

Razlika izraženosti anemije žena i muškaraca sa zatajenjem bubrega, liječenih peritonejskom dijalizom

Difference in anaemia expression in men and women with renal failure treated with peritoneal dialysis

Kristina Marović Frketić, Dario Nakić*

Sažetak

Anemija je poznata i česta komplikacija kroničnoga zatajenja bubrega (KZB) sa značajnim utjecajem na morbiditet i mortalitet, smanjenje kvalitete života i troškove zdravstvene zaštite. Smjernice za liječenje anemije KZB ne određuju spolno specifične ciljane vrijednosti hemoglobina (Hb). Iako među spolovima postoje sličnosti u temeljnoj fiziologiji anemije KZB, sve je više dokaza o različitom odgovoru na anemiju. Izvršili smo retrospektivnu analizu anemije bolesnika tijekom prvih šest mjeseci liječenja peritonejskom dijalizom (PD). Spolne razlike razine Hb koje postoje kod zdrave populacije održane su i kod terminalne faze KZB na početku liječenja PD-om, kao i nakon šest mjeseci liječenja. Veći udio žena (15-30%) zahtijeva uvođenje lijekova za stimulaciju eritropoeze (LSE), za razliku od muškaraca. Prosječna mjesečna doza eritropoetina bila je 70% veća kod žena. Unatoč nižim apsolutnim razinama Hb, žene pokazuju više razine Hb u odnosu na referentne vrijednosti specifične za spol, nego muškarci.

Ključne riječi: anemija, kronična renalna insuficijencija

Summary

Anemia is recognized as a common complication of chronic kidney disease (CKD) with a significant impact on morbidity and mortality and a decline in quality of life and health care costs. Guidelines for the treatment of CKD anemia do not specify sex-specific Hb targets. There are similarities among genders in the basic physiology of anemic CKD, but there is growing evidence with respect to differential responses to anemia between genders.

We performed a retrospective analysis of patients during the first six months of peritoneal dialysis (PD) treatment. Gender differences in Hb level seen in the healthy populations are maintained in subjects with end stage renal disease at PD inception and after six months of treatment. A greater proportion (15-30%) of females require erythropoiesis stimulating agents (ESA) than males. The average monthly EPO dose was 70% higher in females. Despite lower absolute levels of Hb, women manifest higher Hb levels relative to gender-specific normative values than men.

Key words: anemia, chronic renal insufficiency

Med Jad 2018;48(3):137-142

Uvod

Anemija je dobro poznata, česta i važna komplikacija kroničnoga zatajenja bubrega (KZB). Uglavnom se javlja u 3. stadiju i kod oko 90% bolesnika u 4. i 5. stadiju KZB. Značajan je javno-zdravstveni problem zbog visoke prevalencije, jasne povezanosti s lošijom kvalitetom života, većim

morbiditetom i mortalitetom, te zbog visoke cijene liječenja. Nakon uključivanja u program peritonejske dijalize (PD) kod većine bolesnika dolazi do djelomične korekcije anemije zbog gubitka vode i hemokonzentracije, ali dolazi i do porasta mase eritrocita zbog efikasnije eritropoeze i produljenja životnoga vijeka eritrocita. U odnosu prema bolesnicima na hemodijalizi (HD), bolesnici na PD su manje anemični, osjetljiviji su

* Opća bolnica Zadar, Odjel za interne bolesti (Kristina Marović Frketić, dr. med., doc. dr. sc. Dario Nakić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / Correspondence address: Doc. dr. sc. Dario Nakić, dr. med., Opća bolnica Zadar, Služba za interne bolesti, Bože Peričića 5, 23000 Zadar, Hrvatska

Primljeno/Received 2017-10-17; Ispravljeno/Revised 2017-12-20; Prihvaćeno/Accepted 2018-01-18

na liječenje lijekovima koji stimuliraju eritropoezu (LSE) i ciljne vrijednosti hemoglobina (Hb) postižu značajno manjim dozama LSE.

Materijal i metode

Učinjeno je opservacijsko retrospektivno, kohortno istraživanje u okviru uobičajene obrade bolesnika koji se liječe PD-om pri Kliničkom odjelu za nefrologiju i dijalizu KBC-a Split i Odsjeku za nefrologiju i dijalizu Odjela za interne bolesti OB Zadar (N = 63, 33 žene i 30 muškaraca). Veličina uzorka, snaga i granična t - vrijednost izračunata je temeljem pilot-istraživanja na 22 ispitanika (prosječna vrijednost Hb za muškarce bila je M = 101,7 (SD = 12,95; 95% CI (-1,16 20,79)), a za žene M = 91,9 (SD = 11,71; 95% CI (-1,17 20,8)), primjenom t - testa za nezavisne uzorke dobivena je p - vrijednost koja nije značajna na razini od 95% (t = 1,86, df = 20, p = 0,077). Laboratorijski parametri određivani su prije uključivanja na PD i potom jednom mjesečno kroz 6 mjeseci. Ovisno o vrijednostima hemoglobina sukladno smjernicama započeto je liječenje s LSE u odgovarajućoj dozi.¹

Rezultati

Većina do sada objavljenih istraživanja pokazala je da žene u svim stadijima KZB, pa tako i u terminalnom stadiju, imaju niže vrijednosti Hb.²⁻⁵ Naši rezultati također su pokazali da je prije započinjanja liječenja PD-om i LSE-om prosječna koncentracija Hb kod žena niža nego kod muškaraca, i to za oko 10 g/L (Tablica 1).

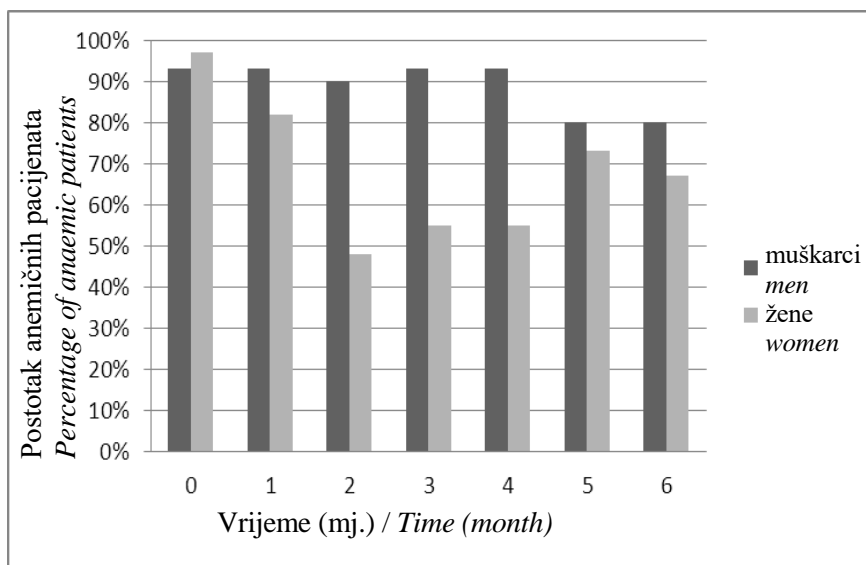
U Nephrotest studiji Mercadal i sur. našli su istu prevalenciju Hb < 110 g/L kod oba spola, po 38%.⁶ U našem istraživanju, koje se odnosilo samo na terminalni stadij KZB, prevalencija Hb < 110 g/L bila je znatno veća u obje skupine (94% žena i 77% muškaraca). U do sada objavljenim istraživanjima nalazimo da je učinak PD na anemiju najizraženiji u prvih 3 do 6 mjeseci od uključivanja.⁷⁻⁹ Prije početka liječenja, anemiju, po definiciji *European Best Practice Guidelines for Anaemia in patients with Chronic Renal Failure* (EBPG) imali su gotovo svi ispitanici. Granična vrijednost Hb za žene je 115 g/L, što je unutar ciljnog raspona Hb (110-120 g/L), prema smjernicama za liječenje anemije kod KZB. Već nakon dva mjeseca liječenja uočen je pad postotka anemičnih žena za 50%. Kod muškaraca su granične vrijednosti Hb prema EBPG (120 i 135 g/L) iznad ciljnog raspona Hb, pa se postotak anemičnih muškaraca nije značajno mjenjao kao kod žena (Slika 1).

Tablica 1. Vrijednosti Hb prije započinjanja liječenja PD-om i LSE-om
Table 1 HB values prior to initial treatment with PD and LSE

	Median Hb ± SD	90% rang/rank	IQR	Hb < 110 g/L
Žene/women	92,00 ± 10,74	77,20 - 109,60	86,00 - 100,00	94%
Muškarci/men	102,50 ± 13,85	84,70 - 122,10	96,25 - 109,00	77%

IQR – interquartile range

Slika 1. Postotak anemičnih žena i muškaraca kroz ispitivano razdoblje
Picture 1 Percentage of anemic women and men throughout the examination period



Nakon 6 mjeseci liječenja PD-om i LSE-om, manji je postotak žena bio anemičan u odnosu naspram muškaraca. Tijekom čitavog istraživanja u odnosu prema ženama, veći je postotak muškaraca imao anemiju, ali je i veći postotak muškaraca postigao ciljni Hb (Slika 2). Ova naizgled nelogičnost uzrokovana je razlikom vrijednosti ciljnog Hb i graničnog Hb prema definiciji anemije (Tablica 2). Zaključujemo, kako smo i očekivali, da je do najznačajnijeg porasta Hb došlo u prva tri mjeseca kod oba spola. Nakon 3. mjeseca liječenja prosječna koncentracija Hb u obje skupine iznosila je 115 g/L (Slika 3 i Slika 4). Od 3. do 6. mjeseca promjene koncentracije Hb unutar skupine nisu bile značajne, ali zbog različitog smjera ove promjene dovele su do značajnih razlika Hb kod žena i muškaraca nakon 6 mjeseci. Nakon 6 mjeseci

liječenja žene su imale značajno manje prosječne vrijednosti Hb u usporedbi s muškarcima i samo manji dio ih je postotak postigao ciljni Hb.

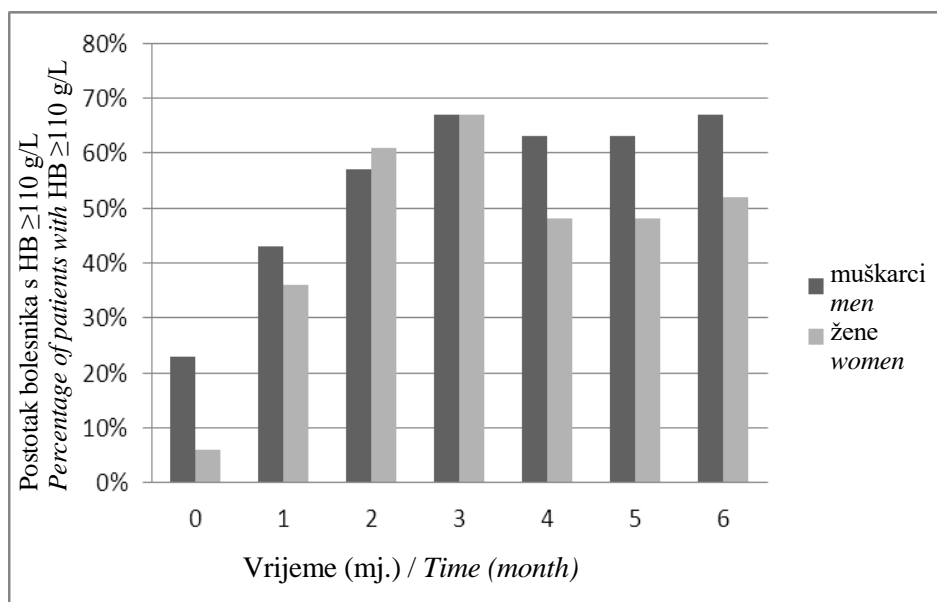
U trećem dijelu istraživanja istražili smo razlike liječenja anemije LSE-om žena i muškaraca na PD. Poznato je da se žene zbog nižih vrijednosti Hb i veće prevalencije Hb < 110 g/L, češće nego muškarce liječe LSE-om, 80% žena nasuprot 74% muškaraca (UK Renal Registry iz 2005. godine). Prosječna mjesečna doza LSE kod žena prije početka liječenja iznosila je 24000 IU, a od 4. do 6. mjeseca 16000 ± 400 IU. Tijekom svih 6 mjeseci muškarci su primali manje mjesečne doze LSE, prosječno 14000 IU. Kako smo i očekivali, veći postotak žena liječen je LSE-om, a žene su prosječno primale 70% veću prosječnu mjesečnu dozu nego muškarci.

Tablica 2. Razlike apsolutnog i relativnog Hb kod žena i muškaraca prije liječenja, nakon 3 i 6 mjeseci liječenja (0, 3, 6 mj.)

Table 2 Differences between absolute and relative Hb, men and women before treatment, after 3 and 6 months of treatment (0, 3, 6 months)

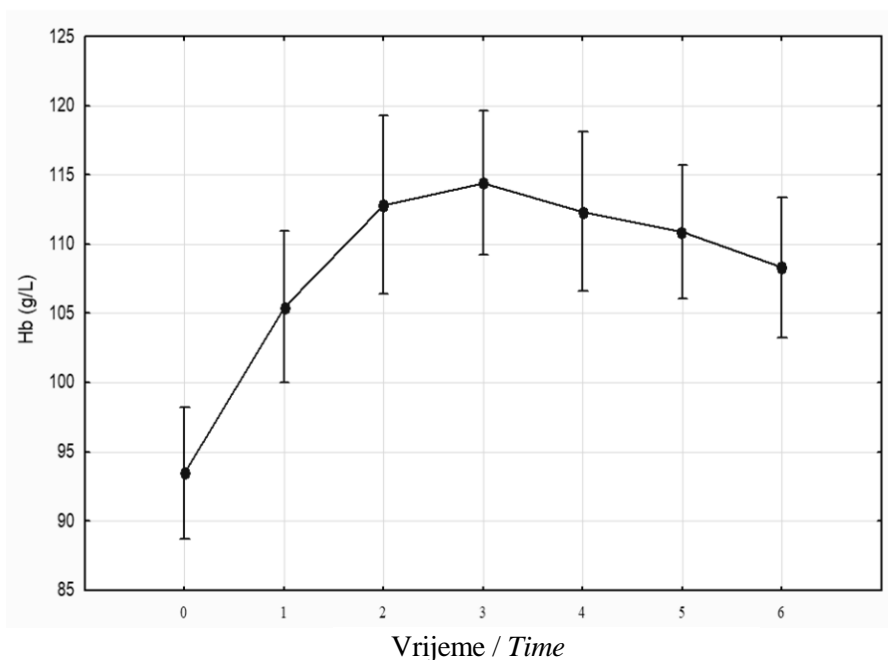
	Apsolutni Hb (g/L) / Absolute		p	Relativni Hb / Relative		p
	Žene / Women	Muškarci / Men		Žene / Women	Muškarci / Men	
	N = 33	N = 30		N = 33	N = 30	
0 mj.	92,7 ± 10,7	103,1 ± 13,8	0,001*	0,80 ± 0,09	0,78 ± 0,11	0,433
3 mj.	115,5 ± 12,5	115,6 ± 12,0	0,972	0,88 ± 0,34	0,82 ± 0,24	0,446
6 mj.	110,4 ± 11,7	117,7 ± 11,5	0,015*	0,96 ± 0,10	0,88 ± 0,10	0,008*

* p < 0,05



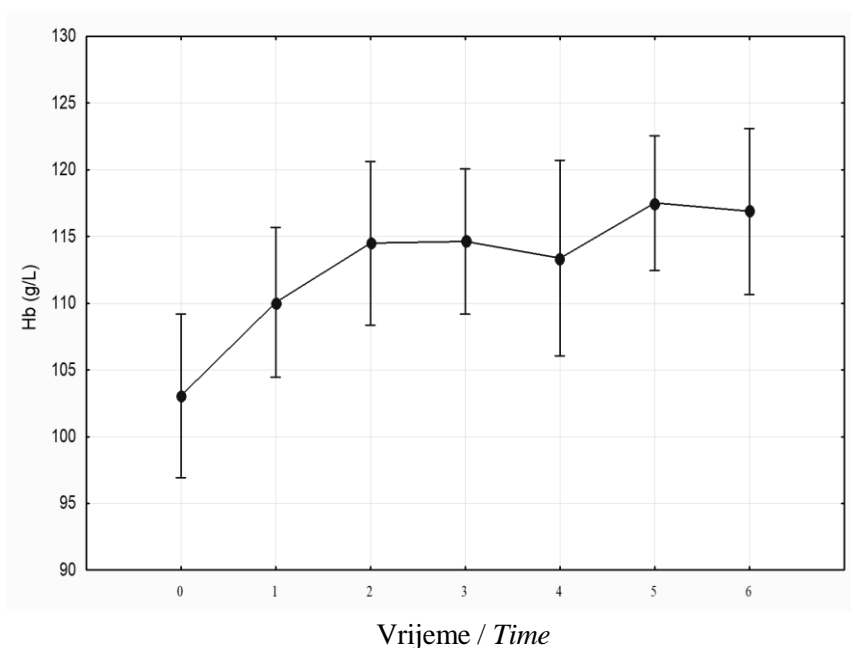
Slika 2. Postotak žena i muškaraca s postignutim ciljnim hemoglobinom (Hb ≥ 110 g/L) kroz ispitivano razdoblje

Picture 2 Percentage of women and men with achieved haemoglobin target (Hb ≥ 110 g/L) throughout the examination period



Vertikalne linije predstavljaju 95% interval pouzdanosti aritmetičke sredine. Analizom varijance ANOVA za ponavljana mjerenja, utvrđena je značajna razlika srednjih vrijednosti koncentracije Hb kroz ispitivano razdoblje ($F(2,98) = 37,74$; $p < 0,0001$). Post-hoc Tukeyevim testom utvrđena je statistički značajna razlika Hb u vremenu 0 u usporedbi s vremenom 3 ($p < 0,01$) i vremenom 6 ($p < 0,01$), dok razlika Hb u vremenu 3 i vremenom 6 nije bila statistički značajna.

Slika 3. Razlike koncentracije Hb u skupini žena tijekom 6 mjeseci
 Picture 3 Differences in Hb concentration in women during 6 months



Vertikalne linije predstavljaju 95% interval pouzdanosti aritmetičke sredine. Analizom varijance ANOVA za ponavljana mjerenja utvrđena je značajna razlika srednjih vrijednosti koncentracije Hb kroz ispitivano razdoblje ($F(2,89) = 11,19$; $p < 0,0001$). Post-hoc Tukeyevim testom utvrđena je statistički značajna razlika Hb u vremenu 0 u usporedbi s vremenom 3 ($p < 0,01$) i vremenom 6 ($p < 0,01$), dok razlika Hb u vremenu 3 i vremenom 6 nije bila statistički značajna.

Razlike koncentracije Hb kod žena i muškaraca tijekom ispitivanoga razdoblja testirane dvosmjernom analizom varijance ANOVA za ponavljana mjerenja pokazale su se značajne ($p = 0,014$). Utvrđena je značajna razlika koncentracije Hb među spolovima ($F(1,62) = 7,13$; $p = 0,009$); te značajna razlika između ponavljanih mjerenja ($F(2,126) = 53,99$; $p < 0,0001$).

Slika 4. Razlike koncentracije Hb u skupini muškaraca tijekom 6 mjeseci
 Picture 3 Differences in Hb concentration in men during 6 months

Rasprava

Žene su u našem istraživanju imale niže vrijednosti koncentracije Hb, ali relativni Hb kao postotak izmjerene vrijednosti Hb od donje granice referentnog intervala zapravo je bio viši kod žena nego kod muškaraca. Razlika relativnog Hb prije početka liječenja nije bila značajna, a nakon 6 mjeseci liječenja PD-om i LSE-om žene su imale značajno veće vrijednosti relativnog Hb od muškaraca. Osim višeg relativnog Hb, bolja tolerancija niskih vrijednosti Hb zbog fizioloških adaptacijskih mehanizama, kao i niži rizik kardiovaskularnih bolesti i sporije napredovanje bubrežne bolesti kod žena nameću pitanje ciljnog Hb specifičnoga za spol.

Ovakvi podaci u skladu su s istraživanjima Hsu i sur.^{10,11} i Duncan i sur.³ koji su kod svih stadija KZB našli da su vrijednosti relativnog Hb niže kod muškaraca nego kod žena. Zaključujemo da usprkos nižim vrijednostima apsolutnog Hb, žene s terminalnim stadijem KZB imaju manji deficit Hb, odnosno pate od manje anemije nego muškarci.

Spolne razlike sve se češće prepoznaju kao važan čimbenik u mnogim područjima biomedicinskih istraživanja. Postoje značajne spolne razlike kada govorimo o progresiji bubrežne bolesti, incidenciji i progresiji kardiovaskularnih bolesti, a postoje i razlike kod anemije KBZ. Unatoč nižim apsolutnim razinama Hb, žene imaju veću razinu Hb od muškaraca, u odnosu na spolno specifične normativne vrijednosti. Nadalje, poznat je zaštitni učinak ženskoga spola na napredak KZB, te da žene mogu tolerirati niže apsolutne razine Hb bez posebnih disfunkcija organskih sustava u odnosu na muškarce. Ako žene pate od manje anemije i zahtijevaju niže vrijednosti Hb za održavanje zdravlja, značajne uštede u zdravstvu mogu rezultirati iz relativno maloga smanjenja trenutnog egzogenog doziranja LSE. Stoga je važno definirati što su zapravo ciljevi kada određujemo kolika je ciljna vrijednost Hb, čime se u konačnici utječe na zdravstvene troškove.

Postaje sve više jasno da liječenje bubrežne anemije pristupom "jedna veličina odgovara svima" ne povećava u potpunosti korist od liječenja LSE-om. Liječenje anemije kod bolesnika s KZB je složeno i ovisi o osnovnoj bolesti, komorbiditetima, okolišu i drugim čimbenicima koji se razlikuju među bolesnicima, dakle zahtijeva individualizirani pristup. Jedinstveni ciljani Hb, osim što bi mogao umanjiti potencijalni povoljan učinak liječenja kod muškaraca, mogao bi povećati rizik od kardiovaskularnih incidenata kod žena. Rizici povezani s visokim ciljnim Hb su i doveli do promjena

smjernica i preporuka održavanja uskog ciljnog Hb od 110 do 120 g/L.

Zaključak

Ispravno dizajnirana i snažna prospektivna studija biti će potrebna kako bi bolje razumjeli složen odnos između koncentracije Hb, doze LSE, spola i osnovne bolesti. Dosadašnja istraživanja razlika među spolovima trebala bi imati utjecaj na dizajn budućih nefroloških studija, kao i uvrštenje dodatnih varijabli kod određivanja terapijskih ciljeva. Važno je poboljšati naše razumijevanje spolnih razlika, kako u anemiji, tako i u bubrežnoj bolesti. Bolje razumijevanje može dovesti do razvoja isplativijih terapijskih strategija u budućnosti, te omogućiti kvalitetnije liječenje i bolji ishod.

Literatura

1. Locatelli F, Aljama P, Barany P, et al. Revised European best guidelines for management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 2: 1-47.
2. Ifudu O. Patient characteristics determining rHuEPO dose requirements. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17: 38-41.
3. Duncan JA, Levin A. Sex, haemoglobin and kidney disease: new perspectives. *Eur J Clin Invest*. 2005;35 Suppl 3: 52-57.
4. Frankenfield DL, Rocco MV, Frederick PR, Pugh J, McClellan WM, Owen WF Jr. Racial/ethnic analysis of elected intermediate outcomes for hemodialysis patients: results from the 1997 ESRD Core Indicators Project. *Am J Kidney Dis*. 1999;34:721-30.
5. Madore F, Lowrie EG, Brugnara C, et al. Anemia in hemodialysis patients: variables affecting this outcome predictor. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8:1921-9.
6. Gender effect in the relation between anaemia and renal function decline, The Nephrotest study. Mercadal L, et al. The European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association annual congress 2010, Munich, Germany.
7. De Paepe MB, Schelstraete KH, Ringoir SM, Lameire NH. Influence of continuous ambulatory peritoneal dialysis on the anemia of endstage renal disease. *Kidney Int*. 1983;23:744-8.
8. Saltissi D, Coles GA, Napier JA, Bentley P. The hematological response to continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol*. 1984;22:21-7.
9. Jovanovic N, Lausevic M, Stojimirovic B. Residual renal function and blood count in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Srp Arh Celok Lek*. 2006;134:503-8.

10. Hsu CY, Bates DW, Kuperman GJ, Curhan GC. Relationship between hematocrit and renal function in men and women. *Kidney Int.* 2001;59:725-31.
11. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:504-10.