

Mateja Ferjan¹, Alenka Goličnik²

Vpliv aktivacije vnetnega odgovora na anemijo pri bolnikih s srčnim popuščanjem

Effects of Activation of Inflammatory Response to Anemia in Patients with Congestive Heart Failure

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: srčno popuščanje, anemija, vnetje, preživetje analiza

Anemija je pogost pojav pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Njena pogostnost je pri teh bolnikih večja kot v splošni populaciji in pomembno narašča z resnostjo bolezni ter predstavlja močan neodvisen napovedni dejavnik slabše prognoze. Vedno večja vloga v razvoju anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem se pripisuje aktivaciji vnetnega odgovora, ki dokazano spremlja srčno popuščanje. Namen naše raziskave je bil opredeliti vlogo aktiviranega vnetnega odgovora in posameznih drugih dejavnikov v razvoju anemije ter raziskati njihov vpliv na napoved pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo. V prospektivno raziskavo smo vključili 95 prostovoljcev s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo, opredeljeno kot vrednost hemoglobina manj od 120 g/l. V sklopu rednega ambulantnega sledenja bolnikov smo pri preiskovancih izvedli anketiranje po vnaprej pripravljenem vprašalniku ter tako pridobili podatke o umrljivosti in obolevnosti preiskovancev v obdobju enega leta ter o času preživetja in vzroku smrti pri preiskovancih, ki so v tem obdobju umrli. Umrli preiskovanci ($n = 37$) so imeli v primerjavi s preživelimi ($n = 58$) hujšo stopnjo anemije ($p < 0,05$), ledvično popuščanje in sladkorna bolezen sta bila pri njih pogostejša ($p < 0,05$). V nasprotju z našo hipotezo vnetna aktivacija pri umrlih preiskovancih ni bila pogostejša, prav tako nismo našli povezave med povišanimi koncentracijami CRP in stopnjo anemije. Umrli preiskovanci so bili v povprečju starejši ($p < 0,05$), po deležu moških oz. žensk pa se niso razlikovali od preživelih. Starost ali spol nista vplivala na stopnjo anemije. Zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze je bilo med umrlimi in preživelimi preiskovanci zastopano v primerljivih deležih. V multivariantni analizi sta bila prisotnost ledvičnega popuščanja in sladkorne bolezni edina neodvisna napovedna dejavnika enoletnega preživetja preiskovancev ($p < 0,05$). Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo je hujša stopnja anemije povezana z večjo umrljivostjo, ledvično popuščanje in sladkorna bolezen pa sta pomembna neodvisna napovedna dejavnika tveganja. Aktivacija vnetnega odgovora, ženski spol ali zdravljenje z ACE-zaviralci ne vplivajo na napoved bolnikov s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo in niso povezani s hujšo stopnjo anemije pri teh bolnikih.

ABSTRACT

KEY WORDS: heart failure congestive, anemia, inflammation, survival analysis

Anemia is a common comorbidity in patients with chronic heart failure. Compared to the general population, the prevalence of anemia is much higher among heart failure patients and is increasing with severity of the disease. Anemia therefore represents a strong independent

¹ Mateja Ferjan, štud. med., Klinični center, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

² Alenka Goličnik, štud. med., Klinični center, Klinični oddelek za kardiologijo, Zaloška 7, 1525 Ljubljana.

prognostic factor of adverse outcome in these patients. Although recent data suggests that anemia in heart failure may be related to the activation of inflammatory response, the evidence is inconclusive. The aim of our study was to better define the pathophysiologic background and prognostic factors in patients with heart failure and anemia, and to investigate the role of inflammatory response activation in this regard. A total of 95 patients with chronic heart failure and anemia defined as hemoglobin levels below 120 g/l were enrolled in this prospective study. Based on a standard questionnaire, data on morbidity and mortality were collected over a one-year period, including information on survival times and causes of death in patients who died in that period. Patients who died within 1 year had significantly lower hemoglobin levels compared to those who survived ($p < 0.05$). Contrary to our hypothesis, however, inflammatory activation was not associated with worse 1-year survival, and higher levels of CRP were not associated with lower hemoglobin levels. However, 1-year survival in our patient cohort was significantly affected by the presence of renal insufficiency (76% of patients with renal insufficiency among the expired vs. 41% in the remaining cohort, $p < 0.05$). Similarly, diabetes mellitus was more frequent among the expired patients than in those who survived ($p < 0.05$). Patients who died were older ($p < 0.05$), but there was no difference in their gender structure compared to those who survived. In the multivariate analysis, renal insufficiency and diabetes mellitus were found to be the only independent predictors of outcome in our patient cohort ($p < 0.05$). Lower hemoglobin levels are associated with a higher mortality rate in patients with chronic heart failure. Inflammatory response activation does not have adverse effects on patients with chronic heart failure and anemia and is not associated with lower hemoglobin levels in these patients. Renal insufficiency and diabetes mellitus are important independent predictors of adverse outcome in patients with chronic heart failure and anemia. Female gender and ACE inhibitor therapy do not affect the prognosis of patients with chronic heart failure and anemia and are not associated with lower hemoglobin levels in these patients.

UVOD

Anemija

Svetovna zdravstvena organizacija anemijo opredeljuje kot koncentracijo hemoglobina, nižjo od 130 g/L pri moških in nižjo od 120 g/L pri ženskah. Njena pogostnost in pojavnost naraščata s starostjo (1, 2). Anemija je lahko znak resne prikriti bolezni, prav tako pa lahko sama povzroča moteno delovanje številnih organskih sistemov, kar je posledica kronične tkivne hipoksije. Neugotovljena in nezdravljena anemija ima lahko resne posledice, saj je povezana s povečano umrljivostjo, slabšim zdravjem in zmanjšano telesno zmogljivostjo (1). Privede lahko do nevroloških in spoznavnih motenj (1) in predstavlja dejavnik tveganja za pojav srčno-žilnih zapletov v splošni populaciji (3).

Anemija in srčno popuščanje

Anemija je pogost pojav pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (3-5). Številne

študije so skušale opredeliti pogostnost anemije pri teh bolnikih (3, 4, 6, 7), vendar so njihovi rezultati zelo različni in se gibljejo med 4 in 55 % (3, 4, 7). Kljub razlikam med ugotovitvami študij pa so le-te prišle do pomembnih skupnih zaključkov. Njihovi rezultati dokazujejo, da je pogostnost anemije pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem večja kot pri splošni populaciji ter da pogostnost anemije pomembno narašča z resnostjo kroničnega srčnega popuščanja in upadom ledvičnega delovanja (3, 4, 6). Pogostnost anemije se povečuje tudi s staranjem populacije in prisotnostjo pridruženih bolezni, kot so povišan krvni tlak, sladkorna bolezen ter kronična ledvična bolezen. Anemija je pogostejša med ženskami kot med moškimi (6, 7), pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem pa je povezana z zmanjšano telesno zmogljivostjo, večjo obolevnostjo in krajšim preživetjem (3, 5, 6).

Patogeneza anemije pri kroničnem srčnem popuščanju še ni popolnoma razjasnjena, vendar gre za kompleksen proces. Anemija je lahko vzrok srčnega popuščanja ali njegova

posledica (6). Anemija pri srčnem popuščanju naj bi bila rezultat zapletenega medsebojnega delovanja nevrohormonalne in vnetne aktivacije, srčnega in ledvičnega delovanja ter odziva kostnega mozga (3, 6).

Vzroki anemije pri srčnem popuščanju

Med najpomembnejšimi dejavniki, ki bi lahko prispevali k razvoju anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem, so ledvično popuščanje, hemodilucija, zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE-zaviralci), ženski spol, starost in sladkorna bolezen (3, 8, 9), vedno večja vloga pa se pripisuje tudi aktivaciji vnetnega odgovora (3, 6).

Ledvično popuščanje je zelo pogosto pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Oslabljen ledvično delovanje vodi do zmanjšane tvorbe eritropoetina in posledično manjše tvorbe eritrocitov v kostnem mozgu ter anemije. Dokazano je tudi, da anemija pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo negativno učinkuje na srčno mišico in je povezana z razvojem hipertrofije in razširitve levega prekata ter lahko vodi v razvoj srčnega popuščanja (10, 11).

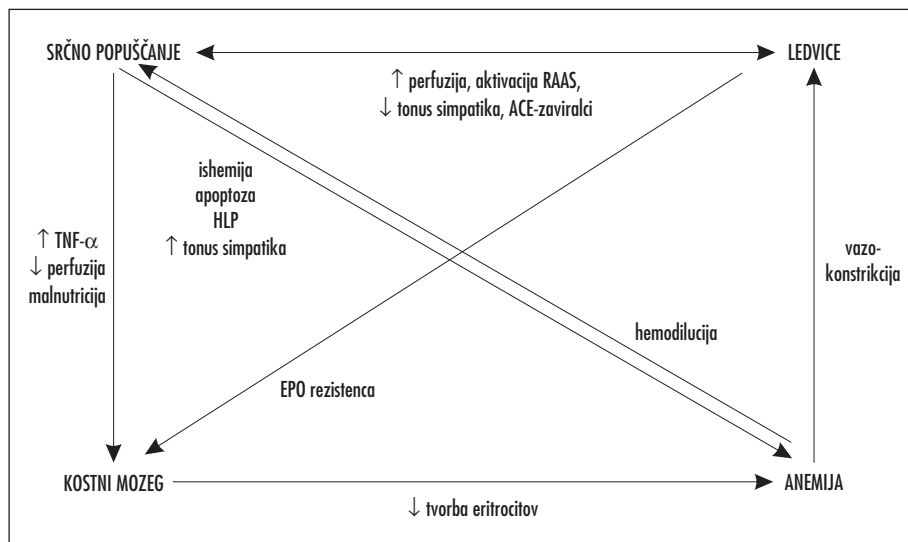
Hemodilucija je ob srčnem popuščanju posledica povečane prostornine plazme zaradi

aktivacije sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS). Del anemije pri bolnikih s srčnim popuščanjem je torej zagotovo posledica hemodilucije, ne pa dejanskega zmanjšanja mase eritrocitov (3). Ena redkih študij, ki so ločevale »pravo« anemijo od hemodilucije je dokazala, da je bila slednja prisotna pri več kot polovici preiskovancev ter povezana celo s slabšo napovedjo kot »prava« anemija (12).

ACE-zaviralci, ki so sestavni del zdravljenja bolnikov s srčnim popuščanjem, dokazano znižujejo koncentracijo hemoglobina (13). Prav tako je bilo ugotovljeno, da je zdravljenje z enalaprilom povezano s povečano pojavnostjo anemije med bolniki s srčnim popuščanjem (14). Mehanizem, ki bi pojasnil ta učinek ACE-zaviralcev, še ni znan.

Ženski spol naj bi bil pri srčnem popuščanju neodvisno povezan z nižjimi koncentracijami hemoglobina (15), vendar ostaja vprašanje povezanosti spola in anemije še odprto.

Tudi starost je pomemben dejavnik, ki ga je treba upoštevati pri proučevanju anemije ob srčnem popuščanju. S staranjem se zmanjša zorenje hematopoetskih elementov in zniža koncentracija hematopoetskih zarodnih celic ter rastnih dejavnikov. Zmanjšana je tudi občutljivost hematopoetskih prekurzorjev na rastne dejavnike, vključno z eritropoetinom (1).



Slika 1. Mehanizmi, vpleteni v interakcijo srčnega popuščanja, ledvičnega delovanja, kostnega mozga in anemije. EPO – eritropoetin, HLP – hipertrofija levega prekata, RAAS – sistem renin-angiotenzin-aldosteron, TNF- α – faktor tumorske nekroze α . (prirejeno po 3).

Sladkorna bolezen je pogosto del bolezenske slike bolnikov s srčnim popuščanjem. Pri bolnikih z diabetično nefropatijo se anemija pojavi prej in je hujše stopnje kot pri bolnikih z nediabetično okvaro ledvic, kar naj bi bila posledica zmanjšane tvorbe eritropoetina v ledvičnem intersticiju.

Aktivacija vnetnega odgovora pri kroničnih boleznih pogosto vodi v razvoj anemije. Tudi srčno popuščanje je kronična bolezen, pri kateri pride do aktivacije imunskega sistema (16). Poveča se tvorba protivnetnih citokinov, avtoproteiteles in komplementa, zaradi česar se danes srčno popuščanje vedno bolj obravnava kot sistemska bolezen in ne le bolezen srca (16). Koncentracije protivnetnih citokinov, predvsem faktorja tumorske nekroze α (TNF- α) in interleukina 6 (IL-6), so pri srčnem popuščanju dokazano povišane (17) in povezane s težjo stopnjo bolezni in slabšo napovedjo (3). Izvor vnetnih citokinov so poškodovane celice miokarda (18). Povišane koncentracije TNF- α in IL-6 vodijo v preoblikovanje prekatov in poslabšanje srčnega popuščanja (17). TNF- α obenem deluje zaviralno na proliferacijo proeritroblastov v kostnem mozgu (19), povišane koncentracije citokinov pa so povezane tudi z zmanjšano tvorbo eritropoetina in povečano odpornostjo celic kostnega mozga na eritropoetin (3). TNF- α in IL-6 sprožita tudi produkcijo C-reaktivnega proteina (CRP), katerega povišane vrednosti se vedno bolj uveljavljajo kot napovedni dejavnik srčno-žilnih obolenj (20) in so dokazano povezane s povečano smrtnostjo pri bolnikih z ishemično kardiomiopatijo (21).

Etiologija anemije pri srčnem popuščanju je torej kompleksna in vključuje interakcijo srčno-žilnega in imunskega sistema, ledvic, kostnega mozga in številnih drugih dejavnikov, vključno z zdravili, ki jih ti bolniki prejemajo (slika 1).

Eritropoetin in njegova vloga pri srčnem popuščanju

Eritropoetin je najpomembnejši hormonski dejavnik za uravnavanje eritropoeze. Tvorijo ga ledvice, glavni dražljaj za njegovo izločanje pa je ledvična hipoksija. Plazemska koncentracija eritropoetina naraste, ko poraba kisika preseže potrebo po kisiku v ledvicah. Do tega pojava pride pri anemiji, akutni izpostavlje-

nosti visoki nadmorski višini, izgubi krvi in prirojenih srčnih boleznih (22). Eritropoetin je znan kot citoprotektivni citokin. Hipoksija sproži njegovo nastajanje preko hipoksija-inducibilnega faktorja (HIF) iz družine transkripcijskih faktorjev. HIF uravnava fiziološko prilagajanje na nizko tkivno koncentracijo kisika, kar privede do povečanega števila eritrocitov znotraj krvnega obtoka in torej izboljšane tkivne oksigenacije. HIF uravnava tudi gene za neoangiogenezo in žilni tonus (23). Poleg hipoksije obstajajo še številni drugi dejavniki, ki povzročijo aktivacijo HIF-poti ter s tem povečano tvorbo eritropoetina, in sicer hipoglikemija, zvišana znotrajcelična koncentracija kalcija, anemični stres in sproščanje inzulina (24).

Glavni mehanizem delovanja eritropoetina je njegov antiapoptotski učinek, preko katerega eritropoetin omogoči preživetje, nadaljnje razmnoževanje ter diferenciacijo eritroidnih progenitornih celic ter tako povzroča povečanje števila v krvi krožečih eritrocitov (23).

Izsledki številnih študij dokazujejo, da je pri kroničnem srčnem popuščanju tvorba eritropoetina motena (3, 6, 22). Koncentracija eritropoetina v krvi je sicer povišana, vendar to povišanje ni zadostno glede na stopnjo prisotne ledvične hipoksije, kar je posledica kroničnega ledvičnega popuščanja, ki pogosto spremlja kronično srčno popuščanje. Nezadostno povišanje koncentracije eritropoetina v krvi naj bi bilo tudi posledica prevelikega izražanja vnetnih citokinov (TNF- α , IL-6), ki naj bi neposredno zavirali tvorbo eritropoetina (6). Kljub povišani koncentraciji eritropoetina je pri kroničnem srčnem popuščanju pogostnost anemije še vedno visoka, kar bi lahko bila posledica neodzivnosti tarčnih organov na delovanje endogenega eritropoetina, ki je pri teh bolnikih pogosta. V ta proces so znova vpleteni vnetni citokini, ki vplivajo na periferno delovanje eritropoetina (6).

Uvedba rekombinantnega humanega eritropoetina je povzročila revolucijo v zdravljenju anemije pri kronični ledvični odpovedi (25) in danes predstavlja temelj zdravljenja anemije pri bolnikih v končni fazi ledvične odpovedi. Poleg njegovega pozitivnega delovanja na izboljšanje kakovosti življenja in preživetja pri teh bolnikih pa je dokazano, da vodi zdravljenje

z eritropoetinom tudi do izboljšanja srčnega delovanja in povečanja iztisnega deleža ter minutnega volumna srca (26–28). Zdravljenje anemije pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem zagotavlja številne prednosti, ki jih prinaša izboljšana oskrba tkiv s kisikom, kot so izboljšana telesna zmogljivost in kakovost življenja, manjša stopnja izrabljanja srčne rezerve ter daljše preživetje. Obstajajo pa tudi nekateri škodljivi učinki, kot so poslabšanje povišanega krvnega tlaka, povečano tveganje za trombozo zaradi aktivacije trombocitov in povečane viskoznosti krvi ter aktivacija endotelija s sproščanjem endotelina, kar je povezano s slabšo napovedjo pri teh bolnikih (3). Uporaba eritropoetina bi lahko ponudila nove možnosti v zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja ob že znanih indikacijah za njegovo uporabo v nefrologiji in onkologiji.

NAMEN IN HIPOTEZE

Anemija pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem predstavlja še zelo neraziskano področje, ki pa bi lahko ponudilo nov vpogled v razumevanje patofiziologije te bolezni. Mehanizmi, preko katerih se anemija vpleta v srčno popuščanje, so kompleksni, njihovo proučevanje pa zahtevno, saj gre za tesno prepletenost več organskih sistemov in tudi drugih vplivov. Prav tako je še zelo nejasno, kateri so ključni dejavniki, ki pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem vodijo do nastanka anemije, in kakšna je njihova napovedna vloga pri teh bolnikih. Še posebej zanimiva in neraziskana je povezava aktivacije vnetnega odgovora in anemije, ki sta pogosti najdbi pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Zato je bil namen naše raziskave opredeliti povezanost med anemijo in aktivacijo vnetnega odgovora pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem ter raziskati napovedni vpliv aktiviranega vnetnega odgovora pri teh bolnikih. Prav tako nas je zanimala napovedna vloga posameznih drugih dejavnikov, ki se uveljavljajo kot možni vzroki za nastanek anemije, in njihova vloga pri razvoju anemije ob kroničnem srčnem popuščanju.

Hipoteze raziskave so bile:

- Hujša stopnja anemije pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem je povezana z višjo umrljivostjo.

- Aktivacija vnetnega odgovora pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo je povezana z višjo umrljivostjo in hujšo stopnjo anemije.
- Ledvično popuščanje pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo je povezano z višjo umrljivostjo.
- Sladkorna bolezen, višja starost, ženski spol in zdravljenje z ACE-zaviralci so povezani s slabšo napovedjo pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo.

METODE

Preiskovanci

V prospektivno raziskavo smo vključili 95 bolnikov, starih od 41 do 91 let, ki so bili v letu 2002 ali 2003 zaradi simptomov srčnega popuščanja zdravljeni na Kliničnem oddelku za kardiologijo Kliničnega centra Ljubljana in so imeli v času zdravljenja opravljen ultrazvok srca in srčno kateterizacijo.

Kriteriji za vključitev v raziskavo so bili:

- prisotnost klinične slike srčnega popuščanja (NYHA-razred 2–4);
- ultrazvočno ugotovljen iztisni delež levega prekata pod 60 %;
- koncentracija hemoglobina v plazmi pod 120 g/L.

Izključitveni kriteriji so bili:

- prisotnost akutne ali kronične krvavitve,
- prisotnost novotvorbe,
- prisotnost klinično in laboratorijsko potrjene okužbe,
- prisotnost kroničnega vnetnega procesa.

Osnovne anamnestične podatke smo pridobili iz medicinske dokumentacije posameznega preiskovanca, v sklopu rednega ambulantnega sledenja bolnikov pa smo izvedli anketiranje po vnaprej pripravljenem vprašalniku, ki je vseboval naslednje parametre:

- umrljivost v obdobju enega leta od obravnavanega bolnišničnega zdravljenja;
- povprečen čas preživetja od obravnavanega bolnišničnega zdravljenja do smrti pri umrlih preiskovancih;
- vzrok smrti pri umrlih preiskovancih;
- obolevnost v obdobju enega leta od obravnavanega bolnišničnega zdravljenja (ocenjena na podlagi števila in vzroka bolnišničnih zdravljenj).

Laboratorijske preiskave

Vrednosti hematoloških in biokemičnih preiskav v času bolnišničnega zdravljenja so bile pridobljene iz medicinske dokumentacije posameznega preiskovanca. Preiskave so bile opravljene po uveljavljenih smernicah, ki jih uporablja Klinični inštitut za klinično kemijo in biokemijo Kliničnega centra Ljubljana. Hemoglobin, natrij, sečnina, kreatinin, aspartatna aminotransferaza, alanin aminotransferaza, CRP in celotni bilirubin so bili določeni po standardnih laboratorijskih metodah.

Statistična analiza

Podatke smo obdelali s programskim paketom Statistica (Statsoft Inc., ZDA). Razlike med preživelimi in umrlimi preiskovanci smo analizirali s pomočjo dvosmernega t-testa za neparne vrednosti in Waldovega hi-kvadrat testa. Spremenljivke, ki so dosegle ustrezno stopnjo statistične značilnosti, smo vključili v multivariantni model Coxove regresije. Preživetje smo prikazali s Kaplan-Meierjevo analizo.

Merilo za statistično značilnost rezultatov je bila vrednost $p < 0,05$.

REZULTATI

Značilnosti preiskovancev

Tabele 1, 2 in 3 prikazujejo izhodiščne značilnosti in zdravljenja preiskovancev, vključenih v raziskavo.

Umrljivost in obolevnost v obdobju enega leta

V obdobju enega leta od začetka spremljanja je v opazovani skupini umrlo 34 (36 %) preiskovancev. V 27 (75 %) primerih je bila vzrok smrti črpalna odpoved srca, pri preostalih umrlih je bil vzrok smrti drugačen. Povprečen čas preživetja od obravnavanega bolnišničnega zdravljenja do smrti pri umrlih preiskovancih je bil $3,7 \pm 3,5$ meseca.

Povprečno število bolnišničnih zdravljenj v obdobju enega leta od začetka spremljanja je bilo pri preiskovancih, ki so umrli, $0,7 \pm 1,1$,

226

Tabela 1. Izhodiščne značilnosti preiskovancev. EFLP – iztisni delež levega prekata; P sist. – sistolni tlak; P diast. – diastolni tlak; IESP – ishemična etiologija srčnega popuščanja; NIESP – neishemična etiologija srčnega popuščanja; SB – sladkorna bolezen; LP – ledvično popuščanje, opredeljeno kot koncentracija kreatinina $> 100 \mu\text{mol/L}$; SD – standardna deviacija; N – število preiskovancev.

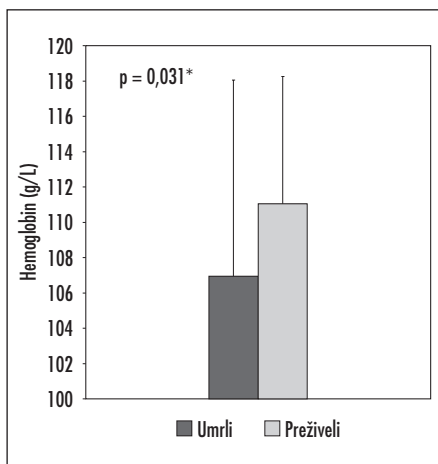
	Starost (leta)	EFLP (%)	P sist. (mmHg)	P diast. (mmHg)	moški	IESP	NIESP	SB	LP
Povprečje	71,13	38,93	132,26	74,82					
SD	9,77	11,39	25,76	14,02					
N (%)					56 (59)	72 (76)	23 (24)	14 (15)	51 (54)

Tabela 2. Izhodiščne vrednosti biokemičnih in hematoloških preiskav pri preiskovancih. Hb – hemoglobin; Ht – hematokrit; Na – serumski natrij; AST – aspartatna aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; Lkc – levkociti; Tc – trombociti; CRP – C-reaktivni protein; SD – standardna deviacija; N – število preiskovancev.

	Hb (g/L)	Ht (l)	Na (mmol/L)	Sečnina ($\mu\text{mol/L}$)	Kreatinin ($\mu\text{mol/L}$)	AST ($\mu\text{kat/L}$)	ALT ($\mu\text{kat/L}$)	Lkc ($\times 10^9/\text{L}$)	Tc ($\times 10^9/\text{L}$)	CRP > 5 (mg/L)
Povprečje	110	0,328	138	13	135	0,78	0,40	7,3	227	
SD	9	0,030	4	9	89	2,6	0,34	2,6	90	
N (%)										30 (32)

Tabela 3. Zdravljenje, ki so ga preiskovanci prejeli. N – število preiskovancev.

	ACE-zaviralci	Blokatorji B	Diuretiki zanke	Spironolakton	Kardiotoniki	Antidiabetiki	Statini
N (%)	76 (80)	56 (59)	63 (66)	26 (27)	19 (20)	14 (15)	40 (42)



Slika 2. Primerjava povprečne vrednosti hemoglobina med umrlimi in preživelimi preiskovanci. (Rezultati so podani kot povprečna vrednost $\pm$ standardna deviacija. Neparni, dvosmerni Studentov t-test, p – verjetnost za zavrnitev ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja, $*p < 0,05$.)

pri preživelih preiskovancih pa $0,7 \pm 1,0$ ($p = 0,703$; neparni dvosmerni Studentov t-test).

Primerjava značilnosti med umrlimi in preživelimi preiskovanci

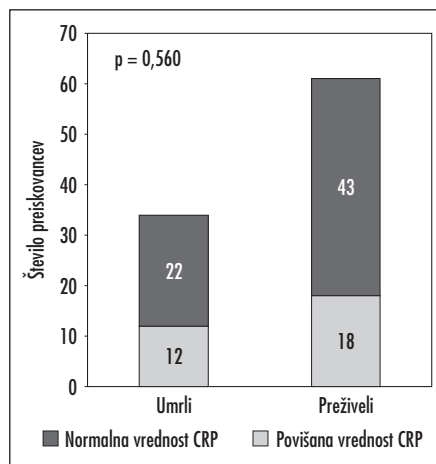
Hemoglobin

Umrli preiskovanci so imeli v primerjavi s še živečimi statistično pomembno nižje koncentracije hemoglobina (slika 2). Koncentracije hemoglobina pri umrlih preiskovancih so bile v povprečju 4,1 g/L nižje.

Vnetna aktivacija

Povišane koncentracije CRP so bile prisotne pri 32 % preiskovancev, vključenih v raziskavo. Delež bolnikov s povišanimi koncentracijami CRP se ni bistveno razlikoval med umrlimi in še živečimi preiskovanci (slika 3).

Povprečna koncentracija hemoglobina pri bolnikih s povišano koncentracijo CRP je bila 110,0 g/L, pri bolnikih brez povišane koncentracije CRP pa 110,5 g/L. Skupini se torej nista razlikovali v stopnji anemije ($p = 0,768$; neparni, dvosmerni Studentov t-test).

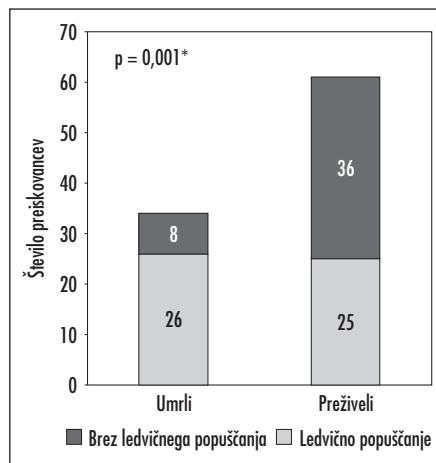


Slika 3. Primerjava prisotnosti povišane vrednosti CRP med umrlimi in preživelimi preiskovanci. Rezultati so podani kot število bolnikov. (Waldov hi-kvadrat test, p – verjetnost za zavrnitev ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja.)

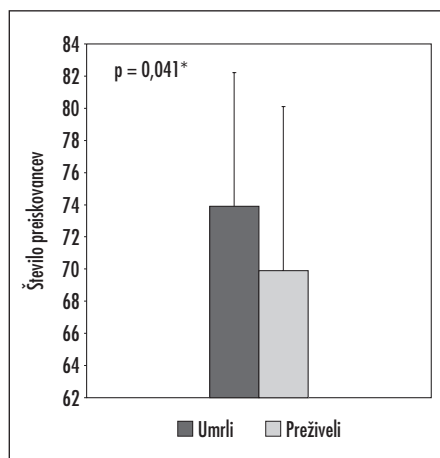
Ledvično popuščanje

Ledvično popuščanje je bilo v skupini umrlih preiskovancev prisotno v statistično pomembno večjem deležu kot v skupini preživelih preiskovancev (slika 4).

Povprečna koncentracija hemoglobina pri preiskovancih z ledvičnim popuščanjem



Slika 4. Primerjava prisotnosti ledvičnega popuščanja med umrlimi in preživelimi preiskovanci. Rezultati so podani kot število bolnikov. (Waldov hi-kvadrat test, p – verjetnost za zavrnitev ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja, $*p < 0,05$.)

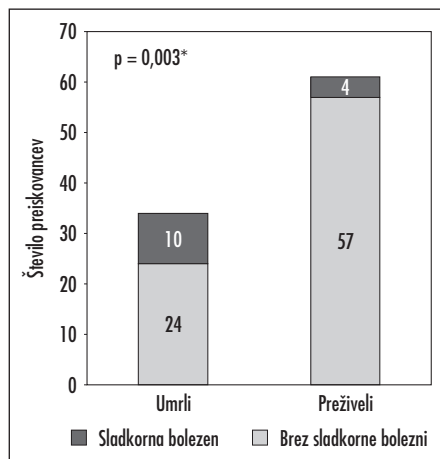


Slika 5. Primerjava povprečne starosti med umrlimi in preživelimi preiskovanci. Rezultati so podani kot povprečna vrednost $\pm$ standardna deviacija. (Neparni, dvosmerni Studentov t-test, p – verjetnost za zavrnitev ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja, $*p < 0,05$.)

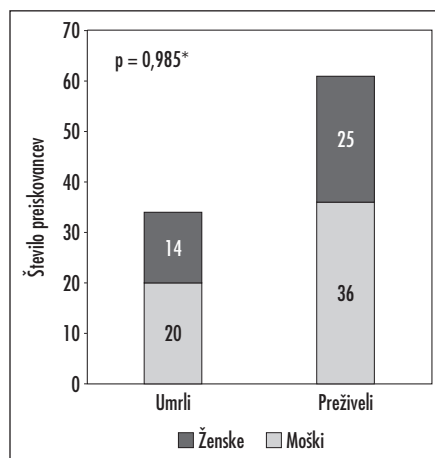
je bila 107,88 g/L, pri preiskovancih brez ledvičnega popuščanja pa 111,59 g/L ($p = 0,051$; neparni, dvosmerni Studentov t-test).

Starost

Preiskovanci, ki so umrli v obdobju enega leta, so bili v povprečju 4,3 leta starejši od v tem obdobju še živečih preiskovancev (slika 5).



Slika 7. Primerjava prisotnosti sladkorne bolezni med umrlimi in preživelimi preiskovanci. Rezultati so podani kot število bolnikov. (Waldov hi-kvadrat test; p – verjetnost za zavrnitev ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja, $*p < 0,05$.)

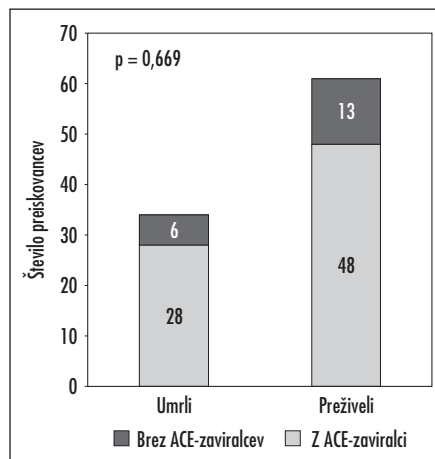


Slika 6. Primerjava števila moških in žensk med umrlimi in preživelimi preiskovanci. Rezultati so podani kot število bolnikov. (Waldov hi-kvadrat test; p – verjetnost za zavrnitev ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja.)

Pri preiskovancih, mlajših od 70 let, je bila povprečna koncentracija hemoglobina 111,20 g/L, pri starejših preiskovancih pa 108,63 g/L ($p = 0,179$; neparni, dvosmerni Studentov t-test).

Spol

Skupini umrlih in preživelih preiskovancev se med sabo nista razlikovali po deležu moških



Slika 8. Primerjava prisotnosti ACE-zaviralcev v terapiji kroničnega srčnega popuščanja med umrlimi in preživelimi preiskovanci. Rezultati so podani kot število bolnikov. (Waldov hi-kvadrat test, p – verjetnost za zavrnitev ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja.)

Tabela 4. Primerjava preostalih značilnosti med preživelimi in umrlimi preiskovanci. Vrednosti so podane kot povprečje $\pm$ standardna deviacija pri zveznih spremenljivkah in kot število preiskovancev (%) pri nezveznih spremenljivkah. Za primerjavo zveznih spremenljivk smo uporabili neparni dvosmerni Studentov t-test, za primerjavo nezveznih spremenljivk pa Waldov hi-kvadrat test. IESP – ishemična etiologija srčnega popuščanja; NIESP – neishemična etiologija srčnega popuščanja; EFLP – iztisni delež levega prekata; P sist. – sistolni krvni tlak; P diast. – diastolni krvni tlak; Na – serumski natrij; Ht – hematokrit; Lkc – levkociti; Tc – trombociti; AST – aspartatna aminotransferaza; ALT – alanin aminotransferaza; p – verjetnost za napako ob zavrnitvi ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja; * – $p < 0,05$.

	Preživelimi	Umrli	p
IESP	45 (74)	27 (80)	0,538
NIESP	16 (26)	7 (21)	0,538
EFLP (%)	39 $\pm$ 11	38 $\pm$ 13	0,822
P sist. (mmHg)	137 $\pm$ 24	123 $\pm$ 27	0,013*
P diast. (mmHg)	76 $\pm$ 14	72 $\pm$ 14	0,164
Na (mmol/L)	139 $\pm$ 4	137 $\pm$ 5	0,038*
Ht (l)	0,332 $\pm$ 0,027	0,321 $\pm$ 0,034	0,097
Lkc ($\times 10^9/L$)	7,0 $\pm$ 2,5	8,0 $\pm$ 2,6	0,087
Tc ($\times 10^9/L$)	225 $\pm$ 91	230 $\pm$ 91	0,839
AST (μ kat/L)	1,07 $\pm$ 3,29	0,31 $\pm$ 0,13	0,363
ALT (μ kat/L)	0,44 $\pm$ 0,39	0,31 $\pm$ 0,22	0,234
Beta blokatorji	38 (62)	18 (53)	0,103
Diuretiki zanke	33 (54)	30 (88)	0,146
Spironolakton	12 (20)	14 (41)	0,024*
Kardiotoniki	11 (18)	8 (24)	0,521

oz. žensk. Med bolniki, ki so v obdobju enega leta umrli, je bilo 20 (59%) moških, med preživelimi pa 36 (59%) (slika 6). Med spoloma prav tako ni bilo razlike v stopnji anemije ($p = 0,774$; neparni, dvosmerni Studentov t-test).

Sladkorna bolezen

Sladkorna bolezen je bila med preiskovanci, ki so umrli, prisotna v bistveno večjem deležu kot med preživelimi preiskovanci (slika 7).

Stopnja anemije pri preiskovancih s sladkorno boleznijo je bila primerljiva s stopnjo anemije pri preiskovancih brez sladkorne bolezni ($p = 0,502$; neparni dvosmerni Studentov t-test).

ACE-zaviralci

Zdravljenje z ACE-zaviralci je bilo med umrli in preživelimi preiskovanci zastopano v primerljivih deležih (slika 8).

Ostali opazovani dejavniki

V primerjavi s preživelimi preiskovanci so imeli tisti, ki so umrli, še pomembno višji

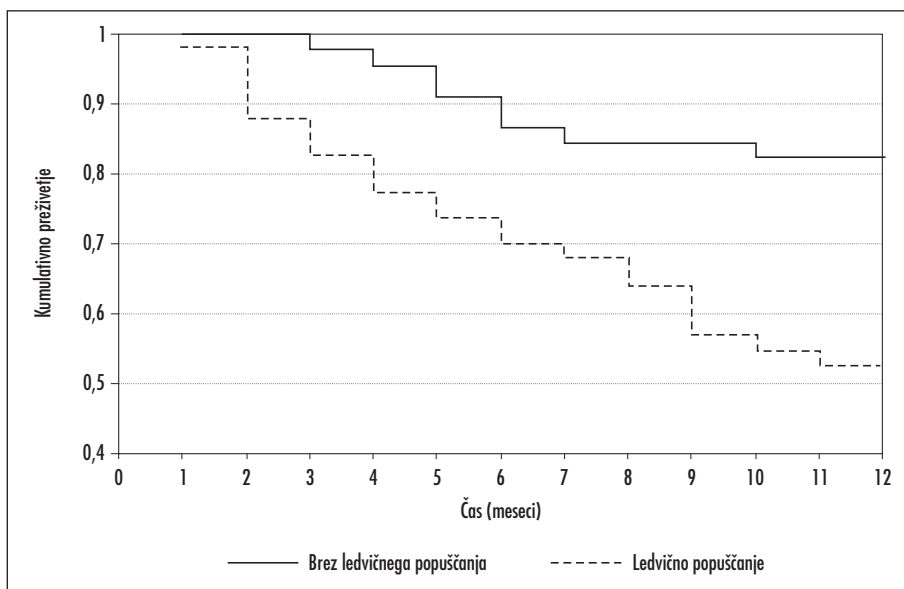
sistolni krvni tlak, serumske vrednosti natrija in delež zdravljenja s spironolaktonom (tabela 4).

Multivariantna analiza

V multivariantni analizi sta bila prisotnost ledvičnega popuščanja in sladkorne bolezni statistično pomembno povezana z večjo umrljivostjo preiskovancev. Ledvično popuščanje se je izkazalo kot najpomembnejši dejavnik tveganja za slabše enoletno preživetje bolnikov z anemijo in s srčnim popuščanjem (tabela 5 in slika 9).

Tabela 5. Rezultati Coxove analize preživetja pri bolnikih z anemijo in srčnim popuščanjem. p – stopnja tveganja za zavrnitev ničelne hipoteze pri 95 % intervalu zaupanja; * – $p < 0,05$.

	p	Stopnja tveganja (95 % interval zaupanja)
Ledvično popuščanje	0,002*	3,61 (1,59–8,15)
Sladkorna bolezen	0,03*	2,36 (1,09–5,13)
Hemoglobin < 110 g/L	0,17	1,62 (0,81–3,23)
Starost > 70 let	0,22	1,52 (0,75–2,76)
Hiponatremija	0,07	2,09 (0,94–4,66)



Slika 9. Kaplan-Meierjevi krivulji preživetja preiskovancev z ledvičnim popuščanjem in brez.

RAZPRAVLJANJE

Rezultati naše raziskave so pokazali, da je pri bolnikih z anemijo in s srčnim popuščanjem hujša stopnja anemije povezana z večjo umrljivostjo. Anemija torej res predstavlja napovedni dejavnik slabe napovedi pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, zato je razumevanje njene etiologije in dejavnikov, ki lahko privedejo do njenega razvoja, ključno za dobro obravnavo teh bolnikov.

Vnetje

Dokazano je, da so kronična vnetna stanja povezana z razvojem anemije. V patogenezo tega dogajanja so vpleteni številni vnetni citokini, predvsem TNF- α , IL-6 in interferon γ (IFN- γ) (23), ki se sproščajo ob kroničnih vnetnih dogajanjih in delujejo zaviralno v procesu eritropoeze (29).

V zadnjem času številne raziskave potrjujejo, da tudi ob srčnem popuščanju pride do aktivacije imunskega sistema in da je le-ta pomembno vpletena v patogenezo napredovanja bolezni. Koncentracije proapoptotских vnetnih citokinov, predvsem TNF- α , so pri kroničnem srčnem popuščanju povišane (16, 17) in dolgoročno povezane s hipertrofijo, preoblikovanjem levega prekata, negativnimi

inotropnimi učinki in škodljivimi perifernimi učinki, kot je endotelna disfunkcija (16, 17, 30). Srčno popuščanje je torej stanje kroničnega vnetnega dogajanja in ni presenetljivo dejstvo, da so povišane vrednosti TNF- α pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem dokazano povezane z nižjimi vrednostmi hemoglobina (24).

Vnetni citokini naj bi delovali na hematopoetski sistem predvsem preko nasprotovanja učinku eritropoetina, saj zmanjšujejo njegovo antiapoptotsko delovanje (29), kar vodi do povečanega propadanja prekursorских celic eritroidne vrste in posledično anemije. Na ta način bi lahko tudi pojasnili neodzivnost na zdravljenje z eritropoetinom pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, saj je znano, da ima 30–50% bolnikov s končno ledvično odpovedjo povišane kazalce vnetnega dogajanja (CRP > 8–10 mg/L) (31). Povišane koncentracije TNF- α in IL-1 so v *in vitro* pogojih tudi neposredno zavirale tvorbo eritropoetina v izoliranih ledvicah podgan (6), kar pomeni, da bi vnetni citokini lahko bili vpleteni v patogenezo anemije tudi preko neposrednega zaviranja tvorbe eritropoetina in ne le preko preprečevanja njegovega učinka na kostni mozeg. Vnetni citokini so vpleteni tudi v metabolizem železa. Vnetje je povezano z nizkimi

koncentracijami serumskega železa in transferina (32). Železo, vezano na laktoferin, namreč privzamejo vnetno aktivirani makrofagi (29), kar vodi do pomanjkanja železa v prekursorjih eritroidne vrste in posledično do zmanjšane dozorevanja le-teh.

Na podlagi danih ugotovitev lahko sklepamo, da je aktivacija vnetnega odgovora sestavni del patogeneze kroničnega srčnega popuščanja. Aktiviran vnetni odgovor pa bi preko zgoraj omenjenih mehanizmov lahko predstavljal pomemben dejavnik, ki prispeva k razvoju anemije pri teh bolnikih.

V naši raziskavi je bila aktivacija vnetnega odgovora, opredeljena kot povišana koncentracija CRP (> 5 mg/L) ob odsotnosti akutne okužbe ali druge kronične vnetne bolezni, prisotna pri tretjini preiskovancev, vendar ni bila statistično pomembno povezana s povečano umrljivostjo, na podlagi česar lahko sklepamo, da povišane koncentracije CRP pri bolnikih z anemijo in kroničnim srčnim popuščanjem niso kazalec slabe napovedi. Prav tako ni bilo bistvene razlike v stopnji anemije med bolniki s povišano in bolniki z normalno koncentracijo CRP, kar je glede na rezultate dosedanjih študij presenetljiva ugotovitev, saj bi pričakovali, da bo aktiviran vnetni odgovor vodil v hujšo stopnjo anemije. Našo ugotovitev lahko obrazložimo na dva načina.

Morda bi, ob drugačnih pogojih raziskave, bilo aktivacijo vnetnega odgovora bolje spremljati preko koncentracij citokinov TNF- α in IL-6, ki so jih določevali tudi v drugih raziskavah. TNF- α in IL-6 sta namreč dražljaj za tvorbo CRP v hepatocitih (33, 34). Možno bi bilo, da so bile koncentracije vnetnih citokinov pri bolnikih, ki niso imeli povišane koncentracije CRP, sicer prenizke, da bi sprožile njegovo tvorbo v jetrih, kljub temu pa zadostne za nastanek oz. prispevek k razvoju anemije, in da je bil delež bolnikov, pri katerih je bila aktivacija vnetnega odgovora ocenjena preko povišane koncentracije CRP, na ta način ocenjen prenizko. Druga možna razlaga naših ugotovitev pa bi bila, da vnetje po do sedaj utemeljenih mehanizmih sicer prispeva k razvoju anemije, vendar je njegov neposreden delež v primerjavi z drugimi možnimi dejavniki, kot so ledvično popuščanje, starost ali sladkorna bolezen, precej manjši.

Vsekakor predstavlja aktivacija imunskega odziva in njen vpliv na razvoj anemije pri srčnem popuščanju še zelo neraziskano in zato toliko bolj zanimivo področje v razumevanju patogeneze srčnega popuščanja ter odpira tudi možnosti za drugačne, inovativne pristope k zdravljenju te vedno pogostejše bolezni.

Ledvično popuščanje

Na podlagi rezultatov naše raziskave bi lahko sklepali, da je glavni in najbolj prepričljiv vzrok za anemijo med dejavniki, ki smo jih opazovali, okvara ledvičnega delovanja. Ta je bila prisotna pri kar 54 % bolnikov, medtem ko sta bila vnetje ali sladkorna bolezen prisotna v precej manjših deležih (32 in 15 %). Ledvično popuščanje je bilo pomembno povezano z večjo umrljivostjo v proučevani skupini. Prisotnost ledvičnega popuščanja pa je bila povezana tudi s precej hujšo stopnjo anemije. Razlika sicer ni dosegla zadostne stopnje statistične značilnosti ($P = 0,051$), vendar nakazuje pomemben vpliv ledvičnega popuščanja v razvoju anemije pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem.

Srčno-ledvična anemija

Ledvično popuščanje pogosto spremlja srčno popuščanje. Po različnih podatkih naj bi 30–50 % bolnikov s srčnim popuščanjem imelo tudi ledvično popuščanje (3). Prav tako velja, da je srčno popuščanje sestavni del klinične slike pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, medtem ko je anemija dokazano pogostejša pri obeh bolezenskih stanjih (35). V zadnjem času številne študije dokazujejo, da so anemija, kronično srčno popuščanje in kronična ledvična bolezen medsebojno povezana bolezenska dogajanja ter da z medsebojnimi vplivi tvorijo začaran krog sindroma srčno-ledvične anemije (35).

Povezava anemije, srčnega popuščanja in kronične ledvične bolezni je znana že dolgo, vendar do začetka devetdesetih let prejšnjega stoletja niso bili znani mehanizmi, ki bi razjasnili, kako anemija sproži srčno ali ledvično bolezen in kako ti dve posledično poslabšujeta anemijo. Osnova ideje o sindromu srčno-ledvične anemije je, da je lahko katerokoli od vpletenih bolezenskih dogajanj

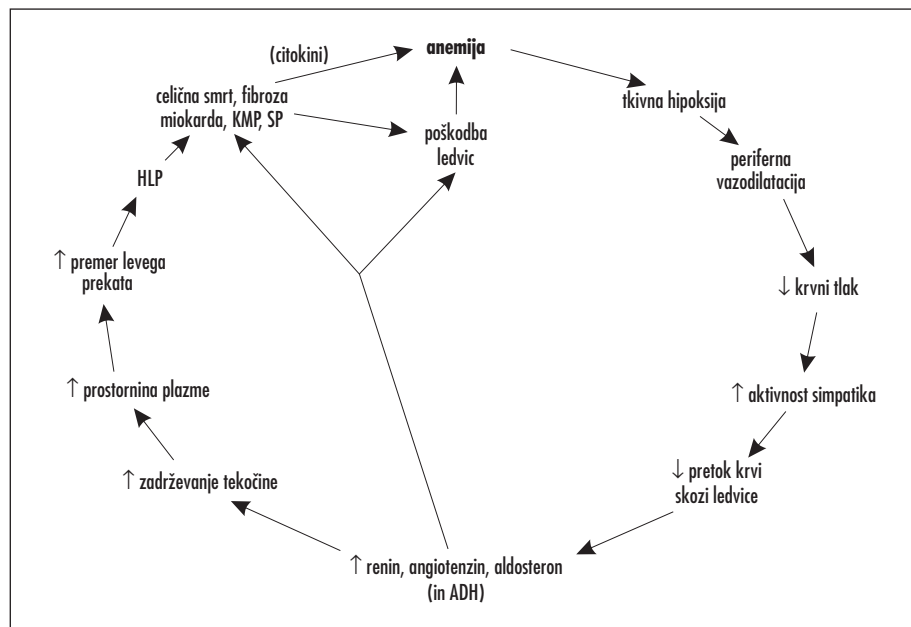
vzrok ali posledica drugega, skupaj pa tvorijo krog patofizioloških procesov, ki vodijo v poslabševanje celotnega bolezenskega dogajanja (35).

Anemija vodi v zmanjšano oskrbo tkiv s kisikom. Hipoksija povzroči periferno vazodilatacijo in zmanjšan periferni upor, kar posledično zniža krvni tlak. Zaradi potrebe po vzdrževanju stalnega krvnega tlaka in zadostne periferne prekrvitve pride do aktivacije simpatičnega živčevja, kar povzroči vazokonstrikcijo perifernega žilja ter poveča srčno frekvenco in iztisni volumen srca. Povečana aktivnost simpatika povzroči tudi vazokonstrikcijo ledvičnega žilja, kar vodi do zmanjšane pretoka krvi skozi ledvice in zmanjšane glomerulne filtracije ter posledično ledvične ishemije. Vključi se tudi sistem renin – angiotenzin – aldosteron in sproščanje antidiuretičnega hormona, kar vodi v zadrževanje tekočine. Prekomerno zadrževanje tekočine povzroči povečanje prostornine plazme, kar še dodatno obremeni že tako obremenjeno srce in vodi v razširitev levega prekata. Sčasoma pride do hipertrofije levega prekata, nekroze in apoptoze miokardnih celic ter posledično srčnega popuščanja. Povišane koncentracije

renina, angiotenzina in aldosterona tudi neposredno uničujejo celice miokarda in tako še poslabšujejo stanje srčne mišice (36). Poškodovane miokardne celice izločajo TNF- α , ki dodatno okvarja srce (18). Zmanjšano ledvično delovanje je povezano tudi z zmanjšano tvorbo eritropoetina. Koncentracija eritropoetina v krvi je pri bolnikih s srčnim popuščanjem sicer dokazano povišana in sorazmerna stopnji popuščanja (3, 22), vendar ta dvig ob okvarjeni ledvični funkciji verjetno ni zadosten in ne zmore kompenzirati nastajajoče anemije.

Na ta način je krog srčno-ledvične anemije sklenjen (slika 10). Posamezne stopnje v procesu pogojujejo druge, skupaj pa tvorijo krog, ki neprekinjen vodi v dekompenzacijo vseh vpletenih sistemov. Odprava anemije bi predstavljala najlažji in najbolj neposreden način prekinitev kroga, zato je njena razpoznavna in zdravljenje izrednega pomena pri oskrbi bolnikov s srčno ali ledvično boleznijo.

Sindrom srčno-ledvične anemije predstavlja logično in jasno razlago mehanizmov, ki ob kroničnem srčnem popuščanju vodijo do končne odpovedi vseh vpletenih organskih sistemov. Tudi naša raziskava je dokazala, da



Slika 10. Patofiziologija sindroma srčno-ledvične anemije. HLP – hipertrofija levega prekata, KMP – kardiomiopatija, SP – srčno popuščanje, ADH – antidiuretični hormon (prirejeno po 40).

je okvara ledvične funkcije pogosta pri anemičnih bolnikih s srčnim popuščanjem in da je jasno povezana s slabšo napovedjo. Kljub temu pa je bilo med preiskovanci, vključenimi v našo raziskavo, tudi precej takšnih, ki so kljub prisotni anemiji imeli ohranjeno ledvično funkcijo. Tudi izsledki nekaterih raziskav, ki so proučevale učinkovitost zdravljenja anemije z uporabo humanega rekombinantnega eritropoetina pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo, so pokazali, da se nekateri bolniki ne odzovejo na zdravljenje in da poprava anemije s tovrstnim zdravljenjem pri njih ni mogoča (16, 23).

Vse to nas navaja k sklepu, da so v nastanek anemije pri srčnem popuščanju vpleteni tudi drugi mehanizmi.

Staranje

Rezultati naše študije kažejo, da so bili umrli preiskovanci statistično pomembno starejši, saj so bili v povprečju 4,3 leta starejši od preživelih preiskovancev. Starost nad 70 let je bila v naši raziskavi tudi pomemben napovedni dejavnik slabe napovedi pri bolnikih z anemijo in srčnim popuščanjem, vendar ni vplivala na stopnjo anemije.

Številne predhodne študije (1, 37–39) so ugotovile, da je nezdravljena anemija povezana z večjo umrljivostjo starostnikov. Anemija brez neposredno določljivega vzroka v starosti je pomemben kazalec slabega delovanja starajočega se hematopoetskega sistema. Raziskave so sicer pokazale, da pride s starostjo do nižanja koncentracije hemoglobina tudi pri zdravi starejši populaciji (40), vendar anemija ni normalen pojav v obdobju staranja, ampak je posledica povečane občutljivosti hematopoetskega sistema na številne škodljive dejavnike in zmanjševanja hematopoetske rezerve (1, 39). Za starost so značilne kvalitativne in kvantitativne spremembe hematopoeze. Pride do zmanjšanja zorenja hematopoetskih elementov in mielodisplazije, znižanja koncentracije hematopoetskih zarodnih celic, rastnih dejavnikov in zmanjšanja občutljivosti hematopoetskih prekurzorjev na rastne dejavnike, vključno z eritropoetinom (1). Zaradi teh procesov je starejša populacija bolj nagnjena k razvoju anemije med hematopoetskim stresom.

Posledica anemije je hipoksija perifernih tkiv, katerih oskrba s kisikom je premajhna, zaradi česar pride do povečanja srčne frekvenca in utripnega volumna srca. To lahko povzroči oz. poslabša zastojno srčno popuščanje ali ishemično prsno bolečino, utrujenost, oslabiljenost, dispnejo ob naporu in ortostatisko hipotenzijo (1, 39). Rezultat je močno oslabiljeno zdravje, zmanjšana telesna zmogljivost in posledično povečana umrljivost starejše populacije.

Zaradi preprečevanja ali vsaj odložitve naštetih zapletov je pri starejših smiselno raziskati vzroke anemije in jih odstraniti, če je to le mogoče, saj lahko tako izboljšamo njihovo zdravje.

Spol

Umrli in preživel preiskovanci naše študije se niso statistično pomembno razlikovali po spolu ($p = 0,985$). Med umrlimi je bilo 58,8 % moških, medtem ko je delež moških med preživelimi znašal 59,0 %.

Povezavo anemije in spola je proučevalo kar nekaj študij (1, 6, 40), njihove ugotovitve pa kažejo, da srednja vrednost koncentracij hemoglobina pri moških s starostjo pada, medtem ko je pri ženskah srednja vrednost koncentracij hemoglobina najvišja po menopavzi, nato pa prične počasi padati. Porast koncentracij hemoglobina pri ženskah po menopavzi bi lahko pripisali prenehanju menstruacijskega ciklusa. Sčasoma pa se zaradi že prej omenjenih, s staranjem pogojenih sprememb hematopoeze začne tudi pri ženskah nivo hemoglobina zmanjševati.

Kljub temu da naj bi bil ženski spol pri srčnem popuščanju neodvisno povezan z nižjimi koncentracijami hemoglobina (40), so bili rezultati naše raziskave nasprotni. Stopnja anemije je bila neodvisna od spola preiskovancev, spol tudi ni imel vpliva na preživetje preiskovancev.

Sladkorna bolezen

Število sladkornih bolnikov v naši raziskavi je bilo med umrlimi preiskovanci statistično pomembno višje kot med preživelimi. Sladkorna bolezen je bila v naši raziskavi tudi pomemben neodvisen napovedni dejavnik tveganja pri proučevani skupini bolnikov. Naši

rezultati se dopolnjujejo z ugotovitvami podobnih študij s tega področja (9, 41), po katerih je pogostnost anemije pri sladkornih bolnikih višja. Srednja koncentracija hemoglobina je pri njih bistveno nižja kot pri nediabetikih (9).

Sladkorna bolezen je najpogostejši vzrok končne ledvične odpovedi (42), kar pomeni, da je posredno vpletena v razvoj anemije zaradi ledvičnega popuščanja, vendar pa naj bi sladkorna bolezen imela tudi bolj neposreden vloga pri razvoju anemije.

Dokazano je, da je serumska koncentracija eritropoetina pri anemičnih sladkornih bolnikih neustrezno nizka v primerjavi z vrednostmi pri anemičnih bolnikih, ki jim primanjkuje železa. Vzroke pomanjkanja eritropoetina pripisujejo vsaj deloma eferentni simpatični denervaciji ledvic zaradi poškodb vegetativnega živčevja, ki so posledica sladkorne bolezni. To vodi do izgube ustreznega izločanja eritropoetina ob prisotnosti poškodovanih fibroblastov v ledvični skorji, kar dokazuje dejstvo, da lahko pride do anemije zaradi pomanjkanja eritropoetina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 in diabetično nefropatijo še pred razvojem napredovale ledvične odpovedi (9).

Dejavniki, vpleteni v nastanek anemije pri sladkorni bolezni, so tudi: zmanjšano število specifičnih intersticijskih celic, ki tvorijo eritropoetin; moteni procesi, ki omogočajo zaznavanje kisika preko hipoksija-inducibilnega transkripcijskega faktorja 1α (HIF- 1α), kot posledica intersticijske fibroze ali žilnih lezij; s citokini povzročena inhibicija sinteze eritropoetina, hiporeninemija in glikacija receptorjev za eritropoetin (9).

Na podlagi rezultatov naše raziskave lahko zaključimo, da je prisotnost sladkorne bolezni dejavnik, ki poslabša potek bolezni pri bolnikih z anemijo in srčnim popuščanjem, medtem ko je njen vpliv na razvoj anemije pri teh bolnikih v primerjavi z ledvičnim popuščanjem manjši.

ACE-zaviralci

Do sedaj je bilo opravljenih kar nekaj študij, ki so proučevale povezavo med prisotnostjo anemije in delovanjem ACE-zaviralcev pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem (6, 14). Zdravljenje z ACE-zaviralci je povezano z znižanim nivojem eritropoetina (6), znižano koncentracijo

cijo hemoglobina (14) in zaviralnim delovanjem na eritropoezo (41) pri teh bolnikih. Ugotovljeno je bilo tudi, da zdravljenje z enalaprilom povečuje tveganje za nastanek anemije pri bolnikih z normalnim hematokritom (14).

Mehanizem, preko katerega ta zdravila povzročajo anemijo, še ni pojasnjen. *In vitro* raziskave so pokazale, da angiotenzin II stimulira eritroidne prekurzorje preko aktivacije AT1-receptorjev na eritroidnih celicah. ACE-zaviralci znižajo koncentracijo v krvi krožečega angiotenzina II in bi posledično na ta način lahko zavirali razvoj eritroidnih prekurzorjev. Znižajo tudi koncentracijo rastnih dejavnikov za inzulin, ki so povezani z eritroidno stimulacijo, in zavirajo katabolizem N-acetil-seril-aspartil-prolina, naravnega peptida, ki zmanjšuje proliferacijo prekurzorjev rdečih krvnih celic (14).

Tudi v naši raziskavi je večina (80 %) preiskovancev prejela ACE-zaviralce, ki so sicer del ustaljenega in uveljavljenega zdravljenja kroničnega srčnega popuščanja. Glede na visok delež prisotnosti ACE-zaviralcev med anemičnimi bolniki in glede na ugotovitve dosedanjih študij s tega področja bi lahko sklepali, da tudi ACE-zaviralci vsaj delno prispevajo k razvoju anemije med temi bolniki. Za potrditev naše domneve bi bila zanimiva primerjava deleža ACE-zaviralcev v zdravljenju med bolniki s srčnim popuščanjem in anemijo ter bolniki brez nje.

Kljub temu pa v naši raziskavi ni bilo statistično pomembne razlike v prisotnosti ACE-zaviralcev v rednem zdravljenju med umrlimi in preživelimi preiskovanci, kar pomeni, da ACE-zaviralci niso povezani s povečano umrljivostjo.

Zaključimo lahko, da ACE-zaviralci najverjetneje res prispevajo k razvoju anemije pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem, vendar ta njihov učinek neposredno ne povečuje tveganja za slab izid med temi bolniki. Vsekakor je povezava anemije in ACE-zaviralcev glede na njihovo razširjenost v zdravljenju srčnega popuščanja zanimiva za nadaljnje raziskave.

Ostali dejavniki

V naši raziskavi so bile statistično pomembne razlike med umrlimi in preživelimi preiskovanci še v nekaterih opazovanih parametrih.

Umrli preiskovanci so imeli v primerjavi s preživelimi nižje vrednosti sistolnega krvnega tlaka in koncentracije natrija. Pri njih je bila tudi pogostejša uporaba spironolaktona. Ker nobena od teh razlik ni dosegla statistične značilnosti pri multivariantni analizi, lahko razlike pripišemo napredovanju bolezni, nezadostnemu zdravljenju srčnega popuščanja in naključnemu razhajanju med skupinama.

Klinična uporabnost rezultatov

Rezultati naše raziskave potrjujejo, da anemija pomembno vpliva na potek bolezni pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem. Z analizo vpliva vnetnega odgovora in posameznih drugih procesov ter bolezenskih stanj, ki pogosto spremljajo srčno popuščanje, na napoved pri teh bolnikih, smo poskusili natančneje opredeliti njihovo vlogo v razvoju anemije in celotnem bolezenskem dogajanju.

Odprava anemije bi zagotovo izboljšala stanje bolnikov s srčnim popuščanjem. Naši rezultati, ki poudarjajo vlogo spremljajočih bolezenskih stanj, kot sta ledvično popuščanje in sladkorna bolezen, bi lahko predstavljali osnovo za intenzivnejše zdravljenje teh bolezni in posledično boljši nadzor srčnega popuščanja. Naši rezultati bi lahko bili tudi v pomoč pri izbiri bolnikov, pri katerih bi sicer drago in na tem področju še neuveljavljeno zdravljenje s humanim rekombinantnim erotropetinom lahko dosegla optimalne učinke in ponudila nove možnosti v zdravljenju kroničnega srčnega popuščanja.

LITERATURA

1. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: S2-S9.
2. Carmel R. Anemia and aging: an overview of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Rev* 2001; 15 (1): 9-18.
3. Felker MG, Adams KF, Gattis WA, et al. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 959-66.
4. Tanner H, Moschovitis G, Kuster GM, et al. The prevalence of anemia in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 86: 115-21.
5. Wisniacki N, Aimson P, Lye M. Is anaemia a cause or a consequence of heart failure in the elderly? *Heart* 2001; 85 (Suppl I): P4.
6. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: Pathogenetic Mechanisms. *J Card Fail* 2004; 10 (Suppl I): S5-S9.
7. Lindenfeld J. Prevalence of anemia and effects on mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2005; 149: 391-401.
8. Fox MT, Jorde UP. Anemia, Chronic Heart Failure, and the Impact of Male vs. Female Gender. *Congest Heart Fail* 2005; 11 (3): 129-32.
9. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 6): vi21-vi25.
10. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53-61.

ZAKLJUČKI

Na podlagi rezultatov naše raziskave lahko zaključimo:

- Pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo je hujša stopnja anemije povezana z višjo umrljivostjo.
- Aktivacija vnetnega odgovora ne vpliva na napoved izida bolezni pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo in ni povezana s hujšo stopnjo anemije pri teh bolnikih.
- Ledvično popuščanje in sladkorna bolezen sta pomembna neodvisna napovedna dejavnika tveganja pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo.
- Ženski spol ali zdravljenje z ACE-zaviralci ne vplivata na napoved izida bolezni pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem in anemijo in nista povezana s hujšo stopnjo anemije pri teh bolnikih.

ZAHVALA

Zahvalo dolgujeva mentorju, doc. dr. Bojanu Vrtovcu, dr. med., za pomoč in nasvete pri izdelavi raziskovalne naloge.

Zahvaljujemo se administrativnemu osebju Kliničnega oddelka za kardiologijo Kliničnega centra Ljubljana za prijaznost in spodbudo.

Iskrena hvala tudi vsem najinim, ki so naju spodbujali in nama potrpežljivo stali ob strani.

11. Harnett JD, Kent GM, Foley RN, et al. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: S3-S7.
12. Androne AS, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-9.
13. Yildiz A, Cine N, Akkaya V, et al. Comparison of the effects of enalapril and losartan on posttransplantation erythrocytosis in renal transplant recipients: prospective randomized study. *Transplantation* 2001; 72: 542-4.
14. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor as a Risk Factor for the Development of Anemia, and the Impact of Incident Anemia on Mortality in Patients with Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45 (3): 391-9.
15. Fox MT, Jorde UP. Anemia, Chronic Heart Failure, and the Impact of Male vs. Female Gender. *Congest Heart Fail* 2005; 11 (3): 129-32.
16. Torre-Amione G. Immune activation in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 95 (Suppl): 3C-8C.
17. Tousoulis D, Charakida M, Stefanadis C. Inflammation and endothelial dysfunction as therapeutic targets in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 100 (3): 347-53.
18. Torre-Amione G, Bozkurt B, Deswal A, et al. An overview of tumor necrosis factor alpha and the failing human heart. *Curr Opin Cardiol* 1999; 14: 206-10.
19. Iversen PO, Woldback PR, Tonnessen T, et al. Decreased hematopoiesis in bone marrow of mice with congestive heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R166-72.
20. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
21. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, et al. Usefulness of C-reactive protein as an Independent Predictor of Death in Patients With Ischemic Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 88-90.
22. Volpe M, Tritto C, Testa U, et al. Blood levels of erythropoietin in congestive heart failure and correlation with clinical, hemodynamic, and hormonal profiles. *Am J Cardiol* 1994; 74: 468-73.
23. MacDougall IC, Cooper A. The inflammatory response and epoetin sensitivity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 1): 48-52.
24. Bolger AP, Doehner W, Sharma R, et al. Anemia in chronic heart failure: the relationship to inflammatory cytokine production and prognostic importance. (Abstract) *Circulation* 2002; 106 (Suppl): 2819.
25. Santoro A, Canova C. Anemia and erythropoietin treatment in chronic kidney diseases. *Minerva Urol Nefrol* 2005; 57 (1): 23-31.
26. Low-Friedrich I, Grutzmacher P, Marz W, et al. Therapy with recombinant human erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1991; 11: 54-60.
27. Goldberg N, Lundin AP, Delano B, et al. Changes in left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992; 124: 424-7.
28. Linde T, Wikstrom Andersson LG, Danielson BG. Renal anemia treatment with recombinant human erythropoietin increases cardiac output in patients with ischemic heart disease. *Scand J Urol Nephrol* 1996; 30: 115-20.
29. Stenvinkel P, Bárány P. Anaemia, rHuEPO resistance, and cardiovascular disease in end-stage renal failure: links to inflammation and oxidative stress. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 5): 32-7.
30. Feldman AM, Combes A, Wagner D, et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 537-44.
31. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 19: 53-61.
32. Bovy C, Tsobo C, Crapanzano L, et al. Factors determining the percentage of hypochromic red blood cells in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1113-9.
33. Gabriel AS, Martinsson A, Wretling B, et al. IL-6 levels in acute and post myocardial infarction: their relation to CRP levels, infarction size, left ventricular systolic function, and heart failure. *Eur J Intern Med* 2004; 15: 523-8.
34. Shah SH, Newby K. C-Reactive Protein: A Novel Marker of Cardiovascular Risk. *Cardiol Rev* 2003; 11 (4): 169-79.
35. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (Suppl 2): ii7-ii12.
36. Katz AM. The cardiomyopathy of overload: an unnatural growth response in the hypertrophied heart. *Ann Intern Med* 1994; 121: 363-71.
37. Burch GE. Of senile anemia. *Am Heart J* 1980; 100 (3): 407.
38. Lipschitz DA, Mitchell CO, Thompson C. The anemia of senescence. *Am J Hematol* 1981; 11: 47-54.
39. Stander PE. Anemia in the elderly: symptoms, causes and therapies. *Postgrad Med* 1989; 85 (2): 85-90.
40. Skjelbakken T, Langbakk B, Dahl IMS, et al. Haemoglobin and anemia in a gender perspective: The Tromsø study. *Eur J Haematol* 2005; 74: 381-8.
41. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The kidney early evaluation program. *Kidney Int* 2005; 67: 1483-8.
42. Deray G, Heurtier A, Grimaldi A, et al. Anemia and diabetes. *Am J Nephrol* 2004; 24: 522-6.