti, osobito arterijska hipertenzija i srčana insuficijencija.

U bolesnika sa završnim stupnjem kroničnog bubrežnog zatajenja, liječenih peritonejskom dijalizom, peritonejska membrana zamjenjuje, jasno samo djelomično, ekskretornu funkciju bubrega. Pitanje je mijenja li se funkcija peritonejske membrane bitno sa starenjem i treba li pri odabiru bolesnika za peritonejsku dijalizu voditi brigu i o njegovoj dobi. Da bi odgovorili na ovo pitanje analizirali smo utjecaj dobi na funkciju peritonejske membrane (ukupni tjedni Kt/V i ukupni tjedni klirens kreatinina peritonejske mem-

brane) anuričnih bolesnika liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom.

ISPITANICI I METODE

Ispitivanjem je obuhvaćeno 27 anuričnih bolesnika (16 žena i 11 muškaraca) s kroničnim bubrežnim zatajenjem, liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom, s ukupno 8 litara dijalizata dnevno (4x2 litre). Svim bolesnicima određeni su minutni klirensi ureje i kreatinina peritonejske membrane, dnevno izlučivanje kreatinina dijalizatom, nemasna tjelesna masa (NTM) (lean body mass - LBM) i indeks tjelesne mase (ITM) (body mass index - BMI).

Minutni klirensi peritonejske membrane dobiveni su dijeljenjem umnoška volumena 24-satnog dijalizata (litara) i koncentracije ureje (mmol/l) ili kreatinina (μmol/l) u dijalizatu sa serumskim koncentracijama tih tvari (ureja - 3,40-8,90 mmol/l), (enzimatska UV metoda s ureazom i glutamat dehidrogenazom), (kreatinin - 42-115 μmol/l) (enzimatska kolorimetrijska PAP metoda). Iz minutnih klirensa određeni su dnevni i tjedni klirensi. Klirensi ureje uobičajeno se

TABLICA 1.

Neke karakteristike ispitivanih bolesnika liječenih kontinuiranom ambulatornom dijalizom

TABLE 1.

Some characteristics of the examined patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis

Broj bolesnika Number of patients	27
Muškarci/žene Men/women	11/16
Prosječna dob (godine) Mean age (years)	58,84±10,65
Trajanje liječenja (mjeseci) Duration of treatment (months)	32,56±28,41
UTKt/V TWKt/V	2,01±0,32
UTKK (l/1,73 m ² tjelesne površine) TWCC (l/1,73 m ² body surface area)	61,58±6,14
Dnevno izlučivanje kreatinina (μmol/kg tt) Daily creatinine excretion (μmol/kg bw)	89,16±20,57
Dnevno izlučivanje kreatinina (mg/cm visine) Daily creatinine excretion (mg/cm height)	4,52±1,02
NTM (%) LBM (%)	39,06±18,32
ITM BMI	27,66±4,38
Tjelesna težina (kg) Body weight (kg)	74,80±10,33
Tjelesna visina (cm) Body height (cm)	165,15±8,71

UTKt/V – ukupni tjedni Kt/V / TWKt/V – total weekly Kt/V

UTKK - ukupni tjedni klirens kreatinina / TWCC – total weekly creatinine clearance

NTM – nemasna tjelesna masa / LBM – lean body mass

ITM – indeks tjelesne mase / BMI - body mass index

dijele s volumenom distribucije ureje i označavaju kao dnevni ili tjedni Kt/V. Volumen distribucije ureje u biti je volumen tjelesne tekućine. Uzeli smo fiksnu vrijednost od 58% tjelesne težine, neovisno o spolu (3). Klirens kreatinina sveli smo na standardnu tjelesnu površinu od 1,73 m², a koju smo određivali iz tablica koje za površinu uzimaju u obzir samo težinu i visinu bolesnika.

Poznato je da pri određivanju kreatinina, glukoza interferira s Jaffeovim reagensom. Zbog toga se u dijalizatu dobiju lažno više vrijednosti kreatinina. Korekcija je učinjena tako da se od svakog mg/dl kreatinina u dijalizatu oduzeo umnožak koncentracije glukoze (mg/dl) i broja 0,000531415 (13).

ITM određen je matematički, podjelom tjelesne težine (kg) s kvadratom tjelesne visine, izražene u metrima (5), a NTM prema sljedećoj formuli (5):

$NTM = 7,138 \times 0,02908 \times \text{mg kreatinina u 24-satnom dijalizatu}$

Dobiveni rezultati, izraženi kao aritmetičke sredine i standardne devijacije, obrađeni su Studentovim t-testom i testom jednostrukih korelacija. Statistička značajnost određena je na razini od 1 i 5% ($p < 0,01$ i $p < 0,05$).

REZULTATI

Prosječna dob ispitivane skupine, sastavljene od 27 anuričnih bolesnika liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom iznosila je 58,84± 10,65 godina (raspon 29,50-71,50 godina), a prosječno su ovom metodom liječeni 32,56±28,41 mjesec (raspon 3,50-93,50 mjeseci). Njihov prosječni tjedni Kt/V iznosio je 2,01±0,32, tjedni klirens kreatinina peritonejske membrane 61,58±6,14 l/ 1,73 m² tjelesne površine, a izlučivanje kreatinina dijalizatom 89,16± 20,57 μmol/kg tjelesne težine dnevno. U skupini kao cjelini nađena je negativna statistički značajna korelacija dobi s tjednim Kt/V ($r = -0,627$, $p < 0,05$) i negativne statistički neznačajne korelacije dobi s tjednim klirensom kreatinina peritonejske membrane ($r = -0,321$, NS) i dobi s NTM ($r = -0,085$, NS) (tablica 1.).

Kada smo bolesnike podijelili u dvije skupine, jednu s bolesnicima sa 60 ili manje godina ($n = 11$), a drugu s bolesnicima starijim od 60 godina ($n = 16$), nismo uočili statistički značajne razlike prosječnih vrijednosti tjednog Kt/V ($1,95 \pm 0,25$: $2,08 \pm 0,36$; $t = 1,04$, NS), a ni tjednog klirensa kreatinina peritonejske membrane ($59,85 \pm 6,03$: $64,07 \pm 6,35$ l/1,73 m² tjelesne površine; $t = 1,73$, NS). Stariji bolesnici imali su statistički značajno manje izlučivanje kreatinina ($81,84 \pm 18,33$: $99,82 \pm 19,64$ μmol/kg tjelesne težine

TABLICA 2.

Usporedba nekih parametara 2 podskupine bolesnika liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom (A≤60 godina, B>60 godina).

TABLE 2.

Comparison of some characteristics in two subgroups of patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis (A≤60 years, B>60 years)

	A	B	t	s
Broj bolesnika Number of patients	11	16		
Dob (godine) Age (years)	48,87±9,29	65,69±4,02	5,65	p<0,01
Trajanje liječenja (mjeseci) Duration of treatment (months)	19,18±24,50	41,76±27,89	2,23	p<0,05
UTKt/V TWKt/V	2,08±0,36	1,95±0,25	1,04	NS
UTKK (l/1,73 m ²) TWCC (l/1,73 m ²)	64,07±6,35	59,85±6,03	1,73	NS
Dnevno izlučivanje kreatinina (μmol/kg tt) Daily creatinine excretion (μmol/kg bw)	99,82±19,64	81,84±18,33	2,40	p<0,05
Dnevno izlučivanje kreatinina (mg/cm visine) Daily creatinine excretion (mg/cm height)	4,80±1,17	4,34±0,89	1,10	NS
NTM (%) LBM (%)	43,29±21,03	36,15±16,07	0,95	NS
ITM BMI	25,80±3,91	28,94±4,34	1,96	p<0,05
Tjelesna težina (kg) Body weight (kg)	69,41±9,77	78,50±9,25	0,26	NS
Tjelesna visina (cm) Body height (cm)	164,09±9,57	165,88±8,32	0,50	NS

UTKt/V – ukupni tjedni Kt/V / TWKt/V – total weekly Kt/V

UTKK - ukupni tjedni klirens kreatinina / TWCC – total weekly creatinine clearance

NTM – nemasna tjelesna masa / LBM – lean body mass

ITM – indeks tjelesne mase / BMI - body mass index

dnevno; t=2,40, p<0,05), značajno veći ITM (28,94± 4,34 : 25,80±3,91 kg; t=1,96, p<0,05) i neznajno manji udio NTM u ukupnoj tjelesnoj težini (36,15±16,07 : 43,29±21,03%) (t=0,95, NS) (tablica 2.).

RASPRAVA

U dostupnoj medicinskoj literaturi nema radova koji proučavaju utjecaj dobi na funkciju peritonejske membrane bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom. No, mnogo je radova koji pokušavaju dokazati utjecaj trajanja liječenja i ponavljanih peritonitisa na tu funkciju (2, 6, 8, 14). Međutim, Wing i suradnici (17) su, proučavajući preživljenje bolesnika liječenih peritonejskom dijalizom, u Eu-ropi, zapazili da samo 60% bolesnika starijih od 65 godina, u početku liječenja ovom metodom, preživi dvije godine. Kumulativno dvogodišnje preživljenje, neovisno o dobi, iznosilo je 75%. Autori, osim dobi, ne navode moguće odgovorne čimbenike za ovu razliku.

U većini slučajeva peritonitis ima benignan tijek. No, dokazano je da morfološke promjene peritonejske membrane prate i potpuno kliničko izliječenje. Unatoč brojnim izučavanjima nema jedinstvenog mišljenja o utjecaju tih

morfoloških promjena na funkciju membrane (8). Goel i suradnici (8) zaključuju da peritonitis bolesnika liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom, ako se promptno liječi, ne dovodi do trajnih promjena funkcije peritonejske membrane. Nasuprot njima, Verger i suradnici (14) mišljenja su da ponavljani peritonitisi vode do progresivnih morfoloških i funkcijskih promjena peritonejske membrane. Andreoli i suradnici (2) su imali slična zapažanja, ali dodaju da se funkcija peritonejske membrane mijenja ne samo s povećanjem broja peritonitisa nego i s trajanjem liječenja peritonejskom dijalizom.

Na osnovi vlastitih rezultata možemo zaključiti da nema statistički značajne razlike prosječnih vrijednosti klirensa ureje i kreatinina peritonejske membrane između bolesnika mlađih i starijih od 60 godina, iako je nađena negativna korelacija između dobi bolesnika i navedenih klirensa, istina statistički značajna samo s klirensom ureje. Moguće je da razlike ne postoje zbog toga što starije osobe izlučuju manje kreatinina i što im je manji udio NTM uz veći ITM.

NTM u osoba muškoga spola, starih 35 godina, teških 70 kg i visokih 172 cm, u prosjeku iznosi oko 80% tjelesne težine (5). Proizlazi nadalje da je u njih udio masnoga tkiva

svega 20%. Žene komparabilnih karakteristika uvijek imaju nižu NTM, a veći udio masnoga tkiva. Isto tako, poznato je da se i u muškaraca i u žena udio NTM smanjuje sa starenjem.

Bolesnici, koje smo mi proučavali, promatrani u cjelini, ali i po podskupinama, imaju izrazito niske prosječne vrijednosti NTM, a zbog toga i vrlo nisko izlučivanje kreatinina dijalizatom.

Blake i suradnici (3) u studiji provedenoj na 76 bolesnika, liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom, nalaze prosječno dnevno izlučivanje kreatinina od $123,60 \pm 43,50$ $\mu\text{mol/kg}$ tjelesne težine. Prema njima, dobivene vrijednosti su u donjoj polovici normalnoga raspona. Objašnjavaju ga relativno niskim udjelom mišićne mase, ali pretpostavljaju da ovi bolesnici vjerojatno izlučuju i metaboliziraju kreatinin ne samo peritonejskom membranom i bubrezima nego i trećim, nemjerljivim putovima, među kojima probavnom traktu pripada najznačajnije mjesto.

Veće dnevno izlučivanje kreatinina, koje su proučavali spomenuti autori, u usporedbi s našim rezultatima može se bar djelomično objasniti različitim udjelom muškaraca u studiji. Naime, Blake i suradnici (3) su imali 52 muškarca od 76 ispitanika (68,42%), a mi 11 od 27 (40,74%).

Smanjenje mišićne mase, između ostaloga, posljedica je smanjenog unosa proteina. Unos proteina može se procijeniti i iz odnosa izlučivanja kreatinina i tjelesne visine. Zdrave muške osobe izlučuju prosječno dnevno 10,5 mg, a žene 5,8 mg kreatinina na svaki cm tjelesne visine (5). Muškarci s dnevnim izlučivanjem od 8,4-9,5 mg kreatinina/cm tjelesne visine imaju blago smanjenje unosa proteina, oni sa 7,4-8,4 mg/cm tjelesne visine umjereno, a oni s manje od 7,4 mg kreatinina/cm tjelesne visine izrazito smanjenje unosa proteina. Svi naši muški bolesnici imali su izrazito smanjenje unosa proteina. No, s obzirom da ni jedan bolesnik nije imao snižen ITM (9 bolesnika imalo je normalan ITM, 10 povećan, a 8 ih je po ITM bilo adipoznih) može se zaključiti da je udio masnoga tkiva i retinirane tekućine izrazito velik.

ZAKLJUČAK

Na osnovi dobivenih rezultata zaključili smo da između bolesnika mlađih i starijih od 60 godina, liječenih kontinuiranom ambulatornom peritonejskom dijalizom, nema statistički značajne razlike funkcijskih pokazatelja peritonejske membrane. Ipak, utjecaj dobi na funkciju peritonejske membrane ne može se isključiti, jer je dob bolesnika liječenih ovom metodom u negativnoj statistički značajnoj korelaciji s klirensom ureje i statistički neznčajnoj s klirensom kreatinina peritonejske membrane. Dobivene rezultate treba promatrati kao odraz funkcije peritonejske membrane, ali i drugih stanja karakterističnih za stariju dob (smanjenje mišićne mase, veći udio masnoga tkiva). Pri odabiru bolesnika za peritonejsku dijalizu dob nije relevantan čimbenik.

LITERATURA

1. Anderson S, Brenner BM. Effects of aging on the renal glomerulus. *Am J Med* 1986; 80: 435-42.
2. Andreoli SP, Langefeld CD, Stadler S, Smith P, Sears A, West K. Risks of peritoneal membrane failure in children undergoing long-term peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 543-47.
3. Blake P, Balaskas EV, Izatt S, Oreopoulos DG. Is total creatinine clearance a good predictor of clinical outcomes in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Intern* 1992; 12: 353-58.
4. Davies DF, Shock NW. Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 1950; 29: 496-507.
5. Denke M, Wilson JD. Assessment of nutritional status. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. *Harrison's Principles of internal medicine*. 14th edition. McGraw Hill. New York-London-Toronto. 1998; 448-52.
6. Faller B, Lameire N. Evolution of clinical parameters and peritoneal function in a cohort of CAPD patients followed over 7 years. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 280-86.
7. Fliser D, Franek E, Joest M, Block S, Mutschler E, Ritz E. Renal function in the elderly. Impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int* 1997; 51: 1196-204.
8. Goel S, Kathuria P, Moore HL, Prowant BF, Nolph KD. The effect of peritonitis on the peritoneal membrane transport properties in patients on CAPD. *Adv Perit Dial* 1996; 12: 181-84.
9. Kasiske BL. Relationship between vascular disease and age-associated changes in the human kidney. *Kidney Int* 1987; 31: 1153-59.
10. Kaysen GA, Myers BD. The aging kidney. *Clin Geriatr Med* 1985; 1: 207-22.
11. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Association between blood pressure and the rate of decline in renal function with age. *Kidney Int* 1984; 26: 861-68.
12. Rowe JW, Andres R, Tobin J, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: A cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31: 155-63.
13. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 1987; 7: 138-47.
14. Verger C, Brunschvic O, Lecharpentier Y, Levergne A, Vantelon J. Peritoneal structure alteration on CAPD. *Expect Med* 1981; 16: 576-82.
15. Watkin DM, Shock NW. Age-wise standard value for C_{in} , C_{PAH} and Tm_{PAH} in adult males. *J Clin Invest* 1955; 34: 969-77.
16. Wesson LG. Renal hemodynamic in physiological states. In: Grune and Stratton. *Physiology of the human kidney*. New York. 1969; 96-116.
17. Wing AJ, Broyer M, Brunner FP, et al. The contribution of continuous ambulatory peritoneal dialysis in Europe. *ASAIO J* 1993; 6: 214-18.

Abstract

THE PERITONEAL MEMBRANE FUNCTION AND AGING

Marko Jakić, Dubravka Mihaljević, Jasminka Milas,
Jerko Barbić and Marijana Jakić

Clinical Hospital Osijek and Institute for Public Health County Osječko-baranjska

In patients undergoing peritoneal dialysis, peritoneal membrane substitutes partially the excretory renal function. The question remains whether the function of peritoneal membrane changes significantly with age. Therefore, the authors analysed the function of peritoneal membrane (Kt/V, creatinine clearance) in 27 anuric patients, mean age 58.84 ± 10.65 years, treated with total of 8 liters dialysate daily, during the period of 32.56 ± 28.41 months on average.

For the whole group of examines there was a significant negative correlation found between age and weekly Kt/V ($r = -0.627$, $p < 0.05$), but not between age and creatinine clear-

ance ($r = -0.321$, NS) or age and lean body mass ($r = -0.085$, NS). When divided into two groups: those older than 60 ($n = 16$), those up to 60 years of age ($n = 11$), no significant difference was found regarding the mean values of weekly Kt/V (1.95 ± 0.25 : 2.08 ± 0.36 ; $t = 1.04$, NS) and weekly creatinine clearance of peritoneal membrane (59.85 ± 6.03 : 64.07 ± 6.35 l/1.73 m² body surface area; $t = 1.73$, NS). However, older patients had lower creatinine excretion per kg of body weight (81.84 ± 18.33 : 99.82 ± 19.65 μmol; $t = 2.40$, $p < 0.05$).

In conclusion, no significant difference in peritoneal membrane function was found between patients older and younger than 60 years. The difference in the function of peritoneal membrane established between the two groups of peritoneal dialysis patients could not be explained as the consequence of aging solely, i.e. the influence of accompanying features of an advanced age should not be neglected.

Key words: aging, peritoneal membrane function