ODNOS STATUSA ŽELJEZA I INDEKSA KOMORBIDITETA I FUNKCIONALNOG KAPACITETA KOD BOLESNIKA NA HRONIČNOJ HEMODIJALIZI

**RELATION OF IRON STATUS AND COMORBIDITY INDEX AND FUNCTIONAL
CAPACITY IN THE PATIENTS ON CHRONIC HEMODIALYSIS**

Ivona Risović, Aleksandar Arežina

Sažetak. Na funkcionalno stanje bolesnika na hemodijalizi (HD) utiču različiti faktori, kao što su komorbiditeti koja prate primarnu bolest, primjena supstitucione terapije, adekvatnost HD, nutriticija i dr. Bolesnici na HD imaju hronični deficit željeza (Fe). Odgovarajuća nadoknada Fe utiče na poboljšanje liječenja i ima određene nehematološke efekte koji se odražavaju na funkcionalno stanje bolesnika i usporavanje razvoja komorbiditeta. Cilj studije je bio da se ispita status Fe kod bolesnika na HD i povezanost sa indeksom komorbiditeta i funkcionalnim kapacitetom. Studijom je obuhvaćeno 57 bolesnika, 29 (50,87%) muškaraca i 28 (49,13%) žena, dobi $59,81 \pm 13,12$ godina, koji su bili na bikarbonatnoj HD $50,27 \pm 45,5$ mjeseci (medijana 45,5; raspon 6-154). Određivane su vrijednosti Fe i feritina u serumu, ukupni kapacitet transferina za vezivanje Fe (TIBC), Charlson indeks komorbiditeta i funkcionalni kapacitet bolesnika primjenom Karnofsky skale. Vrijednosti Fe u serumu su bile: $15,56 \pm 15,37$ mmol/L (medijana 11,85, raspon 4,7-116); feritina: $860,27 \pm 781,3$ ng/mL (medijana 781,3, raspon: 44,02-2201); TIBC: $35,41 \pm 8,24$ μ mol/L. Utvrđen je indeks komorbiditeta: $3,81 \pm 1,34$ (medijana 3, raspon 2-6) i Karnofsky skor: $77,07 \pm 6,22\%$. Karnofsky skor je bio u značajnoj negativnoj korelaciji sa TIBC (-0,225), a indeks komorbiditeta kod žena u značajnoj pozitivnoj korelaciji sa TIBC (0,825) i Fe (0,447). Ispitivanjem odnosa utvrđeno je da je funkcionalni status željeza bio u negativnoj korelaciji sa vrijednostima TIBC, dok je kod žena postojala značajna pozitivna korelacija vrijednosti Fe u serumu i TIBC i indeksa komorbiditeta.

Ključne riječi: Željezo, Hemodijaliza, Indeks komorbiditeta, Funkcionalni kapacitet

Uvod

U organizmu sisara željezo (Fe) se nalazi u kompleksu hema (hemoglobin, mioglobin), te citohroma u mitohondrijama i brojnim enzimima. Dnevno se stvara oko 200 milijardi novih eritrocita, za šta je potrebno 20 do 25 mg Fe [1].

Željezo se najvećim dijelom apsorbuje kroz sluznicu duodenuma i proksimalnog dijela jejunuma. Na apsorpciju povoljno utiče kisela sredina želuca. Složenim sistemom transportnih i regulatornih molekula organizam prepoznaje stanje

rezervi Fe i podešava njegovu apsorpciju u ćelijama crijeva s trenutnim potrebama. Središnju ulogu u regulaciji apsorpcije i metabolizma Fe u organizmu ima hepcidin, peptid koji se stvara u jetri, a nalazi u plazmi [2].

Slobodno Fe je toksično, pa se u organizmu veže za proteine tokom cijelog procesa metabolizma, od apsorpcije u crijevima, preko transporta do ciljnih tkiva ili skladišta. Kad Fe uđe u cirkulaciju, veže se za transferin i njime prenosi do tkiva. Feritin je protein koji gotovo u svim tkivima služi za uskladištenje Fe [2].

Kod zdrave osobe životni vijek eritrocita je 120 dana. U bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom koji se liječe hemodijalizama (HD) ovaj period je znatno kraći i iznosi oko 90 dana.

Na kraju životnog vijeka eritrocita, ćelije retikuloendotelnog sistema prepoznaju eritrocit kao star i fagocituju ga. Hemoglobin se raspada, globin i drugi proteini se razgrađuju do aminokiselina, a Fe se izbacuje na površinu retikuloendotelnih ćelija gdje se veže za cirkulišući transferin [3].

Anemija se javlja kod većine bolesnika na HD. Glavni uzroci anemije u ovih bolesnika su nedostatak endogenog eritropoetina i Fe. Nedostatak Fe može biti funkcionalni (kada ga u organizmu ima u rezervama, ali ga organizam ne koristi aktivno) ili apsolutni (kada je nedostatak Fe prisutan zbog nedovoljnog unosa ili povećanog gubljenja). Obje mogućnosti su česte kod ovih bolesnika, što doprinosi neadekvatnom odgovoru bolesnika na terapiju eritropoetinom [4].

Pored glavnih funkcija koje ima u organizmu (transport kiseonika do ciljnih tkiva, uloga u sastavu brojnih enzimskih sistema i dr.), dokazano je da Fe ima i određene nehematološke uloge, kao što su: uticaj na imunološke funkcije, funkcionalni kapacitet, termoregulaciju, pojavu sindroma nemirnih nogu i apsorpciju aluminijuma [5]. Dokazano je da su ovi uticaji prisutni i kod bolesnika sa hroničnom bolešću bubrega, kao i da je adekvatna supstituciona terapija presudna za uspješno liječenje ovih bolesnika [5].

Cilj je bio da se ispita status Fe kod bolesnika na HD, te utvrdi stepen povezanosti sa funkcionalnim kapacitetom i indeksom komorbiditeta.

Bolesnici i metode

Studijom su obuhvaćeni bolesnici koji su se nalazili na hroničnom programu HD u Internacionalnom dijaliza centru u Laktašima u novembru mjesecu 2008. Ispitivanjem je obuhvaćeno 57 bolesnika, 29 (50,87%) muškaraca i 28 (49,13%) žena (tabela 1). Svi ispitanici su bili na bikarbonatnoj HD. Trajni krvni pristup je obezbjeđen preko artefijelinih arterio-venskih fistula (Cimino-Brescia) (98%) i vaskularnih proteza (Gore-Tex prosthesis) (2%).

Starosna struktura bolesnika pokazana je u tabeli 2, i može se vidjeti da je najviše bolesnika bilo starije od 65 godina.

Tabela 1. Opšti podaci o bolesnicima

Opšti podaci	Muškarci X ± SD	Žene X ± SD	Ukupno X ± SD
Starost (godine)	60,24±13,65	59,28±13,03	59,81±13,12
Vrijeme na HD (mjeseci)	55,2±46 (8-154)*	46,67±45,5 (6-122)*	50,27±45,5 (6-154)*
Suva TT (kg)	71,59±10,01	57,85±9,68	64,58±12,2
Interdijalizni prinos (kg)	2,7±2,6 (0,7-4,6)*	2,32±0,67	2,48±2,4 (0,5-4,6)*
Rezidualna diureza (mL/24h)	200±100 (0-500)*	171,42±50 (0-1000)*	200±100 (0-1000)*
Karnofsky skor (%)	3,86±4 (2-6)*	3,82±3 (2-6)*	3,81±3 (2-6)*
Indeks komorbiditeta	78,27±4,68	75,71±7,41	77,06±6,21

*Za rezultate gdje je CV>30% u zagradi je dat raspon: minimalna-maksimalna vrijednost

Tabela 2. Starosna struktura bolesnika

Starosne grupe (godine)	Muškarci	Žene	Ukupno
mladi od 35	2 (6,89%)	1 (3,57%)	3 (5,26%)
35-44	1 (3,44%)	3 (10,71%)	4 (7,01%)
45-54	6 (20,68%)	5 (17,85%)	11 (19,29%)
55-65	7 (24,13%)	10 (35,71%)	17 (29,82%)
stariji od 65	13 (44,82%)	9 (32,14%)	22 (38,59%)

Raspodjela bolesnika prema primarnoj bolesti koja je prouzrokovala terminalnu bubrežnu insuficijenciju data je u tabeli 3.

Tabela 3. Distribucija bolesnika prema primarnoj bolesti

Primarna bolest	Učestalost
Hronična bubrežna insuficijencija nepoznatog porijekla	21 (36,84%)
Hronični glomerulonefritis	13 (22,80%)
Dijabetesna nefropatija	7 (12,28%)
Renovaskularne bolesti	5 (8,77%)
Policistična bolest bubrega	5 (8,77%)
Endemska nefropatija	1 (1,75%)
Ostalo	5 (8,77%)

Trajanje vještačke zamjene funkcije bubrega bila je različita. Najviše bolesnika je dijalizirano kraće od 5 godina, 34 (59,64%), u trajanju od 5 do 10 godina bilo je 11 (19,29%) bolesnika, dok su 3 (5,26%) bolesnika dijalizirana od 10 do 15 godina.

Svi ispitanici su kao redovnu terapiju, pored higijensko-dijetskog režima ishrane i HD, dobijali antifosfatemijisku (kalcijum karbonat ili kalcijum acetat tablete) i supstitucionu terapiju (rekombinovani humani eritropoetin, preparate željeza, kompleks vitamina B i vitamina C).

Za određivanje krvne slike i biohemijskih parametara, uzet je jedan uzorak krvi, prije i poslije druge HD u nedjelji. U biohemijskoj laboratoriji Doma zdravlja Laktaši određivane su vrijednosti biohemijskih parametara, a takođe i ureje za izračunavanje indeksa adekvatnosti HD, tj. stepen smanjenja ureje (*engl. Urea Reduction Ratio, URR*) i Kt/V [6].

Uzimanjem anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku dokumentaciju, utvrđeni su trajanje terminalne bubrežne insuficijencije, dijetni režim, trajanje terapije HD, te druga terapija koju su bolesnici uzimali.

Određivanje Charlson indeksa komorbiditeta (*engl. Charlson Comorbidity Index, CCI*) izvršeno je prema opisanom modelu, sa kategorisanih 19 bolesti i dodatih bodova za životnu dob [7].

Funkcionalno stanje bolesnika određivano je pomoću Karnofsky skale funkcionalnosti [8].

Za obradu i analizu dobijenih podataka u toku ovog istraživanja korišćeni su slijedeće statističke metode: grupisanje podataka, tabelarno i grafičko prikazivanje i statističko testiranje hipoteze. Kao mjere centralne tendencije, prikazane su srednje vrijednosti i standardna devijacija, te medijana sa rasponom minimalnih i maksimalnih vrijednosti. Za statističku analizu korišćeni su: studentov t-test i test korelacije.

Rezultati

Utvrđeni broj eritrocita i vrijednosti hemoglobina i hematokrita su bile u okviru preporučenih vrijednosti, prema važećim vodičima za liječenje anemije u bolesnika na HD [9]. Nije bilo statistički značajnije razlike između muškaraca i žena (tabela 4).

Dobijene vrijednosti feritina u serumu u većine bolesnika su bile u granicama ciljanih vrijednosti (tabela 5). Srednja vrijednost feritina je bila $860,27 \pm 781,3$ ng/mL (medijana 781,3, raspon: 44,02-2201); kod bolesnika muškog pola $811,93 \pm 779,4$ ng/mL (medijana 779,4, raspon: 57,88-2201), kod žena: $899,99 \pm 799,4$ ng/mL (medijana 797,4, raspon: 44,02-1968).

Tabela 4. Utvrđeni broj eritrocita i vrijednosti hemoglobina i hematokrita

Parametar	Muškarci X ± SD	Žene X ± SD	Ukupno X ± SD
Eritrociti	3,73±0,43	3,61±0,41	3,68±0,42
Hemoglobin	116±11,85	114,64±12,88	115,44±12,2
Hematokrit	43,38±35,4 (22,9-298)*	33,94±4,2	38,73±35,35 (22-298)*

*Za rezultate gdje je CV>30% u zagradi je dat raspon: minimalna-maksimalna vrijednost

Tabela 5. Utvrđene vrijednosti željeza i TIBC

Parametar	Muškarci X ± SD	Žene X ± SD	Ukupno X ± SD
Željezo	16,72	14,68	15,63
TIBC	34,41	36,48	35,41

Ispitivanje povezanosti određenih parametara testom korelacije dobijeni su sledeći rezultati. Karnofsky skor je u ukupnoj populaciji bolesnika bio u negativnoj korelaciji sa TIBC, ali bez statističke značajnosti ($p>0,05$). Analizom ove povezanosti u odnosu na raspodjelu bolesnika po polu, Karnofsky skor je bio u pozitivnoj korelaciji kod muškaraca, a u negativnoj kod žena, ali bez statističke značajnosti ($p>0,05$). Takođe, nije utvrđena statistički značajna povezanost ovoga skora sa vrijednostima feritina u serumu, odnosno postojala je negativna povezanost koja nije bila statistički značajna.

Povezanost indeksa komorbiditeta i TIBC, Fe i feritina u serumu prikazana je u tabeli 6.

Tabela 5. Vrijednosti testa korelacije: CCI i TIBC, Fe i feritina

Parametar	Muškarci	Žene	Ukupno
Željezo	0,162	0,447	-0,111
TIBC	-0,176	0,825	0,04
Feritin	-0,06	-0,126	0,06

Može se videti da nije utvrđena značajna povezanost indeksa komorbiditeta i ispitivanih parametara, odnosno da je nije nađena statistički značajna pozitivna korelacija sa TIBC i feritinom, te negativna sa Fe ($p>0,05$). Međutim, ova povezanost je različita u odnosu na pol. Kod muškaraca je utvrđeno da postoji negativna korelacija indeksa komorbiditeta i TIBC i feritina, te pozitivna korelacija sa Fe, koje, ipak, nisu statistički značajne.

Međutim, kod žena je utvrđena negativna povezanost između indeksa komorbiditeta i feritina, ali i visoko značajan stepen korelacije indeksa komorbiditeta i TIBC i Fe u serumu ($p < 0,05$). Nadalje, ispitivano je u kakvom su odnosu vrijednosti Karnofsky skora funkcionalnosti i indeksa komorbiditeta. Očekivano, utvrđena je značajna negativna korelacija: vrijednosti testa kod svih ispitanika -0,467, kod muškaraca -0,433, a kod žena -0,529.

Diskusija

U prikazanom istraživanju približno je bio jednak broj ispitanika muškog i ženskog pola, od kojih je najveći broj muškaraca bio stariji od 65 godina, a žena od 55 do 64 godine starosti, dok se njihova srednja životna dob nije značajnije razlikovala.

Najveći broj bolesnika je dijaliziran kraće od 5 godina, a dalje broj bolesnika opada sa dužinom vremenskog intervala. Muškarci su bili duže na HD od žena.

Najčešći uzrok terminalne bubrežne insuficijencije kod ispitivanih bolesnika je hronični glomerulonefritis, a na drugom mjestu je dijabetesna nefropatija. Ovi rezultati nisu u skladu sa podacima drugih autora i nacionalnih registara, gdje se kao dva najčešća uzroka navode dijabetes melitus i hipertenzija [9,10]. To se može objasniti činjenicom da je hipertenzija, vjerovatno, bila u dobrom dijelu uzrok u grupi bolesnika klasifikovanih sa nepoznatim uzrokom terminalne bubrežne insuficijencije, što nije bilo moguće utvrditi u završnoj fazi bolesti.

Charlson indeks morbiditeta je važan prediktor kliničkog stanja koji se rutinski koristi kod svih bolesnika, pa i bolesnika na HD. Analizom ovog indeksa utvrđeno je da on govori u prilog dobrog kliničkog stanja ispitivanih bolesnika, sa relativno niskim stepenom komorbiditeta, što je moguće objašnjenje i za dobre rezultate funkcionalnog stanja izraženog kroz vrijednosti Karnofsky skora. Ovo nije samo posljedica odgovarajućeg liječenja, već i činjenice da se u Internacionalnom dijaliza centru u Laktašima liječe stabilni bolesnici, kod kojih se komplikacije i izraženi komorbiditeti ne zbrinjavaju u samom centru, već u nadležnoj ustanovi, odnosno Kliničkom centru Banja Luka.

Deficit Fe korigovan je primjenom Fe glukonata intravenskim putem, a uz Fe, u terapiji anemije,

korišćen je i rekombinovani beta eritropetin. Dobijeni rezultati su pokazali da se vrijednosti hemoglobina i hematokrita kreću u okviru preporučenih vrijednosti [9,10]. Vrijednosti feritina su bile više u odnosu na one preporučene prema važećim smjernicama [9-11].

Ispitivanjem povezanosti statusa Fe i Karnofsky skale funkcionalnosti nije utvrđena statistički značajna povezanost. Međutim, kod žena je utvrđena značajna pozitivna korelacija između indeksa komorbiditeta i vrijednosti TIBC i Fe u serumu. Ovo bi moglo ukazivati na postojanje i nekih negativnih efekata neumjerene supstitucije, koja zahtijeva dodatna istraživanja na mnogo većem uzorku.

Zaključci

Ispitivani bolesnici su imali dobru supstitucionu terapiju Fe, kao i veoma dobre rezultate funkcionalnog stanja.

Nije utvrđena značajna povezanost statusa Fe i dobrog funkcionalnog stanja bolesnika.

Utvrđeno je da je funkcionalni status bio u negativnoj korelaciji sa vrijednostima TIBC, dok je ispitivanjem povezanosti u žena nađeno da postoji značajna pozitivna korelacija vrijednosti Fe u serumu i TIBC i stepena komorbiditeta.

Literatura

1. <http://www.irontherapy.org/a.php3?d=iron-metabolism--56&a=ITO-Textbook-Chapter-1:-Iron-Metabolism--4233>
2. Sood SK, Rusia U. Iron metabolism. In: Talwar GP, Srivastava LM, editors. Textbook of Biochemistry and Human Biology. New Delhi: Prentice-Hall of India, 2004: 570-9.
3. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. Heart Fail Rev. 2008; 13: 393-404.
4. Nissenson AR, Strobos J. Iron deficiency in patients with renal failure. Kidney Int Suppl. 1999; 69: S18-21.
5. Nangaku M, Eckardt KU. Pathogenesis of renal anemia. Semin Nephrol. 2006; 26: 261-8.
6. Agarwal R. Nonhematological benefits of iron. Am J Nephrol. 2007; 27: 565-71.
7. Levy J, Morgan J, Brown Levy E. Oxford handbook of dialysis. New York: Oxford University Press, 2004: 242.

8. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. J Clin Epidemiol. 2003; 56: 221-9.
9. Crooks V, Waller S, Smith T, Hahn TJ. The use of the Karnofsky Performance Scale in determining outcomes and risk in geriatric outpatients. J Gerontol. 1991; 46: M139-44.
10. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14: 142-6.
11. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, Hörl WH, Macdougall IC, Macleod A, Wiecek A, Cameron S; European Best Practice Guidelines Working Group. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2004; 19 Suppl 2: ii 1-47.

Summary. Functional condition of the patients on hemodialysis (HD) is influenced by various factors, such as comorbidities accompanying the primary disease, substitution therapy application, HD adequacy, nutrition, etc. Patients on HD have a chronic iron (Fe) deficit. Adequate Fe recouplement contributes to the treatment improvement and has certain non-hematological effects reflected in the patient's functional condition and retardation of the comorbidity development. The aim of the study was to establish the Fe status in the patients on HD and relation with the comorbidity index and functional capacity. The study included 57 patients, 29 (50.87%) men and 28 (49.13%) women, 59.81 ± 13.12 years age, who were on bicarbonate HD 50.27 ± 45.5 months (mediana 45.5; range 6 to 154). There were established the values of Fe and ferritin in serum, total capacity of transferrin for Fe bonding (TIBC), Charlson comorbidity index and functional capacity of the patients by means of Karnofsky scale. Fe values in serum were 15.56 ± 15.37 mmol/L (mediana 11.85, range 4.7 to 116); ferritin: 860.27 ± 781.3 ng/mL (mediana 781.3, range: 44.02 to 2201); TIBC: 35.41 ± 8.24 μ mol/L. It was established the comorbidity index 3.81 ± 1.34 (mediana 3, range 2 to 6) and Karnofsky score: $77.07 \pm 6.22\%$. Karnofsky score was in significantly negative correlation with TIBC (-0.225), and the comorbidity index in women in a significantly positive correlation with TIBC (0.825) and Fe (0.447). In examination of the relations, it was established that the functional status of iron was in a negative correlation with the TIBC values while, in women, there was a significantly positive correlation of Fe values in serum and TIBC and the comorbidity index.

Key words: Iron, Hemodialysis, Comorbidity index, Functional capacity

---

Ivona Risović, Aleksandar Arežina,
Internacionalni dijaliza centar, Laktaši, Republika Srpska