



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Αιτιολογία της αναιμίας στην τελικού
σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια**

**ΔΡΟΣΟΣ Ε. ΚΑΡΑΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ - ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟΣ**

ΑΘΗΝΑ, 2013

ΟΡΚΟΣ

ΟΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ
ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ
ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ
ΕΜΗΝ ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΣΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ΉΓΗΣΕΣΘΑΙ
ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗ,
ΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ
ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΚΑΙ ΤΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΩΥΤΟΥ ΑΔΕΛ-
ΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ ΚΑΙ ΔΙΔΑΣΚΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ
ΤΑΥΤΗΝ, ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΣΥΓ-
ΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΛΟΙΠΗΣ
ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΕΣΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣ
ΚΑΙ ΤΟΙΣ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΣΚΑΝΤΟΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΗΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜ-
ΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΩΡΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ.
ΔΙΑΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ ΚΑΤΑ
ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗΝ, ΕΙΡΕΕΙΝ.
ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙ-
ΜΟΝ ΟΥΔΕ ΥΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΣΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ
ΟΥΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ. ΑΓΝΩΣ ΔΕ ΚΑΙ ΟΞΙΩΣ
ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ. ΟΥ ΤΕΜΕΩ
ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘΙΖΗΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ
ΠΡΗΒΙΟΣ ΤΗΣΔΕ, ΕΞ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΙΩ, ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ
ΕΠ' ΩΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙ-
ΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ ΤΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ
ΤΕ ΓΥΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΤΕ ΚΑΙ
ΔΟΥΛΩΝ. Α ΔΕ ΑΠ' ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ, Η ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ
ΘΕΡΑΠΕΙΗΣ ΚΑΤΑ ΒΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑ-
ΛΕΙΣΘΑΙ ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟΙ-
ΑΥΤΑ. ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕΑ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ
ΜΗ ΣΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΣΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑ-
ΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ ΠΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ
ΠΑΡΑΒΑΙΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ

ΟΡΚΟΣ

ΟΡΚΙΖΟΜΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΤΟΝ ΙΑΤΡΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΝ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΥΓΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΗΝ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΘΕΟΥΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΘΕΑΣ. ΕΠΙΚΑΛΟΥΜΕΝΟΙ ΑΥΤΟΥΣ ΩΣ ΜΑΡΤΥΡΑΣ, ΟΤΙ ΘΑ ΤΗΡΗΣ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΑΥΤΗΝ ΕΔΩ ΤΗΝ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΜΕΝ ΕΚΕΙΝΟΝ. Ο ΟΠΟΙΟΣ ΜΕ ΕΔΙΔΑΞΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ, ΙΣΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΓΟΝΕΙΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ. ΚΑΜΩ ΚΟΙΝΩΝΟΝ ΤΟΥ ΒΙΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΝ ΒΟΗΘΩ ΟΤΑΝ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΕΙΣ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΝ ΑΝΑΓΚΗΝ. ΚΑΙ ΘΑ ΘΕΩΡΩ ΤΟΥΣ ΑΠΟΓΟΝΟΥΣ ΤΟΥ ΩΣ ΑΔΕΛΦΟΥΣ ΜΟΥ ΚΑΙ ΘΑ ΤΟΥΣ ΔΙΔΑΞΩ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΑΥΤΗΝ. ΕΑΝ ΘΕΛΟΥΝ ΝΑ ΤΗΝ ΜΑΘΟΥΝ. ΧΩΡΙΣ ΑΜΟΙΒΗΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΟΝ ΣΥΜΦΩΝΙΑΝ. ΘΑ ΠΑΡΕΧΩ ΔΕ ΣΥΜΒΟΥΛΑΣ, ΕΙΔΙΚΑ ΠΡΟΦΟΡΙΚΑ ΜΑΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΑΣ ΤΑΣ ΥΠΟΛΟΙΠΟΥΣ ΓΝΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ ΤΟΥ ΔΙΔΑΣΚΑΛΟΥ ΜΟΥ ΚΑΙ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΜΑΘΗΤΑΣ, ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΚΑΙ ΕΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΩΣΕΙ ΟΡΚΟΝ ΣΥΜΦΩΝΩΣ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΙΑΤΡΙΚΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ ΔΕ ΑΛΛΟΝ.

ΘΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΩ ΔΕ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΝ ΑΓΩΓΗΝ ΠΡΟΣ ΩΦΕΛΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΡΙΣΙΝ ΜΟΥ. ΘΑ ΠΡΟΛΑΜΒΑΝΩ ΔΕ ΒΛΑΒΗΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΔΙΚΙΑΝ. ΔΕΝ ΘΑ ΔΩΣΩ ΔΕ ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΘΑΝΑΤΗΦΟΡΟΝ ΕΙΣ ΚΑΝΕΝΑ. ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΕΑΝ ΜΟΥ ΖΗΤΗΘΗ. ΚΑΙ ΟΥΤΕ ΘΑ ΔΩΣΩ ΤΟΙΑΥΤΗΝ ΣΥΜΒΟΥΛΗΝ ΩΣΑΥΤΩΣ ΟΥΤΕ ΕΙΣ ΕΓΚΥΟΝ ΓΥΝΑΙΚΑ ΘΑ ΔΩΣΩ ΕΚ ΤΡΩΤΙΚΟΝ ΦΑΡΜΑΚΟΝ. ΘΑ ΔΙΑΤΗΡΩ ΔΕ ΤΟΝ ΒΙΟΝ ΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΡΟΠΟΝ ΑΓΝΟΝ ΚΑΙ ΣΥΜΦΩΝΟΝ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΘΕΙΟΝ ΝΟΜΟΝ. ΑΚΟΜΗ ΔΕ ΔΕΝ ΘΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΩ ΟΥΤΕ ΚΑΙ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΑΣ ΑΠΟ ΛΙΘΙΑΣΙΝ. ΑΛΛΑ ΘΑ ΤΟΥΣ ΠΑΡΑΠΕΜΠΩ ΕΙΣ ΑΝΔΡΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥΣ. ΕΙΔΙΚΟΥΣ ΔΙΑ ΤΟ ΕΡΓΟΝ ΤΟΥΤΟ. ΕΙΣ ΟΧΑΣ ΔΕ ΟΙΚΙΑΣ ΜΕΤΑΒΑΙΝΩ. ΘΑ ΕΙΣΕΡΧΟΜΑΙ ΠΡΟΣ ΒΟΗΘΕΙΑΝ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ. ΑΠΕΧΩΝ ΠΑΣΗΣ ΕΚΟΥΣΙΑΣ ΑΔΙΚΙΑΣ ΚΑΙ ΑΛΛΗΣ ΔΙΑΦΘΟΡΑΣ ΚΑΙ ΣΑΡΚΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΜΕΤΑ ΓΥΝΑΙΚΩΝ Η ΑΝΔΡΩΝ ΕΛΕΥΘΕΡΩΝ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.

ΟΣΑ ΔΕ ΙΔΩ Η ΑΚΟΥΣΩ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑΝ Η ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΙΚΟΙΝΩΝΙΑΝ ΜΟΥ ΜΕΤΑ ΤΩΝ ΑΛΛΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ ΕΙΣ ΤΗΝ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗΝ ΤΟΥΣ ΖΩΗΝ. ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΠΟΤΕ ΝΑ ΑΝΑΚΟΙΝΩΘΟΥΝ ΕΙΣ ΤΟΥΣ ΑΛΛΟΥΣ. ΘΑ ΚΡΑΤΩ ΜΥΣΤΙΚΑ. ΠΙΣΤΕΥΩΝ ΟΤΙ ΤΑ ΤΟΙΑΥΤΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΡΡΗΤΑ. ΕΦ' ΟΣΟΝ ΜΕΝ ΛΟΙΠΟΝ ΤΗΡΩ ΑΥΤΟΝ ΕΔΩ ΤΟΝ ΟΡΚΟΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΤΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙΝΩ. ΕΙΘΕ ΝΑ ΑΠΟΛΑΥΩ ΚΑΙ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΣ. ΕΚΤΙΜΩΜΕΝΟΣ ΕΞΑΕΙ ΑΠΟ ΟΛΟΥΣ ΤΟΥΣ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ. ΕΑΝ ΟΜΩΣ ΠΑΡΑΒΩ ΑΥΤΟΝ ΚΑΙ ΓΙΝΩ ΕΠΙΟΡΚΟΣ. ΝΑ ΠΑΘΩ ΤΑ ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΤΟΥΤΩΝ.

Στους Δασκάλους μου

Στους Παππούδες μου,

τους Γονείς μου,

τη Σύζυγο μου

Ημερομηνία αιτήσεως υποψηφίου: 31-03-2004

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής: 29-04-2004

Μέλη τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής:

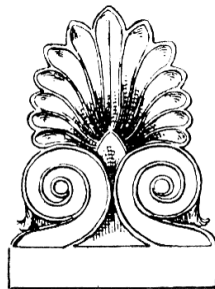
Καθηγητής Ι. Νανάς - Επιβλέπον μέλος

Αν. Καθηγητής Π. Παναγιωτίδης

Ομ. Καθηγητής Μ. Μαυρικάκης

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 30-03-2009

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 01-02-2013



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΜΕΡΟΣ 1^ο (ΓΕΝΙΚΟ)

1	Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια	31
1.1	Εισαγωγή	31
1.2	Επιδημιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας	33
1.3	Πρόγνωση καρδιακής ανεπάρκειας	33
2	Αναιμία	34
2.1	Εισαγωγή	34
2.2	Επιδημιολογία της αναιμίας στον γενικό πληθυσμό	34
3	Καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία	35
3.1	Συχνότητα αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	35
3.2	Παθοφυσιολογικές επιδράσεις της αναιμίας στο καρδιαγγειακό σύστημα	35
3.3	Η αναιμία ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας	38
3.4	Συσχέτιση αναιμίας και βαρύτητας καρδιακής ανεπάρκειας	39
3.5	Συσχέτιση αναιμίας και νοσηρότητας καρδιακής ανεπάρκειας	40
3.6	Συσχέτιση αναιμίας και επιβίωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια	42
3.7	Άλλες πιθανές επιπτώσεις της αναιμίας της αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια	47
3.7.1	Συσχέτιση με την ποιότητα ζωής των ασθενών	47
3.7.2	Συσχέτιση με το κόστος υπηρεσιών υγείας	48

3.8	Πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	49
3.8.1	Σιδηροπενική αναιμία	49
3.8.2	Αναιμία χρόνιας νόσου	56
3.8.3	Αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας	70
3.8.4	Αιμοαραίωση	77
3.8.5	Φαρμακευτική αναιμία από αναστολείς του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης	81
3.8.6	Άλλες πιθανές αιτίες αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	90

3.9	Μελέτες αιτιολογίας της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	92
------------	---	-----------

ΜΕΡΟΣ 2^ο (ΕΙΔΙΚΟ)

4	Ερευνητική υπόθεση – σκοπός της μελέτης	106
4.1	Ήδη υπάρχουσα γνώση	106
4.2	Ερευνητική υπόθεση	108
4.3	Σκοπός της μελέτης	108
5	Μεθοδολογία	109
5.1	Τύπος επιδημιολογικής μελέτης	109
5.2	Πληθυσμός της μελέτης	109
5.3	Κριτήρια εισόδου – ορισμοί	109
5.4	Κριτήρια αποκλεισμού	111
5.5	Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών	112

5.6	Καρδιολογική αξιολόγηση	112
5.7	Γενικός εργαστηριακός έλεγχος αναιμίας	114
5.8	Ορισμοί – υπολογισμοί	115
5.9	Εξέταση επιχρίσματος μυελού των οστών	117
5.10	Μέτρηση όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων	119
5.11	Διαγνωστικός αλγόριθμος αναιμίας	124
5.12	Προοπτική παρακολούθηση ασθενών	126
5.13	Στατιστική ανάλυση	127
5.14	Θέματα ηθικής και δεοντολογίας	127
6	Αποτελέσματα	129
6.1	Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών	129
6.2	Καρδιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών	129
6.3	Φαρμακευτική αγωγή	132
6.4	Αιματολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη	134
6.4.1	Χαρακτηριστικά αναιμίας	134
6.5	Γενικός εργαστηριακός έλεγχος αναιμίας	136
6.5.1	Σίδηρος, φερριτίνη, βιταμίνη B ₁₂ , φυλλικό οξύ	136
6.5.2	Ερυθροποιητίνη ορού	137
6.5.3	Θυρεοειδική λειτουργία	137
6.5.4	Νεφρική λειτουργία	137
6.5.5	Δείκτες φλεγμονής και πρωτεΐνες οξείας φάσης	138
6.5.6	Μεταβολικό προφίλ	138
6.6	Μυελόγραμμα	139

6.7	Αιμοσφαιρίνη κοπράνων	140
6.8	Όγκοι αίματος	140
6.9	Όγκοι αίματος σε σιδηροπενικούς και μη σιδηροπενικούς ασθενείς	143
6.10	Διαγνωστικές κατηγορίες αναιμίας	144
6.10.1	Προσαρμογή όγκου ερυθρών ως προς το σωματικό βάρος	144
6.10.2	Προσαρμογή όγκου ερυθρών ως προς την επιφάνεια σώματος	146
6.11	Διαφορές ασθενών με ή χωρίς σιδηροπενία	148
6.12	Διαγνωστικοί δείκτες σιδηροπενίας στην αναιμία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου	153
6.13	Κλινική έκβαση των ασθενών σε διάστημα 3 μηνών	154
6.13.1	Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης	155
7	Συζήτηση	159
7.1	Σιδηροπενία	160
7.1.1	Αιτιολογικοί μηχανισμοί σιδηροπενίας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	161
7.1.2	Η σημασία της σιδηροπενίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια	166
7.2	Αναιμία χρόνιας νόσου	167
7.2.1	Ο ρόλος της εψιδίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια	167
7.3	Μη επεμβατική διάγνωση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας και αναιμίας χρόνιας νόσου	170
7.3.1	Φερριτίνη ορού	171
7.3.2	Λόγος διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης προς φερριτίνη	173
7.3.3	Άλλοι δείκτες σιδηροπενίας	174
7.3.4	Θεραπευτική δοκιμή σιδήρου	175
7.4	Όγκοι αίματος στην καρδιακή ανεπάρκεια	176

7.4.1	Κριτήρια αξιολόγησης των μετρήσεων	178
7.5	Ερυθροποιητίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια	180
7.6	Περιορισμοί της μελέτης	182
7.7	Συμπεράσματα	184
8	Περίληψη	185
9	Abstract	189
10	Βιβλιογραφικές αναφορές	193
11	Ανακοινώσεις σε επιστημονικά συνέδρια	224
11.1	Διεθνή	224
11.2	Ελληνικά	225
12	Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά	226

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Δρόσος Ε. Καραγεωργόπουλος Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος

Εκπαίδευση

1992	Απολυτήριο Γενικού Λυκείου (19,1 – Άριστα)	2 ^ο Γενικό Λύκειο Αγίας Παρασκευής Αττικής
1992- 1993	Φοίτηση 1 ^{ου} έτους Ιατρικής (εισαγωγή με Πανελλήνιες Εξετάσεις)	Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων
1993- 1998	Φοίτηση 2 ^{ου} – 6 ^{ου} έτους Ιατρικής (εισαγωγή με Πανελλήνιες Εξετάσεις)	Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
07/1998	Πτυχίο Ιατρικής (8,21 – Λίαν Καλώς)	Ιατρική Σχολή, Ε.Κ. Πανεπιστήμιο Αθηνών
2004 – σήμερα	Διδακτορική Διατριβή	Αιτιολογία της αναιμίας στην τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (Καθηγητής κ. Ι. Νανάς)
2012 – σήμερα	Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών	Θεραπευτική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Ε.Κ. Πανεπιστήμιο Αθηνών
		Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας

Μεταπτυχιακή Επαγγελματική Εκπαίδευση

09/1998- 12/1999	Τρίμηνη Εκπαίδευση (Ειδίκευση)	Παθολογία, Καρδιολογία, Γενική Χειρουργική	Νομαρχιακό Γενικό Νοσοκομείο Λιβαδειάς
05/2001- 11/2001	Ειδίκευση	Παθολογία	Β' Παθολογική Κλινική, 251 Γενικό Νοσοκομείο Αεροπορίας
01/2002- 10/2006	Ειδίκευση	Παθολογία	Θεραπευτική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα»

04/2009- 04/2011	Εξειδίκευση	Λοιμωξιολογία	Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ. Πανεπιστημίου Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό»
---------------------	-------------	---------------	---

Κλινικές Θέσεις

12/1998- 12/1999	Υπηρεσία Υπαίθρου	Κέντρο Υγείας Διστόμου	Νομαρχιακό Γενικό Νοσοκομείο Λιβαδειάς Πολεμική Αεροπορία
03/2000- 05/2001	Στρατεύσιμος Σμηνίας Ιατρός	124 Π.Β.Ε., 251 Γ.Ν.Α., 128 Σ.Ε.Τ.Η.	
05/2007 – σήμερα	Παθολόγος (μερική απασχόληση)	Μονάδες Εντατικής Θεραπείας	Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθηνών «Υγεία»
02/2011 –	Επιμελητής Ιατρός,	Γ΄ Παθολογική Κλινική – Μονάδα Ειδικών	Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο» –
02/2013	Παθολόγος – Λοιμωξιολόγος	Λοιμώξεων	Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.)
03/2013 – σήμερα	Honorary Clinical Fellow	Department of Infectious Diseases	Royal Free Hospital, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK

Ακαδημαϊκές Θέσεις

05/2007 –	Επιστημονικός Συνεργάτης	Λοιμωξιολογία, Κλινική Μικροβιολογία, Παθολογία,	Άλφα Ινστιτούτο Βιοϊατρικών
05/2012	Ερευνητής	Δημόσια Υγεία	Επιστημών, Μαρούσι Αττικής

Οργάνωση Επιστημονικών Εκδηλώσεων

2008- 2012	Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής	Δεκάλογος στις Λοιμώξεις (ετήσιο επιστημονικό σεμινάριο)
---------------	---------------------------------	---

Συμμετοχή σε Επιτροπές Νοσοκομείων

2005	Τακτικό Μέλος Επιστημονικής Επιτροπής	Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα»
2011- 2013	Τακτικό Μέλος Επιτροπής Νοσοκομειακών Λοιμώξεων	Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

Συμμετοχή σε Επιστημονικές Εταιρείες

1998-2000	Ιατρικός Σύλλογος Λιβαδειάς	Μέλος
2000 – σήμερα	Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών	Μέλος
2008-2012	European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases	Μέλος
2011 – σήμερα	Ελληνική Εταιρεία Μελέτης και Αντιμετώπισης του AIDS	Μέλος
2012 – σήμερα	Ελληνική Εταιρεία Λοιμώξεων	Μέλος

Κριτής Εργασιών σε Επιστημονικά Περιοδικά

Clinical Microbiology and Infection
International Journal of Infectious Diseases
PLoS One
BMC Infectious Diseases
Expert Review of Anti-infective Therapy
Acta Biomaterialia
Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Antimicrobial Resistance and Infection Control

Μέλος Επιτροπής Σύνταξης Επιστημονικών Περιοδικών

2011	Μέλος Επιτροπής Σύνταξης	ISRN Inflammation
------	--------------------------	-------------------

Υποτροφίες Βάσει Αξίας

1997-1998	Υποτροφία για προπτυχιακές σπουδές	Κληροδότημα Αντωνίου Παπαδάκη, Ε.Κ. Πανεπιστήμιο Αθηνών	Γραπτός διαγωνισμός μεταξύ φοιτητών με υψηλή βαθμολογία από όλες τις Σχολές του Ε.Κ.Π.Α.
2012	Medical Exchange Programme	European AIDS Clinical Society	Επιλογή μεταξύ διεθνών υποψηφίων

Επιστημονικές Ομιλίες Κατόπιν Προσκλήσεως

Εθνικές

2007	Παρουσίαση κλινικών περιπτώσεων Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «Λοιμώξεις του Αναπνευστικού Συστήματος», Αθήνα
2008	Πρόληψη και θεραπεία των Λοιμώξεων: Νεότερα αντιβιοτικά για Gram (-) βακτηρίδια Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «4 ^{ος} Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις», Αθήνα
2009	Σημαντικές εξελίξεις: πρόληψη/εμβόλια Εκπαιδευτική ημερίδα «2009 H1N1 πανδημική γρίπη», Αθήνα
2009	Νεότερα αντιμικροβιακά φάρμακα: Τιγκεκυκλίνη Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «5 ^{ος} Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις», Αθήνα
2010	Ανάλυση – συζήτηση περιστατικών σε εξωνοσοκομειακούς ασθενείς:

- Παθήσεις που υποδύονται λοιμώδη κυτταρίτιδα
Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «6^{ος} Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις», Αθήνα
- 2011 Λοιμώξεις του Αναπνευστικού Συστήματος: Παραρρινοκολπίτιδα
Εκπαιδευτική ημερίδα «Ο ρόλος της Προυλιφλοξασίνης στη Σύγχρονη
Κλινική Πράξη», Ναύπλιο
- 2011 Ερευνητικό βήμα: β-D-γλουκάνη για τη διάγνωση των μυκητιακών
λοιμώξεων
Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «7^{ος} Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις», Αθήνα
- 2012 Τι νεότερο το 2012: Στον έλεγχο των λοιμώξεων
Εκπαιδευτικό Σεμινάριο «8^{ος} Δεκάλογος για τις Λοιμώξεις», Αθήνα

Διεθνείς

- 2010 Obesity and infection
4th International Erasmus Master Class on Anesthesia and Perioperative
Care (EMCOP), Rotterdam, The Netherlands
- 2011 Novel Antibiotics and novel developments
ESCMID Postgraduate Education Course: Paris Meeting on Emerging
Multidrug Resistance, Paris, France
- 2012 Controversies in management: prophylaxis or diagnostics
5th Advances Against Aspergillosis, Istanbul, Turkey

Πιστοποίηση

- 1998 Άδεια Άσκησης Ιατρικής, Ελλάδα
- 2007 Άδεια Άσκησης Ιατρικής Ειδικότητας Παθολογίας, Ελλάδα
- 2011 Πιστοποιητικό Εξειδίκευσης στη Λοιμωξιολογία, Ελλάδα
- 2013 UK General Medical Council full registration with a licence to practice

Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση

- 2009 Λήψη τίτλου «Ανανήπτη στην Εξειδικευμένη Υποστήριξη της Ζωής»,
πιστοποιημένου από την Εθνική Επιτροπή Καρδιοαναπνευστικής
Αναζωογόνησης του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας και το American
College of Emergency Physicians, μετά από παρακολούθηση σεμιναρίου
Advanced Cardiac Life Support (ACLS)

Διεθνείς Επιστημονικές Δημοσιεύσεις

1. Tansarli GS, **Karageorgopoulos DE**, Kapaskelis A, Falagas ME. Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. Expert Rev Anti Infect Ther 2013;11:321-31.
2. Falagas ME, Zarkali A, **Karageorgopoulos DE**, Bardakas V, Mavros MN. The impact of article length on the number of future citations: a bibliometric analysis of general medicine journals. PLoS One 2013;8:e49476.
3. Chalkias A, Aridas S, **Karageorgopoulos DE**, Stratiotis G, Mystrioti D, Mallios A, Nakos I, Mpellos N, Ganotopoulou A, Xanthos T. Severe sepsis and septic shock due to Plasmodium vivax infection. Am J Emerg Med 2013.
4. Cai Y, Chai D, Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**, Wang R, Bai N, Liang B. Weight-adjusted versus fixed dose of linezolid for Chinese healthy volunteers of higher and lower body weight: a Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study. Expert Opin

Investig Drugs 2013;22:309-15.

5. Mavros MN, Tansarli GS, Vardakas KZ, Rafailidis PI, **Karageorgopoulos DE**, Falagas ME. Impact of vancomycin minimum inhibitory concentration on clinical outcomes of patients with vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus* infections: a meta-analysis and meta-regression. *Int J Antimicrob Agents* 2012;40:496-509.
6. Voulgari E, Zarkotou O, Ranellou K, **Karageorgopoulos DE**, Vrioni G, Mamali V, Themeli-Digalaki K, Tsakris A. Outbreak of OXA-48 carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in Greece involving an ST11 clone. *J Antimicrob Chemother* 2013;68:84-8.
7. Spanos A, Theocharis G, **Karageorgopoulos DE**, Peppas G, Fouskakis D, Falagas ME. Surveillance of community outbreaks of respiratory tract infections based on house-call visits in the metropolitan area of Athens, Greece. *PLoS One* 2012;7:e40310.
8. **Karageorgopoulos DE**, Miriagou V, Tzouveleakis LS, Spyridopoulou K, Daikos GL. Emergence of resistance to fosfomycin used as adjunct therapy in KPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: report of three cases. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:2777-9.
9. Samonis G, **Karageorgopoulos DE**, Maraki S, Levis P, Dimopoulou D, Spervasilis NA, Kofteridis DP, Falagas ME. *Stenotrophomonas maltophilia* infections in a general hospital: patient characteristics, antimicrobial susceptibility, and treatment outcome. *PLoS One* 2012;7:e37375.
10. Maraki S, Samonis G, **Karageorgopoulos DE**, Mavros MN, Kofteridis D, Falagas ME. In vitro antimicrobial susceptibility to isepamicin of 6,296 Enterobacteriaceae clinical isolates collected at a tertiary care university hospital in Greece. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3067-73.
11. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**, Georgantzi GG, Sun C, Wang R, Rafailidis PI. Susceptibility of Gram-negative bacteria to isepamicin: a systematic review. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012;10:207-18.
12. **Karageorgopoulos DE**, Qu JM, Korbila IP, Zhu YG, Vasileiou VA, Falagas ME. Accuracy of beta-D-glucan for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:39-49.
13. **Karageorgopoulos DE**, Wang R, Yu XH, Falagas ME. Fosfomycin: evaluation of the published evidence on the emergence of antimicrobial resistance in Gram-negative pathogens. *J Antimicrob Chemother* 2012;67:255-68.
14. Samonis G, Koutsounaki E, **Karageorgopoulos DE**, Mitsikostas P, Kalpadaki C, Bozionelou V, Bompilaki I, Sgouros J, Taktikou V, Falagas ME. Empirical therapy with ceftazidime combined with levofloxacin or once-daily amikacin for febrile neutropenia in patients with neoplasia: a prospective comparative study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:1389-98.
15. Hatzigelaki E, **Karageorgopoulos DE**, Chounta A, Tsiavou A, Falagas ME, Dimitriadis G. Predictors of impaired glucose regulation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Exp Diabetes Res* 2012;2012:351974.
16. Samonis G, Maraki S, **Karageorgopoulos DE**, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:695-701.
17. Sun C, Falagas ME, Wang R, **Karageorgopoulos DE**, Yu X, Liu Y, Cai Y, Liang B, Song X, Liu Z. In vitro activity of minocycline combined with fosfomycin against clinical isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Antibiot (Tokyo)* 2011;64:559-62.
18. **Karageorgopoulos DE**, Vouloumanou EK, Korbila IP, Kapaskelis A, Falagas ME. Age distribution of cases of 2009 (H1N1) pandemic influenza in comparison with seasonal

influenza. PLoS One 2011;6:e21690.

19. Vouloumanou EK, **Karageorgopoulos DE**, Rafailidis PI, Michalopoulos A, Falagas ME. Trimethoprim/sulfamethoxazole: evaluation of the available clinical and pharmacokinetic/pharmacodynamic evidence. *Int J Antimicrob Agents* 2011;38:197-216.
20. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**, Nordmann P. Therapeutic options for infections with Enterobacteriaceae producing carbapenem-hydrolyzing enzymes. *Future Microbiol* 2011;6:653-66.
21. Falagas ME, Thomaidis PC, Kotsantis IK, Sgouros K, Samonis G, **Karageorgopoulos DE**. Airborne hydrogen peroxide for disinfection of the hospital environment and infection control: a systematic review. *J Hosp Infect* 2011;78:171-7.
22. Vouloumanou EK, Plessa E, **Karageorgopoulos DE**, Mantadakis E, Falagas ME. Serum procalcitonin as a diagnostic marker for neonatal sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2011;37:747-62.
23. **Karageorgopoulos DE**, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. beta-D-glucan assay for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011;52:750-70.
24. **Karageorgopoulos DE**, Lamnatou V, Sardi TA, Gkegkes ID, Falagas ME. Temporal trends in the impact factor of European versus USA biomedical journals. *PLoS One* 2011;6:e16300.
25. Angelousi AG, **Karageorgopoulos DE**, Kapaskelis AM, Falagas ME. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. *Eur J Endocrinol* 2011;164:147-55.
26. Falagas ME, Korbila IP, **Karageorgopoulos DE**. Probiotics for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:567-71.
27. Falagas ME, Koletsi PK, Baskouta E, Rafailidis PI, Dimopoulos G, **Karageorgopoulos DE**. Pandemic A(H1N1) 2009 influenza: review of the Southern Hemisphere experience. *Epidemiol Infect* 2010;1-14.
28. Falagas ME, Kouranos VD, Michalopoulos A, Rodopoulou SP, Batsiou MA, **Karageorgopoulos DE**. Comparison of the distribution of citations received by articles published in high, moderate, and low impact factor journals in clinical medicine. *Intern Med J* 2010;40:587-91.
29. Falagas ME, Maraki S, **Karageorgopoulos DE**, Kastoris AC, Kapaskelis A, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:497-9.
30. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, **Karageorgopoulos DE**. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including extended-spectrum beta-lactamase producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2010;10:43-50.
31. Varbobitis IC, Pappas G, **Karageorgopoulos DE**, Anagnostopoulos I, Falagas ME. Decreasing trends of ultrasonographic prevalence of cystic echinococcosis in a rural Greek area. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:307-9.
32. Falagas ME, Kouranos VD, Michalopoulos A, Rodopoulou SP, Athanasoulia AP, **Karageorgopoulos DE**. Inadequate statistical power of published comparative cohort studies on ventilator-associated pneumonia to detect mortality differences. *Clin Infect Dis* 2010;50:468-72.
33. Falagas ME, Maraki S, **Karageorgopoulos DE**, Kastoris AC, Mavromanolakis E, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant (MDR) and extensively drug-resistant (XDR) Enterobacteriaceae isolates to fosfomycin. *Int J Antimicrob Agents*

2010;35:240-3.

34. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, **Karageorgopoulos DE**, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. Colistin therapy for microbiologically documented multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections: a retrospective cohort study of 258 patients. *Int J Antimicrob Agents* 2010;35:194-9.
35. **Karageorgopoulos DE**, Falagas ME. New antibiotics: optimal use in current clinical practice. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34 Suppl 4:S55-62.
36. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**. Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 2010;375:248-51.
37. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, **Karageorgopoulos DE**, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum procalcitonin for prediction of renal parenchymal involvement in children with urinary tract infections: a meta-analysis of prospective clinical studies. *J Pediatr* 2009;155:875-81 e1.
38. Falagas ME, Makris GC, **Karageorgopoulos DE**, Batsiou M, Alexiou VG. How well do clinical researchers understand risk estimates? *Epidemiology* 2009;20:930-1.
39. Roussos N, **Karageorgopoulos DE**, Samonis G, Falagas ME. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fosfomycin for the treatment of patients with systemic infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:506-15.
40. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**, Moraitis LI, Vouloumanou EK, Roussos N, Peppas G, Rafailidis PI. Seasonality of mortality: the September phenomenon in Mediterranean countries. *CMAJ* 2009;181:484-6.
41. Kakisi OK, Grammatikos AA, **Karageorgopoulos DE**, Athanasoulia AP, Papadopoulou AV, Falagas ME. Prevalence of hepatitis B, hepatitis C, and HIV infections among patients in a psychiatric hospital in Greece. *Psychiatr Serv* 2009;60:1269-72.
42. Kouranos VD, **Karageorgopoulos DE**, Peppas G, Falagas ME. Comparison of adverse events between oral and intravenous formulations of antimicrobial agents: a systematic review of the evidence from randomized trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18:873-9.
43. **Karageorgopoulos DE**, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration of antibiotic therapy for bacterial meningitis: a meta-analysis of randomised controlled trials in children. *Arch Dis Child* 2009;94:607-14.
44. Falagas ME, Vouloumanou EK, Mavros MN, **Karageorgopoulos DE**. Economic crises and mortality: a review of the literature. *Int J Clin Pract* 2009;63:1128-35.
45. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**. Extended-spectrum beta-lactamase-producing organisms. *J Hosp Infect* 2009;73:345-54.
46. Falagas ME, Kapaskelis AM, Kouranos VD, Kakisi OK, Athanassa Z, **Karageorgopoulos DE**. Outcome of antimicrobial therapy in documented biofilm-associated infections: a review of the available clinical evidence. *Drugs* 2009;69:1351-61.
47. Falagas ME, Roussos N, Gkegkes ID, Rafailidis PI, **Karageorgopoulos DE**. Fosfomycin for the treatment of infections caused by Gram-positive cocci with advanced antimicrobial drug resistance: a review of microbiological, animal and clinical studies. *Expert Opin Investig Drugs* 2009;18:921-44.
48. Vouloumanou EK, **Karageorgopoulos DE**, Kazantzi MS, Kapaskelis AM, Falagas ME. Antibiotics versus placebo or watchful waiting for acute otitis media: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 2009;64:16-24.
49. Falagas ME, Kastoris AC, **Karageorgopoulos DE**, Rafailidis PI. Fosfomycin for the treatment of infections caused by multidrug-resistant non-fermenting Gram-negative bacilli: a

systematic review of microbiological, animal and clinical studies. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:111-20.

50. Falagas ME, Athanasoulia AP, Peppas G, **Karageorgopoulos DE**. Effect of body mass index on the outcome of infections: a systematic review. *Obes Rev* 2009;10:280-9.
51. Vouloumanou EK, Makris GC, **Karageorgopoulos DE**, Falagas ME. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:197 e1-10.
52. Dandoulakis M, Roussos N, **Karageorgopoulos DE**, Yatromanolakis N, Falagas ME. Trends of tuberculin skin test positivity rate among schoolchildren in Attica, Greece. *Scand J Infect Dis* 2009;41:195-200.
53. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**, Grammatikos AP, Matthaïou DK. Effectiveness and safety of short vs. long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol* 2009;67:161-71.
54. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**, Dimopoulos G. Clinical significance of the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of tigecycline. *Curr Drug Metab* 2009;10:13-21.
55. Falagas ME, Peppas G, Matthaïou DK, **Karageorgopoulos DE**, Karalis N, Theocharis G. Effect of meteorological variables on the incidence of lower urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:709-12.
56. **Karageorgopoulos DE**, Falagas ME. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008;8:751-62.
57. Dimopoulos G, Matthaïou DK, **Karageorgopoulos DE**, Grammatikos AP, Athanassa Z, Falagas ME. Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia : a meta-analysis. *Drugs* 2008;68:1841-54.
58. Falagas ME, Giannopoulou KP, Vardakas KZ, Dimopoulos G, **Karageorgopoulos DE**. Comparison of antibiotics with placebo for treatment of acute sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2008;8:543-52.
59. Samonis G, **Karageorgopoulos DE**, Kofteridis DP, Matthaïou DK, Sidiropoulou V, Maraki S, Falagas ME. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:61-8.
60. Kelesidis T, **Karageorgopoulos DE**, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant Enterobacteriaceae: a systematic review of the evidence from microbiological and clinical studies. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:895-904.
61. Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaïou DK, Kapaskelis AM, **Karageorgopoulos DE**. Effectiveness and safety of short-course vs long-course antibiotic therapy for group a beta hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2008;83:880-9.
62. Melakopoulos I, **Karageorgopoulos DE**, Christodoulou C, Skarlos DV, Falagas ME. Tooth and consequences. *Am J Med* 2008;121:577-9.
63. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**. Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)--18th European Congress. Drug resistance among Gram-negative and Gram-positive bacteria. *IDrugs* 2008;11:409-11.
64. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis* 2008;46:1121-2.
65. **Karageorgopoulos DE**, Kelesidis T, Kelesidis I, Falagas ME. Tigecycline for the treatment of multidrug-resistant (including carbapenem-resistant) *Acinetobacter* infections: a

review of the scientific evidence. J Antimicrob Chemother 2008;62:45-55.

66. Matthaïou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, **Karageorgopoulos DE**, Papaïoannou V, Ntani G, Samonis G, Falagas ME. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant gram-negative bacteria: a matched case-control study. Crit Care Med 2008;36:807-11.
67. Falagas ME, Kouranos VD, Arencibia-Jorge R, **Karageorgopoulos DE**. Comparison of SCImago journal rank indicator with journal impact factor. FASEB J 2008;22:2623-8.
68. **Karageorgopoulos DE**, Giannopoulou KP, Grammatikos AP, Dimopoulos G, Falagas ME. Fluoroquinolones compared with beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ 2008;178:845-54.
69. Falagas ME, Peppas G, Makris GC, **Karageorgopoulos DE**, Matthaïou DK. Meta-analysis: ertapenem for complicated intra-abdominal infections. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:919-31.
70. Falagas ME, Kanellopoulou MD, **Karageorgopoulos DE**, Dimopoulos G, Rafailidis PI, Skarmoutsou ND, Papafrangas EA. Antimicrobial susceptibility of multidrug-resistant Gram negative bacteria to fosfomycin. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:439-43.
71. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;48:2485-9.
72. Valkimadi PE, **Karageorgopoulos DE**, Vliagoftis H, Falagas ME. Increasing dominance of English in publications archived by PubMed. Scientometrics 2009;81:219-23.
73. Kakisi OK, **Karageorgopoulos DE**, Falagas ME. To screen or not to screen for hepatitis C infection? Reply. Psychiatr Serv 2010;61:326-7.

Συμμετοχή σε πολυκεντρικές κλινικές μελέτες

1. Kanakakis J, Nanas JN, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Drakos SG, Ntalianis AS, Tzoumele P, Skoumbourdis E, Charbis P, Rokas S, Anastasiou-Nana M.* Multicenter randomized trial of facilitated percutaneous coronary intervention with low-dose tenecteplase in patients with acute myocardial infarction: the Athens PCI trial. Catheter Cardiovasc Interv 2009;74:398-405. (*member of the investigative team cited in the appendix of the manuscript)

Συγγραφή Κεφαλαίων Σε Επιστημονικά Βιβλία

1. **Karageorgopoulos DE**, Rafailidis PI, Falagas ME. Sinusitis. In: Falagas ME, Mylonakis E, eds. Gorbach's 5-Minute Infectious Disease Consult, 2nd ed. Philadelphia, P.A.: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2012:360-1.
2. **Καραγεωργόπουλος Δ.** Κατευθυντήριες οδηγίες για τις ενδοκοιλιακές λοιμώξεις. Στο: Μπαλτόπουλος Γ. 13ο Θεματικό Συνέδριο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική "Κατευθυντήριες Οδηγίες". Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, 2010: 1668-79.
3. **Καραγεωργόπουλος Δ.** Κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία των σταφυλοκοκκικών λοιμώξεων. Στο: Μπαλτόπουλος ΓΙ. 13ο Θεματικό Συνέδριο Εντατική Θεραπεία & Επείγουσα Ιατρική "Κατευθυντήριες Οδηγίες". Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, 2010: 1680-6.

Ανακοινώσεις – Παρουσιάσεις Επιστημονικών Εργασιών Σε Επιστημονικά Συνέδρια

Διεθνή

1. K. Themeli-Digalaki, **D. Karageorgopoulos**, O. Zarkotou, E. Kousouli, E. Voulgari, V. Koumaki, G. Vrioni, G. Chrysos, D. Voutsinas, A. Tsakris. Effectiveness of a country-wide infection control programme targeting carbapenem-resistant Gram-negative pathogens: experience from a tertiary care hospital in Greece. Abstract # O 127. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 31 March – 3 April 2012, London, UK
2. A. Spanos, G. Theocharis, **D. Karageorgopoulos**, G. Peppas, D. Fouskakis, M. Falagas. Early detection of community outbreaks of respiratory tract infections from house-call visits in the metropolitan area of Athens, Greece. Abstract # P 718. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 31 March – 3 April 2012, London, UK
3. S. Maraki, G. Samonis, **D. Karageorgopoulos**, M. Mavros, K. Tsokali, D. Kofteridis, M. Falagas. In vitro activity of isepamicin against 6296 Enterobacteriaceae isolates collected at a tertiary-care general hospital in Greece. Abstract # P 1827. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 31 March – 3 April 2012, London, UK
4. O. Zarkotou, **D. Karageorgopoulos**, E. Kousouli, N. Spanakis, G. Vrioni, G. Chrysos, S. Drimis, T. Grivas, K. Chrysou, D. Voutsinas, A. Tsakris, K. Themeli-Digalaki. Epidemiological and laboratory investigation and effective control of a nosocomial outbreak of gastroenteritis due to Norovirus. Abstract # R 2702. 22nd European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 31 March – 3 April 2012, London, UK
5. K Chrysou, D Paraskeva, **D Karageorgopoulos**, G Chrysos. Intensification of Antiretroviral Treatment with Maraviroc. Abstract 39. HIV Persistence during Therapy Workshop, 6-9 December 2011 - St. Maarten, West Indies.
6. Samonis G, Koutsounaki E, **Karageorgopoulos DE**, Mitsikostas P, Kalpadaki C, Bozionelou V, Bobolaki I, Sgouros J, Taktikou V, Falagas ME. Empirical Therapy with Ceftazidime Combined with Levofloxacin or Once-Daily Amikacin for Febrile Neutropenia in Patients with Neoplasia: A Prospective Comparative Study. 51th ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 17-20 September 2011, Chicago, Illinois.
7. Samonis G, Maraki S, **Karageorgopoulos DE**, Vouloumanou EK, Falagas ME. Synergy of fosfomycin with carbapenems, colistin, netilmicin, and tigecycline against MDR Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, and Pseudomonas aeruginosa clinical isolates. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) / 27th International Congress of Chemotherapy (ICC), 7-10 May 2011, Milan, Italy.
8. Kapaskelis AM, Karfopoulou AT, **Karageorgopoulos DE**, Falagas ME. Biofilm-associated eye infections: an evaluation for the published evidence. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) / 27th International Congress of Chemotherapy (ICC), 7-10 May 2011, Milan, Italy.

9. **Karageorgopoulos D**, Korbila I, Vasileiou V, Falagas M. Accuracy of the β -D-glucan assay for the diagnosis of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: a meta-analysis. 21st European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) / 27th International Congress of Chemotherapy (ICC), 7-10 May 2011, Milan, Italy.
10. E. Hatziagelaki, D. Karageorgopoulos, A. Chounta, A. Tsiavou, T. Economopoulos, M. Falagas. Predictors of impaired glucose regulation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. 46th EASD- Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 20-24 September 2010, Stockholm, Sweden.
11. Falagas ME, Thomaidis PC, Kotsantis KK, Sgouros K, Samonis G, **Karageorgopoulos DE**. Airborne hydrogen peroxide for disinfection of the hospital environment and infection control: a systematic review. 50th ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12-15 September 2010, Boston, Massachusetts.
12. **Karageorgopoulos DE**, Vouloumanou EK, Ntziora F, Michalopoulos A, Rafailidis PI, Falagas ME. Serum (1 $\rightarrow$ 3)-beta-D-glucan for the diagnosis of invasive fungal infections: a meta-analysis. 50th ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12-15 September 2010, Boston, Massachusetts.
13. **Karageorgopoulos DE**, Rafailidis PI, Kastoris AC, Kapaskelis AM, Falagas ME. Fosfomycin: the issue of emergence of antimicrobial resistance. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 10-13 April 2010, Vienna, Austria.
14. Falagas ME, Maraki S, **Karageorgopoulos DE**, Kastoris AC, Kapaskelis A, Samonis G. Antimicrobial susceptibility of Gram-positive non-urinary isolates to fosfomycin. 20th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 10-13 April 2010, Vienna, Austria.
15. Mantadakis E, Plessa E, Vouloumanou EK, **Karageorgopoulos DE**, Chatzimichael A, Falagas ME. Serum Procalcitonin for Prediction of Renal Parenchymal Involvement in Children with Urinary Tract Infections: A Meta-analysis of Prospective Clinical Studies. 49th ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12-15 September 2009, San Francisco, CA.
16. Falagas ME, Kastoris AC, Kapaskelis AM, **Karageorgopoulos DE**. Fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant, including ESBL-producing, Enterobacteriaceae infections: a systematic review of microbiological and clinical studies. 49th ICAAC Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 12-15 September 2009, San Francisco, CA.
17. Dandoulakis M, Roussos N, **Karageorgopoulos DE**, Yatromanolakis N, Falagas ME. Trends of tuberculin skin test positivity rate among children 6-14 years old in Attica, Greece. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 16-19 May 2009, Helsinki, Finland.
18. Varbobitis I, Pappas G, **Karageorgopoulos DE**, Anagnostopoulos I, Falagas ME. Cystic echinococcosis: decreasing prevalence in central Greece. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 16-19 May 2009, Helsinki, Finland.
19. Falagas ME, Kouranos V, Michalopoulos A, Rodopoulou S, Athanasoulia A,

Karageorgopoulos DE. Inadequate statistical power of published comparative cohort studies on ventilator-associated pneumonia to detect mortality differences between the compared groups. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 16-19 May 2009, Helsinki, Finland.

20. Vouloumanou E, Karageorgopoulos D, Kazantzi M, Kapaskelis A, Falagas M. Antibiotics versus placebo or watchful waiting for acute otitis media: a meta-analysis of randomized controlled trials. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 16-19 May 2009, Helsinki, Finland.

21. Falagas ME, Rafailidis PI, Ioannidou E, Alexiou VG, Matthaiou DK, **Karageorgopoulos DE**, Kapaskelis A, Nikita D, Michalopoulos A. Colistin therapy for multidrug-resistant Gram (-) bacterial infections: A study of 258 patients. 11th Western Pacific Congress on Chemotherapy and Infectious Diseases (WPCCID), 29 November - 3 December 2008, Taipei, Taiwan.

22. Vouloumanou EK, Makris GC, **Karageorgopoulos DE**, Falagas ME. Probiotics for the prevention of respiratory tract infections: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. 48th ICAAC / 46th IDSA Annual Meeting, 25-28 October 2008, Washington, DC, USA.

23. Athanasoulia AP, **Karageorgopoulos DE**, Peppas G, Falagas ME. Effect of body mass index on the outcome of infections: A systematic review. 48th ICAAC / 46th IDSA Annual Meeting, 25-28 October 2008, Washington, DC, USA.

24. **Karageorgopoulos DE**, Valkimadi PE, Kapaskelis A, Rafailidis PI, Falagas ME. Short versus long duration antibiotic therapy for bacterial meningitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. 48th ICAAC / 46th IDSA Annual Meeting, 25-28 October 2008, Washington, DC, USA.

25. Falagas ME, Vouloumanou EK, Matthaiou DK, Kapaskelis A, **Karageorgopoulos DE**. Effectiveness and safety of short versus long duration of antibiotic therapy for group A streptococcal tonsillopharyngitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 19-22 April 2008, Barcelona, Spain.

26. Matthaiou DK, Michalopoulos A, Rafailidis PI, **Karageorgopoulos DE**, Papaioannou V, Ntani G, Samonis G, Falagas ME. Risk factors associated with the isolation of colistin-resistant Gram-negative bacteria: a matched case-control study. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 19-22 April 2008, Barcelona, Spain.

27. Falagas ME, **Karageorgopoulos DE**, Grammatikos A, Matthaiou DK. Effectiveness and safety of short versus long duration of antibiotic therapy for acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomised trials. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 19-22 April 2008, Barcelona, Spain.

28. Falagas ME, Peppas G, Makris GC, **Karageorgopoulos DE**, Matthaiou DK. Ertapenem for complicated intra-abdominal infections: a meta-analysis of randomised controlled trials. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 19-22 April 2008, Barcelona, Spain.

29. **Karageorgopoulos DE**, Giannopoulou K, Grammatikos A, Dimopoulos G, Falagas ME. Fluoroquinolones versus beta-lactam antibiotics for the treatment of acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. 18th

European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 19-22 April 2008, Barcelona, Spain.

30. Falagas ME, Giannopoulou K, Vardakas KZ, Dimopoulos G, **Karageorgopoulos DE**. Comparison of antibiotics with placebo for the treatment of presumed acute bacterial sinusitis: a meta-analysis of randomised controlled trials. 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID), 19-22 April 2008, Barcelona, Spain.
31. Matsouka C, Anastasiou-Nana M, Kaldara E, Leonti A, **Karageorgopoulos D**, Maroulidis G, Drakos S, Venetsanakos J, Pierrakos C, Nanas J. Etiology of Anemia in Advanced Heart Failure. American Heart Association 2006 Scientific Sessions, 12-15 November 2006, Chicago, IL, USA
32. **Karageorgopoulos D**, Anastasiou-Nana M, Matsouka C, Leonti A, Maroulidis G, Drakos SG, Venetsanakos I, Kaldara E, Pierrakos C, Nanas JN. Anemia's Etiology in Chronic Advanced Heart Failure: The Role of Iron Deficiency. Heart Failure Society of America 10th Annual Scientific Meeting, 10-13 September 2006, Seattle, WA, USA
33. Drakos SG, Kaldara E, Bonios M, **Karageorgopoulos DE**, Pierrakos C, Liarelli K, Zafiriou T, Ntalianis A, Lazaris N, Anastasiou-Nana M. Anemia in End-Stage Heart Failure Patients Persists after Their Clinical Improvement. Heart Failure Society of America 10th Annual Scientific Meeting, 10-13 September 2006, Seattle, WA, USA
34. Drakos SG, Mponios M, Tsagalou E, Venetsanakos I, Pierrakos C, Sarafoglou S, Zafiriou T, Kaldara E, **Karageorgopoulos DE**, Charitos E, Nanas JN. Chronic Intermittent Inotropic Infusions Combined with Prophylactic Oral Amiodarone for End-Stage Heart Failure Patients. Heart Failure Society of America 10th Annual Scientific Meeting, 10-13 September 2006, Seattle, WA, USA
35. Drakos S, Kaldara E, Bonios M, **Karageorgopoulos DE**, Pierrakos C, Liarelli K, Zafeiriou T, Anastasiou-Nana M. The clinical improvement of end-stage heart failure is not accompanied by correction of anemia. European Society of Cardiology, Heart Failure 2006, 17-20 June 2006, Helsinki, Finland.
36. Matsouka C, **Karageorgopoulos DE**, Tsagalou E, Papazoglou P, Avdikou K, Maroulidis G, Yagou D, Leonti A, Kanakakis J, Anastasiou-Nana M. Etiology of anaemia in congestive heart failure. European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004, 12-15 June 2004, Wroclaw, Poland
37. Tsagalou E, Terrovitis J, Karelis J, **Karageorgopoulos DE**, Kopelia M, Zissis C, Kanakakis J, Efentakis S, Anastasiou-Nana M. Arrhythmogenicity of chronic dobutamine infusions in end stage congestive heart failure patients receiving oral amiodarone. European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004, 12-15 June 2004, Wroclaw, Poland
38. **Karageorgopoulos DE**, Matsouka C, Tsolakis E, Terrovitis J, Ntalianis A, Alexopoulos G, Kanakakis J, Anastasiou-Nana M, Nanas J. Anemia in advanced chronic heart failure : The importance of iron deficiency. The International Society of Heart and Lung Transplantation 24th Annual Meeting and Scientific Sessions, 21-24 April 2004, San Francisco, CA, USA

Εθνικά

1. Κ. Σταματίου, Ο. Ζαρκωτού, **Δ. Καραγεωργόπουλος**, Α. Σκολαρίκος. Χρόνια προστατίτιδα: Μια προοπτική μελέτη στον αστικό πληθυσμό του Πειραιά. Περίληψη #AA-064. 21ο Πανελλήνιο Ουρολογικό Συνέδριο, 11-14 Οκτωβρίου 2012, Αθήνα
2. Κ. Θέμελη- Διγαλάκη, **Δ. Καραγεωργόπουλος**, Ο. Ζαρκωτού, Ε. Κουσουύλη, Ε. Βούλγαρη, Β. Κουμάκη, Γ. Βρυώνη, Γ. Χρύσος, Δ. Βουτσινάς, Α. Τσακρής. Εφαρμογή του προγράμματος «Προκρούστης» για τον έλεγχο των νοσοκομειακών λοιμώξεων απο ανθεκτικά στις καρβαπενέμες Gram-αρνητικά βακτηρίδια σε τριτοβάθμιο νοσοκομείο. Περίληψη # AA010. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, 3-5 Φεβρουαρίου 2012, Αθήνα
3. Ο. Ζαρκωτού, **Δ. Καραγεωργόπουλος**, Β. Γραμματικοπούλου, Μ. Τζιράκη, Γ. Αλτουβάς, Α. Πρεκατές, Σ. Πουρνάρας, Κ. Θέμελη-Διγαλάκη, Α. Τσακρής. Χρήση φωσφομυκίνης iv για τη θεραπεία λοιμώξεων από στελέχη *Klebsiella pneumoniae* που παράγουν KPC-καρβαπενεμάση. Περίληψη # AA013. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, 3-5 Φεβρουαρίου 2012, Αθήνα
4. Ε. Καπράλου, Β. Μάμαλη, Κ. Κοψάρη, Γ. Βρυώνη, Γ. Χρύσος, Ο. Ζαρκωτού, **Δ. Καραγεωργόπουλος**, Π. Καπράλος, Δ. Βουτσινάς, Α. Καμαράτος, Κ. Θέμελη-Διγαλάκη. Λοίμωξη διαβητικού έλκους από *Fusarium spp.*: περιγραφή τεσσάρων κλινικών περιπτώσεων. Περίληψη # ΔΑ017. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, 3-5 Φεβρουαρίου 2012, Αθήνα
5. Κ. Χρύσου, Γ. Κοντοχριστόπουλος, **Δ. Καραγεωργόπουλος**, Δ. Παρασκευά, Ε. Χριστοφίδου, Β. Χασάπη, Ε. Φριλίγκου, Π. Χατζηάστρος, Γ. Χρύσος. Αλωπεκία ως πρώτη και μοναδική εκδήλωση σύφιλης σε HIV ασθενή. Περίληψη # ΔΑ019. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, 3-5 Φεβρουαρίου 2012, Αθήνα
6. Κ. Χρύσου, Κ. Θέμελη- Διγαλάκη, Ι. Παπαπαρασκευάς, Κ. Κοψάρη, Ο. Ζαρκωτού, Δ. Παρασκευά, **Δ. Καραγεωργόπουλος**, Α. Τσακρής, Γ. Χρύσος. Νεκρωτική πνευμονία από *Rhodococcus equi* σε HIV ασθενή. Περίληψη # ΔΑ021. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, 3-5 Φεβρουαρίου 2012, Αθήνα
7. Α. Γιαννούλη, Β. Μάμαλη, Κ. Κοψάρη, Γ. Χρύσος, **Δ. Καραγεωργόπουλος**, Ο. Ζαρκωτού, Α. Καμαράτος, Δ. Βουτσινάς, Α. Μελιδώνης, Κ. Θέμελη- Διγαλάκη. Αξιολόγηση καλλιεργείων από διαβητικά έλκη. Περίληψη # AA019. 12ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Λοιμώξεων, 3-5 Φεβρουαρίου 2012, Αθήνα
8. **Δ.Ε. Καραγεωργόπουλος**, Α. Λαζαρίδου, Π. Χατζηάστρος, Π. Σπυροπούλου, Χ. Πουλοπούλου, Δ. Παρασκευά, Ε. Φριλίγκου, Κ. Χρύσου, Κ. Θέμελη-Διγαλάκη, Γ. Χρύσος. Ορολογικός έλεγχος για σύφιλη με FTA-Abs σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Περίληψη ΕΑ18. 23ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, 25-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα
9. Κ. Χρύσου, Α. Σωτηρόπουλος, Δ. Παρασκευά, Ε. Φριλίγκου, **Δ.Ε. Καραγεωργόπουλος**, Π. Χατζηάστρος, Γ. Χρύσος. Εντατικοποίηση αντιρετροϊκής θεραπείας με Maraviroc. Περίληψη ΔΑ09. 23ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS, 25-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα
10. Κ. Χρύσου, Α. Σωτηρόπουλος, Δ. Παρασκευά, Ε. Φριλίγκου, **Δ.Ε. Καραγεωργόπουλος**, Π. Χατζηάστρος, Γ. Χρύσος. Νέες θεραπευτικές επιλογές με συνδυασμό φαρμάκων από δύο νέες κατηγορίες αντιρετροϊκών. Περίληψη ΔΑ10.

23ο Πανελλήνιο Συνέδριο AIDS. 25-27 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα

11. Καραμπαλή Λ., Κουσουλή Ε., Ζαρκωτού Ο., **Καραγεωργόπουλος Δ.**, Ν. Σπανάκης, Βρυώνη Γ., Χρύσος Γ., Δριμής Σ., Γρίβας Θ., Βουτσινάς Δ., Τσακρής Α., Θέμελη-Διγαλάκη Κ. Επιδημία γαστρεντερίτιδας από Norovirus σε Ορθοπεδική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου. Περίληψη ΕΑ1. Βραβείο καλύτερης ελεύθερης ανακοίνωσης. 4ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελέγχου Λοιμώξεων, 10 & 11 Νοεμβρίου 2011, Αθήνα
12. **Καραγεωργόπουλος Δ.**, Ματσούκα Χ, Τερροβίτης Ι, Νταλιάνης Α, Γουνόπουλος Π, Χαλκιάς Κ, Αλεξόπουλος Γ, Κανακάκης Ι, Αναστασίου-Νανά Μ. Η Αναιμία στη Σοβαρή Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια: Η Σημασία της Έλλειψης Σιδήρου. 5ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. 6-8 Φεβρουαρίου 2004, Αθήνα
13. **Καραγεωργόπουλος Δ.**, Ματσούκα Χ, Τσαγάλου Ε, Παπάζογλου Π, Αυδίκου Α, Μαρουλίδης Γ, Γιάγκου Δ, Λεοντή Α, Κανακάκης Ι, Αναστασίου-Νανά Μ, Νανάς ΙΝ. Αιτιοπαθογένεια της Αναιμίας στη Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια. 6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 11 -13 Φεβρουαρίου 2005, Αθήνα
14. **Καραγεωργόπουλος Δ.**, Ματσούκα Χ, Τσολάκης Η, Μαρουλίδης Γ, Δράκος Σ, Παπάζογλου Π, Καλδάρα Ε, Λεοντή Α, Κανακάκης Ι, Αναστασίου-Νανά Μ. Η Σιδηροπενία Είναι η Συχνότερη Αιτία Αναιμίας στη Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια. 26ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, 3-5 Νοεμβρίου 2005, Αθήνα.

Ξένες Γλώσσες – Γνώσεις Η/Υ

- Άριστη γνώση Αγγλικής. Πτυχίο: Proficiency in English, Cambridge University
- Άριστη γνώση Ιταλικής. Πτυχίο: Diploma di Lingua Italiana “Firenze”, Academia Italiana di Lingua.
- Γνώση χρήσης ηλεκτρονικού υπολογιστή: Microsoft Windows, Microsoft Office, Internet Explorer, SPSS, Review Manager

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ερευνητική μελέτη για την παρούσα διδακτορική διατριβή εκπονήθηκε στη Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα», κατά τη διάρκεια της ειδίκευσης μου στην Παθολογία.

Θα ήθελα καταρχήν να ευχαριστήσω τους διευθυντές της Θεραπευτικής Κλινικής, Ομότιμο Καθηγητή κ. Μύρωνα Μαυρικάκη και Καθηγητή κ. Μελέτιο-Αθανάσιο Δημόπουλο, για την δυνατότητα που μου προσέφεραν ως προς την εκπόνηση της διδακτορικής διατριβής. Τους ευχαριστώ μαζί με όλο το ιατρικό προσωπικό που στελεχώνει την Θεραπευτική Κλινική και ιδιαίτερα τους επικεφαλής των πτερύγων νοσηλείας και ειδικών μονάδων στις οποίες υπηρέτησα, για την ιατρική εκπαίδευση που μου παρείχαν, τη σημασία της οποίας μπορώ με έμπειρο μάτι πλέον να αναγνωρίσω σωστά. Εκεί όπου η ακαδημαϊκή παράδοση συναντά την κλινική και ερευνητική πρωτοπορεία σε συνδυασμό με την πρότυπη οργάνωση και τη μίξη επιρροών από καταξιωμένους ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων, είναι που η εκπαίδευση της Παθολογίας αποκτά την πραγματική της διάσταση.

Κατά κύριο λόγο, ευχαριστώ τον Διευθυντή της Γ' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών Καθηγητή κ. Ιωάννη Νανά, που με ξεχώρισε ως νέο ακόμα ειδικευόμενο ιατρό και μου εμπιστεύτηκε το έργο της εκπόνησης της σημαντικής αυτής μελέτης. Τον ευχαριστώ πρώτα από όλα γιατί μου εμφύσησε την αγάπη για την κλινική έρευνα. Αυτό αποτέλεσε για μένα το έναυσμα ώστε, μετά το πέρας της ειδίκευσης μου στη Παθολογία, να ασχοληθώ ερευνητικά με τον τομέα της Λοιμωξιολογίας. Έναν δρόμο που ο ίδιος ο Καθηγητής κ. Νανάς με βοήθησε να

χαράξω, επιφορτίζοντας με ως τελειόφοιτο ειδικευόμενο με την αρμοδιότητα της λοιμωξιολογικής παρακολούθησης των ασθενών της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας. Τον ευχαριστώ ακόμη γιατί όντας ο επιβλέπων Καθηγητής της διδακτορικής μου διατριβής με αντιμετώπισε όχι μόνο ως ερευνητής, αλλά και ως πραγματικός μέντορας. Αφιέρωσε ανιδιοτελώς ώρες από τον πολύτιμο προσωπικό του χρόνο για να με εκπαιδεύει ως ιατρό και ερευνητή και να με καθοδηγεί ηθικά και πνευματικά. Η πρότυπη ερευνητική ομάδα που εργαζόμενος ακούραστα στο βάθος των ετών έχει δημιουργήσει, εμπνέοντας και αποτελώντας πρότυπο για πολλούς νέους συναδέλφους, παρείχε το πλαίσιο μέσα στο οποίο κατέστη δυνατό να πραγματοποιηθεί η παρούσα μελέτη.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους συναδέλφους της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας και του Τακτικού Ιατρείου Καρδιακής Ανεπάρκειας της Θεραπευτικής Κλινικής, γιατί χωρίς την πολύπλευρη συμβολή τους, υπό την καθοδήγηση του Καθηγητή κ. Νανά, στην παρακολούθηση και περίθαλψη των ασθενών με τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη, η διδακτορική διατριβή δεν θα ήταν δυνατό να πραγματοποιηθεί.

Ανάμεσα τους οφείλω να ξεχωρίσω τον Επίκουρο Καθηγητή της Γ' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Ιωάννη Τερροβίτη, ο οποίος αποτέλεσε στα πρώτα χρόνια της ειδίκευσης μου πρότυπο τελειόφοιτου ειδικευόμενου ιατρού. Και αυτό γιατί συνδυάζει απαράμιλλο ήθος, βαθιά επιστημονική γνώση, οξύνοια κλινικής σκέψης, ακούραστη αφοσίωση προς τον ασθενή και αγάπη για την κλινική έρευνα. Τον ευχαριστώ ιδιαιτέρως γιατί ήταν, ως στενός συνεργάτης του Καθηγητή κ. Νανά, ο άνθρωπος στον οποίο μπορούσα άμεσα να προστρέξω για οποιαδήποτε κλινική απορία αναφορικά με τους ασθενείς της

μελέτης. Τον ευχαριστώ επιπλέον γιατί με καθοδήγησε με θέρμη για τον σχεδιασμό και τη συγγραφή της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστώ τη Διευθύντρια του Αιματολογικού Εργαστηρίου του ΓΝΑ «Αλεξάνδρα» κ. Χαρά Ματσούκα για την ουσιαστική και απρόσκοπτη συμβολή της όσον αφορά την εξέταση του επιχρίσματος του μυελού των οστών των ασθενών της μελέτης .

Ευχαριστώ τη Διευθύντρια του Εργαστηρίου Πυρηνικής Ιατρικής του ΓΝΑ «Αλεξάνδρα» κ. Αναστασία Λεοντή για την άριστη συνεργασία της ως προς την εξέταση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος των ασθενών της μελέτης.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Αιματολογίας της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Παναγιώτη Παναγιωτίδη για την καθοδήγηση που μου προσέφερε ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για την πραγματοποίηση της διδακτορικής διατριβής.

Ευχαριστώ τέλος τον Ομότιμο Καθηγητή Θεραπευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Μύρωνα Μαυρικάκη που, ως μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής της διδακτορικής διατριβής, μου μετέδωσε την αγάπη για τη βαθιά επιστημονική γνώση.

ΜΕΡΟΣ 1^ο (ΓΕΝΙΚΟ)

1 Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια

1.1 Εισαγωγή

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα κλινικό σύνδρομο που μπορεί να προκληθεί από οποιαδήποτε δομική ή λειτουργική διαταραχή της καρδιάς που εμποδίζει τις κοιλίες της να πληρωθούν με αίμα ή να εξωθήσουν το αίμα.¹ Η μειωμένη παροχή αίματος προς τους ιστούς που η καρδιακή ανεπάρκεια συνεπάγεται μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία διαφόρων οργάνων και συστημάτων του οργανισμού με αντίστοιχες κλινικές εκδηλώσεις.

Η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να ορισθεί από την παρουσία ενός συνδυασμού τυπικών συμπτωμάτων και κλινικών σημείων της νόσου καθώς και αντικειμενικών ευρημάτων λειτουργικής ή ανατομικής διαταραχής της καρδιάς κατά την ηρεμία.²

Με βάση την χρονική διάρκεια των συμπτωμάτων, η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να διακριθεί σε οξεία (πρωτοεμφανιζόμενη), παροδική και χρόνια.² Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από, τα οποία μπορεί να είναι σταθερά στο χρόνο, επιδεινούμενα ή σε φάση απορρύθμισης.

Η καρδιακή ανεπάρκεια συχνά διακρίνεται σε συστολική και διαστολική. Διαστολική (ή καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως) χαρακτηρίζεται η καρδιακή ανεπάρκεια όταν το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας (δηλαδή το πηλίκο του όγκου παλμού προς τον τελοδιαστολικό όγκο αίματος) είναι μεγαλύτερο από ένα όριο (συνήθως 40-50%).² Οι περισσότεροι ασθενείς με συστολική καρδιακή ανεπάρκεια παρουσιάζουν και διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στην ηρεμία ή στην άσκηση.³

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Αμερικάνικου Κολλεγίου Καρδιολογίας και της Αμερικάνικης Καρδιολογικής Εταιρείας, η διαχρονική κλινική πορεία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να διακριθεί σε 4 στάδια.⁴ Τα στάδια Α και Β αφορούν ασθενείς που δεν έχουν ποτέ εμφανίσει αλλά ευρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για να εμφανίσουν συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας. Ειδικά στο στάδιο Β περιλαμβάνονται οι ασθενείς που έχουν δομική ανωμαλία της καρδιάς που σχετίζεται ισχυρά με την πιθανότητα ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας (όπως υπερτροφία της αριστερής κοιλίας ή διαταραγμένη λειτουργία αυτής). Στο στάδιο C περιλαμβάνονται οι ασθενείς που έχουν ή είχαν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας τα οποία σχετίζονται με δομική ανωμαλία της καρδιάς. Στο στάδιο D περιλαμβάνονται οι ασθενείς με προχωρημένη καρδιακή νόσο και έντονα συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας στην ηρεμία, παρά τη λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής, οι οποίοι χρειάζονται ειδικές θεραπευτικές παρεμβάσεις. Παραδείγματα τέτοιων παρεμβάσεων είναι η μηχανική υποβοήθηση της καρδιακής λειτουργίας, η αιμοδιήθηση, η διαλείπουσα χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων, η μεταμόσχευση καρδιάς ή ακόμα και πειραματικές χειρουργικές επεμβάσεις.⁵

Σύμφωνα με την λειτουργική ταξινόμηση κατά την Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης (New York Heart Association – NYHA), η κλινική βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας διακρίνεται ανάλογα με τα συμπτώματα και τη φυσική δραστηριότητα σε 4 κλάσεις.⁶ Στην κλάση I, δεν υπάρχει κανένας περιορισμός στη συνήθη φυσική δραστηριότητα. Στην κλάση II, υπάρχει ήπιος περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας, χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία. Στην κλάση III, υπάρχει σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας, χωρίς επίσης συμπτώματα στην ηρεμία. Ηπιότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, ταχυκαρδία ή δύσπνοια. Τέλος, στην κλάση IV, παρατηρούνται αδυναμία εκτέλεσης

οποιασδήποτε δραστηριότητας χωρίς συμπτώματα, συμπτώματα ηρεμίας, και επιδείνωση των συμπτωμάτων με την ελάχιστη δραστηριότητα.

1.2 Επιδημιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας

Ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας στον γενικό πληθυσμό έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες.⁷ Σε αυτό έχει συντελέσει η σταδιακή γήρανση του πληθυσμού, δεδομένου ότι η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνότερη στις μεγαλύτερες ηλικίες, καθώς και η μεγαλύτερη επιβίωση των ασθενών με υποκείμενες καρδιοπάθειες και ιδιαίτερα με στεφανιαία νόσο.⁸ Στην προοπτική επιδημιολογική μελέτη «Rotterdam Study», ο επιπολασμός της καρδιακής ανεπάρκειας στον γενικό πληθυσμό ηλικίας 55-95 ετών υπολογίστηκε σε 3,9%.⁹ Στις νεότερες ηλικίες, η καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, λόγω της πιο πρώιμης εμφάνισης στεφανιαίας νόσου στους άνδρες. Η αυξανόμενη επίπτωση της καρδιακής ανεπάρκειας αντανακλά σε σημαντική αύξηση των εισαγωγών στα νοσοκομεία λόγω της νόσου, που δημιουργεί αυξανόμενο «βάρος» στα εθνικά συστήματα υγείας.^{8, 10}

1.3 Πρόγνωση καρδιακής ανεπάρκειας

Η πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ποικίλει ανάλογα με τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Η ετήσια επιβίωση κυμαίνεται στις διάφορες μελέτες μεταξύ 5% και 75%.¹¹ Στην προοπτική επιδημιολογική μελέτη «Framingham Heart Study», η διάμεση επιβίωση των ασθενών μετά την έναρξη της καρδιακής ανεπάρκειας υπολογίστηκε σε 1,7 έτη για τους άνδρες και 3,2 έτη για τις γυναίκες.¹² Η ετήσια και η πενταετής επιβίωση ήταν 57% και 25% για τους άνδρες και 64% και 38% για τις γυναίκες, αντίστοιχα. Η ηλικία είναι ισχυρός αρνητικός προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση. Ιδιαίτερα δυσχερής είναι η πρόγνωση των ασθενών με χρόνια

καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου D. Χωρίς παρέμβαση πέραν της χορήγησης βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής, η ετήσια θνητότητα είναι περίπου 25%.^{13, 14}

2 Αναιμία

2.1 Εισαγωγή

Η αναιμία μπορεί να ορισθεί ως μείωση του ολικού όγκου των κυκλοφορούντων ερυθρών αιμοσφαιρίων.¹⁵ Επειδή στην καθημερινή κλινική πράξη η μέτρηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων δεν είναι εφικτή, ο όρος αναιμία αναφέρεται στην μείωση των τιμών της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη του περιφερικού αίματος κάτω από το όριο του φυσιολογικού. Για πολλά χρόνια, είχαν επικρατήσει τα όρια για τις τιμές αιμοσφαιρίνης που είχε προτείνει ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) το 1968, σύμφωνα με τα οποία η αναιμία ορίζεται ως αιμοσφαιρίνη < 12 g/dl για τις γυναίκες και < 13 g/dl για τους άνδρες.¹⁶ Μεταγενέστερες αναφορές προτιμούν να ορίζουν τα όρια του φυσιολογικού ως 2 τυπικές αποκλίσεις από την μέση τιμή του υπό εξέταση πληθυσμού.¹⁷

2.2 Επιδημιολογία της αναιμίας στον γενικό πληθυσμό

Ο επιπολασμός της αναιμίας έχει εκτιμηθεί στο 24,8% του παγκόσμιου πληθυσμού.^{18, 19} Στις ανεπτυγμένες χώρες, η αναιμία είναι συχνότερη στα νεογνά, τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τους ηλικιωμένους.²⁰ Στην επιδημιολογική μελέτη «NHANES III», ο επιπολασμός της αναιμίας στον γενικό πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (Η.Π.Α.) ηλικίας 65 ετών και άνω ήταν 11,0% για τους άνδρες και 10,2% για τις γυναίκες.²¹ Όσον αφορά την αιτιολογία της αναιμίας στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα, έλλειψη αιμοποιητικών παραγόντων (σιδήρου, βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος) παρατηρήθηκε στο 1/3 των περιπτώσεων αναιμίας,

αναιμία της χρόνιας φλεγμονής ή αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε άλλο 1/3 των περιπτώσεων, ενώ η αιτιολογία της αναιμίας δεν ήταν εμφανής στο υπόλοιπο 1/3 των περιπτώσεων. Στα παιδιά και τις νέες γυναίκες, η σιδηροπενία είναι το πιο συχνό αίτιο αναιμίας.²⁰

3 Καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία

3.1 Συχνότητα αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τον επιπολασμό της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.²² Τα αποτελέσματα τους ποικίλουν ανάλογα με τα ειδικά χαρακτηριστικά του υπό εξέταση πληθυσμού και τα κριτήρια με τα οποία ορίζεται η αναιμία. Σε μια συστηματική ανασκόπηση 34 σχετικών μελετών, που συμπεριλάμβαναν 153.180 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ο μέσος επιπολασμός της αναιμίας υπολογίστηκε σε 37,2%.²³ Χαρακτηριστικά των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα αναιμίας είναι η αυξημένη ηλικία, η νεφρική δυσλειτουργία, το γυναικείο φύλο και η βαρύτητα της υποκείμενης καρδιακής ανεπάρκειας.²⁴ Ειδικότερα, η συχνότητα της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνει όσο αυξάνει και η κλάση κατά NYHA. Τέτοια συσχέτιση παρατηρήθηκε σε 12 από τις 13 συνολικά σχετικές μελέτες που ανασκοπήθηκαν σε ένα άρθρο.²² Ο επιπολασμός αναιμίας σε ασθενείς που βρίσκονται σε λειτουργική κλάση IV κατά NYHA φτάνει μέχρι 68% και 79% σε ορισμένες από τις σχετικές μελέτες.^{25, 26}

3.2 Παθοφυσιολογικές επιδράσεις της αναιμίας στο καρδιαγγειακό σύστημα

Σε άτομα με φυσιολογική λειτουργία του κυκλοφορικού συστήματος, η ύπαρξη αναιμίας ενεργοποιεί αντιρροπιστικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που αποσκοπούν στην διατήρηση της οξυγόνωσης των ιστών.²⁷ Οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί διακρίνονται σε μη αιμοδυναμικούς και αιμοδυναμικούς. Ένας σημαντικός μη αιμοδυναμικός μηχανισμός είναι η μείωση της συγγένειας του οξυγόνου με την αιμοσφαιρίνη, και κατά συνέπεια η αύξηση της αποδέσμευσης του στους ιστούς, μέσω της μείωσης του 2,3-διφωσφογλυκερινικού οξέος (2,3-DPG) των ερυθρών αιμοσφαιρίων.²⁸ Ένας ακόμα μη αιμοδυναμικός αντιρροπιστικός μηχανισμός είναι η αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς, ώστε να αυξηθεί μακροπρόθεσμα η παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Ο κύριος αιμοδυναμικός αντιρροπιστικός μηχανισμός στην σοβαρή αναιμία είναι η υπερδυναμική κυκλοφορία που αποσκοπεί στη διόρθωση της μειωμένης παροχής οξυγόνου στους ιστούς.²⁹ Ειδικότερα, η αναιμία συνεπάγεται μείωση των περιφερικών αντιστάσεων, λόγω αφενός της μείωσης της γλοιότητας του αίματος και αφετέρου της αγγειοδιαστολής που προκαλείται μέσω του μονοξειδίου του αζώτου (NO).²⁷ Το NO δρα ως παράγοντας της ενδοθηλιοεξαρτώμενης αγγειοδιαστολής (endothelium derived relaxing factor, EDRF) και αδρανοποιείται από την αιμοσφαιρίνη. Η μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης οδηγεί σε υψηλά βασικά επίπεδα NO στο αίμα στους ασθενείς με αναιμία.³⁰

Η μείωση των περιφερικών αντιστάσεων τείνει να μειώσει την αρτηριακή πίεση με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση αντιρροπιστικών νευρο-ορμονικών μηχανισμών, όπως το συμπαθητικό σύστημα και το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης.³¹ Οι παραπάνω μηχανισμοί οδηγούν σε κατακράτηση ύδατος και ηλεκτρολυτών με συνέπεια την αύξηση του εξωκυτταρίου όγκου και του όγκου του

πλάσματος και άρα του αίματος που επιστρέφει στην καρδιά. Οι κατεχολαμίνες σε συνδυασμό με την ενεργοποίηση των κεντρικών χημειούποδοχέων από την υποξία που προκαλεί η αναιμία οδηγούν σε αύξηση της καρδιακής συχνότητας. Το αυξημένο προφόρτιο και το μειωμένο μεταφόρτιο της αριστερής κοιλίας καθώς και η ενεργοποίηση του συμπαθητικού συστήματος οδηγούν σε αύξηση του όγκου παλμού της αριστερής κοιλίας που σε συνδυασμό με την αυξημένη καρδιακή συχνότητα μεταφράζονται σε αυξημένη καρδιακή παροχή.²⁹ Οι παραπάνω αιμοδυναμικές μεταβολές ως συνέπεια της αναιμίας αυξάνουν το έργο της καρδιάς και μπορούν, όταν η αναιμία επιμένει, να οδηγήσουν σε υπερτροφία και διάταση της αριστερής κοιλίας και τελικά στην ανάπτυξη του συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής.³²

Ο βαθμός της ενεργοποίησης των παραπάνω αιμοδυναμικών μηχανισμών ως απάντηση στην αναιμία εξαρτάται από την ταχύτητα της εγκατάστασης της αναιμίας, το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας του ατόμου και τον βαθμό της αναιμίας. Σε μια μελέτη 18 ασθενών με χρόνια αναιμία, η καρδιακή παροχή στην ηρεμία ήταν σημαντικά αυξημένη στα άτομα με συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μικρότερη των 7 g/dl.³³ Έχει φανεί ότι σε κατά τα λοιπά υγιή άτομα, το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής μπορεί να εμφανισθεί μόνο σε χρόνια σοβαρή αναιμία με τιμές συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης χαμηλότερες από 5 g/dl.²⁷ Το σύνδρομο είναι δυνητικά αναστρέψιμο μετά από την διόρθωση της αναιμίας.^{31, 34}

Παρά ταύτα, σε ασθενείς με ήδη επιβαρυσμένο καρδιαγγειακό σύστημα αναιμία ηπιότερου βαθμού μπορεί να είναι κλινικά σημαντική. Σε μια προοπτική μελέτη 432 ασθενών με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση και μέση τιμή αιμοσφαιρίνης $8,8 \pm 1,5$ g/dl, κάθε 1 g/dl

χαμηλότερης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκε ανεξάρτητα με τον βαθμό διάτασης της αριστερής κοιλίας.³⁵ Σε μια άλλη μελέτη 78 ασθενών με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοδιάλυση, ο βαθμός μείωσης της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης κάτω από το φυσιολογικό όριο συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα και ανεξάρτητα με τον δείκτη μάζας της αριστερής κοιλίας.³²

Τέλος, η αναιμία αυτή καθεαυτή καθώς και μέσω των αυξημένων αναγκών καρδιακού έργου που συνεπάγεται μπορεί να επιδεινώσει την οξυγόνωση και κατά συνέπεια την λειτουργικότητα του μυοκαρδίου σε ασθενείς με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, που αποτελεί και την πιο συχνή υποκείμενη αιτία χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας στις ανεπτυγμένες χώρες.³⁶ Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η αθηρωμάτωση των στεφανιαίων αρτηριών μπορεί να περιορίσει την αύξηση της αιματικής ροής που φυσιολογικά απαιτείται για την προσαρμογή του μυοκαρδίου στην αναιμία.³⁷

3.3 Η αναιμία ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας

Λίγες σχετικές μελέτες έχουν εξετάσει την αναιμία ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας, σε άτομα χωρίς υποκείμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Στην προοπτική επιδημιολογική μελέτη «Framingham Heart Study», 485 (9,3%) άνδρες και γυναίκες μεταξύ 5.209 ατόμων από τον γενικό πληθυσμό εμφάνισαν καρδιακή ανεπάρκεια για πρώτη φορά μετά από περίπου 3 δεκαετίες παρακολούθησης. Ο χαμηλός αιματοκρίτης συσχετίστηκε ανεξάρτητα από άλλους προδιαθεσικούς παράγοντες με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας.³⁸ Παρά ταύτα, στην ίδια μελέτη, τα άτομα που είχαν αιματοκρίτη στο

υψηλότερο πεμπτημόριο είχαν αυξημένο κίνδυνο να παρουσιάσουν στεφανιαία νόσο και άλλες εκδηλώσεις εκ του καρδιαγγειακού συστήματος.³⁹

Μια άλλη μελέτη, εξέτασε αναδρομικά 1.063.495 ηλικιωμένα άτομα του γενικού πληθυσμού των Η.Π.Α. που ήταν δικαιούχοι της δημόσιας ασφαλιστικής κάλυψης για θέματα υγείας «Medicare». Τα άτομα που είχαν αναιμία κατά το έτος 1999, παρουσίασαν αυξημένη πιθανότητα να εκδηλώσουν για πρώτη φορά καρδιακή ανεπάρκεια μέσα στο επόμενο έτος, με σταθμισμένο σχετικό κίνδυνο (adjusted hazard ratio) 1,29.⁴⁰ Η αναιμία έχει συσχετιστεί ανεξάρτητα με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρδιακής ανεπάρκειας και σε ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση.⁴¹

3.4 Συσχέτιση αναιμίας και βαρύτητας καρδιακής ανεπάρκειας

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η αναιμία είναι συχνότερη όσο αυξάνεται η λειτουργική κλάση κατά NYHA των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.²² Σε μια μετα-ανάλυση 9 σχετικών μελετών, που περιελάμβαναν συνολικά περισσότερους από 22.000 ασθενείς, η παρουσία αναιμίας συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα [Δείκτης Πηλίκου (ΔΠ – Odds Ratio): 1,35, 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (ΔΕ):(1,21-1,51)] να ευρίσκονται οι ασθενείς σε λειτουργική κλάση III ή IV κατά NYHA έναντι λειτουργικής κλάσης I ή II.⁴²

Διάφορες μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η παρουσία αναιμίας σχετίζεται με την ικανότητα προς άσκηση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Ειδικότερα, μια μελέτη συμπεριέλαβε μια ομάδα (κοόρτη) 1.061 ασθενών με προχωρημένου σταδίου συστολική καρδιακή ανεπάρκεια που παρακολουθούνταν σε ένα κέντρο. Η αναιμία συσχετίστηκε με περισσότερο επιβαρυνμένη αιμοδυναμική κατάσταση και

μικρότερη ικανότητα προς άσκηση, όπως αυτή προσδιορίστηκε από τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου κατά την δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης.⁴³

Μια άλλη μελέτη, συμπεριέλαβε 93 άρρενες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης. Τριάντα έξι (38,7%) από τους 93 ασθενείς είχαν συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μικρότερη των 13 g/dl. Σε αυτή την υποομάδα ασθενών, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης συσχετίστηκε ανάλογα με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, ανεξάρτητα από την ηλικία, το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας και την συγκέντρωση κρεατινίνης του ορού. Αντιθέτως, στην υποομάδα των 57 ασθενών χωρίς αναιμία, η αιμοσφαιρίνη δεν συσχετίστηκε με τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου.⁴⁴

Σε μια τρίτη μελέτη, εξετάστηκαν 571 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (κλάσμα εξωθήσεως $\leq 40\%$) και 688 ασθενείς με συμπτώματα καρδιακή ανεπάρκειας αλλά χωρίς σημαντική δομική ανωμαλία της καρδιάς. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών. Η παρουσία αναιμίας συσχετίστηκε ανεξάρτητα με χειρότερη επίδοση στην δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών. Μάλιστα, ο βαθμός της συσχέτισης ήταν παρόμοιος στις δυο παραπάνω ομάδες ασθενών.⁴⁵

3.5 Συσχέτιση αναιμίας και νοσηρότητας καρδιακής ανεπάρκειας

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η αναιμία σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα εισαγωγής στο νοσοκομείο. Συγκεκριμένα, μια μελέτη εξέτασε αναδρομικά τον συνολικό πληθυσμό (2.653 ασθενείς) 3 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών σύγκρισης της καντεσαρτάνης με το εικονικό

φάρμακο (placebo) σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο ή διατηρημένο, ανάλογα με την κλινική δοκιμή, κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.⁴⁶ Σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 38 μηνών, οι ασθενείς με αναιμία (σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ) είχαν σχεδόν 1,5 φορά μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο νοσηλείας από όλες τις αιτίες και 1,8 φορές μεγαλύτερο σχετικό κίνδυνο να νοσηλευτούν λόγω καρδιακής ανεπάρκειας. Τα ευρήματα αυτά δεν διέφεραν μεταξύ των ασθενών με ελαττωμένο ή διατηρημένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας. Αξίζει να σημειωθεί όμως ότι η προηγηθείσα νοσηλεία για καρδιακή ανεπάρκεια ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την παρουσία αναιμίας.

Μια μελέτη εξέτασε αναδρομικά μια ομάδα (κοόρτη) 44.441 ασθενών με ηλικία 65 ετών και άνω, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στις Η.Π.Α. με καρδιακή ανεπάρκεια την κύρια διάγνωση εξόδου.⁴⁷ Η μελέτη αυτή χώρισε τους ασθενείς σε υποομάδες ανάλογα με την τιμή του αιματοκρίτη. Όλες οι ομάδες με αιματοκρίτη εισόδου χαμηλότερο από 40%, είχαν αυξημένο κίνδυνο να ξανανοσηλευτούν για καρδιακή ανεπάρκεια μέσα σε διάστημα ενός έτους από την αρχική έξοδο τους από το νοσοκομείο, σε σχέση με την ομάδα των ασθενών που είχε αιματοκρίτη (>40%-44%). Οι συσχετίσεις δεν άλλαξαν μετά από στατιστική στάθμιση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Μια άλλη μεγάλη μελέτη εξέτασε αναδρομικά 59.772 ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με βάση τα δεδομένα παρακολούθησης που συλλέχθηκαν από έναν ιδιωτικό φορέα παροχής υπηρεσιών υγείας στις Η.Π.Α.⁴⁸ Η αιμοσφαιρίνη των ασθενών ελέγχθηκε σε μετρήσεις που έγιναν διαχρονικά σε εξωτερική βάση, οι οποίες ανταποκρίνονται περισσότερο στην σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών σε σχέση με τη μέτρηση της αιμοσφαιρίνης

κατά την είσοδο στο νοσοκομείο (όπως έχει γίνει σε άλλες σχετικές μελέτες). Η παραπάνω μελέτη συμπέρανε ότι ο κίνδυνος για εισαγωγή στο νοσοκομείο με κύρια αιτία την καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται προοδευτικά για κάθε 1 g/dl μείωσης της αιμοσφαιρίνης κάτω από τα επίπεδα των 13,0-13,9 g/dl. Ειδικότερα, ο σταθμισμένος σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε από 1,12 (95% ΔΕ: 1,09-1,16) για τιμές αιμοσφαιρίνης μεταξύ 12,0-12,9 g/dl σε 1,99 (95% ΔΕ: 1,86-2,13) για τιμές αιμοσφαιρίνης μικρότερες των 9,0 g/dl. Αξίζει να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή βρήκε αύξηση του κινδύνου και για τις υψηλότερες τιμές αιμοσφαιρίνης ($\geq 17,0$ g/dl) σε σχέση με τις τιμές αναφοράς 13,0-13,9 g/dl (σταθμισμένος σχετικός κίνδυνος: 1,14 με 95% ΔΕ: 1,03-1,27).

3.6 Συσχέτιση αναιμίας και επιβίωσης των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την προγνωστική σημασία της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Η συντριπτική πλειοψηφία των μελετών αυτών έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η αναιμία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αυξημένης θνητότητας για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.²⁴ Αυτό έχει δειχθεί και σε μια μετα-ανάλυση 34 μελετών (μελετών κοόρτης ή αναδρομικής ανάλυσης κλινικών δοκιμών) που κύριο σκοπό είχαν να εξετάσουν την συσχέτιση της αναιμίας με την θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.²³ Οι 34 μελέτες συμπεριέλαβαν συνολικά 153.180 ασθενείς (εκ των οποίων 37,2% είχαν αναιμία) με μέσο διάστημα παρακολούθησης μεταξύ 6 μηνών και 5 ετών. Η απόλυτη θνητότητα των ασθενών με αναιμία ήταν 46.8% έναντι 29.5% των ασθενών χωρίς αναιμία. Μετά από την ανάλυση των σταθμισμένων δεδομένων της κάθε μελέτης για τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας για τους ασθενείς με αναιμία υπολογίστηκε σε 1.46 (95% ΔΕ: 1.26-1.69).

Η προγνωστική σημασία της αναιμίας για την θνητότητα των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια βρέθηκε να αμβλύνεται όσο μεγαλύτερη ήταν η κρεατινίνη του ορού των ασθενών αυτών.

Παρά τα ευρήματα της παραπάνω μετα-ανάλυσης, υπάρχει διχογνωμία στην βιβλιογραφία σχετικά με το αν η αναιμία σχετίζεται αιτιολογικά με χειρότερη επιβίωση στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή αν είναι απλά ένας δείκτης βαρύτητας της γενικής κατάστασης των ασθενών.⁴⁹ Η αναιμία έχει συσχετιστεί με ποικίλες παραμέτρους στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, που θα μπορούσαν να δρουν ως συγχυτικοί παράγοντες. Παράμετροι που έχουν συσχετιστεί με την παρουσία αναιμίας στις διάφορες μελέτες είναι η λειτουργική κλάση κατά NYHA, η μεγαλύτερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, η μαύρη φυλή, η νεφρική δυσλειτουργία, ο σακχαρώδης διαβήτης, το κάπνισμα, η στεφανιαία νόσος, ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος, η χαμηλή αρτηριακή πίεση, το χαμηλό νάτριο ορού, το υψηλό B νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) πλάσματος, καθώς και η χαμηλή αλβουμίνη και η χαμηλή χοληστερόλη του ορού.^{42, 46, 50} Επομένως είναι δυνατό, παρά την στάθμιση για αρκετές από τις παραπάνω παραμέτρους στις μελέτες που έχουν εξετάσει την προγνωστική σημασία της αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια, να παραμένουν κάποιοι συγχυτικοί παράγοντες που δεν συνυπολογίστηκαν και στους οποίους να οφείλεται η παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ αναιμίας και αυξημένης θνητότητας.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η προαναφερθείσα μετα-ανάλυση συμπεριέλαβε 2 πολύ μεγάλες μελέτες, που και οι δυο μαζί εξέτασαν τα 2/3 περίπου των ασθενών που συνολικά συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση.^{47, 48} Οι 2 αυτές μελέτες διέφεραν μεταξύ τους όσον αφορά την παρατηρηθείσα συσχέτιση μεταξύ της αναιμίας και της θνητότητας των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, η πρώτη μελέτη

εξέτασε 50.405 ασθενείς ηλικίας 65 ετών που νοσηλεύτηκαν στις Η.Π.Α. με καρδιακή ανεπάρκεια ως την κύρια διάγνωση εξόδου.⁴⁷ Ο δείκτης αναιμίας που μελετήθηκε ήταν ο αιματοκρίτης κατά την είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο. Η μελέτη αυτή δεν βρήκε ανεξάρτητη συσχέτιση μεταξύ της χαμηλότερης κατηγορίας αιματοκρίτη εισόδου ($\leq 24\%$) και της ολικής θνητότητας των ασθενών μετά από ένα χρόνο από την αρχική είσοδο στο νοσοκομείο σε σχέση με την κατηγορία αναφοράς του αιματοκρίτη εισόδου ($>40\%-44\%$). Το αποτέλεσμα αυτό προέκυψε μετά από στάθμιση για ποικιλία συγχυτικών παραγόντων, όπως δημογραφικά στοιχεία, καρδιολογικές και μη καρδιολογικές συνυπάρχουσες παθήσεις, δείκτες βαρύτητας της καρδιακής ανεπάρκειας, διάφορες εργαστηριακές εξετάσεις, ζωτικά σημεία, και η φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς κατά την είσοδο τους στο νοσοκομείο. Στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη θνητότητα παρατηρήθηκε στις ενδιάμεσες κατηγορίες αιματοκρίτη σε σχέση με την κατηγορία αναφοράς μετά τις παραπάνω σταθμίσεις, αλλά η διαφορά ήταν μικρή με κλινικά κριτήρια.

Η έτερη των δυο μεγάλων μελετών της προαναφερθείσας μετα-ανάλυσης, εξέτασε 59.772 ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με βάση αναδρομικά δεδομένα από έναν ιδιωτικό φορέα παροχής υπηρεσιών υγείας στις Η.Π.Α.⁴⁸ Όλοι οι ασθενείς είχαν χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια όπως τεκμηριώθηκε από σειρά διαγνώσεων μετά από νοσηλείες ή επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία. Ο δείκτης αναιμίας που μελετήθηκε ήταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ως χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή, όπως τεκμηριώθηκε από εξετάσεις αίματος που έγιναν διαχρονικά σε εξωτερική βάση, μεταξύ ενός έτους πριν την είσοδο του ασθενούς στη μελέτη και του τέλους του διαστήματος παρακολούθησης. Ποσοστό 85.7% των ασθενών είχαν παραπάνω από μια μέτρηση αιμοσφαιρίνης και 50% είχαν τουλάχιστον 5 μετρήσεις αιμοσφαιρίνης. Η μελέτη αυτή βρήκε μια βαθμιαία αύξηση

του κινδύνου για θάνατο για κάθε 1 g/dl μείωση της αιμοσφαιρίνης κάτω από τα επίπεδα αναφοράς των 13,0-13,9 g/dl. Επίσης, βρήκε αύξηση του κινδύνου για θάνατο στην υψηλότερη κατηγορία συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης ($\geq 17,0$ g/dl), σε σχέση με τα επίπεδα αναφοράς. Οι παραπάνω συσχετίσεις παρατηρήθηκαν τόσο για τις απόλυτες τιμές θνητότητας όσο και μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση και στάθμιση του κινδύνου για περισσότερες από 30 πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Μια κύρια διαφορά μεταξύ των δύο παραπάνω μελετών, στην οποία μπορεί και να αποδοθεί η διαφορά των ευρημάτων τους όσον αφορά την συσχέτιση της αναιμίας με τη θνητότητα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, έγκειται στον διαφορετικό δείκτη αναιμίας που εξέτασαν. Η μεν πρώτη εξέτασε τον αιματοκρίτη κατά την είσοδο στο νοσοκομείο λόγω καρδιακής ανεπάρκειας η δε δεύτερη εξέταση την αιμοσφαιρίνη σε πολλές εξωτερικές μετρήσεις ως χρονοεξαρτώμενη μεταβλητή. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με απορρυθμισμένη καρδιακή ανεπάρκεια έχουν κατά κανόνα κατακράτηση ύδατος και κατά συνέπεια πιθανώς αιμοαραίωση, η τιμή του αιματοκρίτη κατά την είσοδο στο νοσοκομείο μπορεί να μην αντανακλά απόλυτα την ύπαρξη ή όχι αναιμίας κατά την σταθερή αιμοδυναμική τους κατάσταση. Επίσης, η τιμή του αιματοκρίτη κατά την φάση της απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας μπορεί να εξαρτάται ισχυρά από διάφορες παραμέτρους κλινικής βαρύτητας για τους οποίους έγινε στάθμιση με συνέπεια την εξασθένιση της σχέσης του αιματοκρίτη με την θνητότητα, που παρατηρήθηκε στην πρώτη από τις 2 παραπάνω μεγάλες μελέτες. Αντιθέτως, η διαχρονική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης από εξωτερικές μετρήσεις που εξετάσθηκε στην δεύτερη μελέτη είναι πιο πιθανό να ανταποκρίνεται στο αν οι ασθενείς είχαν πραγματικά αναιμία ή όχι.

Τα παραπάνω υποστηρίζονται από μια μελέτη που εξέτασε τις μεταβολές της αιμοσφαιρίνης εντός έξι μηνών σε 6.159 συνεχόμενους εξωτερικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και την συσχέτιση των μεταβολών αυτών με την θνητότητα.⁵⁰ Το πρώτο κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι μέσα στο διάστημα των έξι μηνών, η αναιμία (οριζόμενη από συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 12 g/dl για τους άνδρες και 11 g/dl για τις γυναίκες) παρήλθε σε 43% των ασθενών που είχαν αναιμία κατά την αρχική εξέταση. Αντιθέτως, αναιμία εμφανίστηκε σε 16% των ασθενών που δεν είχαν αναιμία κατά την αρχική εξέταση. Η μελέτη χώρισε τους ασθενείς σε 4 ομάδες: τους ασθενείς που είχαν εμμένουσα αναιμία, νεοεμφανιζόμενη αναιμία, αναιμία που παρήλθε, και τους ασθενείς χωρίς αναιμία. Την χειρότερη θνητότητα μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 3.9 ετών είχαν οι ασθενείς με εμμένουσα αναιμία (58%) και εν συνεχεία οι ασθενείς με νεοεμφανιζόμενη αναιμία (45%). Οι ασθενείς με αναιμία που παρήλθε είχαν παρόμοια θνητότητα με τους ασθενείς χωρίς αναιμία (31%). Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι η βελτίωση της αναιμίας συν τω χρόνω ήταν περισσότερο αποτέλεσμα της βελτιστοποίησης της θεραπείας για την καρδιακή ανεπάρκεια και κατά συνέπεια της μείωσης της κατακράτησης υγρών παρά της χορήγησης ειδικής θεραπείας για την αναιμία.

Παρόμοια συμπεράσματα έχουν προκύψει και από μια πιο πρόσφατη μελέτη, που εξέτασε 4.144 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που παρακολουθούνταν σε εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείων της Νορβηγίας.⁵¹ Σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 28 μηνών, η αναιμία κατά την αρχική επίσκεψη ήταν ισχυρός ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας για όλον τον πληθυσμό. Η αναιμία όμως έχασε την προγνωστική της σημασία, στο υποσύνολο των 752 ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ≤ 45 ml/min/1,73 m²), καθώς και στο υποσύνολο των 528 ασθενών με σοβαρή καρδιακή

ανεπάρκεια (λειτουργική κλάση κατά NYHA IIIb ή IV). Όταν εξετάστηκαν ξεχωριστά οι 1.743 ασθενείς που συμπλήρωσαν και τις 3 επισκέψεις του πρωτοκόλλου παρακολούθησης και για τους οποίους υπήρχαν δεδομένα για την αιμοσφαιρίνη στην τελευταία επίσκεψη, βρέθηκε ότι στο 41.8% των ασθενών αυτών η αναιμία είχε παρέλθει, ενώ το 14.2% των ασθενών είχε νεοεμφανισθείσα αναιμία και το 12.1% είχε εμμένουσα αναιμία. Οι διαφορές στην απόλυτη θνητότητα μεταξύ των παραπάνω ομάδων και της ομάδας χωρίς αναιμία, ήταν παρόμοιες με αυτές που καταγράφηκαν στην προηγούμενη μελέτη, δηλαδή η ομάδα με την εμμένουσα αναιμία είχε την χειρότερη πρόγνωση, ακολουθούμενη από την ομάδα με την νεοεμφανισθείσα αναιμία, ενώ η πρόγνωση της ομάδας με αναιμία που παρήλθε και της ομάδας χωρίς αναιμία ήταν εξίσου καλή.⁵⁰ Επιπλέον, η εμμένουσα αναιμία ήταν ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνητότητας και για τα υποσύνολα των ασθενών με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια. Δεδομένου ότι το μεσοδιάστημα μεταξύ των τριών επισκέψεων της μελέτης ήταν τουλάχιστον 6 μήνες, οι ασθενείς που συμπλήρωσαν και τις 3 επισκέψεις μπορεί να μην ήταν αντιπροσωπευτικοί του γενικού πληθυσμού των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Αυτό το γεγονός περιορίζει την δυνατότητα γενίκευσης του παραπάνω συμπεράσματος για την προγνωστική σημασία της εμμένουσας αναιμίας στον γενικό πληθυσμό των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, αν και επιπλέον μελέτες έχουν καταλήξει σε παρόμοια ευρήματα.^{52, 53}

3.7 Άλλες πιθανές επιπτώσεις της αναιμίας της αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια

3.7.1 Συσχέτιση με την ποιότητα ζωής των ασθενών

Η παρουσία αναιμίας θεωρείται ότι συσχετίζεται με περιορισμό της ποιότητας ζωής των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Μια σχετική μελέτη εξέτασε

προοπτικά και διαχρονικά για διάστημα 12 μηνών την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που παρακολουθούνταν ως εξωτερικοί ασθενείς χρησιμοποιώντας δυο σχετικά ερωτηματολόγια (το «Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire» και το «Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire»)⁵⁴. Μετά από στάθμιση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες, η μελέτη έδειξε σημαντική γραμμική συσχέτιση της αιμοσφαιρίνης με όλες τις ενότητες του πρώτου ερωτηματολογίου καθώς και με 2 από τις ενότητες του δεύτερου ερωτηματολογίου. Η αύξηση της αιμοσφαιρίνης μέσα στους πρώτους 6 μήνες συνδεόταν με βελτίωση της ποιότητας ζωής και αντίστροφα.

3.7.2 Συσχέτιση με το κόστος υπηρεσιών υγείας

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κόστος υπηρεσιών υγείας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έχουν αναιμία. Μια σχετική μελέτη εξέτασε το κόστος των υπηρεσιών υγείας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που παρακολουθούνταν σε ένα πανεπιστημιακό κέντρο.⁵⁵ Μετά από στάθμιση για την σημαντικά αυξημένη θνητότητα των ασθενών με αναιμία καθώς και άλλες διαφορές στα χαρακτηριστικά τους, η μελέτη αυτή έδειξε σημαντικά αυξημένο κόστος περίθαλψης για τους ασθενείς που είχαν αναιμία έναντι αυτών που δεν είχαν. Η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε κυρίως στο υποσύνολο των ασθενών που είχαν καρδιακή ανεπάρκεια με επηρεασμένη συστολική λειτουργία της αριστερής κοιλίας.

Μια νεότερη μελέτη εξέτασε αναδρομικά τη χρήση υπηρεσιών υγείας και το σχετικό κόστος για ενδονοσοκομειακή και εξωνοσοκομειακή περίθαλψη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που συμμετείχαν σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή.⁵⁶ Η μελέτη αυτή βρήκε ότι η χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη συσχετιζόταν με περισσότερες εισαγωγές για νοσηλεία, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, καθώς και

τακτικές και επείγουσες εξωτερικές επισκέψεις. Βρήκε επιπλέον, μετά από πολυπαραγοντική ανάλυση, βαθμιαία αύξηση του κόστους υπηρεσιών υγείας όσο μειωνόταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης.

3.8 Πιθανοί αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η αιτιολογία της αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται από τους περισσότερους συγγραφείς ότι είναι πολυπαραγοντική.^{24, 57} Οι κυριότερες αιτίες αναιμίας που πιστεύεται ότι εμπλέκονται στην αναιμία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας είναι η αναιμία χρόνιας νόσου, η αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η αιμοαραίωση, η σιδηροπενία, και η αναιμία λόγω φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης.^{58, 59} Παρακάτω θα αναλυθεί κάθε μια από τις προαναφερθείσες ειδικές κατηγορίες της αναιμίας που μπορεί να παρατηρηθούν στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.

3.8.1 Σιδηροπενική αναιμία

Η σιδηροπενική αναιμία είναι παγκοσμίως η συχνότερη αιτία αναιμίας, αφορά περισσότερο τα παιδιά και τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και σχετίζεται με σημαντικές επιπτώσεις για τη δημόσια υγεία.^{18, 60, 61}

3.8.1.1 Φυσιολογία του σιδήρου στον οργανισμό

Ο σίδηρος είναι βασικό συστατικό του ανθρώπινου οργανισμού, αποτελώντας απαραίτητο παράγοντα για την ερυθροποίηση.⁶² Ενώνεται με την πρωτοπορφυρίνη IX στα μιτοχόνδρια των προδρόμων κυττάρων της ερυθράς σειράς με αποτέλεσμα το σχηματισμό της αίμης. Η αίμη ενώνεται με τέσσερις αλύσους σφαιρίνης και σχηματίζεται η αιμοσφαιρίνη.^{63, 64} Η αιμοσφαιρίνη είναι ο μεταφορέας του οξυγόνου στον οργανισμό. Το οξυγόνο δεσμεύεται και αποδεσμεύεται από την αιμοσφαιρίνη

χάρη σε οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις με τον σίδηρο της αίμης. Στις γραμμωτές και καρδιακές μυϊκές ίνες, του οργανισμού, ο σίδηρος ανευρίσκεται στη μυοσφαιρίνης καθώς και στα ένζυμα των μιτοχονδρίων. Η μυοσφαιρίνη ομοιάζει δομικά με την αιμοσφαιρίνη, αλλά είναι μονομερής, δηλαδή αποτελείται από μια μόνο πολυπεπτιδική αλυσό συνδεδεμένη με την αίμη.⁶⁴ Δρα δεσμεύοντας και απελευθερώνοντας οξυγόνο ανάλογα με τις ανάγκες των μυϊκών κυττάρων. Στα μιτοχόνδρια των κυττάρων του οργανισμού, ο σίδηρος απαντάται σε αιμοπρωτεΐνες (κυτοχρώματα) και άλλα ένζυμα της αναπνευστικής αλυσίδας, όπου είναι απαραίτητος για οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις μεταφοράς ηλεκτρονίων που σχετίζονται με την παραγωγή ενέργειας.⁶⁵ Στα μιτοχόνδρια, ο σίδηρος απαντάται και σε άλλα κυτοχρώματα, όπως το P450, που έχουν σημαντικό ρόλο για το μεταβολισμό του οργανισμού, καθώς και στις αιμοπρωτεΐνες καταλάση και υπεροξειδάση, που μπορούν να καθαίνουν το βλαπτικό υπεροξειδίο του υδρογόνου.⁶⁶ Τέλος, ο σίδηρος έχει ρόλο στη σύνθεση του DNA των κυττάρων, καθώς και στη σωστή λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και του νευρικού συστήματος.⁶⁷

Σε έναν ενήλικα άνδρα μέσου σωματικού βάρους η συνολική ποσότητα του σιδήρου του οργανισμού είναι 3-4 g. Η ποσότητα αυτή κατανέμεται ως εξής: αιμοσφαιρίνη (2 g), πρωτεΐνες που περιέχουν σίδηρο (όπως μυοσφαιρίνη, κυτοχρώματα, καταλάση: 400 mg), σίδηρος που κυκλοφορεί στο αίμα δεσμευμένος με την τρανσφερρίνη (3-7 mg), και αποθηκευμένος σίδηρος.⁶² Η αιμοσφαιρίνη αποτελείται κατά 0.34% κατά βάρος από σίδηρο. Κάθε ml συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει περίπου 1 mg σίδηρο.

Ο αποθηκευμένος σίδηρος απαντάται με τη μορφή της φερριτίνης (υδατοδιαλυτή πρωτεΐνη) και της αιμοσιδηρίνης (μη υδατοδιαλυτή). Η φερριτίνη υπάρχει σε όλα

σχεδόν τα κύτταρα του οργανισμού και ανευρίσκεται και στα βιολογικά υγρά. Στο αίμα υπάρχουν ελάχιστες αναλογικά ποσότητες φερριτίνης, που, εντός των φυσιολογικών της ορίων, σχετίζονται γραμμικά με τις συνολικές αποθήκες σιδήρου του οργανισμού.⁶⁸ Η αιμοσιδηρίνη είναι σύμπλοκη ένωση, ιδιαιτέρως πλούσια σε σίδηρο και ανευρίσκεται εντός των μονοκυττάρων-μακροφάγων του ήπατος, του σπληνός και του μυελού των οστών. Ο σίδηρος αποθηκεύεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ, τον σπλήνα και τον μυελό των οστών. Οι αποθήκες σιδήρου συνίστανται περίπου σε 10 mg/kg σωματικού βάρους για έναν ενήλικα, ενώ είναι σημαντικά χαμηλότερες για τις ενήλικες γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (περίπου στο 50% των τιμών που αντιστοιχούν στους άνδρες), λόγω των απωλειών του σιδήρου που συμβαίνουν με την έμμηνο ρύση, την κύηση, και τη γαλουχία.^{69, 70}

3.8.1.2 Ομοιοστασία του σιδήρου

Η ρύθμιση της ομοιοστασίας του σιδήρου του οργανισμού γίνεται κατά κύριο λόγο στο εντερικό επιθήλιο.⁷¹ Ο σίδηρος που προσλαμβάνεται στις τροφές έχει δύο μορφές, τον σίδηρο που περιέχεται στην αίμη, με προέλευση τις ζωικές τροφές (κρέας, πουλερικά, ψάρια) και τον σίδηρο που δεν είναι συνδεδεμένος με την αίμη, με προέλευση τις φυτικές τροφές. Για τη μέση δυτική διαίτα, ο σίδηρος της αίμης αποτελεί περίπου το 10% του συνολικά προσλαμβανομένου με τις τροφές σιδήρου, αλλά απορροφάται πιο εύκολα (σε ποσοστό περίπου 30%) σε σύγκριση με τον μη συνδεδεμένο με την αίμη σίδηρο, που αποτελεί το 90% του προσλαμβανομένου σιδήρου (κυρίως σε τρισθενή μορφή), αλλά απορροφάται σε ποσοστό 10%.⁶³ Υπάρχουν ίσως διαφορετικές οδοί για την απορρόφηση των δυο αυτών μορφών προσλαμβανομένου σιδήρου στην ψηκτροειδή παρυφή του εντερικού επιθηλίου και ειδικότερα στο εγγύς τμήμα του δωδεκαδακτύλου. Η οδός για την απορρόφηση του σιδήρου της αίμης δεν έχει επαρκώς διευκρινιστεί.⁷² Σε κάποιο βαθμό φαίνεται ότι

συμμετέχει στην απορρόφηση της η μεταφορική πρωτεΐνη HCP-1.⁷³ Ο μη συνδεδεμένος με αίμη σίδηρος απορροφάται καλύτερα στη δισθενή του μορφή (Fe^{2+}). Για το σκοπό αυτό, ο τρισθενής σίδηρος που προσλαμβάνεται με τις τροφές ανάγεται κατά μεγάλο ποσοστό σε δισθενή σίδηρο στο δωδεκαδάκτυλο, καθότι ο τρισθενής σίδηρος είναι δυσδιάλυτος σε περιβάλλον με pH μεγαλύτερο του 3. Ο δισθενής σίδηρος προσλαμβάνεται στο κύτταρο του εντερικού επιθηλίου (εντεροκύτταρο) δια του μεταφορέα DMT1, ενώ ξεχωριστή μεταβολική οδός φαίνεται ότι υπάρχει για την πρόσληψη του τρισθενούς σιδήρου.⁷¹

Ο βαθμός της πρόσληψης σιδήρου από τις τροφές μέσα στο εντεροκύτταρο δια των μηχανισμών που αναφέρθηκαν παραπάνω εξαρτάται από το περιεχόμενο του κυττάρου σε σίδηρο.⁷⁴ Η ποσότητα του σιδήρου εντός του κυττάρου βρίσκεται σε ισορροπία με την ποσότητα του σιδήρου στον οργανισμό. Συγκεκριμένα, οι πρόδρομες μορφές των εντερικών κυττάρων στην κρύπτη του επιθηλίου που θα διαφοροποιηθούν στο ώριμο εντεροκύτταρο εκφράζουν στη μεμβράνη τους υποδοχείς τρανσφερρίνης. Δια των υποδοχέων αυτών, απορροφάται σίδηρος που είναι δεσμευμένος με την τρανσφερρίνη που κυκλοφορεί στο αίμα.⁷⁴ Ρυθμιστικό ρόλο στη διαδικασία αυτή παίζει και η πρωτεΐνη HFE, που δημιουργεί σύμπλεγμα με τους υποδοχείς τρανσφερρίνης. Η πρωτεΐνη αυτή μεταλλάσσεται στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση.

Ο σίδηρος που βρίσκεται εντός του κυττάρου του εντερικού επιθηλίου μπορεί είτε να απορροφηθεί στη συστηματική κυκλοφορία είτε παραμένει εντός του κυττάρου που τελικά αποπίπτει στον γαστρεντερικό σωλήνα, με αποτέλεσμα την απώλεια του σιδήρου στα κόπρανα.⁷² Ο κύριος μεταφορέας του σιδήρου από το εντεροκύτταρο στη συστηματική κυκλοφορία είναι η φερροπορτίνη, που βρίσκεται στη βασική και

πλάγια μεμβράνη του εντερικού κυττάρου. Στην παραπάνω διαδικασία συμμετέχει και η πρωτεΐνη ηφαιστίνη (hephaestin), που είναι ανάλογη της σερουλοπλασμίνης και οξειδώνει τον δισθενή σίδηρο που βρίσκεται ενδοκυτταρίως σε τρισθενή ώστε να δεσμευτεί στην τρανσφερρίνη εξωκυτταρίως.⁷⁴ Η δραστηριότητα της φερροπορτίνης ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη εψιδίνη που κυκλοφορεί στο αίμα και δεσμεύεται με τη φερροπορτίνη με αποτέλεσμα την είσοδο της τελευταίας στο κύτταρο και την αδρανοποίηση της στα λυσοσώματα.⁷⁵

Ο σίδηρος μεταφέρεται στο αίμα κατά κύριο λόγο συνδεδεμένος με την τρανσφερρίνη. Η ποσότητα του σιδήρου που κυκλοφορεί στο αίμα είναι μικρή (3-4 mg), αναλογικά με τη συνολική του ποσότητα στον οργανισμό.^{63, 76} Ο σίδηρος όμως που κυκλοφορεί δεσμευμένος με την τρανσφερρίνη είναι μεταβολικά πολύ ενεργός καθώς ανακυκλώνεται περίπου κάθε 4 ώρες.⁷⁶ Η τρανσφερρίνη μεταφέρει τον σίδηρο στα κύτταρα στόχους (ερυθροβλάστες, ηπατοκύτταρο, μακροφάγα, εντεροκύτταρο) όπου ενδοκυττώνονται ως σύμπλεγμα δια των υποδοχέων τρανσφερρίνης.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, απορροφούνται κάθε μέρα από τις τροφές περίπου 1-2 mg σιδήρου, ποσότητα που αντιστοιχεί στο σίδηρο που χάνεται από τον οργανισμό. Οι απώλεια του σιδήρου γίνεται κυρίως με την απόπτωση των κυττάρων του εντέρου και λιγότερο του δέρματος και των εξαρτημάτων του, καθώς και δια των ούρων ή του ιδρώτα.⁷⁷ Κατά την έμμηνο ρύση και κατά τη γαλουχία, οι απώλειες του σιδήρου αυξάνονται σημαντικά. Ο βαθμός απορρόφησης σιδήρου μπορεί να πολλαπλασιασθεί όταν οι αποθήκες σιδήρου του οργανισμού είναι μειωμένες, όταν οι ανάγκες για ερυθροποίηση είναι αυξημένες και κατά την υποξία.⁶³ Σε καταστάσεις αναποτελεσματικής ερυθροποίησης όπως η β-μεσογειακή αναιμία, ο βαθμός απορρόφησης του σιδήρου είναι ιδιαίτερα αυξημένος.⁶² Σε καταστάσεις

υπερφόρτωσης του οργανισμού σε σίδηρο ή φλεγμονής, ο βαθμός απορρόφησης του σιδήρου από τις τροφές μειώνεται.⁷²

Ο σίδηρος που χρειάζεται καθημερινά για τις ανάγκες της ερυθροποίησης (20-30 mg) προέρχεται κατά κύριο λόγο από την ανακύκλωση του σιδήρου που περιέχεται στα γηρασμένα ερυθροκύτταρα.⁶³ Τα ερυθροκύτταρα αυτά φαγοκυτταρώνονται από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (κυρίως στο σπλήν). Στο φαγολυσόσωμα που δημιουργείται, διασπάται η αίμη από την αιμοσφαιρίνη και εν συνεχεία η αίμη μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα, όπου μπορεί να διασπασθεί από την οξυγενάση της αίμης σε σίδηρο και πρωτοπορφυρίνη. Ο σίδηρος μπορεί να αποθηκευτεί με τη μορφή της φερριτίνης ή δια μέσου της φερροπορτίνης να απεκκριθεί στην κυκλοφορία με τη μορφή της τρανσφερρίνης. Η φερροπορτίνη των μονοκυττάρων/μακροφάγων θεωρείται ότι ελέγχεται από την εψιδίνη κατά τον ίδιο τρόπο που παρατηρείται και στο εντεροκύτταρο όπως περιγράφηκε παραπάνω.

3.8.1.3 Στάδια σιδηροπενίας

Η σιδηροπενία έχει διάφορα στάδια που εξαρτώνται από το βαθμό της έλλειψης σιδήρου.^{62, 78} Κατά το πρώτο στάδιο, οι αποθήκες σιδήρου του οργανισμού έχουν εξαντληθεί, χωρίς όμως την εμφάνιση αναιμίας. Ο σίδηρος που είναι αναγκαίος για την ερυθροποίηση προκύπτει από την ανακύκλωση του σιδήρου που υπάρχει στην αιμοσφαιρίνη των γηρασμένων ερυθροκυττάρων τα οποία φαγοκυτταρώνονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Κατά το στάδιο αυτό, το κύριο εργαστηριακό εύρημα είναι η χαμηλή φερριτίνη του ορού. Αν γίνει εξέταση επιχρίσματος μυελού των οστών, οι αποθήκες σιδήρου είναι εξαντλημένες. Κατά το δεύτερο στάδιο σιδηροπενίας, η ποσότητα σιδήρου του οργανισμού μειώνεται ακόμα περισσότερο με αποτέλεσμα να μην επαρκεί για την ερυθροποίηση και να εμφανίζεται αναιμία. Η

αναιμία είναι αρχικά ήπιου βαθμού, κατά κανόνα ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική. Η τρανσφερρίνη (όπως αυτή υπολογίζεται από τη συνολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα) αυξάνεται, αλλά το ποσοστό κορεσμού της τρανσφερρίνης σε σίδηρο είναι μειωμένο. Τα επίπεδα της φερριτίνης και του σιδήρου του ορού είναι επίσης μειωμένα. Κατά το τρίτο στάδιο, η περαιτέρω μείωση της συνολικής ποσότητας του σιδήρου του οργανισμού προκαλεί σοβαρότερη αναιμία με επίπεδα αιμοσφαιρίνης συχνά κάτω από 9 g/dl και χαρακτηριστικά υποχρωμίας και μικροκυττάρωσης. Η υποχρωμία και η μικροκυττάρωση οφείλονται στο γεγονός ότι οι πρόδρομες μορφές της ερυθράς σειράς αντιδρούν στη μείωση της αίμης με μείωση της παραγωγής σφαιρίνης.⁷⁹ Επίσης, ενώ η ερυθροποιητίνη αυξάνεται, η σιδηροπενία αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την ερυθροποίηση με αποτέλεσμα η προκύπτουσα αναιμία συχνά να έχει υποπαραγωγικό χαρακτήρα (μειωμένο αναλογικά αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων).

Στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ, σιδηροπενία απαντάται σε 11%, 5% και 7% των γυναικών 20-49, 50-69 και ≥ 70 ετών, ενώ σιδηροπενική αναιμία σε 5%, 2% και 2%, αντίστοιχα. Στους άνδρες των ίδιων ηλικιακών ομάδων, σιδηροπενία απαντάται σε <1%, 2% και 4%, ενώ σιδηροπενική αναιμία σε <1%, 1% και 2%, αντίστοιχα.⁸⁰

3.8.1.4 Αίτια σιδηροπενικής αναιμίας

Το κύριο αίτιο της σιδηροπενίας είναι η απώλεια αίματος, είτε μετά από εμφανή αιμορραγία από τον ανώτερο ή κατώτερο πεπτικό σωλήνα, μηνο/μητρορραγία, αιματουρία, αιμόπτυση, μετατραυματική ή μετεγχειρητική αιμορραγία, είτε λόγω μικροσκοπικής απώλειας αίματος από τον πεπτικό σωλήνα.^{81, 82} Απώλεια αίματος ικανή να οδηγήσει σε σιδηροπενική αναιμία μπορεί να προκληθεί και από τακτική αιμοδοσία ή ιατρογενώς, μετά από επανειλημμένες αιμοληψίες σε νοσηλευόμενους ασθενείς ή στα φίλτρα που χρησιμοποιούνται για την αιμοκάθαρση.^{83, 84} Ειδικά στις

γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, η σιδηροπενία μπορεί, πέρα από τις απώλειες δια της εμμήνου ρύσεως, να σχετίζεται και με την απώλεια αίματος κατά τον τοκετό καθώς και δια του ομφαλίου λώρου προς το νεογνό, ή και με την απώλεια σιδήρου δια του θηλασμού.⁸⁵ Απώλεια σιδήρου μπορεί σπάνια να οφείλεται και σε συνεχιζόμενη αιμοσφαιρινουρία ή αιμοσιδηρινουρία λόγω παθήσεων που προκαλούν ενδαγγειακή αιμόλυση καθώς και σε απώλεια δια των πνευμόνων στην πνευμονική αιμοσιδήρωση.⁶² Εκτός από την απώλεια αίματος, η σιδηροπενία μπορεί να οφείλεται και σε μειωμένη πρόσληψη ή απορρόφηση του σιδήρου από τις τροφές.⁸⁵ Η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου μπορεί να σχετίζεται με καταστάσεις αχλωρυδρίας και δυσαπορρόφησης, όπως ατροφική γαστρίτιδα, γαστρίτιδα από *Helicobacter pylori* ή κοιλιοκάκη.⁸⁶ Σιδηροπενική αναιμία μπορεί να παρατηρηθεί και σε περιπτώσεις αυξημένων αναγκών σε σίδηρο, όπως κατά την έναρξη θεραπείας προϋπάρχουσας αναιμίας με ερυθροποιητίνη.

3.8.2 Αναιμία χρονίας νόσου

Η αναιμία χρονίας νόσου ή αναιμίας της χρονίας φλεγμονής ή αναιμία της φλεγμονής παρατηρείται σε χρόνιες παθήσεις που συνοδεύονται από ενεργοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών.⁸⁷ Τέτοιες παθήσεις μπορεί να είναι αυτοάνοσου, ιδιοπαθούς φλεγμονώδους, λοιμώδους, ή νεοπλασματικής αρχής.⁸⁸ Άλλες παθήσεις ή καταστάσεις, όπως η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αυξημένη ηλικία, μπορεί επίσης να συσχετίζονται ή να έχουν κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς με την αναιμία χρονίας νόσου.^{21, 88}

Η αναιμία χρονίας νόσου χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων από τον μυελό των οστών (υποπαραγωγική αναιμία). Η μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων από τον μυελό των οστών είναι αποτέλεσμα της

αλληλεπίδρασης ποικίλων και αλληλοσυνδεόμενων παθογενετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων των παρακάτω⁸⁷:

α) διαταραγμένου μεταβολισμού του σιδήρου με αποτέλεσμα μειωμένη προσφορά σιδήρου για την ερυθροποίηση,

β) μειωμένης αναλογικά παραγωγής ερυθροποιητίνης, και

γ) μειωμένης ανταπόκρισης του μυελού στην αναιμία.

Σε μικρότερο βαθμό συντελεί στην αναιμία χρονίας νόσου ο μειωμένος χρόνος επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Οι παραπάνω παθογενετικοί μηχανισμοί θεωρείται ότι ενεργοποιούνται κατά κύριο λόγο από την αυξημένη παραγωγή διαφόρων κυτοκινών με προ-φλεγμονώδη δράση, όπως ο παράγοντας άλφα νέκρωσης των όγκων (TNF-α), η ιντερλευκίνη 6 (IL-6) και η ιντερλευκίνη 1 (IL-1).⁸⁹ Οι κυτοκίνες αυτές παράγονται κυρίως από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα και μπορούν να διεγείρουν τα λεμφοκύτταρα προς παραγωγή ιντερφερόνης βήτα (IFN-β) και ιντερφερόνης γάμμα (IFN-γ).⁹⁰ Η IL-6, που έχει τόσο προ-φλεγμονώδεις όσο και αντι-φλεγμονώδεις δράσεις, επάγει την παραγωγή της εψιδίνης από το ήπαρ, η οποία είναι πρωτεΐνη οξείας φάσης και έχει ορμονική δράση που είναι ιδιαίτερος σημαντική για την ρύθμιση της ομοιοστασίας του σιδήρου κατά την λοίμωξη και την φλεγμονή γενικότερα.⁷⁶

3.8.2.1 Εργαστηριακά χαρακτηριστικά της αναιμίας χρονίας νόσου

Η αναιμία χρονίας νόσου είναι κατά κανόνα ήπιου ή μέτριου βαθμού, με τους περισσότερους ασθενείς να έχουν συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη των 8 g/dl.⁸⁷ Όσον αφορά τους ερυθροκυτταρικούς χαρακτήρες, είναι κατά κανόνα ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική και υποπαραγωγική αναιμία.⁹¹ Σε περίπου 20% των

περιπτώσεων, που η προσφορά του σιδήρου προς αιμοποίηση είναι ιδιαίτερος μειωμένη καθώς και όταν συνυπάρχει αληθής σιδηροπενία, η αναιμία μπορεί να είναι υπόχρωμη μικροκυτταρική.^{91, 92}

3.8.2.2 Παθογένεση αναιμίας χρονίας νόσου

3.8.2.2.1 Διαταραχή μεταβολισμού σιδήρου

Ο διαταραγμένος μεταβολισμός σιδήρου στην αναιμία χρονίας νόσου συνίσταται κατά κύριο λόγο αφενός σε μειωμένη απορρόφηση του από το έντερο και αφετέρου σε αυξημένη δέσμευση του στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, με αποτέλεσμα μείωση του σιδήρου που κυκλοφορεί στο αίμα (δεσμευμένος με την τρανσφερρίνη) και κατ' επέκταση της προσφοράς του για την ερυθροποίηση.⁹³ Η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο στην αναιμία χρονίας νόσου μπορεί να είναι τόσο σημαντική ώστε συν τω χρόνω να οδηγήσει σε αληθή ένδεια σιδήρου από τον οργανισμό.^{92, 93}

Κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό του σιδήρου κατά την φλεγμονή παίζει η πρωτεΐνη εψιδίνη.⁹⁴ Η εψιδίνη είναι μια μικρή πρωτεΐνη οξείας φάσεως τύπου II, αποτελούμενη από 25 αμινοξέα, που παράγεται κυρίως από το ήπαρ. Ερέθισμα για την παραγωγή της εψιδίνης είναι η IL-6, με μεταγωγή σήματος δια του μεταγραφικού παράγοντα STAT3.⁹⁵ Με διαφορετικά ερεθίσματα, η παραγωγή της εψιδίνης επάγεται και από διάφορες οστικές μορφογενετικές πρωτεΐνες, όπως οι BMP-2, BMP-4 και BMP-6.⁹⁶⁻⁹⁸ Αντιθέτως, ο TNF-α και η IL-1 μπορούν να μειώσουν την παραγωγή της εψιδίνης.⁹⁹

Σε μικρότερο βαθμό, η παραγωγή της εψιδίνης από το ήπαρ μπορεί να επαχθεί άμεσα από το λιποπολυσακχαρίδιο μετά από σύνδεση του με τους υποδοχείς φυσικής ανοσίας Toll-like receptors 4 (TLR-4) της κυτταρικής μεμβράνης.^{99, 100} Μέσω των υποδοχέων TLR-4 μπορεί να επαχθεί η παραγωγή σημαντικών ποσοτήτων εψιδίνης

και από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα.¹⁰⁰ Το λιποπολυσακχαρίδιο ή διαφορετικά ενδοτοξίνη των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων είναι τμήμα της εξωτερικής τους μεμβράνης και αποτελεί ισχυρό ερέθισμα για την ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής και ειδικότερα της παραγωγής πληθώρας κυτοκινών.¹⁰¹ Το λιποπολυσακχαρίδιο προκαλεί και εμμέσως παραγωγή επιδίνης μετά από επαγωγή της IL-6.¹⁰¹ Άλλα βακτήρια πέραν αρνητικών των Gram, που δεν φέρουν λιποπολυσακχαρίδιο, όπως η *Borrelia burgdorferi*, μπορούν να επάγουν την παραγωγή επιδίνης μέσω των υποδοχέων Toll-like receptors 2.¹⁰² Η παραγωγή της επιδίνης ως αντίδραση σε βακτηριακά ερεθίσματα σχετίζεται με τον σημαντικό ρόλο που παίζει η πρωτεΐνη αυτή για την προστασία του οργανισμού από τη λοίμωξη.¹⁰³ Η προστασία αυτή έγκειται στο γεγονός ότι περιορίζοντας την προσφορά σιδήρου, τα μικρόβια στερούνται ένα σημαντικό συστατικό για τον πολλαπλασιασμό τους.^{94, 104,}
¹⁰⁵ Επίσης, ότι η ίδια η επιδίνη φαίνεται ότι έχει αντιμικροβιακές ιδιότητες.¹⁰⁴

Η επιδίνη δρα κυρίως μέσω δέσμευσης της πρωτεΐνης φερροπορτίνης, η οποία μεταφέρει τον σίδηρο εκτός των κυττάρων.¹⁰⁶ Συγκεκριμένα, μετά την δέσμευση με την επιδίνη, η φερροπορτίνη μετατίθεται στο εσωτερικό του κυττάρου όπου και αποσυντίθεται και αδρανοποιείται δια φωσφορυλίωσης από την πρωτεϊνική κινάση JAK2.¹⁰³ Ως αποτέλεσμα της αδρανοποίησης της φερροπορτίνης, ο σίδηρος δεν μπορεί να μεταφερθεί εκτός του κυττάρου και αποθηκεύεται στο εσωτερικό τους.¹⁰⁶ Στην περίπτωση των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου ο σίδηρος δεν μπορεί να απορροφηθεί στην κυκλοφορία και άρα να γίνει διαθέσιμος στον οργανισμό.¹⁰⁷ Με την φυσιολογική δε απόπτωση του εντερικού επιθηλίου, ο σίδηρος που έχει αποθηκευτεί εντός των κυττάρων του αποβάλλεται στα κόπρανα. Στην περίπτωση των μακροφάγων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος, ο σίδηρος, με τη δράση της επιδίνης, δεν μπορεί να αποδοθεί από τα κύτταρα στην κυκλοφορία ώστε να γίνει

διαθέσιμος για τις ανάγκες του οργανισμού. Στην αναιμία χρόνιας νόσου, η μεγαλύτερη κατακράτηση του σιδήρου εντός των κυττάρων του ενδοθηλιακού συστήματος παρατηρείται στον σπλήνα.¹⁰⁸ Κατακράτηση του σιδήρου παρατηρείται και στα μακροφάγα του μυελού των οστών, με αποτέλεσμα οι αποθήκες σιδήρου να μην είναι διαθέσιμες για την αιμοποίηση.¹⁰⁵

Πέραν του άξονα λιποπολυσακχαριδίου – IL-6 – επιδίνης, που περιγράφηκε παραπάνω, και άλλοι προ-φλεγμονώδεις ή αντι-φλεγμονώδεις παράγοντες που εκκρίνονται κατά την φλεγμονή μπορούν να επηρεάσουν τον μεταβολισμό του σιδήρου.¹⁰⁵ Συγκεκριμένα, η IFN-γ μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα της φερριτίνης (που είναι η αποθηκευτική πρωτεΐνη του σιδήρου) εντός των μονοκυττάρων/μακροφάγων.¹⁰⁹ Αυξημένη μεταγραφή του γονιδίου της φερριτίνης μπορούν να προκαλέσουν επίσης ο TNF-α και η IL-1, ενώ η IL-1 επηρεάζει και την μετάφραση του αγγελιοφόρου ριβονουκλεϊκού οξέως (mRNA) της φερριτίνης.¹¹⁰

Αντιθέτως, η μετάφραση του mRNA της φερριτίνης μπορεί να μειωθεί λόγω αύξησης του ενδοκυττάριου μονοξειδίου του αζώτου (NO), το οποίο επάγεται από τον TNF-α και την IL-1.¹⁰⁵ Συγκεκριμένα, το NO ενεργοποιεί τις πρωτεΐνες που ανταποκρίνονται στον σίδηρο IRP1 και IRP2, οι οποίες με τη σειρά τους δεσμεύονται στις θέσεις IRE του mRNA της φερριτίνης εμποδίζοντας την μετάφραση του.

Η IFN-γ και το λιποπολυσακχαρίδιο, δρώντας συνεργικά, αυξάνουν αφενός την πρόσληψη του ελεύθερου σιδήρου στα μονοκύτταρα/μακροφάγα, μέσω επαγωγής του μεταφορέα του σιδήρου εντός των κυττάρων DMT1.¹¹¹ Αφετέρου όμως, μειώνουν την πρόσληψη του σιδήρου που είναι δεσμευμένος με την τρανσφερρίνη εντός των κυττάρων, μέσω μείωσης των υποδοχέων της τρανσφερρίνης. Αντίθετη δράση (αύξηση των υποδοχέων τρανσφερρίνης) έχουν κυτοκίνες με αντιφλεγμονώδη δράση,

όπως η ιντερλευκίνη-4, ιντερλευκίνη-10 και ιντερλευκίνη-13, που επίσης αυξάνονται κατά τη φλεγμονή.^{108, 111} Η IFN-γ και το λιποπολυσακχαρίδιο ελαττώνουν επίσης την έξοδο του σιδήρου από τα κύτταρα, μειώνοντας το βαθμό μεταγραφής της φερροπορτίνης (του μεταφορέα του σιδήρου εκτός των κυττάρων).¹¹¹

Κατακράτηση του σιδήρου στα μονοκύτταρα/μακροφάγα στην αναιμία χρονίας νόσου συμβαίνει και μέσω αύξησης της φαγοκυττάρωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η φαγοκυττάρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων επάγεται λόγω της δράσης κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IFN-γ, που αυξάνουν την ικανότητα των μονοκυττάρων/μακροφάγων προς φαγοκυττάρωση καθώς και λόγω της παραγωγής ελευθέρων ριζών οι οποίες προκαλούν βλάβη στα ερυθρά αιμοσφαίρια και κατά συνέπεια τα ευαισθητοποιούν προς φαγοκυττάρωση.^{112, 113} Στην αναιμία χρονίας νόσου, ο σίδηρος που εισέρχεται στα μονοκύτταρα/μακροφάγα δεν ανακυκλώνεται στο βαθμό που αυτό συμβαίνει φυσιολογικά, διότι δεν απελευθερώνεται επαρκώς στην κυκλοφορία δια της φερροπορτίνης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω.¹⁰⁶ Τέλος, ο TNF-α μειώνει την απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο ανεξάρτητα από την δράση του μέσω της εψιδίνης.¹¹⁴

3.8.2.2.2 Μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης

Στην αναιμία χρονίας νόσου παρατηρείται μικρότερη αύξηση από το αναμενόμενο για τον βαθμό της αναιμίας των επιπέδων ερυθροποιητίνης. Αυτό οφείλεται κυρίως στην δράση ορισμένων κυτοκινών στα κύτταρα του νεφρικού παρεγχύματος. Η IL-1, ο TNF-α και σε μικρότερο βαθμό ο αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού-β (TGF-β) έχει βρεθεί ότι προκαλούν μειωμένη ανταπόκριση των κυττάρων αυτών καθώς και των ηπατοκυττάρων στο υποξαιμικό ερέθισμα όσον αφορά την παραγωγή ερυθροποιητίνης.^{115, 116}

3.8.2.2.3 Μειωμένη ερυθροποίηση

Η μειωμένη ικανότητα του μυελού προς ερυθροποίηση στην αναιμία χρονίας νόσου είναι συνάρτηση κυρίως της μειωμένης ικανότητας πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης των πρόδρομων κυττάρων της ερυθράς σειράς [burst-forming unit-erythroid (BFU-E) και colony-forming unit-erythroid (CFU-E)] και της μειωμένης προσφοράς σιδήρου προς αιμοποίηση. Ειδικότερα, τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς παρουσιάζουν αυξημένη απόπτωση και μειωμένη ανταπόκριση στην ερυθροποιητίνη, συνεπεία της δράσης κυτοκινών και λεμφοκινών, όπως ο TNF- α , η IL-1, η IFN- γ και η IFN- β .

Ο TNF- α παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα ως απάντηση σε πολλά φλεγμονώδη ερεθίσματα. Πολλές μελέτες *in vitro* και *in vivo* έχουν δείξει την ικανότητα του TNF- α να επάγει αναιμία.^{113, 117, 118} Σε ποντίκια, έχει βρεθεί ότι ο TNF- α μειώνει τον αριθμό των πρόδρομων κυττάρων της ερυθράς σειράς CFU-E.¹¹⁹ Σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα, έχειδειχθεί ότι τα υψηλότερα επίπεδα TNF- α σχετίζονται με μειωμένο αριθμό και αυξημένη απόπτωση των αρχέγονων πολυδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων καθώς και των πρόδρομων δεσμευμένων κυττάρων της ερυθράς σειράς.¹²⁰ Η δράση του TNF- α να μειώνει την ερυθροποίηση και να προκαλεί αναιμία μπορεί να εξασκεείται άμεσα, δια των υποδοχέων του, ή και έμμεσα, δια της IFN- β .^{121, 122} Η αναστολή της ερυθροποίησης από τον TNF- α μπορεί να αναστραφεί με την χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης.¹¹⁹

Η IL-1 έχει επίσης συσχετισθεί αιτιοπαθογενετικά με την πρόκληση αναιμίας χρονίας νόσου. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, τα επίπεδα της IL-1 σχετίζονται με την εμφάνιση αναιμίας.¹²³ Έχειδειχθεί *in vitro* ότι η IL-1 αναστέλλει τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς και κατ' επέκταση την ερυθροποίηση.¹²³ Η δράση της αυτή φαίνεται ότι εξασκεείται κυρίως διαμέσου της IFN- γ .¹²⁴

Η IFN- γ παράγεται κυρίως από τα φυσικά φονευτικά κύτταρα (natural killer cells) και τα T-λεμφοκύτταρα και είναι σημαντικός παράγοντας πρόκλησης αναιμίας χρονίας νόσου. Η υπερπαραγωγή IFN- γ έπεται από κατάλληλα φλεγμονώδη ερεθίσματα σε ποντίκια προκαλεί την εκδήλωση αναιμίας χρονίας νόσου.¹¹² Έχει δειχθεί ότι η IFN- γ αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των ανθρωπίνων προδρόμων κυττάρων της ερυθράς σειράς BFU-E και CFU-E.^{117, 124} Η ανασταλτική δράση της IFN- γ είναι ισχυρότερη στα πιο αρχέγονα κύτταρα BFU-E σε σχέση με τα CFU-E.¹²⁵ Η IFN- γ μπορεί να μειώσει τον αριθμό των BFU-E κυττάρων αυξάνοντας τα επίπεδα του παράγοντα PU.1, ο οποίος ασκεί ανασταλτική δράση για την ερυθροποίηση.¹¹² Ένας από τους μηχανισμούς με τους οποίους η IFN- γ μειώνει τον πολλαπλασιασμό των CFU-E είναι η μείωση των υποδοχέων της ερυθροποιητίνης στα CFU-E. Επίσης, η IFN- γ δρα μέσω μείωσης των υποδοχέων του παράγοντα των αρχέγονων κυττάρων (Stem Cell Factor) που ονομάζονται διαφορετικά υποδοχείς c-Kit. Ο παράγοντας αυτός έχει σημαντικό ρόλο για την επιβίωση και την αναπαραγωγή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.^{126, 127} Η κατασταλτική δράση της IFN- γ στα πρόδρομα κύτταρα CFU-E ασκείται επίσης μέσω της παραγωγής κεραμιδίου, που είναι προϊόν της υδρόλυσης της σφινγγομυελίνης.¹²⁸ Ως αποτέλεσμα των παραπάνω δράσεων της IFN- γ προάγεται η απόπτωση των κυττάρων της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών.¹²⁷ Η κατασταλτική δράση της IFN- γ στην αιμοποίηση είναι αναστρέψιμη με την χορήγηση καταλλήλων δόσεων ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης (rhEPO).¹²⁸

Η IFN- β έχει επίσης άμεση κατασταλτική δράση στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς CFU-E.^{122, 129} Η δράση της αυτή δεν φαίνεται να αναστέλλεται με την χορήγηση υψηλών δόσεων rhEPO.

Τέλος, ο TNF-α και η IFN-γ μπορούν να επάγουν την παραγωγή ασταθών ελευθέρων ριζών, και κυρίως του νιτρικού οξέος, σε ποικιλία ιστών συμπεριλαμβανομένου και του μυελού των οστών. Το νιτρικό οξύ έχει άμεση ανασταλτική δράση στην αιμοποίηση, προκαλώντας απόπτωση των πρόδρομων αιμοποιητικών κυττάρων.¹³⁰

3.8.2.2.4 Μείωση του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Φυσιολογικά ένα ερυθρό αιμοσφαίριο κυκλοφορεί στο αίμα για περίπου 110-120 ημέρες. Στην αναιμία χρονίας νόσου έχει βρεθεί ότι ο χρόνος επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι μειωμένος.¹³¹ Αυτό οφείλεται κυρίως στην βλάβη των ερυθρών αιμοσφαιρίων από το αυξημένο οξειδωτικό στρες του οργανισμού καθώς και στην αυξημένη φαγοκυτταρική δραστηριότητα των μονοκυττάρων/μακροφάγων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.^{112, 113} Μια μελέτη που εξέτασε το χρόνο επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (με ⁵¹Cr ραδιοσημασμένα ερυθρά) σε 10 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βρήκε μειωμένο χρόνο επιβίωσης σε 4 ασθενείς.¹³² Και οι 4 αυτοί ασθενείς είχαν μειωμένο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων στο αίμα, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς δεν είχαν αναιμία.

3.8.2.3 Αναιμία της βαρείας οξείας νόσησης

Πτώση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης μέχρι 2-3 g/dl παρατηρείται συχνά σε ασθενείς που παρουσιάζουν οξέως βαρεία νόσηση και ιδίως αυτών που χρειάζονται να εισαχθούν σε μονάδα εντατικής θεραπείας.¹³³ Οι υποκείμενες παθολογικές καταστάσεις είναι αυτές που προκαλούν αυξημένο στρες του οργανισμού και φλεγμονή, όπως η σήψη, το τραύμα, οι χειρουργικές επεμβάσεις και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Η αναιμία των ασθενών που βρίσκονται σε κρίσιμη κλινική κατάσταση έχει αρκετούς κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς με την αναιμία της χρονίας νόσου. Για το λόγο αυτό, πολλοί συγγραφείς τις εξετάζουν

μαζί ως αναιμία της φλεγμονής.¹³⁴ Στους αιτιοπαθογενετικούς μηχανισμούς που έχουν περιγραφεί παραπάνω για την αναιμία χρόνιας νόσου και που σχετίζονται με την φλεγμονή πρέπει να προστεθεί και η απώλεια αίματος ως πιθανό αίτιο της αναιμίας των ασθενών που νοσούν βαρέως, ιδιαίτερα από χειρουργικές επεμβάσεις, τραυματισμούς και από συνεχείς φλεβοκεντήσεις.¹³⁵

3.8.2.4 Φλεγμονώδεις παράγοντες στην καρδιακή ανεπάρκεια

Η αναιμία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας κατατάσσεται από πολλούς συγγραφείς ως μια ιδιαίτερη μορφή της αναιμίας χρόνιας νόσου.¹³⁶ Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια παρατηρείται ενεργοποίηση πολλών από τους φλεγμονώδεις μηχανισμούς που σχετίζονται παθογενετικά με την πρόκληση αναιμίας χρόνιας νόσου και οι οποίοι περιγράφηκαν παραπάνω. Η παραγωγή των προ-φλεγμονωδών παραγόντων στην καρδιακή ανεπάρκεια πιθανολογείται ότι γίνεται από το μυοκάρδιο που δυσλειτουργεί, από τους περιφερικούς ιστούς που ισχαιμούν ή τέλος οφείλεται σε διέγερση των μονοκυττάρων/μακροφάγων από το λιποπολυσακχαρίδιο των αρνητικών κατά Gram μικροβίων που εισέρχεται στην κυκλοφορία λόγω ανεπάρκειας του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου, συνεπεία ισχαιμίας ή οιδήματος.¹³⁷ Οι κύριες κυτοκίνες που έχουν βρεθεί αυξημένες στο αίμα ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια είναι ο TNF-α, η IL-6, και η IL-1β.¹³⁸ Συχνά έχει παρατηρηθεί θετική συσχέτιση των επιπέδων των κυτοκινών αυτών μεταξύ τους.^{139, 140} Σχεδόν παράλληλα με τα επίπεδα των κυτοκινών στο αίμα αυξάνονται και τα επίπεδα των διαλυτών τους υποδοχέων, που κατά κανόνα έχουν μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής. Συσχέτιση έχει βρεθεί και μεταξύ των επιπέδων του TNF-α και της IL-6 με τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης του αίματος, ιδιαίτερα σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.^{140, 141}

Η ενεργοποίηση των μηχανισμών της φλεγμονής στην καρδιακή ανεπάρκεια θεωρείται ότι σχετίζεται αιτιοπαθογενετικά με την εξέλιξη του κλινικού συνδρόμου της καρδιακής ανεπάρκειας. Οι πιθανές αρνητικές επιδράσεις της φλεγμονής στην καρδιακή ανεπάρκεια συμπεριλαμβάνουν την μείωση της συσταλτικής ικανότητας της καρδιάς, την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και την μειωμένη αιμάτωση των περιφερικών μυών, την καχεξία, και ενδεχομένως την αυξημένη απόπτωση των μυοκαρδιακών και άλλων κυττάρων, την ενεργοποίηση του εμβρυϊκού προγράμματος έκφρασης γονιδίων στην καρδιά, και την αποσύνδεση των β-υποδοχέων των μυοκαρδιακών ινών από την αδενυλική κυκλάση.¹⁴²

Η αυξημένη διαπερατότητα του βλεννογονικού φραγμού του εντέρου, με συνέπεια τη διαπίδυση μικροβίων δια των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου στη συστηματική κυκλοφορία και επομένως της αύξησης του λιποπολυσακχαριδίου στο αίμα, θεωρείται ότι οφείλεται στο αυξημένο οίδημα ή την ισχαιμία του εντερικού τοιχώματος.¹⁴³ Σε μια μελέτη, αυξημένο λιποπολυσακχαρίδιο ανιχνεύτηκε μόνο στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που είχαν πρόσφατη απορρύθμιση της αιμοδυναμικής τους κατάστασης με εμφάνιση οιδήματος, σε αντίθεση με τους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που βρίσκονταν σε σταθερή αιμοδυναμική κατάσταση και την ομάδα ελέγχου.¹⁴⁴ Μάλιστα, στην πρώτη ομάδα οι αυξημένες τιμές του λιποπολυσακχαριδίου υποχώρησαν μετά από διουρητική αγωγή. Μια άλλη μελέτη, εξέτασε ασθενείς με χρόνια συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης III και IV κατά NYHA.¹⁴⁵ Με ειδικό καθετήρα μετρήθηκε η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (pCO_2) ενδογαστρικά κατά την ηρεμία και την άσκηση. Σε ήπια άσκηση παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του ενδογαστρικού pCO_2 , γεγονός που δεν παρατηρήθηκε στην υγιή ομάδα ελέγχου. Κατά τους συγγραφείς της μελέτης, το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια

συμβαίνουν συχνά επεισόδια μεσεντέριας ισχαιμίας, με πιθανά αποτελέσματα την δυσλειτουργία του εντερικού βλεννογόνου και την βακτηριακή διαπίδυση.

Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν επίσης παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα διαλυτού CD14, που είναι ο υποδοχέας που δεσμεύει το λιποπολυσακχαρίδιο.¹⁴⁶ Το εύρημα αυτό μαρτυρά αυξημένα επίπεδα λιποπολυσακχαριδίου και αλληλεπίδραση του με τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Τα αυξημένα επίπεδα διαλυτού CD14 συνοδεύονται με αυξημένα επίπεδα του TNF-α και των υποδοχέων του. Η χορήγηση ενδοτοξίνης (λιποπολυσακχαριδίου) ενδοφλεβίως σε υγιείς ασθενείς έχει βρεθεί ότι προκαλεί μείωση της συσταλτικότητας του μυοκαρδίου.¹⁴⁷ Μάλιστα, οι κλινικές και αιμοδυναμικές επιδράσεις καθώς και η ενεργοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής που προκαλεί η ενδοφλέβια χορήγηση ενδοτοξίνης δεν αναστέλλονται με την χορήγηση ακόμα και υψηλών δόσεων αναστολέα του TNF-α.¹⁴⁸

Ο TNF-α είναι η κυτοκίνη που έχει ίσως περισσότερο από τις άλλες μελετηθεί και συσχετισθεί με το σύνδρομο της καρδιακής ανεπάρκειας. Πέραν της παραγωγής του από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα, ο TNF-α έχειδειχθεί ότι παράγεται από το μυοκάρδιο που δυσλειτουργεί (είτε λόγω ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας είτε λόγω ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας), σε αντίθεση με το φυσιολογικό μυοκάρδιο.¹⁴⁹ Η χορήγηση TNF-α σε πειραματόζωα οδηγεί στην εμφάνιση των περισσότερων από τις κλινικές εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας.¹⁵⁰ Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, τα επίπεδα του TNF-α είναι αυξημένα σε σχέση με ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια καθώς και με υγιείς εθελοντές.¹⁴¹ Στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα του TNF-α αυξάνονται με την μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα της νόσου και ειδικότερα την

λειτουργική κλάση κατά NYHA. Ιδιαίτερα αυξημένα είναι τα επίπεδα του TNF-α σε ασθενείς κλάσης III και IV κατά NYHA.^{138, 151-154} Αυξημένα επίπεδα TNF-α έχουν συσχετισθεί με χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη, υψηλότερη ουρία αίματος, παρουσία καρδιακής καχεξίας και ενεργοποίηση του νευρο-ορμονικού άξονα ρενίνης – αγγειοτασίνης.¹⁴¹ Ο TNF-α πιθανώς έχει άμεση βλαπτική επίδραση στο μυοκάρδιο και έχει συσχετισθεί με διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, που πιθανώς οφείλεται στην ενεργοποίηση των μεταλλοπρωτεασών της θεμέλιας ουσίας.¹⁵⁰

Ο TNF-α εξασκεί την δράση του διαμέσου των υποδοχέων του, TNFR1 και TNFR2. Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη. Με την πρωτεολυτική δράση όμως του μετατρεπτικού ενζύμου του TNF-α, οι υποδοχείς του μπορούν να αποσπασθούν από την κυτταρική μεμβράνη και να κυκλοφορούν στο αίμα.¹³⁷ Σημαντικά αυξημένα επίπεδα των υποδοχέων του TNF-α έχουν βρεθεί σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ τα επίπεδα τους στην επιφάνεια των μυοκαρδιακών κυττάρων είναι μειωμένα.¹⁴⁹ Αυτό θεωρείται ότι πιθανώς αντανakλά αυξημένη αλληλεπίδραση του TNF-α με τα κύτταρα.¹³⁷ Οι διαλυτοί υποδοχείς του TNF-α δεσμεύουν τον παράγοντα στο αίμα. Αυτό μπορεί να σταθεροποιήσει τον TNF-α και να αυξήσει την διάρκεια ζωής του και συνεπώς της δράσης του.¹⁴⁹ Υψηλότερα επίπεδα όμως των υποδοχέων του TNF-α στο αίμα θεωρείται ότι μπλοκάρουν την δράση του.^{149, 152} Πάντως ο ακριβής βιολογικός τους ρόλος και ιδίως αν αποτελούν αντιρροπιστικό μηχανισμό στην δράση του TNF-α ή όχι, δεν έχει επαρκώς αποσαφηνισθεί. Έχουν όμως συσχετισθεί ισχυρά από και ανεξάρτητα με κακή πρόγνωση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.^{139, 152} Αυτό ίσως οφείλεται στο γεγονός ότι τα επίπεδα των υποδοχέων του TNF-α στο αίμα έχουν μικρότερη διακύμανση σε σχέση με τον TNF-α αυτόν καθεαυτόν.¹³⁷

Η IL-6 επίσης έχει βρεθεί συχνά αυξημένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Πιθανολογείται ότι η παραγωγή της σχετίζεται με την υποάρδευση περιφερικών ιστών, καθώς έχει βρεθεί αύξηση των επιπέδων της στο φλεβικό σε σχέση με το αρτηριακό αίμα.¹⁵⁵ Διάφορες μελέτες έχουν δείξει διαφορές στα επίπεδα της IL-6 μεταξύ ασθενών που βρίσκονται σε διαφορετική λειτουργική κλάση κατά NYHA, αλλά οι συσχετίσεις αυτές δεν ήταν πάντα ταυτόσημες.^{153, 154} Φαίνεται πάντως ότι αυξημένα επίπεδα IL-6 μπορούν να απαντηθούν και στους ασθενείς με ήπια προς μέτρια συμπτωματολογία.^{138, 153, 154} Αξίζει να σημειωθεί ότι μια μελέτη σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια που ελάμβαναν ενδοφλέβια έγχυση μικρής δόσης δοβουταμίνης, έδειξε συσχέτιση αυξημένων επιπέδων IL-6 με χειρότερες αιμοδυναμικές παραμέτρους.¹⁵⁶

3.8.2.5 Εψιδίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια

Ενώ η αύξηση της εψιδίνης θεωρείται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της αναιμίας χρόνιας νόσου, οι μελέτες που έχουν εξετάσει τα επίπεδα της σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία δεν επιβεβαίωσαν την υπόθεση ότι είναι αυξημένα.^{157, 158} Συγκεκριμένα, μια αρχική μελέτη εξέτασε 99 συνεχόμενους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, εκ των οποίων 26 είχαν αναιμία (με βάση την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης). Τα επίπεδα της προεψιδίνης ορού δεν διέφεραν μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών και δεν σχετίζονταν με τη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης.¹⁵⁹

Μια δεύτερη μελέτη εξέτασε τα επίπεδα εψιδίνης στον ορό 36 ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία, 25 ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς αναιμία και 16 ασθενών χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια ή αναιμία.¹⁵⁸ Η μελέτη αυτή έδειξε ότι τα επίπεδα της εψιδίνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και

αναιμία ήταν χαμηλότερα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των 2 ομάδων ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια. Τα επίπεδα της εψιδίνης παρουσίαζαν ανεξάρτητη αρνητική συσχέτιση με την ερυθροποιητίνη και θετική με την φερριτίνη. Αντιθέτως, τα επίπεδα της εψιδίνης δεν σχετίζονταν ανεξάρτητα με την αιμοσφαιρίνη ούτε με την IL-6, παρόλο που τα επίπεδα της τελευταίας ήταν αυξημένα στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία.

Τα αποτελέσματα της προηγούμενης μελέτης επιβεβαίωσε μια άλλη μελέτη με παρόμοιο σχεδιασμό.¹⁵⁷ Η μελέτη αυτή συγκεκριμένα εξέτασε τα επίπεδα της εψιδίνης στον ορό και στα ούρα σε 36 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία, 61 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αλλά χωρίς αναιμία, και 38 εξωτερικούς ασθενείς με άλλα νοσήματα. Τα επίπεδα της εψιδίνης στον ορό των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία ήταν μειωμένα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Τα επίπεδα της εψιδίνης στα ούρα ήταν μειωμένα και στις 2 ομάδες ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Παρατηρήθηκε επιπλέον ανεξάρτητη θετική συσχέτιση της φερριτίνης με την εψιδίνη τόσο στον ορό όσο και στα ούρα, ενώ δεν υπήρχε συσχέτιση της αιμοσφαιρίνης με την εψιδίνη.

3.8.3 Αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας

Η αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας μοιράζεται αρκετούς παθογενετικούς μηχανισμούς με την αναιμία χρόνιας νόσου και πολλοί συγγραφείς παλαιότερα κατέτασσαν τις δυο αυτές κατηγορίες αναιμίας σε μία ενιαία κατηγορία.⁸⁸

3.8.3.1 Μειωμένη ερυθροποιητίνη

Στην αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας, η μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς παίζει πρωτεύοντα παθογενετικό ρόλο.⁸⁷ Τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης είναι μειωμένα στους ασθενείς με χρόνια νεφρική

ανεπάρκεια αναλογικά με το βαθμό της αναιμίας. Η μείωση αυτή φαίνεται ότι είναι παράλληλη προς την έκπτωση της απεκκριτικής λειτουργίας του νεφρού (που αντικατοπτρίζεται στην κάθαρση της κρεατινίνης).¹⁶⁰ Η ικανότητα του νεφρού να αντιδρά στην υποξία με παραγωγή ερυθροποιητίνης διατηρείται, αλλά ο βαθμός της αντίδρασης είναι μειωμένος σε σχέση με τον προβλεπόμενο.¹⁶¹

Η ερυθροποιητίνη παράγεται κυρίως από τους νεφρούς και σε πολύ μικρότερο ποσοστό (περίπου 10%) από το ήπαρ.¹⁶² Δρα στο μυελό των οστών, εμποδίζοντας την απόπτωση των ερυθροβλαστών και επάγοντας τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των πρόδρομων δεσμευμένων κυττάρων της ερυθράς σειράς CFU-E σε νορμοβλάστες και τελικώς σε ερυθροκύτταρα.^{163, 164} Για τη δράση της αυτή, η ερυθροποιητίνη συνδέεται με τους υποδοχείς της στην επιφάνεια των βλαστικών κυττάρων με επακόλουθο τον διμερισμό τους που επιφέρει την ενεργοποίηση (αυτοφωσφορυλίωση) της κινάσης JAK-2, που ενεργοποιεί διάφορους οδούς μεταγωγής σήματος.¹⁶⁵ Πέραν τούτου, η ερυθροποιητίνη φαίνεται να έχει πλειοτροπικές δράσεις καθώς υποδοχείς της έχουν βρεθεί σε πολλά όργανα μεταξύ των οποίων και η καρδιά.¹⁶⁶

Στους νεφρούς τα κύτταρα που παράγουν ερυθροποιητίνη εντοπίζονται κυρίως στο διάμεσο ιστό της βαθύτερης φλοιώδης μοίρας και της περιφερικής μυελώδης μοίρας.¹⁶⁷ Τα κύτταρα αυτά είναι ευαίσθητα στην τοπική προσφορά οξυγόνου και όταν αυτή είναι πτωχή, η περιοχή παραγωγής της ερυθροποιητίνης υπερπλάσσεται προς την περιφερικότερη φλοιώδη μοίρα του νεφρού. Πιθανώς το οξυγόνο που μεταφέρεται με την κυκλοφορία συνδέεται στα ειδικά νεφρικά κύτταρα με μια αιμοπρωτεΐνη, που δεν είναι πλήρως ταυτοποιημένη.¹⁶⁸ Η μη επαρκής προσφορά οξυγόνου έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων, εκ των

οποίων ο κυριότερος είναι ο επαγόμενος από την υποξία παράγων-1 (Hypoxia Inducible Factor-1 – HIF-1).¹⁶⁸ Οι μεταγραφικοί αυτοί παράγοντες αυξάνουν την μεταγραφή του γονιδίου της ερυθροποιητίνης. Η συντιθέμενη κατά αυτόν τον τρόπο ερυθροποιητίνη εκκρίνεται άμεσα στην κυκλοφορία. Στην προχωρημένου σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, πιθανολογείται ότι η ευαισθησία του νεφρού στα επίπεδα οξυγόνου είναι μειωμένη λόγω της δράσης μιας ουραιμικής τοξίνης, με αποτέλεσμα μειωμένα επίπεδα του παράγοντα HIF-1, και κατά συνέπεια της παραγωγής ερυθροποιητίνης.¹⁶⁹

Οι νεφροί έχουν σε κάποιο βαθμό τη δυνατότητα να διακρίνουν μεταξύ της μειωμένης προσφοράς οξυγόνου που οφείλεται σε μειωμένη περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο από αυτή που οφείλεται σε μειωμένη καρδιακή παροχή.¹⁷⁰ Συγκεκριμένα, όταν η νεφρική αιμάτωση είναι περιορισμένη ελαττώνεται και η ενεργητική επαναρρόφηση του νατρίου από τα νεφρικά σωληνάκια (λόγω της μείωσης της διηθούμενης ποσότητας νατρίου) με αποτέλεσμα την μείωση της μεταβολικής δραστηριότητας των νεφρών και της κατανάλωσης οξυγόνου. Έτσι, διατηρείται ικανή ποσότητα οξυγόνου για δέσμευση με τα ειδικά κύτταρα που παράγουν ερυθροποιητίνη.

3.8.3.2 Άλλοι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί αναιμίας

Εκτός από την μειωμένη – για το βαθμό της αναιμίας – παραγωγή ερυθροποιητίνης, επιπλέον μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση αναιμίας στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.¹⁷¹ Ανάλογα με το βαθμό της νεφρικής ανεπάρκειας, κατακρατούνται από τα νεφρά διάφορες τοξίνες, όπως οι πολυαμίνες, που μπορεί να έχουν κατασταλτική δράση στην ερυθροποίηση.¹⁷² Η παραθορμόνη επίσης που είναι αυξημένη στα προχωρημένα στάδια της νεφρικής νόσου θεωρείται ότι έχει ανασταλτική δράση στην ερυθροποίηση.¹⁷² Επίσης, στους ασθενείς με

προχωρημένη χρόνια νεφρική νόσο έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.^{173, 174} Η μείωση αυτή παρατηρείται εντονότερα στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση.¹⁷⁵ Δεν φαίνεται πάντως να οφείλεται σε μηχανική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τη δίοδο τους διαμέσου των φίλτρων της αιμοδιάλυσης.¹⁷⁶ Η αυξημένη ωσμωτική ευθραυστότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων συνεπεία της ουραιμίας και της απότοκης αύξησης της παραθορμόνης μπορεί να συμβάλλει στη μειωμένη επιβίωση τους.¹⁷⁷ Ένα προσφάτως αναγνωρισμένο φαινόμενο είναι και η νεοκυττόλυση, δηλαδή η αυξημένη καταστροφή των νεότερων ερυθρών αιμοσφαιρίων.¹⁷⁸ Φαίνεται ότι σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης που μπορεί να παρατηρηθούν στη νεφρική ανεπάρκεια.¹⁷⁹

Στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια παρατηρούνται επίσης αυξημένα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών, που μπορεί να σχετίζονται και με την υποκείμενη νόσο που οδήγησε στη νεφρική ανεπάρκεια (π.χ., αυτοάνοσα νοσήματα, σακχαρώδης διαβήτης).¹⁸⁰ Η υποκείμενη φλεγμονή στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αποδοθεί και σε διάφορους άλλους μηχανισμούς, όπως επαναλαμβανόμενα επεισόδια μικροβιαμίας σχετιζόμενης με την αγγειακή πρόσβαση για την αιμοδιάλυση, χρόνιες λοιμώξεις όπως η περιοδοντίτιδα, βακτηριακή διαπίδυση δια του τοιχώματος του εντέρου, ή η έκθεση σε φλεγμονώδεις παράγοντες κατά την αιμοδιάλυση.^{181, 182} Αυτό αντικατοπτρίζεται σε αύξηση δεικτών της φλεγμονής, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ιδίως στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση.¹⁸³ Οι παράγοντες αυτοί οδηγούν σε αυξημένο οξειδωτικό στρες. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, όπως αναλύθηκε παραπάνω για την αναιμία χρόνιας νόσου, έχουν επίσης ανασταλτικές δράσεις στην ερυθροποίηση, είτε μέσω άμεσης δράσης στα πρόδρομα

κύτταρα της ερυθράς σειράς είτε μέσω μείωσης της ευαισθησίας τους στην ερυθροποιητίνη.¹⁸⁰

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με αναιμία της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας έχει βρεθεί να υποκρύπτεται σιδηροπενία, ενώ σε ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό (76% των γυναικών και 32% των ανδρών σύμφωνα με μια μεγάλη επιδημιολογική μελέτη) υπάρχουν σχετικά μειωμένες αποθήκες σιδήρου, όπως αυτό αντικατοπτρίζεται από επίπεδα φερριτίνης < 100 ng/ml, γεγονός που μπορεί να περιορίσει το βαθμό ανταπόκρισης του μυελού στην ερυθροποιητίνη.¹⁸⁴ Σε μια κλινική μελέτη, 47 συνεχόμενοι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (επίπεδα κρεατινίνης ορού μεταξύ 1,3 και 5,5 mg/dl) και αναιμία (αιμοσφαιρίνη < 12 g/dl) υποβλήθηκαν σε στερνική παρακέντηση μυελού των οστών.¹⁸⁵ Στους 46 (97,9%) από τους 47 διαγνώστηκε σιδηροπενία (απουσία σιδήρου μετά ειδική χρώση του επιχρίσματος του μυελού των οστών). Μετά τη χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως, 26 ασθενείς (55.3%) αποκατέστησαν επίπεδα αιμοσφαιρίνης > 12 g/dl. Η δυσλειτουργία των αιμοπεταλίων που συνοδεύει την τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να είναι υπεύθυνη για μικροσκοπική απώλεια αίματος από τον γαστρεντερικό σωλήνα.¹⁸⁶ Πέρα από τυχόν απώλειες από τον γαστρεντερικό σωλήνα, στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιάλυση, η σιδηροπενία έχει συσχετισθεί και με μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από τον γαστρεντερικό σωλήνα.^{187, 188}

3.8.3.3 Συχνότητα αναιμίας στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η αναιμία είναι συχνή στην χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και η συχνότητα της σχετίζεται άμεσα με την πρόοδο της χρόνιας νεφρικής νόσου. Θεωρείται ότι η αναιμία που σχετίζεται με την χρόνια νεφρική νόσο μπορεί να εμφανιστεί περίπου από το τρίτο στάδιο εξέλιξης της νόσου. Με βάση τα δεδομένα της προοπτικής επιδημιολογικής μελέτης NHANES III στον γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ, η συσχέτιση

της νεφρικής νόσου με μείωση της αιμοσφαιρίνης γινόταν εμφανής από ρυθμό σπειραματικής διήθησης 70 ml/min για κάθε 1,73 m² επιφανείας σώματος και κάτω, για τους άνδρες, και 50 ml/min/1,73 m² και κάτω, για τις γυναίκες.¹⁸⁴ Πιο συγκεκριμένα, η συχνότητα της αναιμίας (οριζόμενη από επίπεδα αιμοσφαιρίνης μικρότερα από 12 g/dl για τους άνδρες και 11 g/dl για τις γυναίκες) που αντιστοιχούσε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και ρυθμό σπειραματικής διήθησης 60 ml/min/1,73 m² ήταν 1%. Σε ρυθμό σπειραματικής διήθησης 30 ml/min/1,73 m², η συχνότητα της αναιμίας ήταν 9%, ενώ όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης ήταν 15 ml/min/1,73 m², το ένα τρίτο των ανδρών και τα δυο τρίτα των γυναικών είχαν αναιμία.¹⁸⁹ Η συσχέτιση της αναιμίας με το στάδιο προόδου της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι πιο συχνή στους διαβητικούς ασθενείς και, μεταξύ αυτών, ιδιαίτερα στους άνδρες.¹⁹⁰

Σε μια μελέτη που εξέτασε αναδρομικά 174 ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, 45% εμφάνιζε αναιμία (Hb < 12 g/dl).¹⁹¹ Το ποσοστό των ασθενών που είχαν αναιμία αυξανόταν βαθμιαία από το τρίτο στάδιο χρόνιας νεφρικής νόσου, και η μέση αιμοσφαιρίνη των ασθενών μειωνόταν. Συγκεκριμένα, το ποσοστό των ασθενών με αναιμία ήταν 40.0%, 38.5%, 48.3%, 77.7%, και 87.5% για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που είχαν υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης > 90, 60-89, 30-59, 15-29, και <15 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα. Σε μια άλλη μελέτη που εξέτασε προοπτικά 955 εξωτερικούς ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, 32% εμφάνιζε αναιμία σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ.¹⁹² Το ποσοστό των ασθενών με αναιμία ήταν 22%, 41%, και 63% για τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που είχαν υπολογιζόμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης > 60, < 60, και < 30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα.

3.8.3.4 Νεφρική δυσλειτουργία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Η συχνότητα της χρόνιας νεφρικής νόσου είναι αυξημένη στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μια συστηματική ανασκόπηση που συμπεριέλαβε 16 μελέτες με 80.098 συνολικά νοσηλευόμενους ή εξωτερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, η συχνότητα μέτριας ή σοβαρής νεφρικής δυσλειτουργίας (οριζόμενης από κρεατινίνη ορού $> 1.5 \text{ mg/dl}$, κάθαρση κρεατινίνης ή εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης $< 53 \text{ ml/min}$ ή τέλος από κυστατίνη-C ορού $\geq 1,56 \text{ mg/dl}$) ήταν 29%.¹⁹³ Η συχνότητα της νεφρικής δυσλειτουργίας είναι ακόμα μεγαλύτερη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που παρουσιάζουν παρόξυνση των συμπτωμάτων τους και χρειάζονται εισαγωγή στο νοσοκομείο.¹⁹⁴ Επιπλέον, σε σημαντικό αριθμό των ασθενών που παρακολουθούνται για χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η νεφρική λειτουργία χειροτερεύει με την πάροδο του χρόνου.¹⁹⁵ Οι πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που είναι οδηγούν σε επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση του νευρο-ορμονικού άξονα, την μειωμένη αιμάτωση των νεφρών, και την αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, που αντανακλάται σε αυξημένη νεφρική φλεβική πίεση.¹⁹⁶

Επιπρόσθετα, η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μπορεί συχνά να έχει αρνητικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως υπερτροφία και ίνωση της αριστερής κοιλίας, στεφανιαία νόσο, ασβέστωση και σκλήρυνση των μεγάλων αγγείων, ασβέστωση καρδιακών βαλβίδων και τέλος διαστολική και συστολική καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁹⁷⁻¹⁹⁹ Οι επιπλοκές μάλιστα από το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελούν ιδιαίτερα συχνή αιτία θανάτου των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.¹⁹⁷ Ιδιαίτερη σημασία για την πρόγνωση των ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια φαίνεται να έχει η ανάπτυξη υπερτροφίας της αριστερής κοιλίας.²⁰⁰ Πολλοί μηχανισμοί φαίνεται να συμβάλλουν σε αυτό, όπως η αναιμία, η υπέρταση, η

υπερδυναμική κυκλοφορία λόγω υπερφόρτωσης ύδατος και αρτηριοφλεβωδών παρακάμψεων (shunt), ο υπερπαραθυρεοειδισμός και η ενεργοποίηση νευρο-ορμονικών μηχανισμών.^{197, 198} Η αναιμία έχει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη υπερτροφίας και διάτασης της αριστερής κοιλίας στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, όπως έχει δειχθεί σε πολλές μελέτες.^{32, 189}

Λόγω της συχνής συνύπαρξης αναιμίας στα προχωρημένα στάδια της χρόνιας νεφρικής νόσου και της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς και λόγω της αλληλοσυνδεόμενης σημασίας της καθεμίας εκ των τριών παθήσεων για την εμφάνιση και την εξέλιξη των άλλων, πολλοί συγγραφείς έχουν χρησιμοποιήσει τον όρο «καρδιονεφρικό σύνδρομο με αναιμία».²⁰¹

3.8.4 Αιμοαραίωση

Αιμοαραίωση ή αναιμία εξ αραιώσεως καλείται η πτώση του αιματοκρίτη που δεν οφείλεται σε μείωση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αλλά σε αύξηση του όγκου του πλάσματος.²⁰²

3.8.4.1 Αιμοαραίωση σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις

Η αιμοαραίωση είναι πιο γνωστή ως μια κατάσταση που συμβαίνει φυσιολογικά κατά την εγκυμοσύνη. Η «φυσιολογική αναιμία» που παρατηρείται κατά την εγκυμοσύνη σχετίζεται με αύξηση του όγκου του πλάσματος που είναι μεγαλύτερη από την αύξηση της μάζας των ερυθροκυττάρων.^{203, 204} Άλλες φυσιολογικές καταστάσεις στις οποίες έχουμε αύξηση του όγκου του πλάσματος είναι μετά την προσαρμογή σε θερμό κλίμα και σε πρόγραμμα άσκησης.^{205, 206} Μέσα σε μια μέρα από την έναρξη προγράμματος άσκησης, ο όγκος του πλάσματος αρχίζει να αυξάνει μέχρι και τις επόμενες 4-5 εβδομάδες. Αμέσως μετά έντονη άσκηση όμως ο όγκος του πλάσματος είναι μειωμένος. Για παράδειγμα, σε δρομείς μαραθωνίου δρόμου έχει

παρατηρηθεί μείωση του όγκου του πλάσματος κατά 12% αμέσως μετά την κούρσα, ενώ σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, έχει παρατηρηθεί μείωση του όγκου του πλάσματος κατά 11% αμέσως μετά από δοκιμασία κόπωσης.^{207, 208} Κατά την φάση προσαρμογής σε μεγάλο υψόμετρο (περίπου 3.000 m) μπορεί να μειωθεί ο όγκος του πλάσματος,²⁰⁹ ενώ αντίθετες μεταβολές έχουν παρατηρηθεί κατά την έκθεση σε εξαιρετικά μεγάλο υψόμετρο (6.000 m).²¹⁰

Διάφορες παθολογικές καταστάσεις που χαρακτηρίζονται είτε από χαμηλή καρδιακή παροχή είτε από περιφερική αγγειοδιαστολή (όπως η κίρρωση του ήπατος και η αιμοδυναμικά σημαντική περιφερική αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία) μπορούν να οδηγήσουν σε κατακράτηση νατρίου και ύδατος, μέσω ενεργοποίησης των σχετικών νευρο-ορμονικών μηχανισμών.²¹¹ Όπως επίσης έχει αναφερθεί παραπάνω, κατά την χρόνια σοβαρή αναιμία, η προκύπτουσα αύξηση του όγκου του πλάσματος μπορεί να είναι μεγαλύτερη από όσο απαιτείται για να διατηρηθεί ο συνολικός όγκος του αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα.³¹

3.8.4.2 Φυσιολογική διακύμανση αιματοκρίτη

Οι μεταβολές στον όγκο του πλάσματος σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις αντανακλώνονται σε διακύμανση της τιμής του αιματοκρίτη. Σε φυσιολογικά άτομα έχει βρεθεί ότι υπάρχει μια βιολογική διακύμανση του αιματοκρίτη (μεταξύ του ίδιου ατόμου) της τάξης του 3% σε διάστημα 1 ημέρας με 1-2 μήνες, σύμφωνα με μια ανασκόπηση 12 σχετικών μελετών.²⁰⁵ Επίσης, υπάρχει αναλυτική διακύμανση που σχετίζεται με την ποιότητα της εργαστηριακής μέτρησης του αιματοκρίτη, και η οποία επίσης μπορεί να είναι της τάξης του 3%. Με βάση μαθηματικούς υπολογισμούς που λαμβάνουν υπόψη τις παραπάνω παραμέτρους, η διαφορά δυο διαδοχικών μετρήσεων αιματοκρίτη σε βραχύ χρονικό διάστημα στο

ίδιο άτομο και με τον ίδιο αναλυτή και μπορεί να είναι 12% (κατά το 95% διάστημα εμπιστοσύνης).²⁰⁵

3.8.4.3 Μεταβολές όγκου αίματος στην καρδιακή ανεπάρκεια

Κατά την κλινική πορεία των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια, οι μεταβολές στον όγκο του πλάσματος είναι συχνές. Κατά κανόνα, αύξηση του όγκου του πλάσματος παρατηρείται κατά την φάση της οξέως μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας με μείωση του κατά την φάση της αιμοδυναμικής σταθεροποίησης.^{202, 212} Σε πολλούς από τους ασθενείς που παρουσιάζουν αναιμία όταν μελετώνται σε φάση οξέως μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας, η αιμοσφαιρίνη επανέρχεται σε ικανοποιητικά επίπεδα μετά την αιμοδυναμική τους σταθεροποίηση. Σε μια αναδρομική μελέτη 6.159 ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, που ήταν αρχικά σε σταθεροποιημένη κλινική κατάσταση και παρακολουθούνταν σε τακτικά εξωτερικά ιατρεία νοσοκομείου των ΗΠΑ, το 17,2% είχε αναιμία κατά την είσοδο στη μελέτη ($Hb < 12$ g/dl για τους άνδρες και $Hb < 11$ g/dl για τις γυναίκες).⁵⁰ Σε διάστημα παρακολούθησης 6 μηνών, το 43% των ασθενών που είχε αναιμία παρουσίασε αποκατάσταση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης πάνω από τα όρια της αναιμίας. Αντιθέτως, αναιμία εμφάνισε το 16% όσων δεν είχαν αρχικά αναιμία. Αξίζει να σημειωθεί ότι σίδηρος ως θεραπεία για την αναιμία χορηγήθηκε στο 21% του συνόλου των ασθενών, ενώ παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση χορηγήθηκαν στο 8% των ασθενών. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μια άλλη μελέτη 4.144 ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που παρακολουθούνταν σε εξωτερικά ιατρεία 21 κέντρων στη Νορβηγία.⁵¹ Συνολικά, 1.952 ασθενείς είχαν επαρκή παρακολούθηση στα προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα της μελέτης. Η τελευταία επίσκεψη ήταν 6 μήνες μετά την σταθεροποίηση της φαρμακευτικής αγωγής. Η συχνότητα της αναιμίας κατά την

είσοδο στη μελέτη ήταν 21,3% για τους ασθενείς αυτούς. Στην τελευταία επίσκεψη, το 41,8% όσων είχε αρχικά αναιμία (σύμφωνα με τα κριτήρια του ΠΟΥ) παρουσίασε αποκατάσταση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης στα φυσιολογικά όρια, ενώ αναιμία εμφάνισε το 14,2% όσων δεν είχαν αρχικά αναιμία.

3.8.4.4 Συσχέτιση αιμοαραίωσης με κλινικοεργαστηριακά ευρήματα

Η αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς όσον αφορά την αύξηση ή μείωση του όγκου του πλάσματος είναι δύσκολο να προβλεφτεί με βάση μόνο τα κλινικά ευρήματα.²¹³ Οι παλαιότερες κλινικές μελέτες παρέχουν αντικρουόμενα ευρήματα όσον αφορά τη συσχέτιση της φλεβικής πίεσης με τον όγκο του αίματος.^{214, 215} Σε μια σχετικά πρόσφατη προοπτική μελέτη 43 περιπατητικών ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λειτουργικής κλάσης II ως IV κατά NYHA χωρίς οιδήματα, έγινε μέτρηση του όγκου του πλάσματος με την μέθοδο της ραδιοσημασμένης με ¹³¹I αλβουμίνης.²¹⁶ Μελετήθηκαν διάφορα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά ως προς τη συσχέτιση τους με τον όγκο πλάσματος των ασθενών. Με τη παραπάνω μέθοδο, 2 (5%) ασθενείς είχαν υποογκαιμία, 13 (30%) είχαν νορμοογκαιμία και οι υπόλοιποι 28 (65%) ασθενείς είχαν υπερογκαιμία. Σε ένα υποσύνολο 17 ασθενών στους οποίους έγινε δεξιός καρδιακός καθετηριασμός, η πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την παρουσία υπερογκαιμίας και τον όγκο πλάσματος. Στο σύνολο των ασθενών, κανένα από τα κλινικά ευρήματα που εξετάστηκαν δεν συσχετίστηκε από μόνο του στη διπαραγοντική ανάλυση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την ύπαρξη υπερογκαιμίας (σε αντιδιαστολή με νορμοογκαιμία ή υποογκαιμία), εκτός από τη χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση. Τα κλινικά ευρήματα που δεν συσχετίστηκαν με την υπερογκαιμία ήταν συγκεκριμένα η καρδιακή συχνότητα, η διαστολική και μέση αρτηριακή πίεση, η σφαγιτιδική φλεβική πίεση, οι τρίζοντες (μη μουσικοί) ρόγχοι, ο

τρίτος καρδιακός τόνος και η ηπατομεγαλία. Από τα λοιπά κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών, μόνο το χαμηλό κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας και η λήψη θεραπείας με β-αναστολείς συσχετίστηκαν με την παρουσία υπερογκαιμίας. Ο αιματοκρίτης δεν διέφερε μεταξύ των δυο συγκρινόμενων ομάδων. Η χαμηλή συστολική αρτηριακή πίεση και η θεραπεία με β-αναστολείς ήταν οι μοναδικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί κλινικοί παράγοντες υπερογκαιμίας στην πολυπαραγοντική ανάλυση (που συμπεριέλαβε τη λήψη φουροσεμίδης, το κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας, τη λειτουργική κλάση κατά NYHA, το φύλο και την ηλικία). Η κλινική διάγνωση της υπερογκαιμίας (που ορίστηκε ως η παρουσία τουλάχιστον ενός ευρήματος συμφόρησης κατά τη φυσική εξέταση και ενός αντίστοιχου συμπτώματος) είχε 43% ευαισθησία και 67% ειδικότητα για τη διάγνωση της υπερογκαιμίας.

3.8.5 Φαρμακευτική αναιμία από αναστολείς του συστήματος ρενίνης - αγγειοτασίνης

Η θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης συστήνεται σε όλους τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και ελαττωμένο κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις ή δυσανεξία στη χρήση των φαρμάκων αυτών.^{2, 5} Για τους ασθενείς που δεν ανέχονται τη θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου, συνιστάται θεραπεία με ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης.^{2, 5} Με βάση τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες οδηγίες, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης συνιστώνται και στους ασθενείς που παραμένουν συμπτωματικοί παρά τη θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και β-αναστολείς και δεν λαμβάνουν ανταγωνιστές της αλδοστερόνης.²

3.8.5.1 Μείωση του αιματοκρίτη σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις

Τόσο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου όσο και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτασίνης μπορεί να προκαλέσουν αναιμία, όταν χορηγούνται για τη θεραπεία διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Οι καταστάσεις αυτές περιλαμβάνουν την αρτηριακή υπέρταση, τον σακχαρώδη διαβήτη, και τη χρόνια νεφρική νόσο.²¹⁷ Στους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοδιάλυση που λαμβάνουν θεραπεία για αναιμία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη, η έναρξη θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου συνήθως οδηγεί σε αύξηση της αναγκαίας δόσης της ερυθροποιητίνης, ώστε να διατηρηθεί ο αιματοκρίτης στα επιθυμητά επίπεδα.²¹⁸ Αλλά και παλαιότερα όταν η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη δεν ήταν διαθέσιμη, η θεραπεία με καπτοπρίλη οδηγούσε σε μείωση του αιματοκρίτη σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών αυτών, με αποκατάσταση του μετά τη διακοπή της θεραπείας.²¹⁹

Η δράση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης όσον αφορά τη μείωση του αιματοκρίτη έχει χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά σε διάφορες καταστάσεις στις οποίες παρατηρείται αντιδραστική ερυθροκυττάρωση. Τέτοιες καταστάσεις είναι η πολυκυτταραιμία μετά από παραμονή σε υψηλό υψόμετρο, η χρόνια αποφρακτική νόσος των πνευμόνων, και η ερυθροκυττάρωση μετά από μεταμόσχευση νεφρού.²²⁰⁻²²²

3.8.5.2 Κλινικές μελέτες στην καρδιακή ανεπάρκεια

Πτώση του αιματοκρίτη έπειτα από θεραπεία με αναστολείς του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Σε μια μικρή, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική δοκιμή, 8 ασθενείς με σταθερή, μετρίου βαρύτητας καρδιακή ανεπάρκεια έλαβαν εναλαπρίλη ενώ 9 έλαβαν placebo.²²³ Μετά από θεραπεία 12 εβδομάδων, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στην συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης του περιφερικού φλεβικού αίματος στους

ασθενείς που έλαβαν εναλαπρίλη. Μετά από μέτρηση του συνολικού όγκου του αίματος, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση στη μέση συνολική περιεκτικότητα του αίματος σε αιμοσφαιρίνη κατά 11% στους ασθενείς που έλαβαν εναλαπρίλη. Οι αντίστοιχες μεταβολές στους ασθενείς που έλαβαν placebo δεν ήταν στατιστικά σημαντικές.

Ο ρόλος της εναλαπρίλης σε σχέση με το placebo όσον αφορά την ανάπτυξη αναιμίας μελετήθηκε σε μια δευτερογενή ανάλυση δεδομένων από τις 2 πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλές-τυφλές κλινικές δοκιμές SOLVD, που συμπεριέλαβαν συμπτωματικούς και ασυμπτωματικούς ασθενείς, αντίστοιχα, με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.²²⁴ Με βάση δεδομένα από 4.174 ασθενείς που δεν είχαν αναιμία (με βάση τα κριτήρια του ΠΟΥ) κατά την είσοδο στη μελέτη, 11,3% όσων τυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία με εναλαπρίλη ανέπτυξαν αναιμία μετά από ένα έτος παρακολούθησης, σε σχέση με 7,9% όσων έλαβαν placebo (ΔΠ: 1,48, 95% ΔΕ: 1,20-1,82). Η διαφορά αυτή παρέμεινε στατιστικά σημαντική μετά από προσαρμογή για διάφορους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Πτώση του αιματοκρίτη κατά τουλάχιστον 6% στο ένα έτος παρακολούθησης παρατηρήθηκε σε 5,2% των ασθενών που έλαβαν εναλαπρίλη έναντι 4,1% όσων έλαβαν placebo.

Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μια δευτερογενή ανάλυση της πολυκεντρικής, τυχαιοποιημένης, διπλής-τυφλής κλινικής δοκιμής Val-HeFT, που συνέκρινε την θεραπεία με βαλσαρτάνη έναντι placebo σε ασθενείς με συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια.⁵³ Στους ασθενείς που έλαβαν βαλσαρτάνη, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της αιμοσφαιρίνης σε σχέση με όσους έλαβαν placebo, διαφορά η οποία διατηρήθηκε για όλο το διετές διάστημα παρακολούθησης της μελέτης. Ο ρόλος της βαλσαρτάνης όσον αφορά την πτώση της αιμοσφαιρίνης

επιβεβαιώθηκε και σε σχετική πολυπαραγοντική ανάλυση. Η μέση πτώση της αιμοσφαιρίνης στην ομάδα της βαλσαρτάνης ήταν περίπου 0.4 g/dl στο ένα έτος παρακολούθησης, σύμφωνα με δεδομένα από 1.916 ασθενείς, ενώ η μέση αιμοσφαιρίνη παρέμεινε σταθερή στο διάστημα αυτό στους 1.988 ασθενείς που έλαβαν placebo.

Η δράση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης όσον αφορά την μείωση του αιματοκρίτη μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενη. Το ζήτημα αυτό εξετάστηκε σε μια δευτερογενή ανάλυση δεδομένων από μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή που συνέκρινε τη θεραπεία με υψηλή (ως 60 mg την ημέρα) έναντι καθιερωμένης (ως 20 mg την ημέρα) δόσης εναλαπρίλης σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.²²⁵ Σε 60 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλή δόση εναλαπρίλης παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική πτώση της μέσης τιμής του αιματοκρίτη στο ένα έτος παρακολούθησης (από 43,2% σε 40,7%). Η μέση τιμή όμως του αιματοκρίτη στο διάστημα αυτό (41,8%) σε 56 ασθενείς που έλαβαν την καθιερωμένη δόση εναλαπρίλης δεν διέφερε σε σχέση με την τιμή του αιματοκρίτη εισόδου (42,4%).

3.8.5.3 Μηχανισμοί πρόκλησης αναιμίας

Δύο κύριοι μηχανισμοί φαίνεται ότι συμμετέχουν στη δράση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης όσον αφορά την πρόκληση αναιμίας. Ο πρώτος σχετίζεται με μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης και ο δεύτερος με άμεση επίδραση στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς του μυελού των οστών.

Μείωση των επιπέδων ερυθροποιητίνης μετά από χορήγηση αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης έχει παρατηρηθεί σε υγιείς εθελοντές καθώς και σε ασθενείς με διάφορες υποκείμενες καταστάσεις, όπως χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.²¹⁷ Σε μια μονή-τυφλή μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης, 10 υγιείς ενήλικες έλαβαν διαδοχικά καπτοπρίλη και εναλαπρίλη ή αντίστροφα για 28 ημέρες, με ίση περίοδο κάθαρσης μεταξύ της λήψης των δυο φαρμάκων. Αντίστοιχη πτώση στα μέσα επίπεδα της ερυθροποιητίνης ορού παρατηρήθηκε και με τα δυο φάρμακα, που αποκαταστάθηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Σύμφωνα με μια άλλη μελέτη, σε 18 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω ιδιοπαθούς διατακτικής μυοκαρδιοπάθειας, χορηγήθηκε θεραπεία με εναλαπρίλη για 48 εβδομάδες.²²⁶ Ενώ τα μέσα επίπεδα της ερυθροποιητίνης ορού ήταν αυξημένα κατά την είσοδο στη μελέτη (37 pmol/l), μετά την θεραπεία με εναλαπρίλη παρατηρήθηκε αποκατάσταση τους στα φυσιολογικά όρια (17.5 pmol/l). Αυτό συνοδεύτηκε με βελτίωση των κλινικών και αιμοδυναμικών χαρακτηριστικών των ασθενών. Αντίστοιχα ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε μια άλλη μελέτη, στην οποία 9 ασθενείς με σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια έλαβαν θεραπεία με εναλαπρίλη.²²⁷ Τα μέσα επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού υποχώρησαν από 43 mU/ml σε 12 mU/ml, μετά 3 εβδομάδες θεραπείας.

Η αγγειοτασίνη II αυξάνει τα επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού. Σε μια σχετική μελέτη διασταυρούμενης μετάβασης, χορηγήθηκε δωρη έγχυση με αγγειοτασίνη II και placebo σε 9 υγιείς εθελοντές.²²⁸ Τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης ορού αυξήθηκαν σημαντικά στις 6 και 12 ώρες μετά τη χορήγηση αγγειοτασίνης II, σε σχέση με τη χορήγηση placebo, ενώ στις 24 ώρες παρακολούθησης επέστρεψαν σε επίπεδα αντίστοιχα με αυτά προ της έγχυσης. Η αύξηση της ερυθροποιητίνης με τη χορήγηση αγγειοτασίνης II, δεν παρατηρήθηκε όταν οι ασθενείς έλαβαν προθεραπεία με αναστολέα των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτασίνης II (βαλσαρτάνη).

Ο μηχανισμός με τον οποίο η αγγειοτασίνη II προκαλεί αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης φαίνεται ότι σχετίζεται με τις αιμοδυναμικές και λειτουργικές μεταβολές που επιφέρει επί του νεφρώνα. Συγκεκριμένα, η αγγειοτασίνη II προκαλεί μείωση της νεφρικής αιματικής ροής στο νεφρικό παρέγχυμα, και κατά συνέπεια της παροχής οξυγόνου, διαμέσου αγγειοσύσπασης του απαγωγού αρτηριδίου.²²⁹ Προκαλεί επίσης αύξηση της σπειραματικής διήθησης και της ενεργητικής επαναρρόφησης νατρίου από τα νεφρικά σωληνάκια.²³⁰ Οι μεταβολές αυτές της μείωσης της αιμάτωσης και της αύξησης του κατανάλωσης ενέργειας από τον νεφρώνα, αντίστοιχα, προκαλούν τοπική υποξία, που όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, είναι το ερέθισμα για την παραγωγή της ερυθροποιητίνης. Αντίθετα, οι αναστολές του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης αυξάνουν την νεφρική αιματική ροή και μειώνουν την σπειραματική διήθηση και την επαναρρόφηση νατρίου, όπως έχουν δείξει μελέτες και σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.^{223, 231, 232} Κατά συνέπεια, μειώνεται το ερέθισμα για παραγωγή ερυθροποιητίνης.

Η αγγειοτασίνη II θεωρείται ότι διεγείρει την ερυθροποίηση με άμεση δράση, ανεξάρτητη από την ερυθροποιητίνη, στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς. Σε μια μελέτη που εξέτασε *in vitro* αρχέγονα CD34+ αιμοποιητικά κύτταρα σε συνθήκες καλλιέργειας που ευοδώνουν τη διαφοροποίηση τους προς την ερυθρά σειρά, βρέθηκε ότι τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς BFU-E εκφράζουν υποδοχείς για την AT₁ υποδοχέα της αγγειοτασίνης II.²³³ Η προσθήκη αγγειοτασίνης II στην καλλιέργεια των κυττάρων αυτών οδήγησε σε αυξημένο αριθμό αποικιών των κυττάρων BFU-E. Η επίδραση της αγγειοτασίνης II εξουδετερώθηκε με την προσθήκη λοσαρτάνης στην καλλιέργεια.

Παρομοίως, σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε 8 ασθενείς με ερυθροκυττάρωση μετά από μεταμόσχευση νεφρού, η χορήγηση εναλαπριλάτης οδήγησε σε σημαντική αναστολή της ανάπτυξης αποικιών κυττάρων BFU-E από το περιφερικό αίμα των ασθενών.²³⁴ Ανάλογα ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε μια αντίστοιχη μελέτη, μετά από τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου καθώς και ανταγωνιστών των υποδοχέων αγγειοτασίνης, σε 10 ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοδιάλυση.²³⁵

Έχει προταθεί ότι η δράση των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης στην ερυθροποίηση μπορεί να σχετίζεται και με ανεξάρτητους της αγγειοτασίνης II μεταβολικές οδούς στις οποίες συμμετέχει το μετατρεπτικό ένζυμο.²³⁶ Μια μελέτη εξέτασε 10 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που ευρίσκονταν σε θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και παρουσίαζαν αναιμία χωρίς εμφανή αιτία και τους συνέκρινε με 10 εξομοιωμένους ασθενείς-μάρτυρες που δεν είχαν αναιμία.²³⁷ Ο ορός των ασθενών με αναιμία μείωσε κατά 17% την παραγωγή αποικιών κυττάρων BFU-E *in vitro*, όταν προστέθηκε σε καλλιέργεια προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων που προέρχονταν από το μυελό των οστών υγιών ατόμων. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε όταν προστέθηκε ο ορός των ασθενών-μαρτύρων. Ο βαθμός της παραγωγής BFU-E συσχετίστηκε αντιστρόφως ανάλογα με τα επίπεδα στον ορό του πεπτιδίου *N*-ακετύλο-σερύλο-ασπαρτύλο-λυσύλο-προλίνη (Ac-SDKP). Το πεπτίδιο αυτό μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης και θεωρείται ότι έχει ανασταλτική δράση στην ερυθροποίηση.²³⁸ Τα επίπεδα του ήταν περίπου 2 φορές υψηλότερα στους ασθενείς με αναιμία σε σχέση με τους μάρτυρες χωρίς αναιμία. Οι δυο ομάδες δεν διέφεραν αναφορικά με τη διάρκεια θεραπείας με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου καθώς και τη δόση των φαρμάκων αυτών. Η δραστηριότητα

του μετατρεπτικού ενζύμου στον ορό ήταν σημαντικά χαμηλότερη για τους ασθενείς με αναιμία, ενώ τα επίπεδα της αγγειοτασίνης II ορού δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Σε 3 από τους δέκα ασθενείς με αναιμία, υπήρχε συγκεκριμένος πολυμορφισμός (I/I) στο γονίδιο του μετατρεπτικού ενζύμου, που απουσίαζε από τους μάρτυρες. Η παρουσία αυτού του πολυμορφισμού συσχετίστηκε με μειωμένη παραγωγή αποικιών BFU-E.

Μια πειραματική μελέτη εξέτασε το ρόλο του πεπτιδίου Ac-SDKP στην ερυθροποίηση σε σχέση με το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτασίνης.²³⁸ Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν 2 σειρές διαγονιδιακών ποντικών, εκ των οποίων η μια είχε πλήρη και η άλλη μερική απώλεια της δραστηριότητας του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Τα πειραματόζωα και των δυο σειρών παρουσίαζαν αναιμία ίδιου βαθμού. Η αναιμία ήταν αληθής και δεν οφειλόταν σε αιμοαραίωση. Η ερυθροποιητίνη ήταν αυξημένη και η αγγειοτασίνη II μειωμένη. Το πεπτίδιο Ac-SDKP ήταν μειωμένο, αλλά σε διαφορετικό βαθμό μεταξύ των δυο ομάδων, παρά τον ίδιο βαθμό αναιμίας. Η έγχυση αγγειοτασίνης II για 2 εβδομάδες αποκατέστησε τον αιματοκρίτη σε σχεδόν φυσιολογικά επίπεδα. Οι συγγραφείς εξήγαγαν το συμπέρασμα ότι, τουλάχιστον στο συγκεκριμένο πειραματικό μοντέλο, το πεπτίδιο Ac-SDKP δεν φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο για την αναιμία που σχετίζεται με μειωμένη δραστηριότητα του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

Σε ασθενείς με ερυθροκυττάρωση μετά από μεταμόσχευση νεφρού, που σχετίζεται με αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης, έχει προταθεί ότι μπορεί να παίζει παθογενετικό ρόλο ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1). Σε μια μελέτη που συμπεριέλαβε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού, με και χωρίς ερυθροκυττάρωση, τα επίπεδα του αιματοκρίτη παρουσίαζαν

άμεση συσχέτιση με τη συγκέντρωση του IGF-1 στον ορό, ενώ δεν συσχετίζονταν με τη συγκέντρωση της ερυθροποιητίνης.²³⁹ Η χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης στους ασθενείς με ερυθροκυττάρωση οδήγησε σε πτώση του αιματοκρίτη. Η πτώση του αιματοκρίτη συνοδεύτηκε με μείωση των συγκεντρώσεων του IGF-1 και της ερυθροποιητίνης. Η μείωση του IGF-1 ήταν πιο έντονη στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν ιδιαίτερη μεταβολή της ερυθροποιητίνης. Οι συγγραφείς συμπέραναν ότι τουλάχιστον για κάποιους από τους ασθενείς με ερυθροκυττάρωση μετά μεταμόσχευση, η πτώση του αιματοκρίτη που ακολουθεί τη χορήγηση αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου σχετίζεται με μείωση των επιπέδων του IGF-1. Αντίστοιχα ευρήματα παρατηρήθηκαν και σε μια άλλη σχετική μελέτη.²⁴⁰ Ο ρόλος του IGF-1, που είναι αυξητικός παράγοντας της ερυθροποίησης, στην αναιμία που σχετίζεται με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου φαίνεται ότι περιορίζεται στην ερυθροκυττάρωση μετά μεταμόσχευση, γιατί ανάλογες συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν σε ασθενείς της ομάδας ελέγχου (με μεταμόσχευση νεφρού χωρίς ερυθροκυττάρωση) της προαναφερθείσας μελέτης.²⁴⁰

Η αναιμία που σχετίζεται με τα φάρμακα που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης, μπορεί θεωρητικά να αποδοθεί σε κάποιο βαθμό στην επιδείνωση των δεικτών νεφρικής λειτουργίας που συχνά ακολουθεί την έναρξη θεραπείας με τα φάρμακα αυτά. Κλινικές μελέτες όμως σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχουν δείξει τέτοια συσχέτιση.^{224, 225}

Έχει ακόμα υποτεθεί ότι η ανασταλτική επίδραση στην ερυθροποίηση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης, σε πολλούς ασθενείς δεν γίνεται εμφανής ως μείωση του αιματοκρίτη, λόγω της μείωσης του όγκου του πλάσματος που τα φάρμακα αυτά μπορούν να επιφέρουν, δια της μείωσης της

επαναρρόφησης νατρίου και νερού από τα νεφρικά σωληνάρια.^{231, 241} Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται και από το γεγονός ότι οι μεταβολές του αιματοκρίτη που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια που έλαβαν θεραπεία με φάρμακα αυτής της κατηγορίας στις κλινικές μελέτες που περιγράφηκαν παραπάνω, ήταν κατά κανόνα μικρές.^{53, 223-225} Μια μικρή τυχαιοποιημένη μελέτη χορήγησης εναλαπρίλης ή placebo σε 17 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και σταθεροποιημένη αιμοδυναμική κατάσταση δεν επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι ο όγκος του πλάσματος μειώνεται με τη θεραπεία με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.²²³

Ένα ερώτημα που δεν έχει απαντηθεί ικανοποιητικά, είναι αν οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης διαφέρουν από τους ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης όσον αφορά την ιδιότητα τους να προκαλούν αναιμία. Λίγες σχετικές συγκριτικές μελέτες έχουν γίνει και τα δεδομένα τους είναι αντικρουόμενα. Για παράδειγμα, μια μελέτη συνήγαγε το συμπέρασμα ότι καταστολή της ερυθροποίησης στους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια επιφέρουν μόνο οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.²⁴² Μια άλλη μελέτη όμως έδειξε ότι οι ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτασίνης καταστέλλουν περισσότερο τον πολλαπλασιασμό των πρόδρομων κυττάρων BFU-E της ερυθράς σειράς από το περιφερικό αίμα ασθενών υπό χρόνια αιμοδιάλυση.²³⁵ Τέλος, σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στα επίπεδα της ερυθροποιητίνης ορού μεταξύ όσων ελάμβαναν θεραπεία με τις δυο αυτές ομάδες φαρμάκων.²⁴³

3.8.6 Άλλες πιθανές αιτίες αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, οι ηλικιωμένοι αποτελούν ένα αναλογικά μεγάλο ποσοστό των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.⁸ Αναιμία παρατηρείται συχνά στους ηλικιωμένους, σύμφωνα με δεδομένα από το γενικό

πληθυσμό.^{21, 244} Οι σχετικές μελέτες έχουν δείξει διάφορους παράγοντες ως πιθανά αίτια αναιμίας στους ηλικιωμένους, μεταξύ των οποίων τα σημαντικότερα είναι η αναιμία χρονίας νόσου, η αναιμία από έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος, η αναιμία από νεφρική δυσλειτουργία, και η μυελοδυσπλασία.^{21, 244-246} Σε όλες όμως τις σχετικές μελέτες, παραμένει σημαντικό ποσοστό, το οποίο συχνά υπερβαίνει το 20% των περιπτώσεων, που η αναιμία δεν έχει εμφανή αιτία με βάση τη μεθοδολογία που ακολουθήθηκε. Διάφορες υποθέσεις έχουν διατυπωθεί για τα υποκείμενα αίτια της αναιμίας χωρίς εμφανή αιτία των ηλικιωμένων, που περιλαμβάνουν την αρχόμενη μυελοδυσπλασία ή την εξασθένηση του αιμοποιητικού δυναμικού του μυελού των οστών, την αρχόμενη έλλειψη βιταμίνης B₁₂, την μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης ως απόκριση στην αναιμία λόγω αρχόμενης νεφρικής δυσλειτουργίας ή διαταραχής του μηχανισμού ρύθμισης της παραγωγής της, την έλλειψη ανδρογόνων στους άνδρες και το αυξημένο επίπεδο φλεγμονής χωρίς την παρουσία όμως εμφανούς προφλεγμονώδη κατάσταση.^{21, 136, 244-246}

Ο σακχαρώδης διαβήτης παρατηρείται συχνά στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ιδιαίτερα σε όσους πάσχουν από ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια ή διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.^{247, 248} Αποτελεί όμως και παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και υπέρτασης.²⁴⁹ Ο σακχαρώδης διαβήτης σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα αναιμίας, κυρίως λόγω μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης.¹⁹⁰ Η μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης μπορεί να σχετίζεται με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, διαβητική νεφροπάθεια (πρωτεϊνουρία) ή και με υπορενινικό υποαλδεστερονισμό.^{250, 251}

Ενδαγγειακή αιμόλυση μπορεί να συμβεί σε ασθενείς με καρδιακές παθήσεις που σχετίζονται με στροβιλώδη ροή του αίματος και αυξημένο τοιχωματικό στρες. Αυτό κυρίως παρατηρείται σε ασθενείς με προσθετικές μηχανικές βαλβίδες, κυρίως της αορτικής βαλβίδας, που δυσλειτουργούν.²⁵² Αιμόλυση έχει παρατηρηθεί και σε πολλές άλλες σχετικές καταστάσεις, όπως τοποθέτηση εμβολωμάτων στις καρδιακές κοιλότητες, βιοπροσθετικές βαλβίδες, αορτική ή υποαορτική στένωση, αποτυχημένη πλαστική αποκατάσταση της μιτροειδούς βαλβίδας και καρδιακά μυξώματα.^{252, 253} Η αιμόλυση μπορεί να είναι κλινικά εμφανής ή υποκλινική. Αν η καρδιακή βλάβη δεν αποκατασταθεί, η χρόνια αιμόλυση μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενία (λόγω της απώλειας σιδήρου με τη μορφή της αιμοσφαιρίνης και της αιμοσιδηρίνης στα ούρα).^{252, 254}

Τέλος, καταστάσεις όπως η έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος, καθώς και ο υπερ/υποθυρεοειδισμός, που είναι σχετικά συχνές αιτίες αναιμίας στον γενικό πληθυσμό, θα μπορούσαν να είναι υπεύθυνες, κατά μικρό τουλάχιστον ποσοστό, για την αναιμία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.^{132, 255} Η έλλειψη φυλλικού οξέος θα μπορούσε να σχετίζεται και με δυσασπορρόφηση του λόγω της καρδιακής ανεπάρκειας.²⁵⁶ Οι διαταραχές της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος μπορεί να σχετίζονται με τη χρήση αμιωδαρόνης.²⁵⁷

3.9 Μελέτες αιτιολογίας της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Στον Πίνακα 1, παρουσιάζονται οι μελέτες που δημοσιεύτηκαν μέχρι τον Νοέμβριο του 2012, οι οποίες επιδίωξαν να διερευνήσουν την αιτιολογία της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Εξαιρέθηκαν μελέτες που εξέτασαν λιγότερους από 15 ασθενείς με αναιμία καθώς και μελέτες που

αναφέρονταν αποκλειστικά σε ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια. Ειδικότερα, παρουσιάζονται τα στοιχεία που έχουν εξαχθεί και τα δεδομένα που έχουν υπολογιστεί από τα σχετικά άρθρα αναφορικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τα κριτήρια εισόδου και αποκλεισμού από την κάθε μελέτη, τα κριτήρια για τον ορισμό της αναιμίας, την μεθοδολογία και τις κύριες μετρήσεις που έγιναν σε κάθε μελέτη, καθώς και τα ευρήματα σχετικά με την ταξινόμηση των αιτίων της αναιμίας, και λοιπά κύρια σχετικά ευρήματα.

Στον Πίνακα 1 συμπεριλαμβάνονται 10 μελέτες, σύμφωνα με τα κριτήρια που περιγράφηκαν παραπάνω.^{25, 159, 192, 213, 255, 258-262} Όλες οι μελέτες έχουν δημοσιευτεί κατά τα τελευταία 10 έτη. Η μια από τις μελέτες είχε αναδρομικό χαρακτήρα, όπως οριζόταν με σαφήνεια στο σχετικό άρθρο.²⁵⁵ Οκτώ από τις μελέτες δεν επικεντρώθηκαν μόνο σε ασθενείς με ΧΚΑ που είχαν αναιμία, αλλά εξέτασαν και ασθενείς χωρίς αναιμία.^{25, 159, 192, 213, 255, 259, 261, 262} Τέσσερις μελέτες συμπεριέλαβαν αποκλειστικά ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστολικής δυσλειτουργίας αριστερής κοιλίας,^{159, 192, 213, 262} 1 μελέτη συμπεριέλαβε αποκλειστικά ασθενείς με διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας,²⁶¹ 2 μελέτες συμπεριέλαβαν ασθενείς τόσο με συστολική όσο και με διαστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας,^{259, 260} ενώ στις υπόλοιπες 3 μελέτες τα σχετικά κριτήρια δεν ορίζονταν σαφώς. Οι παλαιότερες 3 μελέτες επικεντρώθηκαν αποκλειστικά σε ασθενείς με λειτουργική κλάση III ή IV κατά NYHA ή ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου,^{25, 255, 258} ενώ οι υπόλοιπες συμπεριέλαβαν ασθενείς με ποικίλη βαρύτητα. Η αναιμία ορίστηκε σύμφωνα με τα κριτήρια αιμοσφαιρίνης του ΠΟΥ στις νεότερες 6 μελέτες, ενώ παραπλήσια κριτήρια χρησιμοποιήθηκαν στις προγενέστερες μελέτες.^{159, 192, 213, 260-262}

Μέτρηση του όγκου του πλάσματος ή του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων με ¹³¹I-ραδιοσημασμένη αλβουμίνη ή ⁵¹Cr-ραδιοσημασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια έγινε σε 4 μελέτες.^{25, 159, 258, 261} Οι 3 από τις 4 αυτές μελέτες έδειξαν ότι η αναιμία δεν ήταν αληθής, αλλά οφειλόταν σε αιμοαραίωση, σε ποσοστό 40-47,5% των ασθενών.^{25, 258, 261} Η εναπομείνουσα μελέτη έδειξε ότι όλοι οι ασθενείς είχαν όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός των φυσιολογικών ορίων.¹⁵⁹ Αξίζει να σημειωθεί ότι στη μελέτη αυτή μετρήθηκε απευθείας ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ενώ στις προηγούμενες 3 μετρήθηκε ο όγκος του πλάσματος εκ του οποίου, βάσει του αιματοκρίτη, υπολογίστηκε εμμέσως ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε 30,8% των ασθενών με αναιμία (με βάση την αιμοσφαιρίνη ορού) παρατηρήθηκε μειωμένη, αναλογικά με το βαθμό της αναιμίας, συγκέντρωση ερυθροποιητίνης. Επιπλέον, σε 53,8% των ασθενών αυτών συνυπήρχε σιδηροπενία (που ορίστηκε ως χαμηλή συγκέντρωση φερριτίνης ορού ή χαμηλός κορεσμό τρανσφερρίνης).

Πέραν της προηγούμενης μελέτης,¹⁵⁹ άλλες 6 μελέτες εκτίμησαν την ύπαρξη ή όχι σιδηροπενίας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία.^{25, 192, 213, 259, 260, 262} Σε μια εξ αυτών των μελετών, η σιδηροπενία ορίστηκε ως χαμηλή συγκέντρωση φερριτίνης ορού ή χαμηλός κορεσμός τρανσφερρίνης.²¹³ Η μελέτη αυτή βρήκε σιδηροπενία σε 21,1% των ασθενών. Στις υπόλοιπες 5 μελέτες, ο ορισμός της σιδηροπενίας εμπεριείχε τη χαμηλή συγκέντρωση φερριτίνης ορού.^{192, 255, 259, 260, 262} Στις μελέτες αυτές, το ποσοστό των ασθενών με αναιμία που είχαν σιδηροπενία κυμάνθηκε από 5,4% ως 21,0%. Στη μελέτη που ανέφερε το μικρότερο ποσοστό σιδηροπενίας, σημαντικό ποσοστό των ασθενών με αναιμία είχαν χαμηλό κορεσμό τρανσφερρίνης, υψηλή συγκέντρωση διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης ή συνδυασμό αυτών, αλλά με φυσιολογική τιμή φερριτίνης, που θεωρήθηκε ως κριτήριο αναιμίας χρονίας νόσου.²⁶⁰

Τέσσερις μελέτες εξέτασαν την ύπαρξη νεφρικής δυσλειτουργίας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία.^{192, 213, 255, 260} Συγκεκριμένα, σε μια από τις μελέτες αυτές, 43,6% των ασθενών (που όλοι ευρίσκονταν σε λειτουργική κλάση IV κατά NYHA) είχαν κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 1,8 mg/dl.²⁵⁵ Στη δεύτερη μελέτη, 23,6% των ασθενών (NYHA II-IV) είχαν κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 1,5 mg/dl.²⁶⁰ Στην τρίτη σχετική μελέτη, 60% και 20% των ασθενών (NYHA I-IV) είχαν ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από 60 και 30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα.²¹³ Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν και στην τελευταία εκ των 4 προαναφερθεισών μελετών, όπου 69% και 16% των ασθενών είχαν ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο από 60 και 30 ml/min/1,73 m², αντίστοιχα.¹⁹² Δύο επιπλέον μελέτες ανέφεραν ότι η κρεατινίνη ορού και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης, αντίστοιχα, σχετίζονταν με την αιμοσφαιρίνη ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια.^{159, 259} Από τις υπόλοιπες 4 μελέτες, 3 ανέφεραν ρητά ότι εξαίρεσαν ασθενείς με σημαντικού βαθμού νεφρική νόσο.^{258, 261, 262}

Τρεις μελέτες εξέτασαν την ερυθροποιητίνη ορού σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία.^{159, 213, 260} Στην πρώτη μελέτη, χαμηλός λόγος ερυθροποιητίνης [$\log(\text{παρατηρούμενη EPO})/\log(\text{προβλεπόμενη EPO})$] παρατηρήθηκε σε 80% των ασθενών με νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη από 1,5 mg/dl) και σε 76,5% των ασθενών με αναιμία χρονίας νόσου.²⁶⁰ Στη δεύτερη μελέτη, ο λόγος ερυθροποιητίνης ήταν χαμηλότερος στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία έναντι αυτών χωρίς αναιμία.²¹³ Στην τρίτη μελέτη, χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού βρέθηκαν στο 30,8% των ασθενών με αναιμία.¹⁵⁹

Τέσσερις μελέτες διερεύνησαν τα επίπεδα των αιμοποιητικών παραγόντων βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και

αναιμία.^{192, 255, 259, 260} Η πρώτη μελέτη δεν βρήκε κανέναν ασθενή με έλλειψη οποιουδήποτε εκ των δυο παραγόντων.²⁵⁵ Η δεύτερη μελέτη, βρήκε έλλειψη βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος σε 10,9% και 8,9% των ασθενών, αντίστοιχα.²⁵⁹ Παρόμοια ευρήματα είχε και η τρίτη μελέτη, με έλλειψη βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος σε 14,8% και 5,9% των ασθενών, αντίστοιχα. Η τελευταία εκ των παραπάνω 4 μελετών, ανέφερε έλλειψη φυλλικού οξέος σε 4,7% των ασθενών.²⁶⁰

Αξίζει, τέλος, να αναφερθεί και μια μεγάλη αναδρομική μελέτη που εξέτασε δεδομένα 8 ετών 12.065 ασθενών με πρωτοεμφανιζόμενη καρδιακή ανεπάρκεια στην επαρχία της Αλμπέρτα του Καναδά.²⁶³ Η μελέτη αυτή χρησιμοποίησε διοικητικά δεδομένα από τα εξιτήρια των ασθενών από τα νοσοκομεία της περιοχής, με βάση το διεθνές σύστημα ταξινόμησης νόσων ICD-9, κατά τη στιγμή της αρχικής διάγνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας. Η διάμεση ηλικία των 12.065 ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ήταν 78 έτη. Το 17% των ασθενών αυτών (περίπου 2050) είχαν αναιμία. Εξ αυτών, 58% είχαν αναιμία χρόνιας νόσου, 21% σιδηροπενία, 8% έλλειψη άλλου παράγοντα, και το 13% είχε αναιμία άλλης προσδιορισμένης αιτιολογίας. Η παρουσία αναιμίας συσχετίστηκε στην πολυπαραγοντική ανάλυση με μεγαλύτερη ηλικία, γυναικείο φύλο, ιστορικό χρόνιας νεφρικής δυσλειτουργίας και υπέρταση.

Σαν συμπέρασμα, οι μελέτες που έχουν διερευνήσει την αιτιολογία της αναιμίας σε σειρές ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια διακρίνονται από σχετική ετερογένεια αναφορικά με τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού που εξέτασαν. Τέτοια χαρακτηριστικά είναι η εντόπιση των ασθενών (στο νοσοκομείο ή την κοινότητα), η κατηγορία της καρδιακής ανεπάρκειας (συστολική ή διαστολική) και η λειτουργική κλάση των ασθενών κατά NYHA. Οι συγκεκριμένες μελέτες χρησιμοποίησαν διάφορες διαγνωστικές μεθόδους, επικεντρώνοντας σε κάποιες από τις πιθανές αιτίες

της αναιμίας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα τους, ως κυριότερες αιτίες αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προβάλλουν η αιμοαραίωση, η νεφρική δυσλειτουργία (που μπορεί να σχετίζεται με την αιμοαραίωση ή και με την ανεπαρκή απάντηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης στην αναιμία), καθώς και η μειωμένη προσφορά σιδήρου για την ερυθροποίηση, κυρίως με την μορφή της αναιμίας χρόνιας νόσου, αλλά και σε ένα σημαντικό ποσοστό ως πραγματική σιδηροπενία (με μείωση της φερριτίνης ορού). Η αναιμία χρόνιας νόσου επίσης μπορεί να σχετίζεται με ανεπαρκή απάντηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης στην αναιμία. Η ανεπάρκεια άλλων αιμοποιητικών παραγόντων (βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος) μπορεί επίσης να αφορά ένα μικρό αλλά καθόλου αμελητέο ποσοστό των ασθενών. Ο βαθμός στον οποίο η αναιμία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας σχετίζεται με τη χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης δεν εκτιμήθηκε με σαφήνεια στις μελέτες που προαναφέρθηκαν.

Πίνακας 1. Ευρήματα άλλων μελετών σχετικά με την διερεύνηση της αιτιολογίας της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.

Ιος Συγγραφέας, έτος	Χαρακτηριστικά ασθενών με αναιμία/ Κλάση NYHA	Κριτήρια εισόδου/ Αποκλεισμού	Κριτήρια ορισμού αναιμίας	Είδος μελέτης/ Κύριες μετρήσεις	Αίτια αναιμίας (κριτήρια): n/N (%)	Λοιπά κύρια ευρήματα
Cromie, 2002 [255]	39 ασθενείς με αναιμία, από 269 τυχαίους ασθενείς με ΧΚΑ που χρειάστηκαν επείγουσα εισαγωγή στο νοσοκομείο NYHA: IV	Δεν αναφέρονται	Hb <11 g/dl	Αναδρομική μελέτη. Κοινές εργαστηριακές εξετάσεις.	Νεφρική δυσλειτουργία (Cr εισόδου > 1,8 mg/dl): 17/39 (43,6%). Πιθανός υποθυρεοειδισμός (TSH >4 μu/L): 7/21 (33,3%) ↓Φερριτίνη: 1/16 (6,3%). ↓B ₁₂ : 0. ↓ Φυλλικό οξύ: 0.	
Androne, 2003 [25]	37 περιπατητικοί ασθενείς με αναιμία, από 196 συνεχόμενους ασθενείς με ΧΚΑ που ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση καρδιάς	Δεν αναφέρονται	Ht <41% (Α) Ht <38% (Γ)	Προοπτική μελέτη. PV (¹³¹ I-σημασμένη αλβουμίνη).	Αιμοαραίωση (↓Ht και RCV >95% του προβλεπόμενου): 17 (45,9%) Αληθής αναιμία ((↓Ht και RCV <95% του προβλεπόμενου): 20 (54,1%)	Οι ασθενείς με αιμοαραίωση είχαν υψηλότερο αιματοκρίτη έναντι αυτών με αληθή αναιμία (35.4±4 έναντι 32.8±4).

Ιος Συγγραφέας, έτος	Χαρακτηριστικά ασθενών με αναιμία/ Κλάση NYHA	Κριτήρια εισόδου/ Αποκλεισμού	Κριτήρια ορισμού αναιμίας	Είδος μελέτης/ Κύριες μετρήσεις	Αίτια αναιμίας (κριτήρια): n/N (%)	Λοιπά κύρια ευρήματα
Mancini, 2003 [258]	26 ασθενείς με ΧΚΑ και αναιμία. NYHA: III-IV	<u>Εισόδου:</u> Σταθερή αγωγή για 4 εβδομάδες, Cr <2,5 mg/dl, EPO <100 mU/ml <u>Αποκλεισμού:</u> Μη περιπατητικοί ασθενείς, συνεχής χορήγηση ινотρόπων, σοβαρή υπερφόρτωση υγρών, περιφερική αγγειακή ή πνευμονική νόσος, ΣΑ, θεραπεία με EPO (<6 μήνες).	Ht <35%	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. EPO, PV (¹³¹ I-σημασμένη αλβουμίνη).	Αιμοαραίωση (RCV κ.φ. σε σχέση με προβλεπόμενο από ηλικία, φύλο, και BSA: 6/15 (40%).	Μέση τιμή EPO (24 mU/ml) ήταν λίγο πάνω από το κατώτερο όριο του φυσιολογικού.
Witte, 2004 [259]	101 ασθενείς με αναιμία (54 ήπια, 48 μέτρια αναιμία), από 296 συνεχόμενους ασθενείς με ΧΚΑ (173 με ΚΕΑΚ <50% και 123 με διατηρημένο ΚΕΑΚ) που παρακολουθούνταν σε τακτικό ιατρείο ΚΑ NYHA I, II, III, IV: 15%, 55%, 27%, 1%	<u>Αποκλεισμού:</u> Δύσπνοια αναπνευστικής αιτιολογίας, αλλαγή δόσης διουρητικών (<2 εβδομάδες).	Hb: 11,5-12,5 g/dl (ήπια αναιμία). Hb <12,5 g/dl (μέτρια αναιμία).	Προοπτική μελέτη. Κοινές εργαστηριακές εξετάσεις.	Σιδηροπενία (φερριτίνη <30 µg/L): 24 (23,8%). Έλλειψη B ₁₂ (<180 ng/L): 11 (10,9%). Έλλειψη φυλλικού οξέος (φυλλικό οξύ ερυθρών αιμοσφαιρίων <147 µg/L): 9 (8,9%)	↑Cr σχετίζεται με μεγαλύτερο βαθμό αναιμίας. Λήψη AMEA σχετίζεται με αναιμία.

Ιος Συγγραφέας, έτος	Χαρακτηριστικά ασθενών με αναιμία/ Κλάση NYHA	Κριτήρια εισόδου/ Αποκλεισμού	Κριτήρια ορισμού αναιμίας	Είδος μελέτης/ Κύριες μετρήσεις	Αίτια αναιμίας (κριτήρια): n/N (%)	Λοιπά ευρήματα κύρια
Opasich, 2005 [260]	148 συνεχόμενοι ασθενείς με ΧΚΑ (λόγω συστολικής ή διαστολικής ΔΑΚ) και αναιμία, σε σταθερή κλινική κατάσταση, που παρακολουθούνταν σε 3 τακτικά ιατρεία ΚΑ NYHA (I, II, III, IV): 0%, 39%, 47%, 14%	<u>Αποκλεισμού:</u> Διάρκεια συμπτωμάτων ΚΑ <6 μήνες, συνυπάρχουσα κατάσταση που προκαλεί αναιμία.	Τουλάχιστον 1 μέτρηση το τελευταίο τρίμηνο με: Hb <13 g/dl (Α) Hb <12 g/dl (Γ)	Προοπτική μελέτη. Δείκτες μεταβολισμού Fe, sTfR, EPO, CRP, κυτοκίνες.	AXN (↓Fe, τρανσφερρίνη και TIBC & κ.φ. ή ↑ φερριτίνη & κ.φ. ή ελαφρά ↑ sTfR): 85 (57,4%). Νεφρική δυσλειτουργία (Cr >1,5 mg/dl): 35 (23,6%). Σιδηροπενία [φερριτίνη <15 ng/ml (Α), φερριτίνη < 10 ng/ml (Γ)]: 8 (5,4%). β-Μεσογειακή αναιμία: 8 (5,4%). Έλλειψη φυλλικού οξέος: 7 (4,7%). Παροδική αναιμία: 5 (3,4%).	Ανεπάρκεια σιδήρου για την ερυθροποίηση (sTfR >1,76 g/L και/ή κορεσμός τρανσφερρίνης <15% - κ.φ. φερριτίνη): 54/85 (63,5%) ασθενείς με AXN. Ανεπαρκής παραγωγή EPO (λόγος EPO <0,8): 28/35 (80,0%) ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία & 65/85 (76,5%) ασθενείς με AXN

Ιος Συγγραφέας, έτος	Χαρακτηριστικά ασθενών με αναιμία/ Κλάση NYHA	Κριτήρια εισόδου/ Αποκλεισμού	Κριτήρια ορισμού αναιμίας	Είδος μελέτης/ Κύριες μετρήσεις	Αίτια αναιμίας (κριτήρια): n/N (%)	Λοιπά κύρια ευρήματα
de Silva, 2006 [192]	305 ασθενείς με αναιμία, από 955 συνεχόμενους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με KEAK <45%, που παρακολουθούνταν σε εξωτερικά ιατρεία ΚΑ	<u>Αποκλεισμού:</u> Διαστολική ΔΑΚ, εγκυμοσύνη, αιμοδιάλυση, αιματολογικές διαταραχές που προκαλούν αναιμία	Hb <13 g/dl (Α) Hb <12 g/dl (Γ)	Προοπτική μελέτη. Αιμοποιητικοί παράγοντες, κρεατινίνη.	Σιδηροπενία (↓ φερριτίνη): 64 (21,0%). Έλλειψη B ₁₂ : 45 (14,8%). Έλλειψη φυλλικού οξέος: 18 (5,9%). GFR <60 ml/min/m ² : 210 (69%). GFR <30 ml/min/m ² : 49 (16%). Άλλη αιτία: 39 (12,8%)	↑ Επίπεδα φερριτίνης σχετίζονται με ↑ επίπεδα B12, CRP, Hb, Ουρίας, Fe, MCV, και ανδρικό φύλο. ↓ Επίπεδα φερριτίνης σχετίζονται με κάπνισμα και νεαρή ηλικία.

Ιος Συγγραφέας, έτος	Χαρακτηριστικά ασθενών με αναιμία/ Κλάση NYHA	Κριτήρια εισόδου/ Αποκλεισμού	Κριτήρια ορισμού αναιμίας	Είδος μελέτης/ Κύριες μετρήσεις	Αίτια αναιμίας (κριτήρια): n/N (%)	Λοιπά ευρήματα κύρια
Westenbrink, 2007 [213]	15 ασθενείς με αναιμία, από 97 ασθενείς με ΧΚΑ και ΚΕΑΚ < 45%. NYHA (I, II, III, IV): 14%, 44%, 31%, 10%	<u>Εισόδου:</u> Φαρμακευτική αγωγή με ΑΜΕΑ σταθερή για 1 μήνα. <u>Αποκλεισμού:</u> ΑΕΕ, ΕΜ, καρδιακή επαναιμάτωση (< 3 μήνες), ασταθής στηθάγχη, πρωτοπαθής νεφρική νόσος, μεταμόσχευση οργάνου, φάρμακα που επηρεάζουν νεφρική λειτουργία	Hb <13 g/dl (Α) Hb <12 g/dl (Γ)	Προοπτική μελέτη. GFR, δραστική νεφρική ροή πλάσματος, νεφρική ροή αίματος, ECV, EPO, hsCRP	Σιδηροπενία (φερριτίνη <30 µg/L ή TSAT <15%) : 4 (21,1%). Μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (GFR <60 mL/min/1,73 m ²): 9/15 (60,0%) μη σιδηροπενικοί ασθενείς. Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (GFR <30 mL/min/1,73 m ²): 3/15 (20,0%) μη σιδηροπενικοί ασθενείς.	Λόγος EPO ↓ σε αναιμικούς έναντι μη αναιμικών ασθενών. ECV ↑ σε αναιμικούς έναντι μη αναιμικών ασθενών.

Ιος Συγγραφέας, έτος	Χαρακτηριστικά ασθενών με αναιμία/ Κλάση NYHA	Κριτήρια εισόδου/ Αποκλεισμού	Κριτήρια ορισμού αναιμίας	Είδος μελέτης/ Κύριες μετρήσεις	Αίτια αναιμίας (κριτήρια): n/N (%)	Λοιπά ευρήματα κύρια
Adlbrecht, 2008 [159]	26 ασθενείς με αναιμία, από 100 συνεχόμενους ασθενείς με ΧΚΑ και ΚΕΑΚ <45% NYHA (I, II, III, IV): 18%, 41%, 40%, 0%	<u>Αποκλεισμού:</u> Εγκυμοσύνη, μη καρδιακή νόσος με προσδόκιμο επιβίωσης <1 έτος, νεφρική νόσος μη καρδιακή αιτίας, κακοήθεια, χρόνια φλεγμονώδης νόσος, λοίμωξη, κλινικά σημεία υπερφόρτωσης υγρών, θεραπεία τους τελευταίους 6 μήνες με ερυθροποιητίνη ή Fe, ιστορικό παθήσεων που προκαλούν αναιμία	2 μετρήσεις εντός 2 εβδομάδων με: Hb <13 g/dl (Α) Hb <12 g/dl (Γ)	Μελέτη επιπολασμού. RCV (⁵¹ Cr- ραδιοσημασμένα ερυθρά), EPO, κυτοκίνες, προεψιδίνη.	Αληθής αναιμία (↓RCV προσαρμοσμένος για BSA): 0 Σιδηροπενία (φερριτίνη <30 µg/L ή TSAT <15%): 14 (53,8%). Μειωμένη παραγωγή EPO: 8 (30,8%)	Σιδηροπενία: 12/73 (16,4%) ασθενείς χωρίς αναιμία. Ένας ασθενής είχε ελάσσονα μεσογειακή αναιμία και αποκλείστηκε. Hb σχετίζεται ανεξάρτητα με PV, σιδηροπενία, GFR. PV σχετίζεται ανεξάρτητα με GFR.
Noumi, 2011 [261]	40 ασθενείς με αναιμία, από 60 εξωτερικούς ασθενείς με ΚΑ και διατηρημένο ΚΕΑΚ NYHA: 2.5±0.6	<u>Εισόδου:</u> ΚΕΑΚ ≥45%. <u>Αποκλεισμού:</u> Οξεία απορρύθμιση ΚΑ, Cr >3 mg/dl, ιστορικό νεφρωσικού συνδρόμου, ηπατικά ένζυμα >3 φορές του φυσιολογικού, ιστορικό κίρρωσης	Hb <13 g/dl (Α) Hb <12 g/dl (Γ)	Προοπτική μελέτη. PV (¹³¹ I- σημασμένη αλβουμίνη).	Αληθής αναιμία (RCV <90% του ιδανικού): 21 (52,5%) Αιμοαραίωση: 19 (47,5%)	Κανείς από τους ασθενείς που θεωρήθηκε ως μη αναιμικός με βάση την Hb δεν θεωρήθηκε αναιμικός με βάση τη μέτρηση PV.

Ιος Συγγραφέας, έτος	Χαρακτηριστικά ασθενών με αναιμία/ Κλάση NYHA	Κριτήρια εισόδου/ Αποκλεισμού	Κριτήρια ορισμού αναιμίας	Είδος μελέτης/ Κύριες μετρήσεις	Αίτια αναιμίας (κριτήρια): n/N (%)	Λοιπά κύρια ευρήματα
Okonko, 2011 [262]	61 ασθενείς με αναιμία, από 157 συνεχόμενους ασθενείς με ΧΚΑ που παρακολουθούνταν σε τακτικά ιατρεία ή θαλάμους νοσηλείας, σε 2 νοσοκομεία NYHA (I/II, III, IV): 31%, 43%, 26%	<u>Εισόδου:</u> Συμπτώματα-σημεία ΚΑ για >6 μήνες. ΚΕΑΚ ≤45%. <u>Αποκλεισμού:</u> Πρόσφατο ΕΜ, συνυπάρχουσες φλεγμονώδεις παθήσεις, πρόσφατη θεραπεία (<3 μήνες) με Fe, EPO, ανοσοτροποποιητικά φάρμακα, ή υποκατάσταση νεφρικής λειτουργίας.	Hb <13 g/dl (Α) Hb <12 g/dl (Γ)	Προοπτική μελέτη. Δείκτες μεταβολισμού Fe, sTfR.	AXN (TSAT <20%, φερριτίνη >30 µg/L, ↓TIBC): 16 (26,2%). AXN & ΣΑ (TSAT <20%, φερριτίνη >30 µg/L, ↑TIBC): 10 (16,4%). ΣΑ (TSAT <20%, φερριτίνη <30 µg/L): 10 (16,4%). Άλλη αιτία: 25 (41,0%).	AXN και ΣΑ: συχνότερες με μεγαλύτερη κλάση NYHA

↑ υψηλός, ↓ χαμηλός, AEE: αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, AMEA: αναστολές μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης, AXN: αναιμία χρόνιας νόσου, BSA: επιφάνεια σώματος, Cr: κρεατινίνη ορού, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, GFR: ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΔΑΚ: δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας, ECV: εξωκυττάριος όγκος, EM: έμφραγμα μυοκαρδίου, EPO: ερυθροποιητίνη, Hb: αιμοσφαιρίνη, (hs)CRP: (υψηλής ευαισθησίας) C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, Ht: αιματοκρίτης, Λόγος EPO: $[\log(\text{παρατηρούμενη EPO})]/[\log(\text{προβλεπόμενη EPO})]$, ΚΕΑΚ: κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας, κ.φ.: φυσιολογικός, MCV: μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, NYHA: Καρδιολογική Εταιρεία Νέας Υόρκης, PV: όγκος πλάσματος, RCV: όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, ΣΑ: σιδηροπενική αναιμία, sTfR: διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης, TIBC: ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα, TSAT: κορεσμός τρανσφερρίνης, TSH: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, Fe: σίδηρος, (X)ΚΑ: (χρόνια) καρδιακή ανεπάρκεια

ΜΕΡΟΣ 2^ο (ΕΙΔΙΚΟ)

4 Ερευνητική υπόθεση – σκοπός της μελέτης

4.1 Ήδη υπάρχουσα γνώση

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται από διάφορα στάδια εξέλιξης. Στο τελικό στάδιο, η πρόγνωση των ασθενών είναι ιδιαίτερα δυσμενής. Χωρίς άλλη παρέμβαση πέραν της χορήγησης βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής, η θνητότητα σε ένα έτος φτάνει το 75% των ασθενών.^{13, 14} Οι κύριες θεραπευτικές παρεμβάσεις για τους ασθενείς του τελικού σταδίου χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν τη μεταμόσχευση καρδιάς, την εμφύτευση συσκευής υποβοήθησης της αριστερής κοιλίας, τη διαλείπουσα χορήγηση ινотρόπων φαρμάκων, την αφαίρεση των κατακρατούμενων υγρών δια μεθόδων υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας ή ακόμα και τη διενέργεια πειραματικών χειρουργικών επεμβάσεων.⁵ Οι παραπάνω όμως παρεμβάσεις δεν είναι διαθέσιμες για όλους τους ασθενείς.

Έχει επομένως σημασία ο προσδιορισμός των παραγόντων που επηρεάζουν αρνητικά την πρόγνωση των ασθενών που βρίσκονται στο τελικό στάδιο της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας και η αντιμετώπιση τους. Η αναιμία είναι αρνητικός προγνωστικός παράγοντας και πιθανός θεραπευτικός στόχος. Η συχνότητα συνύπαρξης αναιμίας στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι αρκετά μεγαλύτερη από όσο μπορεί να δικαιολογηθεί από τη συχνότητα των δυο αυτών παθήσεων στον γενικό πληθυσμό. Η συχνότητα της αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αυξάνεται όσο μεγαλύτερη είναι η λειτουργική κλάση κατά NYHA. Ειδικότερα για τους ασθενείς κλάσης IV, αναιμία μπορεί να παρατηρείται σε περισσότερο από τα δυο τρίτα εξ αυτών.^{25, 26} Παρόλο που η παρουσία αναιμίας σχετίζεται με διάφορα άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών με χρόνια καρδιακή

ανεπάρκεια, πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η αναιμία είναι ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας αυξημένης θνητότητας.^{43, 264-266}

Η αναιμία τα τελευταία χρόνια διερευνάται ως πιθανός θεραπευτικός στόχος στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.²⁶⁷ Παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση (ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη ή ανάλογα αυτής) έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορες μορφές αναιμίας χρονίας νόσου.²⁶⁸ Διάφορες αρχικά μικρές και στη συνέχεια μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι η διόρθωση της αναιμίας, είτε με χορήγηση παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση σε συνδυασμό με σίδηρο είτε μόνο σιδήρου ενδοφλεβίως, μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση διαφόρων κλινικοεργαστηριακών χαρακτηριστικών των ασθενών.²⁶⁹⁻²⁷² Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής για την αναιμία στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εξαρτάται και από την ακριβή αιτιολογία της.²⁷³⁻²⁷⁵ Η χρήση σιδήρου ενδοφλεβίως, όπου ενδείκνυται, έναντι παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση θα μπορούσε να οδηγήσει και σε σημαντική εξοικονόμηση πόρων που δαπανώνται για την περίθαλψη των ασθενών αυτών.

Ως πιθανές αιτίες αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια θεωρούνται η αναιμία χρονίας νόσου, η αναιμία που σχετίζεται με την νεφρική ανεπάρκεια, η σιδηροπενία και η αναιμία που οφείλεται σε ανεπιθύμητη δράση των αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης. Σε πολλές δε περιπτώσεις, η παρατηρούμενη αναιμία (δια των μετρήσεων του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης του περιφερικού αίματος) θεωρείται ότι δεν είναι αληθής, αλλά οφείλεται σε αιμοαραίωση (αύξηση του όγκου του πλάσματος χωρίς μείωση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων).^{24, 57, 276} Οι μελέτες που έχουν εξετάσει την αιτιολογία της

αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εστιάζουν κυρίως στη διερεύνηση συγκεκριμένων η κάθε μια εκ των ανωτέρω πιθανών αιτιών της αναιμίας.^{25, 159, 192, 213, 255, 258-262} Επιπλέον, λίγες από τις μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη διερεύνηση της αναιμίας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, που έχουν τη μεγαλύτερη επίπτωση αναιμίας και, ίσως, τη μεγαλύτερη ανάγκη για αντιμετώπιση της αναιμίας, λόγω του μειωμένου προσδόκιμου επιβίωσης.^{25, 255, 258}

Καμία εκ των σχετικών μελετών δεν έχει επίσης διερευνήσει την συχνότητα της αναιμίας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια ελέγχοντας τις αποθήκες σιδήρου στον μυελό των οστών, που είναι η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της σιδηροπενίας.⁷⁸ Η διάγνωση της σιδηροπενίας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με βάση τους συμβατικούς δείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου (όπως η φερριτίνη ορού) μπορεί να είναι ανακριβής, δεδομένου ότι επηρεάζονται από τη συνυπάρχουσα φλεγμονή.⁸¹ Η σιδηροπενία είναι η συχνότερη αιτία της αναιμίας στο γενικό πληθυσμό και παραμένει ένα συχνό αίτιο αναιμίας στους ηλικιωμένους, που αποτελούν μεγάλο ποσοστό των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.^{61, 80}

4.2 Ερευνητική υπόθεση

Υποθέσαμε ότι η σιδηροπενία απαντάται συχνά σε σχέση με τους άλλους πιθανούς μηχανισμούς αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

4.3 Σκοπός της μελέτης

Ο κύριος σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση και ο προσδιορισμός της συχνότητας των πιθανών αιτιολογικών μηχανισμών της κλινικά σημαντικής αναιμίας που εμφανίζουν ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου,

με στόχο τη συμβολή στον καθορισμό κατάλληλων ανά περίπτωση θεραπευτικών επιλογών.

5 Μεθοδολογία

5.1 Τύπος επιδημιολογικής μελέτης

Πραγματοποιήσαμε μια μελέτη επιπολασμού (cross-sectional study) με στόχο την διερεύνηση της συχνότητας των διαφόρων πιθανών αιτιολογικών μηχανισμών αναιμίας σε έναν πληθυσμό συνεχόμενων ασθενών με τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης παρακολουθήσαμε προοπτικά τους ασθενείς της μελέτης, ώστε να εξετάσουμε την πιθανή προγνωστική σημασία διαφόρων παραμέτρων που σχετίζονται με την αναιμία.

5.2 Πληθυσμός της μελέτης

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ενήλικες ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, που παρουσίαζαν κλινικά σημαντική αναιμία ενώ ευρίσκονταν σε σταθεροποιημένη αιμοδυναμική κατάσταση και η αναιμία δεν αποδιδόταν σε άλλο συνυπάρχον νόσημα. Οι υποψήφιοι ασθενείς για συμμετοχή στη μελέτη αναζητήθηκαν μετά από προοπτικό έλεγχο μεταξύ αυτών που εισήχθησαν στη Θεραπευτική Κλινική της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Νοσοκομείου Αθηνών, στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Αλεξάνδρα», ή παρακολουθούνταν στο τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας της κλινικής. Η περίοδος της μελέτης ήταν από τον Ιανουάριο του 2002 έως τον Οκτώβριο του 2006.

5.3 Κριτήρια εισόδου – ορισμοί

Τα κριτήρια για είσοδο των ασθενών στη μελέτη ήταν αναλυτικά τα παρακάτω:

α) Ηλικία 18 ετών και άνω, ανεξαρτήτως φύλου.

β) Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια: συμπτώματα και σημεία καρδιακής ανεπάρκειας που επέμεναν ή υποτροπιάζαν για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών.

γ) Τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια: ασθενείς που χρειάστηκαν ενδοφλέβια χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων (δοβουταμίνης σε έγχυση 10 µg/kg/min) παρά την λήψη βέλτιστης φαρμακευτικής αγωγής για την καρδιακή ανεπάρκεια και θεωρήθηκαν υποψήφιοι για ένταξη σε πρόγραμμα διαλείπουσας χορήγησης ινοτρόπων, μεταμόσχευση καρδιάς, εμφύτευση ενδοαορτικής αντλίας ή άλλη χειρουργική επέμβαση για την καρδιακή ανεπάρκεια.^{1, 4}

δ) Συστολική δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας: κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας μικρότερο ή ίσο με 40%, τεκμηριωμένο με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία ή υπερηχογράφημα καρδιάς.

ε) Κλινικά σημαντική αναιμία: συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μικρότερη ή ίση των 12 g/dl για τους άνδρες ή των 11,5 g/dl για τις γυναίκες. Η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης έπρεπε να είναι μικρότερη από τα παραπάνω όρια σε δυο τουλάχιστον μετρήσεις που απείχαν μεταξύ τους τουλάχιστον μια εβδομάδα. Δεν λαμβάνονταν υπόψιν μετρήσεις αιμοσφαιρίνης κατά τη φάση οξείας απορρύθμισης της αιμοδυναμικής κατάστασης των ασθενών. Τα κριτήρια της «κλινικά σημαντικής αναιμίας» που καθορίστηκαν για τους σκοπούς αυτής της μελέτης είναι μικρότερα από τα κριτήρια του ΠΟΥ για την αναιμία, τα οποία συχνά έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες επιπολασμού και προγνωστικής σημασίας της αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁶ Για τον καθορισμό των κριτηρίων αυτών, λάβαμε υπόψιν και την

εκτιμώμενη ανάγκη θεραπευτικής παρέμβασης για την αναιμία στους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.²⁵⁵ Τα μόνα αξιόπιστα σχετικά δεδομένα προέρχονταν από τους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και αναιμία, στους οποίους γενικά δεν προτεινόταν η διόρθωση της αιμοσφαιρίνης πάνω από τα επίπεδα των 12 g/dl.²⁷⁷

5.4 Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού ασθενών από τη μελέτη ήταν τα παρακάτω:

α) Αναιμία που αποδίδεται σε γνωστό προϋπάρχον ή συνυπάρχον νόσημα και κατά συνέπεια δεν χρήζει διερεύνησης της αιτιολογίας της. Παραδείγματα τέτοιων νοσημάτων αποτελούν οι αιματολογικές νεοπλασίες (συμπεριλαμβανομένων των μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων), οι ενεργείς συμπαγείς κακοήθειες, η οξεία μεθαιμορραγική αναιμία, η μετεγχειρητική αναιμία, οι αιμοσφαιρινοπάθειες (με αναιμία που υπήρχε προ της εμφάνισης της καρδιακής ανεπάρκειας), οι συγγενείς αιμολυτικές αναιμίες, η αναιμία της κύησης, τα συστηματικά αυτοάνοσα νοσήματα και η μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος.

β) Ειδικά για την αναιμία που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν συγκέντρωση κρεατινίνης ορού μεγαλύτερη των 3 mg/dl σε φάση κλινικής και αιμοδυναμικής σταθεροποίησης ή θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (αιμοδιάλυση ή περιτοναϊκή κάθαρση).

γ) Προηγηθείσα μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, προηγηθείσα χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως ή παραγόντων που διεγείρουν την ερυθροποίηση σε διάστημα μικρότερο των δυο μηνών, λόγω της πιθανότητας να επηρεαστούν τα αποτελέσματα του διαγνωστικού ελέγχου για την αναιμία.²⁷⁸

δ) Έλλειψη ενημερωμένης συγκατάθεσης του ασθενούς.

5.5 Γενικά χαρακτηριστικά ασθενών

Κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη, καταγράφονταν, σε ειδικά σχεδιασμένο έντυπο καταγραφής, τα δημογραφικά δεδομένα, τα σωματομετρικά χαρακτηριστικά, στοιχεία από το ιστορικό σχετικά με την αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας, το χρόνο έναρξης και τη διαχρονική εξέλιξη των συμπτωμάτων, τις προηγηθείσες νοσηλείες και χειρουργικές επεμβάσεις, τις συνυπάρχουσες παθήσεις, τη φαρμακευτική αγωγή που ελάμβαναν, καθώς και την εξέλιξη της αναιμίας. Στο ειδικό έντυπο καταγραφής, καταγράφονταν επίσης δεδομένα σχετικά με την καρδιολογικό και αιματολογικό έλεγχο των ασθενών, τη θεραπεία που χορηγήθηκε για την αναιμία και την καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και την επιβίωση τους.

5.6 Καρδιολογική αξιολόγηση

Κατά την εισαγωγή στη μελέτη, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε κλινική εξέταση και ηλεκτροκαρδιογράφημα και καταγράφονταν τα βασικά αιμοδυναμικά στοιχεία των ασθενών (αρτηριακή πίεση και καρδιακή συχνότητα) στην ηρεμία καθώς και η τυχόν παρουσία περιφερικών οιδημάτων ή ασκτικής συλλογής. Αξιολογούνταν επίσης η βαρύτητα της συμπτωματολογίας των ασθενών, σύμφωνα με λειτουργική ταξινόμηση κατά NYHA που παρουσιάζεται παρακάτω⁶:

- Κλάση I: Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα. Η συνήθης δραστηριότητα δεν προκαλεί σημαντική κόπωση, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια.
- Κλάση II: Ήπιος περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία, αλλά η συνήθης δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια.

- Κλάση III: Σημαντικός περιορισμός της φυσικής δραστηριότητας. Χωρίς συμπτώματα στην ηρεμία, αλλά η ηπιότερη από τη συνήθη φυσική δραστηριότητα προκαλεί κόπωση, αίσθημα παλμών ή δύσπνοια.
- Κλάση IV: Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς συμπτώματα. Συμπτώματα στην ηρεμία. Επιδείνωση των συμπτωμάτων με την ελάχιστη δραστηριότητα.

Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ειδικές εξετάσεις με σκοπό την αξιολόγηση της βαρύτητας της υποκείμενης καρδιακής νόσου, σύμφωνα με τις διεθνείς σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.^{1, 279} Συγκεκριμένα, όταν οι ασθενείς ευρίσκονταν σε φάση σταθεροποίησης της κλινικής τους κατάστασης υποβάλλονταν σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό με τοποθέτηση καθετήρα Swan-Ganz στην πνευμονική αρτηρία σε θέση ενσφήνωσης.²⁸⁰ Μετρούνταν μεταξύ των άλλων αιμοδυναμικών παραμέτρων, οι πιέσεις των διαφόρων καρδιακών κοιλοτήτων, οι πιέσεις στην πνευμονική αρτηρία, η πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, η καρδιακή παροχή, και οι αντιστάσεις της πνευμονικής και της συστηματικής κυκλοφορίας.

Οι ασθενείς επίσης υποβάλλονταν σε υπερηχογράφημα καρδιάς για αξιολόγηση της ύπαρξης δομικών ανωμαλιών της καρδιάς, του μεγέθους των καρδιακών κοιλοτήτων και της κινητικότητας των τοιχωμάτων, των ταχυτήτων ροής του αίματος, καθώς και του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας.²⁸¹ Το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας εκτιμούνταν και με ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία.²⁸²

Όσοι από τους ασθενείς ήταν σε κλινική κατάσταση τέτοια ώστε να μπορούν να ασκηθούν, υποβάλλονταν σε δοκιμασία καρδιοαναπνευστικής κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα.²⁸³ Κατά τη δοκιμασία αυτή προσδιοριζόταν μεταξύ άλλων

παραμέτρων η μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου και ο αναπνευστικός (αναερόβιος) ουδός.

Τέλος, γινόταν μέτρηση του B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου με τη χρήση ταχείος διαγνωστικού τεστ “παρά την κλίνη του ασθενούς” [Triage BNP Test (Biosite Inc., San Diego, CA)].²⁸⁴

5.7 Γενικός εργαστηριακός έλεγχος αναιμίας

Κατά την είσοδο των ασθενών στη μελέτη, λαμβανόταν με πρωινή αιμοληψία γενικός εργαστηριακός έλεγχος. Ο έλεγχος περιελάμβανε μεταξύ των άλλων βασικό βιοχημικό προφίλ για τα διάφορα συστήματα του οργανισμού και δείκτες που σχετίζονται με φλεγμονή, τη θρέψη, και την πρόγνωση της καρδιακής ανεπάρκειας, όπως οι κάτωθι εξετάσεις αίματος: γενική εξέταση αίματος, ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, γλυκόζη, ουρία, κρεατινίνη, νάτριο, χολερυθρίνη (ολική, άμεση, έμμεση), γαλακτική αφυδρογονάση, τρανσαμινάσες, ολικά λευκώματα και αλβουμίνη, ινωδογόνο, ουρικό οξύ, χοληστερόλη, τριγλυκερίδια.

Επίσης λαμβανόταν με την ίδια αιμοληψία εργαστηριακός έλεγχος για την αναιμία που περιελάμβανε τις παρακάτω εξετάσεις: δικτυοερυθροκύτταρα, σίδηρος, φερριτίνη, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B₁₂, ερυθροποιητίνη, θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, θυροξίνη, τριωδοθυρονίνη και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Στους ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες γινόταν εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος για αναζήτηση σχιστοκυττάρων και άλλων στοιχείων ενδαγγειακής αιμόλυσης. Στους ασθενείς με μικροκυτταρική αναιμία ή όσους ανέφεραν ιστορικό αιμοσφαιρινοπάθειας γινόταν ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης. Επί συγκεκριμένων ενδείξεων εκ του ιστορικού, της κλινικής εξέτασης και του εργαστηριακού ελέγχου, γίνονταν επίσης επιπλέον εξετάσεις, όπως αντίδραση Coombs, ηλεκτροφόρηση

λευκωμάτων ορού, καρκινικοί δείκτες, ορολογικοί δείκτες ηπατίτιδας, ανοσολογικός έλεγχος.

Στους ασθενείς επίσης εξετάζονταν, όταν αυτό ήταν εφικτό, 3 πρωινά δείγματα κοπράνων για ανίχνευση ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης με ανοσοχημική μέθοδο, που είναι ειδική για την ανίχνευση μικροσκοπικής απώλειας αίματος εκ του κατωτέρου πεπτικού σωλήνα.²⁸⁵

Οι παραπάνω εξετάσεις γίνονταν με τις μεθόδους που χρησιμοποιούνταν στο νοσοκομείο της μελέτης ως μέθοδοι ρουτίνας στην καθημερινή κλινική πράξη.

5.8 Ορισμοί – υπολογισμοί

Ο δείκτης παραγωγής δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) υπολογίστηκε με βάση τον τύπο²⁸⁶:

$$\Delta ΠΕ = \Delta ΕΚ \cdot \frac{Ht}{45\%} \cdot \frac{1}{\Delta \Omega \Delta}$$

όπου ΔΕΚ είναι το ποσοστό των δικτυοερυθροκυττάρων, Ht ο αιματοκρίτης και ΔΩΔ, ο δείκτης ωρίμανσης των δικτυοερυθροκυττάρων. Η ικανοποιητική και μη ικανοποιητική απάντηση του μυελού στην αναιμία ορίστηκαν ως ΔΠΕ > 2 και < 1, αντίστοιχα.²⁸⁷

Η κάθαρση κρεατινίνης προσδιορίστηκε από τον τύπο Cockcroft-Gault, με βάση το υπολογιζόμενο ελεύθερο λίπους βάρος σώματος (lean body weight).^{288, 289}

Ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης εκτιμήθηκε βάσει της απλοποιημένης εξίσωσης της μελέτης MDRD^{290, 291}.

Τα στάδια εξέλιξης της νεφρικής νόσου καθορίστηκαν βάσει των διεθνών κατευθυντηρίων οδηγιών K/DOQI, με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης.²⁹²

Η ερυθροποιητίνη ορού προσδιορίστηκε με εμπορική ραδιοανοσοενζυμική μέθοδο στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του νοσοκομείου μας (EPO-Trac™ 125I RIA Kit, INCSTAR Co., Stillwater, MN, ΗΠΑ). Με τη μέθοδο αυτή, τα όρια αναφοράς των φυσιολογικών τιμών ερυθροποιητίνης σε ένα υγιή πληθυσμό 104 ατόμων ήταν 4,9-52,7 mU/ml και η μέση τιμή ερυθροποιητίνης ήταν $17,7 \pm 7,5$ mU/ml. Τα περισσότερα υγιή άτομα έχουν τιμές ερυθροποιητίνης μεταξύ 9 και 30 mU/ml.²⁹³

Ο λόγος του λογαρίθμου της παρατηρούμενης τιμής ερυθροποιητίνης προς το λογάριθμο της αναμενόμενης τιμής ερυθροποιητίνης:

$$O/E \log(EPO) = \text{παρατηρούμενη } \log(EPO) / \text{αναμενόμενη } \log(EPO)]$$

καθορίστηκε σύμφωνα με τα σχετικά δεδομένα της μελέτη των Beguin και συν.²⁹⁴ Οι Beguin και συν., χρησιμοποίησαν την ίδια μέθοδο προσδιορισμού της ερυθροποιητίνης ορού με αυτή που χρησιμοποιούνταν στο εργαστήριο μας. Ειδικότερα, καθόρισαν τις αναμενόμενες τιμές ερυθροποιητίνης σε σχέση με τον αιματοκρίτη αφού εξέτασαν 195 άτομα (συμπεριλαμβανομένων 31 υγιών ατόμων, 38 ασθενών με πολυκυτταραιμία, και 126 ασθενών με διάφορες μορφές αναιμίας). Η αναμενόμενη τιμή ερυθροποιητίνης για τιμές αιματοκρίτη μέχρι 40% προέκυψε μετά από ανάλυση παλινδρόμησης (regression analysis) από την εξίσωση:

$$\log(EPO) = 3,420 - (0,056 \cdot Ht),$$

όπου EPO είναι η ερυθροποιητίνη και Ht ο αιματοκρίτης.

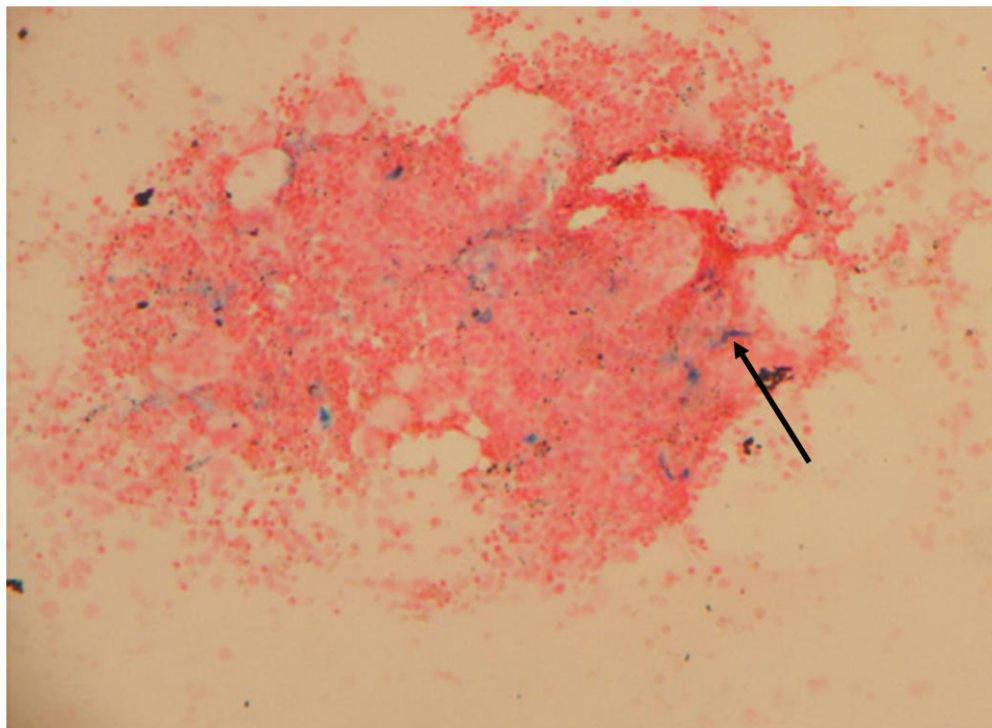
Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης αναφοράς για τον λόγο $O/E \log(EPO)$ ήταν μεταξύ 0,80 και 1,22.

Η καρδιακή καχεξία ορίστηκε σύμφωνα με τον ορισμό της Ομάδας Εργασίας Ομοφωνίας στην Καχεξία (Cachexia Consensus Working Group).²⁹⁵ Σύμφωνα με τον ορισμό αυτό, η καχεξία σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα (μεταξύ των οποίων είναι η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια) ορίζεται ως απώλεια σωματικού βάρους (εξαιρουμένων τυχόν οιδημάτων) τουλάχιστον 5% σε διάστημα 12 μηνών ή λιγότερο (ή δείκτη μάζας σώματος μικρότερο από 20 kg/m^2 , αν η απώλεια βάρους δεν μπορεί να τεκμηριωθεί) σε συνδυασμό με 3 από τα εξής 5 κριτήρια: μειωμένη μυϊκή ισχύς, κόπωση, ανορεξία, χαμηλός δείκτης μάζας ελεύθερης λίπους (μυϊκής μάζας) και παθολογικό βιοχημικό προφίλ [αυξημένοι δείκτες φλεγμονής (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη $> 5.0 \text{ mg/L}$ ή IL-6 $> 4.0 \text{ pg/ml}$), αιμοσφαιρίνη χαμηλότερη των 12 g/dl ή αλβουμίνη ορού $< 3.2 \text{ mg/dl}$]. Λόγω του χαρακτήρα της μελέτης μας (μελέτη επιπολασμού) δεν είχαμε ακριβή δεδομένα για την προηγούμενη μεταβολή του βάρους των περισσότερων ασθενών. Για το λόγο αυτό, ορίσαμε την καρδιακή καχεξία ως δείκτη μάζας σώματος μικρότερο από 20 kg/m^2 συν τουλάχιστον 3 από τα 5 παραπάνω κριτήρια (πλην του δείκτη μάζας ελεύθερης λίπους που δεν προσδιορίστηκε). Η παχυσαρκία ορίστηκε ως δείκτης μάζας σώματος $> 30 \text{ kg/m}^2$.²⁹⁶

5.9 Εξέταση επιχρίσματος μυελού των οστών

Σε όλους τους ασθενείς γινόταν κατά την είσοδο στη μελέτη εξέταση επιχρίσματος του μυελού των οστών, έπειτα από στερνική παρακέντηση ή, ιδιαίτερα για τους ασθενείς με προηγούμενη μέση στερνοτομή, παρακέντηση της οπίσθιας άνω λαγόνιας άκανθας, με τοπική αναισθησία.

Η επεξεργασία του υλικού που λαμβανόταν από την παρακέντηση του μυελού των οστών περιελάμβανε επίστρωση σε αντικειμενοφόρο πλάκα, ξήρανση στον αέρα και μονιμοποίηση. Εν συνεχεία γινόταν χρώση του σιδήρου της αιμοσιδηρίνης με το κυανό της Πρωσίας (πρωσικό μπλε – αντίδραση Perls) και χρώση αντίθεσης με σαφρανίνη-Ο. Κατά την παραπάνω αντίδραση, ο σίδηρος σχηματίζει σύμπλοκο με το σιδηροκυανιούχο κάλιο που φαίνεται στο μικροσκόπιο με μπλε χρώμα (Εικόνα 1). Τα επιχρίσματα του μυελού των οστών εξετάστηκαν από δυο αιματολόγους. Η βαθμονόμηση των αποθηκών του σιδήρου στο μυελό των οστών έγινε με το σύστημα των Rath και Finch.²⁹⁷⁻²⁹⁹ Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει επτά βαθμούς (0-6), σύμφωνα με τις οποίες η ποσότητα του σιδήρου απουσιάζει, είναι πολύ ελάχιστη, ελάχιστη, μέτρια, μέτρια αυξημένη, αυξημένη και πολύ αυξημένη, αντίστοιχα. Ως σιδηροπενία θεωρείται ο βαθμός 0 (απουσία σιδήρου στη μικροσκόπηση υπό μεγάλη μεγέθυνση) και ο βαθμός 1 (μόλις ορατά μικρά σωματίδια σιδήρου σε μερικά δικτυωτά κύτταρα υπό μεγάλη μεγέθυνση).^{300, 301} Παράλληλα, αξιολογούνταν η κυτταρικότητα του μυελού και ο λόγος της μυελικής προς την ερυθρά σειρά.



Εικόνα 1. Επίχρισμα μυελού των οστών σε μεγέθυνση X400. Το βέλος δείχνει εναποθέσεις σιδήρου (μπλε χρώση). Προσαρμογή από την αναφορά [300].

5.10 Μέτρηση όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων

Με βάση το διαγνωστικό αλγόριθμο για την αναιμία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας που χρησιμοποιήσαμε, μέτρηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος γινόταν σε όλους τους ασθενείς της μελέτης που δεν είχαν σιδηροπενία (όπως προέκυπτε από την εξέταση του μυελού των οστών), καθώς και στους ασθενείς με σιδηροπενία, όταν αυτό ήταν εφικτό με βάση το πρόγραμμα του εργαστηρίου του νοσοκομείου μας.

Για τον προσδιορισμό του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος με ραδιοσημασμένα με ^{51}Cr ομόλογα ερυθρά αιμοσφαίρια, όπως περιγράφεται από τη Διεθνή Επιτροπή για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία.³⁰²

Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιούνταν ως μέθοδος ρουτίνας στο Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής του νοσοκομείου μας, το οποίο διαθέτει μεγάλη εμπειρία ως κέντρο αναφοράς, πραγματοποιώντας κατά κανόνα μια εξέταση την ημέρα.¹⁷⁴

Επιλέξαμε να μετρήσουμε άμεσα τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, γιατί το κύριο ερώτημα μας ήταν αν ο ασθενής έχει αληθή αναιμία ή όχι. Εναλλακτικά, θα μπορούσαμε να είχαμε υπολογίσει έμμεσα τον όγκο των ερυθρών μέσω του άμεσου προσδιορισμού του όγκου του πλάσματος (με τη μέθοδο της ραδιοσημασμένης με ¹³¹I αλβουμίνης).³⁰² Ο έμμεσος υπολογισμός του όγκου των ερυθρών μπορεί όμως να μην είναι τόσο ακριβής όσο ο άμεσος προσδιορισμός του. Στον υπολογισμό αυτό υπεισέρχεται ο περιφερικός αιματοκρίτης και ο παράγοντας μετατροπής για τη σχέση του περιφερικού αιματοκρίτη με τον αιματοκρίτη του σώματος, ο οποίος μπορεί να μην είναι σταθερός για κάθε ασθενή και δεν έχει υπολογιστεί ειδικά στους ασθενείς με προχωρημένου σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια.^{303, 304}

Συγκεκριμένα, από τους ασθενείς λαμβανόταν με πρωινή αιμοληψία δείγμα αίματος από μεγάλη περιφερική φλέβα μετά από παραμονή τους σε ύπτια θέση για τουλάχιστον δεκαπέντε λεπτά. Στους ασθενείς είχε συσταθεί να διατηρήσουν τη συνήθη κατανάλωση υγρών και τροφίμων και να λάβουν τα φάρμακα τους. Ένα μέρος από το δείγμα αυτό στελνόταν εξέταση για προσδιορισμό του περιφερικού αιματοκρίτη στο Αιματολογικό Εργαστήριο του νοσοκομείου μας. Από το υπόλοιπο μέρος του δείγματος, λαμβάνονταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια μετά από φυγοκέντρηση και σημαίνονταν με ραδιενεργό ⁵¹Cr μετά από ανάδευση τους με διάλυμα χρωμικού νατρίου (Na₂Cr⁵¹O₄). Στη συνέχεια, ξεπλένονταν το περισσό ραδιενεργό διάλυμα από τα ερυθρά και διαλύονταν σε φυσιολογικό ορό. Μια γνωστή ποσότητα του διαλύματος αυτού εγχεόταν ενδοφλεβίως στον ασθενή, ενώ η υπόλοιπη ποσότητα

χρησιμοποιούνταν για την παρασκευή του διαλύματος αναφοράς. Ικανός χρόνος (τουλάχιστον 30 λεπτά) διατίθετο για την κατανομή των ραδιοσημασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων σε όλο τον ενδαγγειακό χώρο, δεδομένης και της μειωμένης καρδιακής παροχής των ασθενών.³⁰⁵ Εν συνεχεία γινόταν επαναληπτική αιμοληψία (από διαφορετικό σημείο σε σχέση με το σημείο έγχυσης των ραδιοσημασμένων ερυθρών) και λαμβανόταν νέο δείγμα αίματος. Η ακτινοβολία του δείγματος αυτού συγκρινόταν με το διάλυμα αναφοράς, και υπολογιζόταν ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τον τύπο³⁰²:

$$RCV = \frac{S \cdot D \cdot V_i \cdot H_v}{B},$$

όπου RCV είναι ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων, S είναι η ακτινοβολία στο διάλυμα αναφοράς, D η διάλυση του διαλύματος αναφοράς, V_i ο όγκος του ραδιενεργού διαλύματος που εγχύθηκε στον ασθενή, H_v ο περιφερικός αιματοκρίτης και, B η ακτινοβολία στο δείγμα αίματος που λήφθηκε από τον ασθενή μετά την έγχυση.

Από τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, υπολογίζονταν και ο όγκος του πλάσματος και ο ολικός όγκος του αίματος, σύμφωνα με τους τύπους:

$$BV = \frac{RCV}{H_b}, \quad PV = BV - RCV,$$

όπου BV είναι ο ολικός όγκος του αίματος, H_b είναι ο αιματοκρίτης του σώματος και PV είναι ο όγκος του πλάσματος. Ο αιματοκρίτης του σώματος H_b προκύπτει από τον περιφερικό αιματοκρίτη H_v , πολλαπλασιασμένο με το συντελεστή διόρθωσης 0,91.^{306, 307}

Οι φυσιολογικές τιμές για τον όγκο των ερυθρών και τον όγκο του πλάσματος που χρησιμοποιήσαμε είναι οι αυτές που έχουν προταθεί τελευταία από το Διεθνές Συμβούλιο για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία.³⁰³ Σύμφωνα με αυτές, οι φυσιολογικές τιμές του όγκου των ερυθρών και του όγκου του πλάσματος ορίζονται από το διάστημα $\pm 25\%$ από τη μέση προβλεπόμενη φυσιολογική τιμή. Η μέση προβλεπόμενη φυσιολογική τιμή υπολογίζεται από εξισώσεις που λαμβάνουν υπόψιν τους την επιφάνεια σώματος του ατόμου. Οι εξισώσεις αυτές αναφέρονται στον Πίνακα 2. Το διάστημα εμπιστοσύνης $\pm 25\%$ περιλαμβάνει το 98% του φυσιολογικού εύρους τιμών για τον όγκο ερυθρών στους άνδρες, καθώς και το 99% του φυσιολογικού εύρους τιμών για τον όγκο ερυθρών στις γυναίκες και τον όγκο πλάσματος στους άνδρες και τις γυναίκες. Η επιφάνεια σώματος προσδιορίζεται σύμφωνα με τον τύπο των Du Bois & Du Bois.³⁰⁸

Θεωρήσαμε ως μέση φυσιολογική τιμή του ολικού όγκου του αίματος, το άθροισμα των μέσων φυσιολογικών τιμών για τον όγκο αίματος και τον όγκο πλάσματος. Θεωρήσαμε επίσης ότι τα φυσιολογικά όρια για τον όγκο του αίματος ορίζονται από το διάστημα $\pm 25\%$ γύρω από τη μέση φυσιολογική τιμή.

Αξιολογήσαμε επίσης τα αποτελέσματα της μέτρησης του όγκου των ερυθρών σύμφωνα και με τις φυσιολογικές τιμές που χρησιμοποιούσε το εργαστήριο μας και οι οποίες ήταν διορθωμένες ως προς το σωματικό βάρος. Το εύρος της φυσιολογικής διακύμανσης ήταν $31,8 \pm 3,5$ ml/kg.

Συγκριτικά αναφέρουμε ότι οι τιμές αναφοράς για τον όγκο των ερυθρών και τον όγκο του πλάσματος που είχαν προταθεί παλαιότερα από την Διεθνή Επιτροπή για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία, έκαναν επίσης διόρθωση για το σωματικό βάρος. Σύμφωνα με αυτές, οι μέσες φυσιολογικές τιμές για τον όγκο των ερυθρών για

τους άνδρες και τις γυναίκες είναι 30 και 25 ml/kg, αντίστοιχα. Τα φυσιολογικά όρια είναι 25-35 και 20-30 ml/kg, αντίστοιχα. Οι μέσες φυσιολογικές τιμές για τον όγκο του πλάσματος τόσο για άνδρες όσο και για γυναίκες είναι 40 ml/kg.³⁰²

Ορίσαμε ως:

- αληθή αναιμία, τη μείωση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων κάτω από το φυσιολογικό όριο,
- ψευδοαναιμία, τη χαμηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης του περιφερικού αίματος σε συνδυασμό με φυσιολογικό όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων,
- αιμοαραίωση, την ψευδοαναιμία που συνοδεύεται από όγκο πλάσματος αυξημένο πάνω από το φυσιολογικό όριο,
- και υπερογκαιμία, την αύξηση του ολικού όγκου του αίματος πάνω από το φυσιολογικό όριο.

Πίνακας 2. Μέσες φυσιολογικές των όγκων του αίματος.³⁰³

Προβλεπόμενος όγκος αίματος	Άνδρες	Γυναίκες
Μέσος φυσιολογικός RCV, ml	$1486 \cdot S - 825$	$1.06 \cdot A + 822 \cdot S$
Μέσος φυσιολογικός PV, ml	$1578 \cdot S$	$1395 \cdot S$

A: ηλικία (έτη), PV: όγκος πλάσματος, RCV: όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων, S: επιφάνεια σώματος.

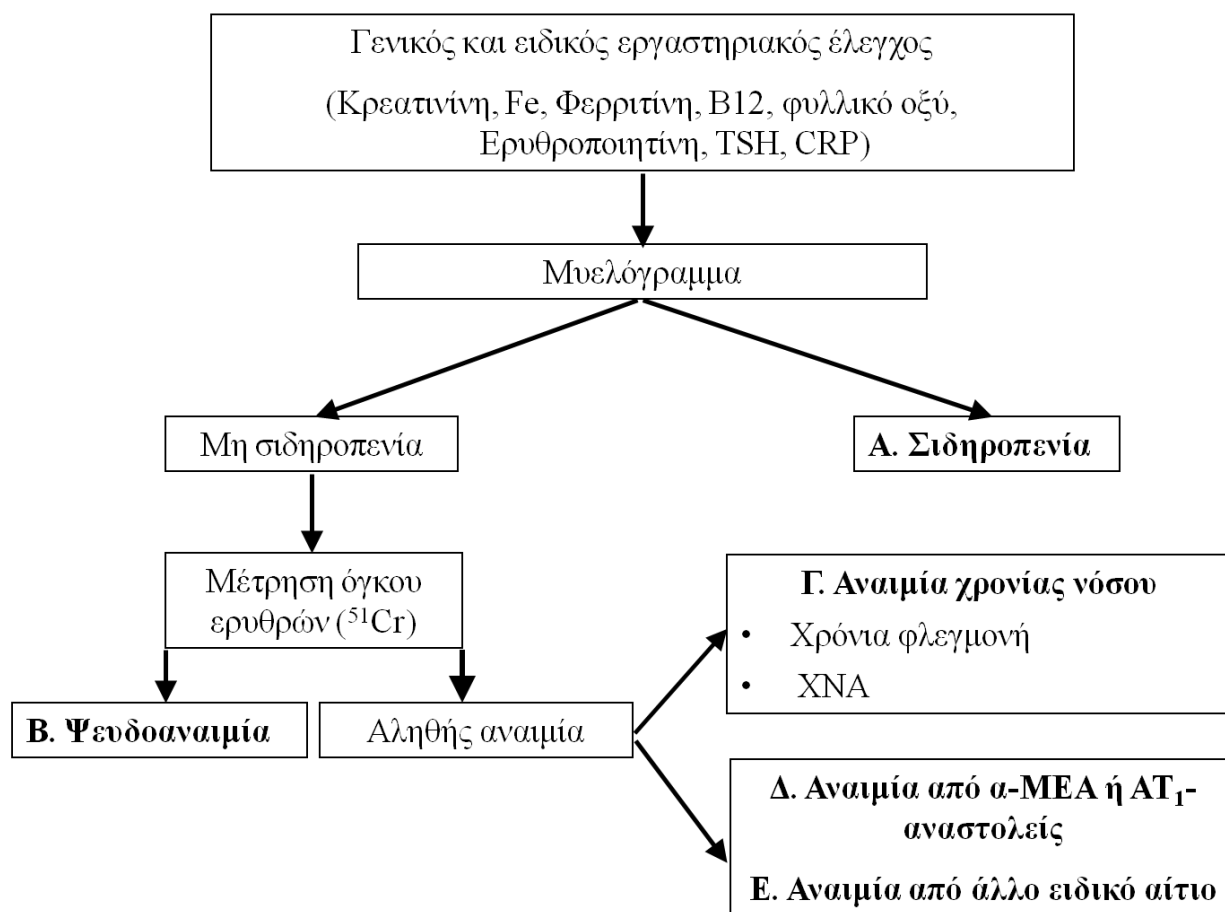
5.11 Διαγνωστικός αλγόριθμός αναιμίας

Όλοι οι ασθενείς υποβάλλονταν σε παρακέντηση μυελού των οστών και εξέταση του επιχρίσματος. Βάσει αυτού, η αναιμία κατατάσσονταν σε σιδηροπενική ή μη σιδηροπενική. Ανάλογα με τα αποτελέσματα της μέτρησης της μάζας ερυθρών, η μη σιδηροπενική αναιμία κατατάσσονταν σε αληθή αναιμία ή αιμοαραιώση. Αν δεν είχε ανευρεθεί κάποιο ειδικό αίτιο για την αληθή μη σιδηροπενική αναιμία, αυτή κατατάσσονταν ως αναιμία χρόνιας νόσου. Ο αλγόριθμος διερεύνησης της αιτιολογίας της αναιμίας αποδίδεται σχηματικά στην Εικόνα 2.

Σε περιπτώσεις συνύπαρξης σιδηροπενίας και αιμοαραιώσης, η σιδηροπενία θεωρήθηκε ως πρωτοπαθής διαταραχή. Αυτό προκύπτει από τη θεώρηση ότι η μείωση του όγκου των ερυθρών (αναιμία), που μπορεί να προκαλέσει η σιδηροπενία, συνοδεύεται από αντισταθμιστική αύξηση του όγκου του πλάσματος, ώστε να διατηρηθεί ο ολικός όγκος του αίματος.²⁶¹ Επίσης συνάδει με τη θεώρηση ότι η μειωμένη παροχή οξυγόνου, λόγω της μείωσης της μάζας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, συνοδεύεται από αγγειοδιαστολή και κινητοποίηση νευρο-ορμονικών μηχανισμών που οδηγούν σε κατακράτηση υγρών και αύξηση του όγκου του

πλάσματος.^{31, 213} Υπάρχουν δεδομένα ότι η διόρθωση της αναιμίας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του επιπλέον όγκου του πλάσματος.²⁵⁸

Ο διαγνωστικός αλγόριθμος της αναιμίας διαμορφώθηκε και με κριτήριο να είναι κλινικά χρήσιμος για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής. Με βάση τις κρατούσες επιστημονικές αντιλήψεις κατά τον σχεδιασμό της μελέτης, οι ασθενείς με σιδηροπενία θα μπορούσαν να λάβουν υποκατάσταση σιδήρου, οι ασθενείς με αναιμία χρόνιας νόσου θα μπορούσαν να λάβουν παράγοντες που διεγείρουν την ερυθροποίηση σε συνδυασμό με υποκατάσταση σιδήρου, ενώ οι ασθενείς με αιμοαραίωση θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με στόχο την επίτευξη αρνητικού ισοζυγίου υγρών.²⁶⁷



Εικόνα 2. Αλγόριθμος διαγνωστικής διερεύνησης της αναιμίας στην τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και πιθανές διαγνώσεις (Α-Ε).

Fe: σίδηρος ορού, TSH: θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, CRP: C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, ΧΝΑ: χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, α-MEA: αναστολέας μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης, AT₁: AT₁ υποδοχείς αγγειοτασίνης

5.12 Προοπτική παρακολούθηση ασθενών

Οι ασθενείς της μελέτης παρακολουθούνταν σε κάθε επίσκεψη τους στο νοσοκομείο ή το τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας (συνήθως εβδομαδιαίως) και για διάστημα τριμήνου από την είσοδο στη μελέτη. Καταγράφονταν η κλινική πορεία των ασθενών και τα μείζονα συμβάματα (θάνατος, χειρουργικές επεμβάσεις, διαλείπουσα χορήγηση ινοτρόπων, μεταμόσχευση καρδιάς).

5.13 Στατιστική ανάλυση

Η κεντρική τάση και η διακύμανση των μεταβλητών που αναλύθηκαν παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ή ως διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος). Το διατεταρτημοριακό εύρος είναι η απόσταση μεταξύ του 1^{ου} και του 3^{ου} τεταρτημορίου (25^{ου} και 75^{ου} ποσοστημορίου) της κατανομής μιας μεταβλητής. Η σύγκριση της κατανομής των μεταβλητών μεταξύ 2 διαφορετικών ομάδων έγινε είτε με το *Student's t-test* για ανεξάρτητα δείγματα, προκειμένου για συνεχείς μεταβλητές, είτε με το χ^2 -test ή το *Fischer's exact test*, προκειμένου για κατηγορικές μεταβλητές. Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας καθορίστηκε από τιμή $p < 0,05$ για αμφίπλευρο έλεγχο. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για μεταβλητές που κατανέμονται διωνυμικά υπολογίστηκε με το Mid-P exact test.³⁰⁹ Η διαγνωστική αξία μιας διαγνωστικής εξέτασης υπολογίστηκε με ανάλυση καμπυλών λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (receiver operating characteristic curve – ROC curve).³¹⁰ Με βάση την ανάλυση αυτή υπολογίστηκε το εμβαδόν της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (area under curve – AUC) της σχέσης ευαισθησίας με 1-ειδικότητα για διάφορες τιμές της διαγνωστικής εξέτασης. Η ανάλυση επιβίωσης έγινε με τη μέθοδο Kaplan – Meier.³¹¹ Για τις παραπάνω αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS v.17.0 (SPSS v.17 (SPSS Inc, Chicago, IL, ΗΠΑ).

5.14 Θέματα ηθικής και δεοντολογίας

Η καρδιολογική αξιολόγηση των ασθενών έγινε στα πλαίσια της συνήθους κλινικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών στη Θεραπευτική Κλινική του νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» και το τακτικό Εξωτερικό Ιατρείο Καρδιακής Ανεπάρκειας της κλινικής. Ο διαγνωστικός έλεγχος της αναιμίας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έγινε επίσης στα πλαίσια της κλινικής αντιμετώπισης των ασθενών αυτών, με σκοπό τον προσδιορισμό της κατάλληλης θεραπευτικής

αγωγής της αναιμίας για κάθε ασθενή, σύμφωνα με τις κρατούσες επιστημονικές αντιλήψεις και με τη σύμφωνη γνώμη όλων των ιατρών του νοσοκομείου που εμπλέκονταν στη διάγνωση/αντιμετώπιση των ασθενών αυτών.^{25, 267, 312} Όλοι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είχαν προηγουμένως ενημερωθεί και δώσει τη συγκατάθεση τους για να υποβληθούν στον διαγνωστικό έλεγχο της αναιμίας. Όλα τα στάδια της μελέτης έγιναν με βάση τις αρχές της διακήρυξης του Ελσίνκι.³¹³

6 Αποτελέσματα

6.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Με βάση τα κριτήρια της μελέτης, συμπεριλάβαμε συνολικά 37 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου και κλινικά σημαντική αναιμία. Οι ασθενείς είχαν μέση ηλικία $\pm$ τυπική απόκλιση $57,9 \pm 10,9$ έτη. Οι 35 (94,6%) από τους 37 ασθενείς ήταν άνδρες.

6.2 Καρδιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών

Η διάμεση διάρκεια από την εμφάνιση της καρδιακής ανεπάρκειας μέχρι την είσοδο των ασθενών στη μελέτη ήταν 60 μήνες και το διατεταρτημοριακό εύρος (απόσταση μεταξύ του πρώτου και του τρίτου τεταρτημορίου) ήταν (36-120) μήνες. Η υποκείμενη αιτιολογία της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια σε 27 (73,0%) ασθενείς, ιδιοπαθής διατατική μυοκαρδιοπάθεια σε 9 (24,3%) ασθενείς και βαλβιδοπάθεια σε 1 (2,7%) ασθενή.

Όσον αφορά την λειτουργική ταξινόμηση των συμπτωμάτων των ασθενών κατά NYHA, 26 (70,3%) ασθενείς βρίσκονταν σε κλάση IV, ενώ οι υπόλοιποι 11 (29,7%) ασθενείς βρίσκονταν σε κλάση III, κατά την είσοδο στη μελέτη. Δεκαοκτώ (48,6%) ασθενείς παρουσίαζαν κλινικά κατακράτηση υγρών (περιφερικό οίδημα ή ασκитική συλλογή). Από τους 37 συνολικά ασθενείς της μελέτης, οι 22 (59,5%) ακολουθούσαν πρόγραμμα εβδομαδιαίας εξάωρης έγχυσης ινотρόπων φαρμάκων (δοβουταμίνης 10 $\mu\text{g/kg/min}$, λεβοσιμενδάνης 0.3 $\mu\text{g/kg/min}$, ή συνδυασμού δοβουταμίνης 10 $\mu\text{g/kg/min}$ με λεβοσιμενδάνη 0.2 $\mu\text{g/kg/min}$) στο νοσοκομείο της μελέτης μας, όπως έχει περιγραφεί.^{314, 315} Το διάμεσο διάστημα (διατεταρτημοριακό εύρος) που προηγήθηκε από την έναρξη του προγράμματος διαλείπουσας χορήγησης ινотρόπων μέχρι την είσοδο των ασθενών στη μελέτη μας ήταν 39 (11,5-87) ημέρες. Τρεις

(8,1%) επιπλέον ασθενείς είχαν ολοκληρώσει στο παρελθόν την αγωγή με διαλείπουσα χορήγηση ινотρόπων.

Πέντε (13,5%) ασθενείς εμφάνιζαν καρδιακή καχεξία. Δύο ασθενείς ήταν παχύσαρκοι (δείκτης μάζας σώματος 36,4 και 37,2 kg/m², αντίστοιχα).

Ο Πίνακας 3 παρουσιάζει τα γενικά χαρακτηριστικά και τα δεδομένα που αναφέρονται στην καρδιολογική αξιολόγηση των ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Συγκεκριμένα, παρουσιάζονται τα αιμοδυναμικά τους στοιχεία κατά τον δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, τα δομικά και λειτουργικά στοιχεία της καρδιάς με βάση τον υπερηχογραφικό έλεγχο, καθώς και στοιχεία από την καρδιοαναπνευστική κόπωση και τη μέτρηση του B-τύπου νατριουρητικού πεπτιδίου. Τα δεδομένα από όλες τις παραπάνω παραμέτρους αξιολόγησης της καρδιακής λειτουργίας όπως παρουσιάζονται στον Πίνακα 3, αντανακλούν τη βαρύτητα της κλινικής κατάστασης των ασθενών της μελέτης.

Πίνακας 3. Γενικά χαρακτηριστικά και χαρακτηριστικά που αφορούν την καρδιολογική αξιολόγηση των 37 ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη.

Χαρακτηριστικά	Μέση τιμή ± T.A.*
Δημογραφικά	
Ηλικία, έτη	57,9 ± 10,9
Ανδρες, ν (%)	35 (94,6)
Σωματομετρικά	
Σωματικό βάρος, kg	74,6 ± 11,6
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m ²	25 ± 4
Κλινική κατάσταση	
Διάμεση (Δ.Ε.) διάρκεια καρδιακής ανεπάρκειας, μήνες	60
Λειτουργική κλάση (NYHA III/IV), ν	11/26
Κατακράτηση υγρών [^] , ν (%)	18 (48,6)
Αιμοδυναμική κατάσταση	
Καρδιακή συχνότητα, παλμοί ανά λεπτό	76,1 ± 9,8
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	96,6 ± 9,2
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	59,8 ± 10,8
Μέση πίεση δεξιού κόλπου, mmHg	13,6 ± 6,9
Συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας, mmHg	61,6 ± 15,5
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας, mmHg	40,4 ± 10,3
Πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, mmHg	25,8 ± 7,5
Κορεσμός O ₂ κεντρικού φλεβικού αίματος, %	52,1 ± 9,9
Καρδιακή παροχή, L/min	3,5 ± 0,9
Καρδιακός δείκτης, L/m ² /min	1,9 ± 0,5
Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, dyn·s/cm ⁵	1424 ± 416
Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, dyn·s/cm ⁵	344 ± 168
Απεικονιστικά ευρήματα	
Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας [†] , %	22,5 ± 5,9

Τελοσυστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, mm	57,0 ± 8,3
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, mm	70,9 ± 6,7
Τελοδιαστολική διάμετρος δεξιάς κοιλίας, mm	26,6 ± 6,8
Μεσοκοιλιακό διάφραγμα, mm	9,1 ± 1,8
<i>Καρδιοαναπνευστική κόπωση</i>	
Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου,† ml/min/kg	12,4 ± 3,0
Αναερόβιος σπύδος, ml/min/kg	8,3 ± 3,4
<i>Βιοδείκτες</i>	
B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο,¶ pg/ml [διάμεση τιμή (Δ.Ε.)]	855 (501-1495)

Δ.Ε.: διατεταρτημοριακό εύρος (1^ο - 3^ο τεταρτημόριο), Τ.Α.: τυπική απόκλιση.

* Οι τιμές δίδονται ως μέση τιμή ± Τ.Α., εκτός αν αναφέρεται διαφορετικά.

^ Περιφερικό οίδημα ή ασκитική συλλογή (με βάση την κλινική εξέταση).

† Οι τιμές αναφέρονται σε ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία, στους 34/37 ασθενείς.

‡ Τα δεδομένα αναφέρονται σε 18 ασθενείς.

¶ Τα δεδομένα αναφέρονται σε 28 ασθενείς.

6.3 Φαρμακευτική αγωγή

Η σταθερή από του στόματος φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν οι ασθενείς κατά την είσοδο στη μελέτη και σχετιζόταν με την καρδιακή νόσο ή την αναιμία, φαίνεται στον Πίνακα 4. Ειδικότερα, όλοι οι ασθενείς λάμβαναν φουροσεμίδα με μέση ± τυπική απόκλιση συνολική ημερήσια δόση 450 ± 291 mg. Μεγάλο ποσοστό επίσης των ασθενών (89,2%) λάμβανε αμιωδαρόνη. Δεκαοκτώ (48,6%) ασθενείς λάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και 3 (8,1%) επιπλέον ασθενείς λάμβαναν ανταγωνιστές των AT₁ υποδοχέων της αγγειοτασίνης. Από τους υπόλοιπους 16 ασθενείς, οι οποίοι δεν λάμβαναν θεραπεία με μια από τις δυο παραπάνω κατηγορίες φαρμάκων που αναστέλλουν το σύστημα ρενίνης – αγγειοτασίνης, 6 είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με τα φάρμακα αυτά, αλλά την

είχαν διακόψει λόγω δυσανεξίας. Το ποσοστό των ασθενών που λάμβανε β-αναστολείς ήταν σχετικά μικρό (16,2%), γεγονός που αντανάκλα τη σοβαρή αιμοδυναμική κατάσταση του πληθυσμού της μελέτης.

Αναφορικά με την αντιπηκτική ή αντιθρομβωτική αγωγή κατά την είσοδο στη μελέτη, σημαντικό ποσοστό των ασθενών (40,5%) λάμβανε χαμηλή δόση ασπιρίνης. Τέσσερις εκ των ασθενών που λάμβαναν ασπιρίνη λάμβαναν επιπλέον και κουμαρινικά αντιπηκτικά. Από τους 22 ασθενείς που δεν λάμβαναν ασπιρίνη, τρεις λάμβαναν κλοπιδογρέλη και 8 λάμβαναν κουμαρινικά αντιπηκτικά. Έντεκα (29,7%) από τους συνολικά 37 ασθενείς της μελέτης, δεν λάμβανε κανένα από τα παραπάνω αντιθρομβωτικά ή αντιπηκτικά φάρμακα. Από τους 11 αυτούς ασθενείς, τρεις είχαν λάβει στο πρόσφατο παρελθόν θεραπεία με ασπιρίνη και 4 με κουμαρινικά αντιπηκτικά. Από τους 37 συνολικά ασθενείς της μελέτης, συνολικά 4 (10,8%) δεν είχαν τρέχουσα ή προηγηθείσα λήψη αντιθρομβωτικών ή αντιπηκτικών φαρμάκων. Δεκαεννιά ασθενείς (51,4%) επίσης λάμβαναν θεραπεία με φάρμακα που μειώνουν τη γαστρική οξύτητα (αναστολείς διαύλων πρωτονίων, κατά κύριο λόγο ομεπραζόλη), ενώ 2 επιπλέον ασθενείς είχαν λάβει αγωγή με φάρμακα αυτής της κατηγορίας στο πρόσφατο παρελθόν.

Πίνακας 4. Σταθερή από του στόματος φαρμακευτική αγωγή σχετιζόμενη με την καρδιακή ανεπάρκεια ή την αναιμία κατά την είσοδο των 37 ασθενών στη μελέτη.

Αγωγή	n (%)
Φουροσεμίδα	37 (100)
Αμιωδαρόνη	33 (89,2)
Σπειρονολακτόνη	27 (73,0)
Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης	18 (48,6)
Διγοξίνη	17 (45,9)
β-Αναστολείς	6 (16,2)
Ανταγωνιστές AT ₁ υποδοχέων	3 (8,1)
Ασπιρίνη	15 (40,5)
Κλοπιδογρέλη	3 (8,1)
Κουμαρινικά αντιπηκτικά	12 (32,4)
Αναστολείς αντλίας πρωτονίων	19 (51,4)

6.4 Αιματολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη

6.4.1 Χαρακτηριστικά αναιμίας

Τα χαρακτηριστικά της αναιμίας των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη με βάση τη γενική εξέταση αίματος παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης των ασθενών κυμαινόταν μεταξύ 8,8-12,0 g/dl. Πέντε (13,5%) ασθενείς είχαν συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μικρότερη ή ίση των 9,0 g/dl, 15 (40,5%) ασθενείς είχαν συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη των 9,0 g/dl και μικρότερη ή ίση των 10,0 g/dl, 11 (29,7%) ασθενείς είχαν συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη των 10,0 g/dl και μικρότερη ή ίση των 11,0 g/dl, ενώ οι υπόλοιποι 6 (16,2%) των ασθενών είχαν τιμή αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη των 11,0 g/dl και μικρότερη ή ίση των 12,0 g/dl.

Μικροκυτταρική αναιμία παρουσίαζε το ένα τρίτο των ασθενών (με βάση τα όρια που αναγράφονται στον Πίνακα 5), ενώ κανένας ασθενής δεν είχε μακροκυττάρωση. Όλοι οι ασθενείς με μικροκυττάρωση είχαν και υποχρωμία (χαμηλή μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό). Υποχρωμία συνολικά παρουσίαζαν τα 2 τρίτα των ασθενών.

Όσον αφορά την παραγωγή δικτυοερυθροκυττάρων, 48,0% των ασθενών είχαν απόλυτη τιμή δικτυοερυθροκυττάρων μεγαλύτερη από $75.000 /\text{mm}^3$. Παρά ταύτα, όταν το ποσοστό των δικτυοερυθροκυττάρων διορθώθηκε για το βαθμό της αναιμίας και για το δείκτη ωρίμανσης των ερυθροκυττάρων (που θεωρήθηκε 1,5 για αιματοκρίτη μεταξύ 26-35%), το 23,1% των ασθενών είχε δείκτη παραγωγής ερυθροκυττάρων $> 2,0$, που δηλώνει ικανή απάντηση του μυελού των οστών στην αναιμία.²⁸⁷ Αντιθέτως, το 69,2% των ασθενών είχε χαμηλό δείκτη ($<1,0$) που δηλώνει μειωμένη αντίδραση του μυελού στην αναιμία.

Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά της αναιμίας των ασθενών της μελέτης.

Χαρακτηριστικά αναιμίας	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση.	Φυσιολογικές τιμές *
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	10,1 ± 0,9	14,0-17,4 (Α) 12,3-15,3 (Γ)
Αιματοκρίτης, %	32,1 ± 2,8	42-50 (Α) 36-44 (Γ)
Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, εκατομμύρια ανά mm ³	4,00 ± 0,60	4,5-5,9 (Α) 4,1-5,1 (Γ)
Μέσος όγκος ερυθρών, fl	82,6 ± 8,5	80-96
Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό, pg	26,3 ± 3,4	27,6-33,2
Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ερυθρών αιμοσφαιρίων, g/dl	31,7 ± 1,5	33,3-35,5
Εύρος κατανομής ερυθρών, %	18,0 ± 3,2	11,7-14,5
Δικτυοερυθροκύτταρα, %	2,3 ± 1,7	1,1-2,1 (Α) 0,9-1,9 (Γ)
Απόλυτος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων, ανά mm ³	88.847 ± 60.618	25.000-75.000
Δείκτης παραγωγής δικτυοερυθροκυττάρων	1,1 ± 0,8	1,0-2,0

*Προσαρμογή από: Williams' Hematology, 6th ed, Beutler, E, Lichtman, MA, Coller, BS, et al (eds), McGraw-Hill, New York, 2001.

6.5 Γενικός εργαστηριακός έλεγχος αναιμίας

Τα αποτελέσματα του γενικού εργαστηριακού ελέγχου των ασθενών με βάση τις εξετάσεις αίματος κατά την είσοδο στη μελέτη απεικονίζεται στον Πίνακα 6.

6.5.1 Σίδηρος, φερριτίνη, βιταμίνη B₁₂, φυλλικό οξύ

Εικοσιτέσσερις (85,3%) είχαν σίδηρο ορού χαμηλότερο από 80 µg/dl ήταν το κατώτερο φυσιολογικό όριο του εργαστηρίου μας. Δύο ασθενείς (5,6%) είχαν συγκέντρωση φερριτίνης ορού μικρότερη ή ίση των 17 ng/ml (κατώτερο όριο του

εργαστηρίου μας), ενώ κανένας ασθενής δεν είχε αυξημένη συγκέντρωση φερριτίνης ($> 390 \text{ ng/ml}$). Κανένας ασθενής επίσης δεν είχε έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ($< 160 \text{ pg/ml}$) ή φυλλικού οξέος ($< 1,5 \text{ ng/ml}$). Εννιά (25,0%) ασθενείς είχαν αυξημένη συγκέντρωση βιταμίνης B₁₂ ($> 970 \text{ pg/ml}$).

6.5.2 Ερυθροποιητίνη ορού

Ένας ασθενής (2,8%) είχε χαμηλή συγκέντρωση ερυθροποιητίνης ορού (7 mU/ml), ενώ οι περισσότεροι ασθενείς (72,2%) είχαν συγκέντρωση ερυθροποιητίνης μεγαλύτερη των 30 mU/ml. Ο μέσος όρος του λόγου των λογαρίθμων της παρατηρούμενης προς την αναμενόμενη συγκέντρωση ερυθροποιητίνης ήταν 1, το οποίο υποδηλώνει αναμενόμενη ανταπόκριση στην παραγωγή ερυθροποιητίνης για τον πληθυσμό των ασθενών με τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια της μελέτης μας.²⁹⁴ Με βάση τον λόγο αυτό ειδικότερα, τρεις ασθενείς (8,6%) είχαν μικρότερη απάντηση όσον αφορά την παραγωγή ερυθροποιητίνης από το αναμενόμενο (λόγος $< 0,8$), ενώ 8 ασθενείς (22,9%) είχαν μεγαλύτερη απάντηση από το αναμενόμενο.

6.5.3 Θυρεοειδική λειτουργία

Με βάση τις μετρήσεις των θυρεοειδικών ορμονών, 2 (5,4%) ασθενείς παρουσίαζαν υποθυρεοειδισμό με τιμές θυρεοειδοτρόπου ορμόνης 25,1 και 26,6 μIU/ml αντίστοιχα, ενώ ένας (2,7%) ασθενής παρουσίαζε υπερθυρεοειδισμό με τιμές $< 0,01 \text{ μIU/ml}$. Υποκλινικός υποθυρεοειδισμός διαπιστώθηκε σε 11 (29,7%) ασθενείς. Επτά (18,9%) επιπλέον ασθενείς είχαν ιστορικό υποθυρεοειδισμού και ελάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη.

6.5.4 Νεφρική λειτουργία

Εικοσιένα ασθενείς (56,8%) είχαν κρεατινίνη ορού αυξημένη πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό όριο των 1,4 mg/dl του εργαστηρίου μας και μέχρι του ορίου των 3 mg/dl, που αποτελούσε κριτήριο για την είσοδο στη μελέτη. Επίσης, 33 (89,2%) ασθενείς είχαν ουρία αυξημένη πάνω από το όριο των 50 mg/dl. Με βάση τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης, 6 (16,2%) ασθενείς βρίσκονταν σε στάδιο 4 χρόνιας νεφρικής νόσου, 21 (55,3%) σε στάδιο 3, 7 (17,9%) σε στάδιο 2, και 3 (7,5%) σε στάδιο 1 (με ρυθμό σπειραματικής διήθησης 15-29, 30-59, 60-89 και ≥ 90 ml/min/ ανά 1,73 m² επιφάνειας σώματος, αντίστοιχα).²⁹²

6.5.5 Δείκτες φλεγμονής και πρωτεΐνες οξείας φάσης

Όλοι οι ασθενείς πλην ενός είχαν συγκέντρωση C-αντιδρώσας πρωτεΐνης υψηλότερη από το φυσιολογικό όριο του εργαστηρίου (< 0,5 mg/dl). Είκοσι εννέα (82,9%) ασθενείς είχαν ταχύτητα καθίζησης ερυθρών μεγαλύτερη των 20 mm την πρώτη ώρα, ενώ 16 (43,2%) ασθενείς είχαν επίπεδα ινωδογόνου μεγαλύτερα από το όριο των 370 g/L.

6.5.6 Μεταβολικό προφίλ

Επτά (19,4%) ασθενείς είχαν τιμή γλυκόζης νηστείας μεγαλύτερης ή ίσης των 126 mg/dL. Από αυτούς, οι πέντε είχαν γνωστό ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη. Συνολικά 11 (30,6%) από τους ασθενείς της μελέτης μας είχαν ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη.

Επτά (18,9%) ασθενείς είχαν συγκέντρωση αλβουμίνης ορού μικρότερη από 3,5 g/dl, ενώ 11 (29,7%) ασθενείς είχαν συγκέντρωση ολικής χοληστερόλης ορού μικρότερη από 130 mg/dl (εκ των οποίων οι 5 ελάμβαναν θεραπεία με στατίνη).

Πίνακας 6. Γενικός εργαστηριακός βιοχημικός και ορμονολογικός έλεγχος των ασθενών κατά την είσοδο στη μελέτη.

Εργαστηριακές εξετάσεις	Μέση τιμή ± T.A.	Διάμεση τιμή (Δ.Ε.)
Σίδηρος, μg/dl	52,2 ± 23,6	69,5 (29,5- 51,5)
Φερριτίνη, ng/ml	113,2 ± 94,4	82,3 (37,8- 156,5)
Βιταμίνη B ₁₂ , pg/ml	867 ± 443	805 (557- 991)
Φυλλικό οξύ, ng/ml	10,2 ± 4,7	9,3 (6,8- 13)
Ερυθροποιητίνη, mU/ml	68,6 ± 54,7	45 (29- 108,5)
O/E log(EPO)	1,0 ± 0,2	1 (0,9- 1,2)
Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, μIU/ml	4,4 ± 5,8	2,5 (1,1- 5,1)
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/dl	3,4 ± 3,8	1,7 (0,8- 4,1)
Ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών, mm/h	47,1 ± 25,9	39 (29- 69,5)
Ινωδογόνο, g/L	386,4 ± 104,6	368 (306,5- 441)
Νάτριο, mEq/L	136,0 ± 4,0	135,3 (133- 139)
Ουρία, mg/dl	93,8 ± 43,7	86 (68- 110)
Κρεατινίνη, mg/dl	1,7 ± 0,6	1,6 (1,3- 2,2)
Κάθαρση κρεατινίνης, ml/min	51,7 ± 23,0	48,1 (34,9- 58,8)
eGFR, ml/min/1,73 m ²	52,8 ± 23,4	47,8 (32,5- 64,7)
Αλβουμίνη, g/dl	3,8 ± 0,5	3,8 (3,5- 4,3)
Χοληστερόλη ολική, mg/dl	156,2 ± 45,9	143 (124- 194,5)
Τριγλυκερίδια, mg/dl	94,6 ± 40,2	85 (65,5- 117)
Γλυκόζη, mg/dl	111,0 ± 39,2	105 (85,3- 119)
Ουρικό οξύ, mg/dl	8,9 ± 3,2	8,2 (6,6- 10,6)

Δ.Ε.: διατεταρτημοριακό εύρος, eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, O/E log(EPO): λόγος λογαρίθμων παρατηρούμενης προς αναμενόμενης τιμής ερυθροποιητίνης,²⁹⁴ T.A.: τυπική απόκλιση.

6.6 Μυελόγραμμα

Από τους 37 ασθενείς της μελέτης μας, οι 27 (73,0%) είχαν σιδηροπενία στην εξέταση του επιχρίσματος του μυελού των οστών. Από αυτούς οι 25 είχαν παντελή

απουσία σιδήρου (βαθμός 0), ενώ οι υπόλοιποι 2 είχαν πολύ ελάχιστα ίχνη σιδήρου υπό μεγάλη μεγέθυνση (βαθμός 0 προς 1). Από τους υπόλοιπους 10 ασθενείς που δεν είχαν σιδηροπενία, τρεις είχαν αποθήκες σιδήρου βαθμού 1-2, δυο είχαν αποθήκες σιδήρου βαθμού 2, τρεις βαθμού 3, και δυο βαθμού 4.

Από τους 27 ασθενείς με σιδηροπενία, 25 (92,6%) είχαν υπερπλασία της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών και συγκεκριμένα είχαν λόγο μυελικής προς ερυθρά σειρά $< 2:1$. Οι υπόλοιποι δυο (7,4%) είχαν φυσιολογικό λόγο μυελικής προς ερυθρά σειρά (3:1 και 4:1 αντίστοιχα). Από τους 10 ασθενείς που δεν είχαν σιδηροπενία, 7 (70,0%) είχαν υπερπλασία της ερυθράς σειράς, ένας είχε φυσιολογικό λόγο μυελικής προς ερυθρά σειρά, ενώ οι υπόλοιποι δυο είχαν υποκυτταρικό μυελό.

6.7 Αιμοσφαιρίνη κοπράνων

Εικοσιτέσσερις ασθενείς έδωσαν τουλάχιστον ένα δείγμα για ανίχνευση ανθρωπείας αιμοσφαιρίνης στα κόπρανα (13 έδωσαν 3 δείγματα, τέσσερις έδωσαν 2 δείγματα και επτά έδωσαν 1 δείγμα). Πέντε (20,8%) ασθενείς είχαν θετική αιμοσφαιρίνη στα κόπρανα. Από τους 19 ασθενείς με σιδηροπενία που έδωσαν τουλάχιστον ένα δείγμα κοπράνων, 2 (10,5%) είχαν θετική αιμοσφαιρίνη κοπράνων.

6.8 Όγκοι αίματος

Μέτρηση όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων έγινε σε 24 ασθενείς. Πρέπει να αναφερθεί ότι κανένας από τους ασθενείς δεν είχε ψηλαφητή σπληνομεγαλία, δεδομένου ότι η μαζική σπληνομεγαλία μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα της εξέτασης λόγω παγίδευσης ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός του σπλήνα. Τα δεδομένα από τη μέτρηση του όγκου ερυθρών και τον υπολογισμό του ολικού όγκου του αίματος και του όγκου του πλάσματος φαίνονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Αποτελέσματα μέτρησης όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων και υπολογισμού όγκου πλάσματος και ολικού όγκου αίματος σε 24 ασθενείς.

Όγκος	Απόλυτη τιμή, ml	Τιμή διορθωμένη προς σωματικό βάρος, ml/kg	Ποσοστό επί της μέσης φυσιολογικής τιμής*, %
	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση		
Όγκος ερυθρών	1615 ± 303	21,3 ± 4,4	82,4 ± 15,1
Όγκος πλάσματος	3668 ± 747	48,9 ± 13,1	124,4 ± 28,6
Όγκος αίματος	5283 ± 986	70,1 ± 17,0	107,7 ± 22,5

* Η μέση φυσιολογική τιμή είναι αυτή που προτείνεται από το Διεθνές Συμβούλιο για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία και λαμβάνει υπόψη το φύλο, την επιφάνεια σώματος (και την ηλικία για τον όγκο πλάσματος στις γυναίκες).³⁰³ Τα φυσιολογικά όρια είναι $\pm 25\%$ της αναμενόμενης τιμής.

Ο όγκος των ερυθρών των 24 ασθενών παρουσίαζε ικανή διακύμανση σε σχέση με την μέση προβλεπόμενη φυσιολογική τιμή για κάθε ασθενή (με βάση τα αναθεωρημένα κριτήρια του Διεθνούς Συμβουλίου για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία).³⁰³ Το εύρος του όγκου των ερυθρών ήταν από 59,1% ως 116,4% επί της μέσης φυσιολογικής τιμής, ενώ η διάμεση τιμή και το διατεταρτημοριακό της εύρος ήταν 82,0% (68,1-90,8%) επί της τιμής αυτής.

Από τους 24 ασθενείς, 8 (33,3%) είχαν μειωμένο όγκο ερυθρών (μικρότερο από 75% της μέσης προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής για κάθε ασθενή), ενώ οι υπόλοιποι 16 (66,7%) είχαν φυσιολογικό όγκο ερυθρών ($\pm 25\%$ της μέσης προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής).

Με βάση τα κριτήρια του εργαστηρίου μας (φυσιολογικές τιμές $31,8 \pm 3,5$ ml/kg σωματικού βάρους), όλοι οι ασθενείς είχαν μειωμένο όγκο ερυθρών, πλην 2 (8,3%) ασθενών που είχαν φυσιολογικό όγκο ερυθρών. Με βάση τα «παραδοσιακά» κριτήρια της Διεθνούς Επιτροπής για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία

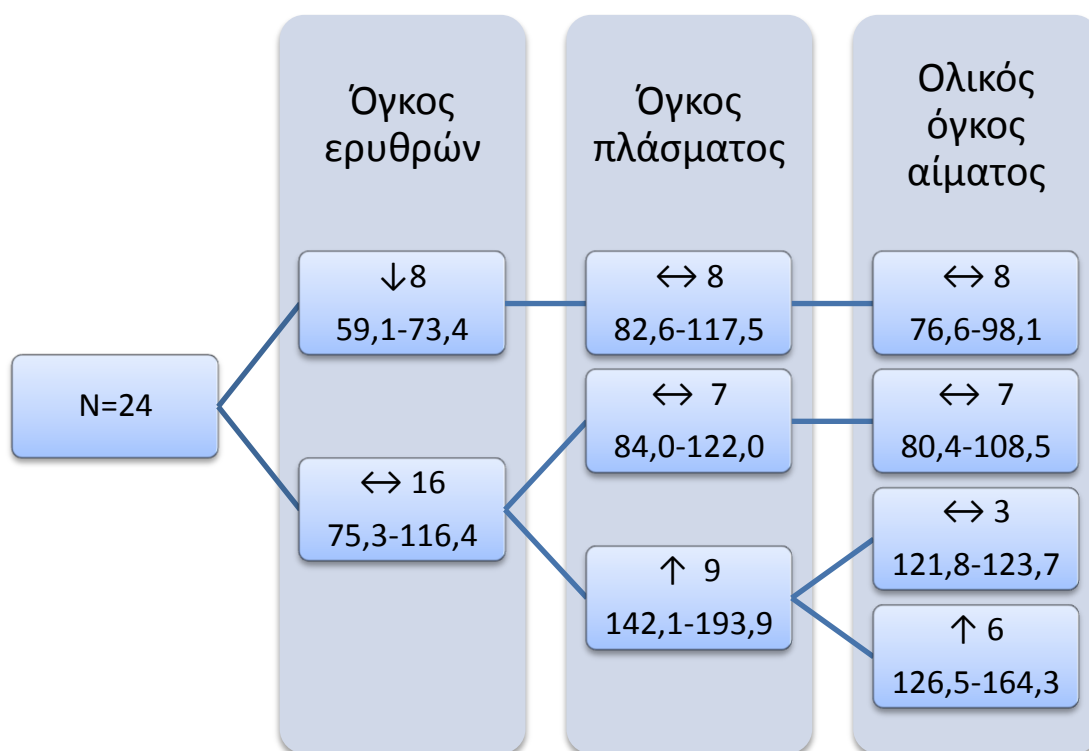
(κατώτερη φυσιολογική τιμή 25 ml/kg για τους άνδρες και 20 ml/kg για τις γυναίκες), 19 (79,2%) ασθενείς είχαν μειωμένο όγκο ερυθρών και 5 (20,8%) ασθενείς είχαν φυσιολογικό όγκο ερυθρών.³⁰²

Όπως φαίνεται και από τον Πίνακα 7, στις τιμές του όγκου πλάσματος των ασθενών υπήρχε μεγαλύτερη διακύμανση από τις τιμές του όγκου ερυθρών. Το εύρος των τιμών του όγκου πλάσματος ήταν μεταξύ 82,6% και 193,9% επί της μέσης προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής. Η διάμεση τιμή του όγκου πλάσματος και το διατεταρτημοριακό της εύρος ήταν 116,5% (100,7- 145,2%) επί της τιμής αυτής.

Ο όγκος πλάσματος ήταν αυξημένος (μεγαλύτερος από 125% της μέσης προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής) σε 9 (37,5%) ασθενείς, ενώ ήταν φυσιολογικός (μεταξύ $\pm 25\%$ της μέσης προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής) στους υπόλοιπους 15 (62,5%) ασθενείς. Ο ολικός όγκος του αίματος ήταν αυξημένος σε 6 (25,0%) ασθενείς και φυσιολογικός στους υπολοίπους 18 (75,0%) ασθενείς.

Με βάση τον όγκο των ερυθρών, τον όγκο του πλάσματος και τον ολικό όγκο αίματος, οι 24 ασθενείς που υποβλήθηκαν στη μέτρηση μάζας ερυθρών μπορούν να καταταχθούν σε 4 ομάδες, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3. Οι ομάδες αυτές ήταν οι ακόλουθες:

- Αληθής αναιμία: 8 (33,3%) ασθενείς
- Ψευδοαναιμία με φυσιολογικό όγκο πλάσματος: 7 (29,2%) ασθενείς
- Ψευδοαναιμία με αιμοαραίωση: 3 (12,5%) ασθενείς
- Ψευδοαναιμία με αιμοαραίωση και υπερογκαιμία: 6 (25,0%) ασθενείς



Εικόνα 3. Ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τον όγκο πλάσματος και τον ολικό όγκο αίματος (BV).

Τα νούμερα σε κάθε κατηγορία παριστούν τον αριθμό των ασθενών και το εύρος των τιμών. Το εύρος των τιμών δίδεται ως ποσοστό επί της μέσης προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής.

Επεξήγηση συμβόλων: ↔ Φυσιολογικός, ↑ αυξημένος, ↓ μειωμένος.

6.9 Όγκοι αίματος σε σιδηροπενικούς και μη σιδηροπενικούς ασθενείς

Από τους 10 ασθενείς που δεν είχαν σιδηροπενία, μέτρηση όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων έγινε στους 9, ενώ ένας ασθενής απεβίωσε προ της προγραμματισθείσας μέτρησης. Μέτρηση όγκου ερυθρών έγινε και σε 15 από τους 27 (55,6%) ασθενείς που είχαν σιδηροπενία.

Από τους 9 ασθενείς που δεν είχαν σιδηροπενία, οι 3 (33,3%) είχαν μειωμένο όγκο ερυθρών και οι υπόλοιποι 6 είχαν φυσιολογικό όγκο ερυθρών. Ομοίως, από τους 15 ασθενείς με σιδηροπενία, 5 (33,3%) είχαν μειωμένο όγκο ερυθρών και οι

υπόλοιποι 10 είχαν φυσιολογικό όγκο ερυθρών ($p > 0,999$ για τη σύγκριση των ασθενών με και χωρίς σιδηροπενία, αναφορικά με τον όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων). Αυξημένο όγκο πλάσματος είχαν 4 από τους 9 (44,4%) ασθενείς χωρίς σιδηροπενία και 5 (35,7%) από τους 15 ασθενείς με σιδηροπενία ($p = 0,91$). Αυξημένο ολικό όγκο αίματος είχαν 2 από τους 9 ασθενείς χωρίς σιδηροπενία και 4 από τους 15 ασθενείς με σιδηροπενία ($p > 0,999$).

6.10 Διαγνωστικές κατηγορίες αναιμίας

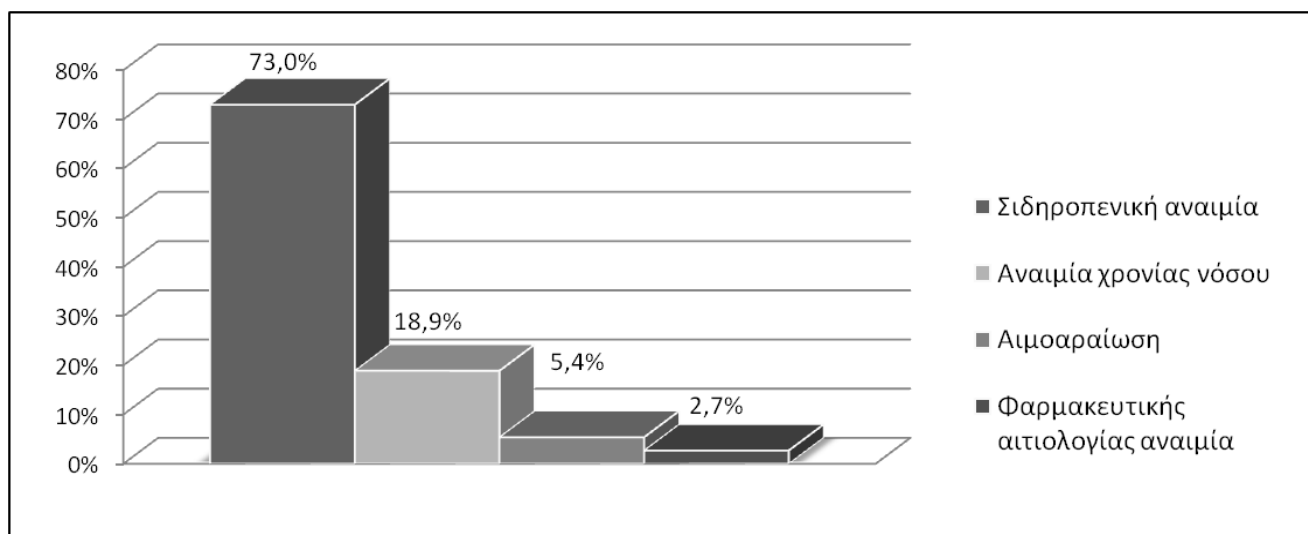
6.10.1 Προσαρμογή όγκου ερυθρών ως προς το σωματικό βάρος

Σύμφωνα με τα φυσιολογικά όρια για τον όγκο ερυθρών του εργαστηρίου μας, που χρησιμοποιούσε προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος, καθώς και με βάση το διαγνωστικό αλγόριθμο που ακολουθήσαμε, οι κύριες διαγνωστικές κατηγορίες της αναιμίας για τους 37 ασθενείς της μελέτης μας απεικονίζονται στην Εικόνα 4. Συγκεκριμένα, 27 (73,0%) ασθενείς είχαν σιδηροπενική αναιμία, 7 (18,9%) ασθενείς είχαν αναιμία χρόνιας νόσου, 2 (5,4%) ασθενείς είχαν αιμοαραίωση (φυσιολογικό όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων και αυξημένο όγκο πλάσματος), ενώ 1 (2,7%) ασθενής είχε αναιμία φαρμακευτικής αιτιολογίας από λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης.

Ο ασθενής με την αναιμία φαρμακευτικής αιτιολογίας εμφάνισε αναιμία μετά την έναρξη και κατά τη μεγιστοποίηση θεραπείας με εναλαπρίλη. Η αναιμία αποκαταστάθηκε μετά τη διακοπή της θεραπείας. Η συσχέτιση της αναιμίας με τη λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης ενισχύεται και από το γεγονός ότι η συγκέντρωση ερυθροποιητίνης ορού για τον συγκεκριμένο ασθενή ήταν η χαμηλότερη της μελέτης μας (7 mU/ml) και ο λόγος O/E log EPO ήταν επίσης ο χαμηλότερος (0,5). Η χαμηλή ερυθροποιητίνη δεν μπορούσε να αποδοθεί

αποκλειστικά σε νεφρική δυσλειτουργία, δεδομένου ότι ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ($39,3 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) του ασθενούς τον κατέτασσε σε στάδιο 3 χρόνιας νεφρικής νόσου και δεν ήταν ιδιαίτερα χαμηλός σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς της μελέτης.

Ο ασθενής που αν και δεν είχε σιδηροπενική αναιμία δεν υποβλήθηκε σε μέτρηση μάζας ερυθρών αιμοσφαιρίων κατατάχθηκε στην κατηγορία της αναιμίας χρόνιας νόσου, λόγω της βαριάς του κλινικής κατάστασης. Ο ασθενής αυτός είχε την τρίτη ψηλότερη τιμή C-αντιδρώσας πρωτεΐνης ($9,6 \text{ mg/dl}$) από τους ασθενείς της μελέτης μας. Στην αναιμία του συνέβαλε και η νεφρική δυσλειτουργία, η οποία ήταν επιδεινούμενη λόγω της βαρύτητας της κλινικής κατάστασης. Ο εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης ($21,9 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) ήταν ο χαμηλότερος από τους ασθενείς της μελέτης μας.



Εικόνα 4. Αιτιολογία της αναιμίας σε 37 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Αξιολόγηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων με διόρθωση προς το σωματικό βάρος, σύμφωνα με τα κριτήρια του εργαστηρίου μας.

6.10.2 Προσαρμογή όγκου ερυθρών ως προς την επιφάνεια σώματος

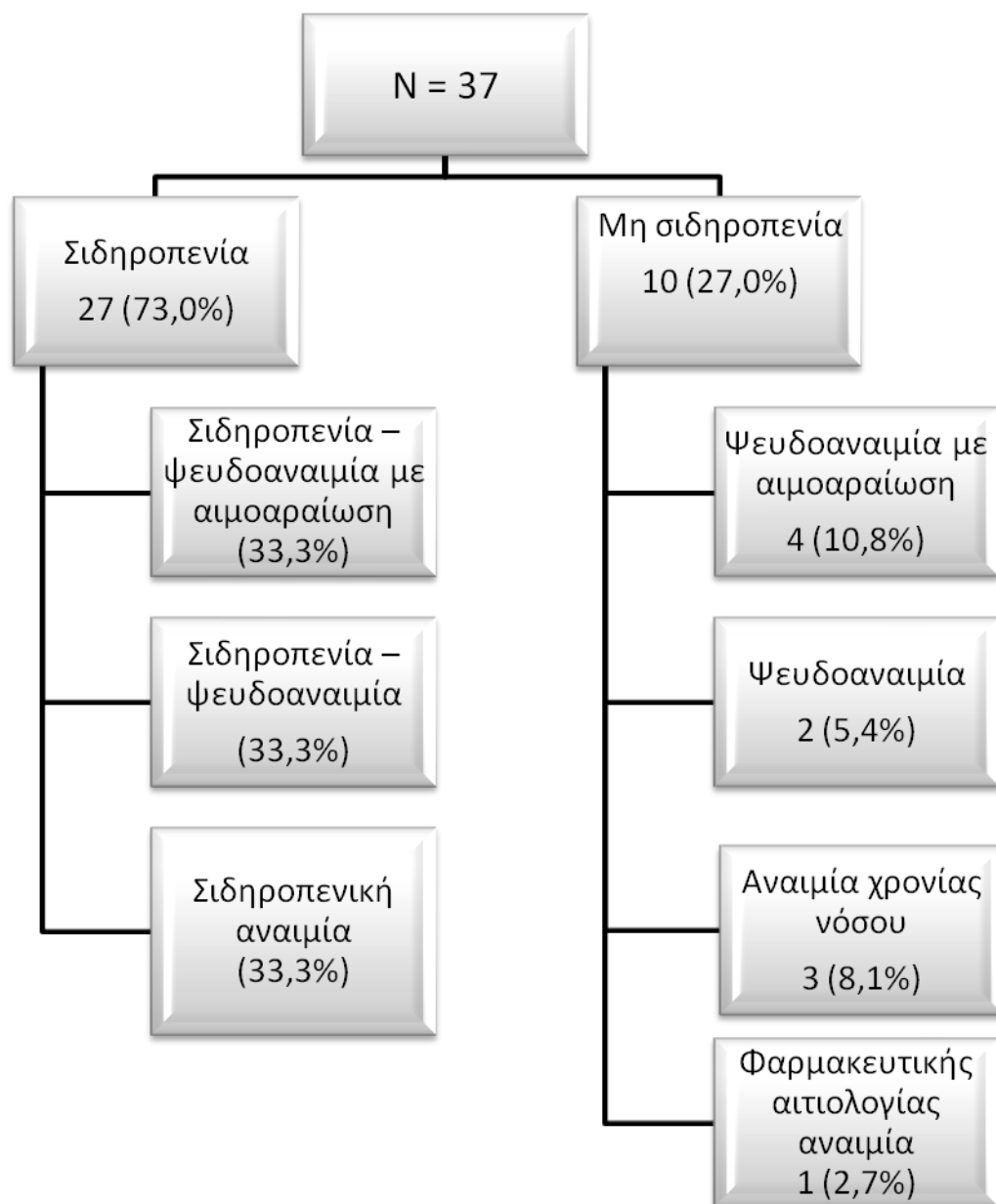
Θεωρώντας τη σιδηροπενία ως πρωτοπαθή διαταραχή και αξιολογώντας τους όγκους του αίματος με βάση τα κριτήρια του Διεθνούς Συμβουλίου για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία,³⁰³ προκύπτει μια σύνθετη ταξινόμηση της αιτιολογίας της αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου που περιλαμβάνει περιπτώσεις μικτής αιτιολογίας και η οποία παριστάται σχηματικά στην Εικόνα 5.

Πρέπει να σημειωθεί ότι ο όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων στις 7 περιπτώσεις ψευδοαναιμίας χωρίς αύξηση του όγκου του πλάσματος που παρατηρήθηκαν ήταν γενικά χαμηλός, κατά μέσο όρο 81,0% της μέσης προβλεπόμενης φυσιολογικής τιμής ή, μετά από διόρθωση προς το σωματικό βάρος, 20 ml/kg.

Μικτή αιτιολογία της αναιμίας είχαν και 2 ασθενείς με υποθυρεοειδισμό, εκ των οποίων ο ένας είχε συνυπάρχουσα σιδηροπενία με αιμοαραίωση και ο δεύτερος

ταξινομήθηκε στην κατηγορία της αναιμίας χρονίας νόσου. Στον ασθενή αυτόν χορηγήθηκε θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη, αλλά δεν πρόλαβε να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της λόγω χειρουργείου αορτοστεφανιαίας παράκαμψης και κοιλιοπλαστικής εντός ενός μηνός από την έναρξη της θεραπείας. Έξι επιπλέον ασθενείς είχαν χρόνια νεφρική νόσο σταδίου 4. Τέσσερις εκ των ασθενών είχαν σιδηροπενία, ένας είχε αναιμία χρονίας νόσου, και ο τελευταίος ασθενής είχε ψευδοαναιμία χωρίς αύξηση όγκου πλάσματος. Τρεις ακόμη ασθενείς είχαν χαμηλό λόγο παρατηρούμενης προς αναμενόμενης τιμής ερυθροποιητίνης. Ένας εκ των ασθενών αυτών είχε σιδηροπενία με ψευδοαναιμία, ο δεύτερος είχε αιμοαραίωση και ο τρίτος είχε φαρμακευτικής αιτιολογίας αναιμία. Τέλος, 2 ασθενείς είχαν συνυπάρχουσα β-ετερόζυγη μεσογειακή αναιμία με ιστορικό παλαιότερων τιμών αιματοκρίτη εντός των φυσιολογικών ορίων. Και οι δύο αυτοί ασθενείς είχαν σιδηροπενία.

Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την συχνότητα της σιδηροπενίας στους ασθενείς με τελικού σταδίου χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια με βάση την τιμή (73,0%) που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας είναι 57,1-85,4%. Το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης για την συχνότητα της ψευδοαναιμίας (με ή χωρίς αιμοαραίωση) με βάση την τιμή (66,7%) που παρατηρήθηκε στους 24 ασθενείς της μελέτης μας που υποβλήθηκαν σε σχετική εξέταση, είναι 46,4-83,2%.



Εικόνα 5. Σύνθετη αιτιολογία της αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Αξιολόγηση των όγκων του αίματος με βάση διόρθωση προς την επιφάνεια σώματος.

6.11 Διαφορές ασθενών με ή χωρίς σιδηροπενία

Στον Πίνακα 8, παρατίθενται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των 27 ασθενών με σιδηροπενία και των 10 ασθενών χωρίς σιδηροπενία, αναφορικά με τα δημογραφικά, σωματομετρικά, κλινικά και καρδιολογικά τους χαρακτηριστικά. Καμία από τις

παραμέτρους που εξετάστηκαν δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή της μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

Πίνακας 8. Σύγκριση των γενικών, κλινικών και καρδιολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία, ανάλογα με την ένδεια ή επάρκεια σιδήρου.

Παράμετροι	Ένδεια σιδήρου (N = 27)*	Επάρκεια σιδήρου (N = 10)*	P
Ηλικία, έτη	57,8 ± 11,5	58,3 ± 9,6	0,90
Άνδρες, ν (%)	26 (96,3)	9 (90,0)	0,45
Σωματικό βάρος, kg	76,1 ± 11,8	70,4 ± 10,6	0,19
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m ²	25,4 ± 4,2	23,8 ± 3,0	0,27
Διάρκεια καρδιακής ανεπάρκειας, μήνες	80,4 ± 56,4	68,4 ± 38,4	0,48
Ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια, ν (%)	20 (74,1)	7 (70,0)	0,80
Διαλείπουσα χορήγηση ινοτρόπων για περισσότερο από 60 ημέρες, ν (%)	9 (33,3)	2 (20,0)	0,43
Τρέχουσα λήψη ασπιρίνης, ν (%)	9 (33,3)	6 (60,0)	0,14
Τρέχουσα ή προηγηθείσα λήψη ασπιρίνης, ν (%)	13 (48,1)	7 (70,0)	0,24
Τρέχουσα λήψη οιασδήποτε αντιθρομβωτικής αγωγής, ν (%)	18 (66,7)	8 (80,0)	0,43
Τρέχουσα λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων, ν (%)	14 (51,9)	5 (50,0)	0,92
Τρέχουσα ή προηγηθείσα λήψη αναστολέων αντλίας πρωτονίων, ν (%)	15 (55,6)	6 (60,0)	0,81
Ημερήσια δόση φουροσεμίδης, mg	428,7 ± 288,1	510,5 ± 306,3	0,46
Λειτουργική κλάση NYHA IV, ν (%)	19 (70,4)	7 (70,0)	0,98
Κατακράτηση υγρών [^] , ν (%)	12 (52,2)	6 (66,7)	0,46
Καρδιακή συχνότητα, παλμοί ανά λεπτό	75,8 ± 8,6	76,7 ± 13,0	0,81
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	97,0 ± 9,8	95,7 ± 7,7	0,72
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	61,8 ± 9,8	54,4 ± 11,9	0,06
Μέση πίεση δεξιού κόλπου, mmHg	14,5 ± 6,8	11,3 ± 6,7	0,21
Συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας, mmHg	60,3 ± 13,7	64,8 ± 19,7	0,45
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας, mmHg	40,5 ± 8,8	40,2 ± 14,1	0,94
Πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, mmHg	26,6 ± 6,7	23,7 ± 9,2	0,30

Κορεσμός O ₂ κεντρικού φλεβικού αίματος,	52,4 ± 10,4	51,5 ± 8,9	0,82
Καρδιακός δείκτης, L/m ² /min	1,9 ± 0,5	1,9 ± 0,3	0,80
Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις, dyn·s/cm ⁵	1392 ± 424	1496 ± 408	0,51
Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, dyn·s/cm ⁵	336 ± 152	368 ± 224	0,61
Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας, %	21,5 ± 5,8	25,3 ± 5,3	0,08
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, mm	71,8 ± 7,1	68,3 ± 5,2	0,16
Τελοδιαστολική διάμετρος δεξιάς κοιλίας, mm	26,9 ± 7,4	25,8 ± 5,1	0,69
Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, ml/min/kg	12,1 ± 2,7	13,7 ± 4,0	0,35
B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο, pg/ml	1284 ± 1260	1670 ± 1951	0,53

* Οι τιμές δίδονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή αριθμό (ποσοστό).

Στον Πίνακα 9, παρατίθενται τα αποτελέσματα της σύγκρισης των ασθενών με σιδηροπενία σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σιδηροπενία, όσον αφορά τα αιματολογικά τους χαρακτηριστικά. Οι ασθενείς με σιδηροπενία είχαν χαμηλότερες τιμές μέσου όγκου ερυθρών και μέσης περιεκτικότητας αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό, καθώς και υψηλότερο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επίσης, είχαν χαμηλότερη φερριτίνη ορού, η οποία κατά μέσο όρο ήταν 75,3 ng/ml έναντι 211,9 ng/ml για τους ασθενείς χωρίς σιδηροπενία. Η διάμεση τιμή (διατεταρτημοριακό εύρος) ήταν αντίστοιχα 50,5 (29,5-112,75) και 184 (138,75-322,75), ενώ ο σίδηρος ορού δεν διέφερε. Από τους δείκτες φλεγμονής, η ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών και η συγκέντρωση ινωδογόνου ήταν χαμηλότεροι για τους ασθενείς με σιδηροπενία. Η συγκέντρωση νατρίου ορού ήταν επίσης χαμηλότερη για τους ασθενείς με σιδηροπενία. Οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας, η ερυθροποιητίνη ορού, και οι παράμετροι που σχετίζονται με τη θρέψη ή το μεταβολισμό δεν διέφεραν μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών. Τέλος, δεν διέφερε καμία από τις παραμέτρους που σχετίζονται με τους όγκους του αίματος μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών.

Πίνακας 9. Σύγκριση των αιματολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία, ανάλογα με την ένδεια ή επάρκεια σιδήρου.

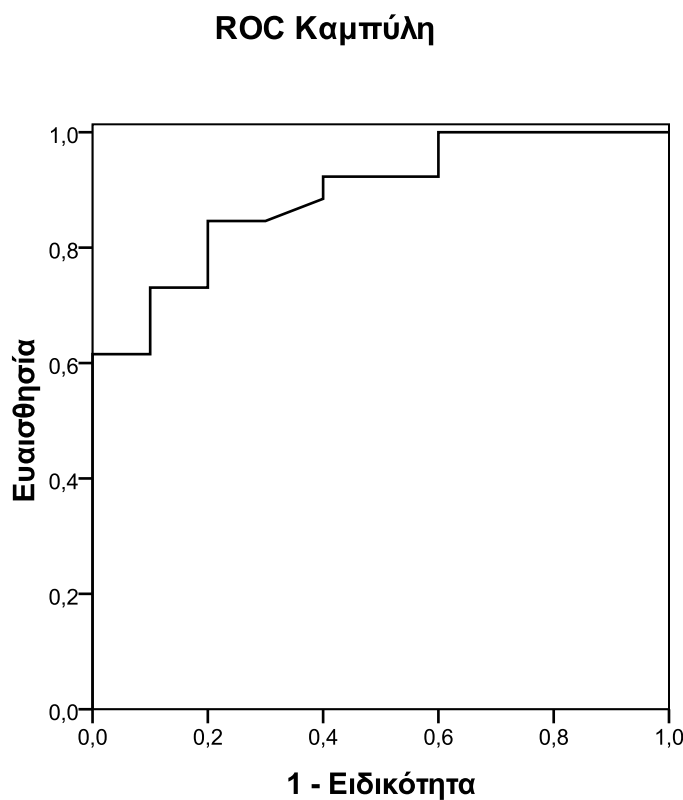
Παράμετροι	Ένδεια σιδήρου (n=27)	Επάρκεια σιδήρου (n=10)	P
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	10,2 ± 0,9	10,0 ± 0,9	0,61
Αιματοκρίτης, %	32,4 ± 2,8	31,1 ± 2,9	0,28
Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων, εκατομμύρια ανά mm ³	4,2 ± 0,6	3,6 ± 0,4	0,006
Μέσος όγκος ερυθρών, fl	80,7 ± 8,8	87,7 ± 5,2	0,024
Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό, pg	25,5 ± 3,4	28,5 ± 2,3	0,014
Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ερυθρών αιμοσφαιρίων, g/dl	31,5 ± 1,1	32,5 ± 2,2	0,07
Εύρος κατανομής ερυθρών, %	18,0 ± 3,6	18,0 ± 2,3	0,99
Δικτυοερυθροκύτταρα, %	1,8 ± 1,1	3,1 ± 2,2	0,12
Απόλυτος αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων, ανά mm ³	76.253 ± 48.177	110.930 ± 76.253	0,24
Δείκτης παραγωγής δικτυοερυθροκυττάρων	0,9 ± 0,6	1,5 ± 1,0	0,07
Σίδηρος, µg/dl	51,3 ± 23,3	54,6 ± 25,7	0,73
Φερριτίνη, ng/ml	75,3 ± 59,1	211,9 ± 99,9	0,002
Βιταμίνη B ₁₂ , pg/ml	877 ± 440	840 ± 472	0,83
Φυλλικό οξύ, ng/ml	10,5 ± 4,9	9,3 ± 4,0	0,48
Ερυθροποιητίνη, mU/ml	74,8 ± 58,2	52,3 ± 42,3	0,27
ΟΕ log(EPO)	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,3	0,12
Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, µIU/ml	3,9 ± 4,9	5,6 ± 8,0	0,46
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/dl	2,9 ± 3,5	4,7 ± 4,6	0,22
Ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών, mm/h	39,6 ± 21,9	65,9 ± 26,7	0,005
Ινωδογόνο, g/L	349,8 ± 68,3	485,1 ± 124,1	0,007
Νάτριο, mEq/L	135,1 ± 3,2	138,6 ± 4,9	0,02
Ουρία, mg/dl	87,9 ± 36,5	109,6 ± 58,5	0,18
Κρεατινίνη, mg/dl	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,6	0,75

Κάθαρση κρεατινίνης, ml/min	53,1 ± 25,1	47,9 ± 16,4	0,54
eGFR, ml/min/1,73 m ²	54,2 ± 24,7	49,0 ± 20,0	0,55
Αλβουμίνη, g/dl	3,8 ± 0,4	3,7 ± 0,7	0,30
Χοληστερόλη ολική, mg/dl	152,0 ± 44,5	167,4 ± 50,3	0,37
Γλυκόζη, mg/dl	106,8 ± 35,1	122,0 ± 48,6	0,30
Όγκος ερυθρών, ml	1650 ± 335	1556 ± 246	0,47
Όγκος πλάσματος, ml	3682 ± 835	3643 ± 619	0,91
Όγκος αίματος, ml	5332 ± 1105	5199 ± 804	0,76
Όγκος ερυθρών, % προβλεπόμενου	81,5 ± 12,6	83,9 ± 19,3	0,72
Όγκος πλάσματος, % προβλεπόμενου	121,8 ± 27,6	128,8 ± 31,2	0,58
Όγκος αίματος, % προβλεπόμενου	105,8 ± 20,8	111,0 ± 26,0	0,59
Όγκος ερυθρών, ml/kg	20,8 ± 4,1	22,2 ± 5,0	0,46
Όγκος πλάσματος, ml/kg	47,0 ± 13,3	51,9 ± 13,1	0,39
Όγκος αίματος, ml/kg	67,8 ± 16,8	74,1 ± 17,5	0,39

eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός σπειραματικής διήθησης, ΟΕ log(EPO): λόγος λογαρίθμων παρατηρούμενης προς αναμενόμενης τιμής ερυθροποιητίνης.

6.12 Διαγνωστικοί δείκτες σιδηροπενίας στην αναιμία της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου

Η φερριτίνη, ο μέσος όγκος ερυθρών και η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό εξετάστηκαν ως προς τη διαγνωστική τους αξία για την σιδηροπενία στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου και αναιμία. Την καλύτερη διαγνωστική αξία είχε η φερριτίνη, με περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC): 0,890, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,783-0,997. Η καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC) της φερριτίνης για τη διάγνωση της σιδηροπενίας απεικονίζεται στην Εικόνα 6. Ο μέσος όγκος ερυθρών και η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό είχαν παρόμοια μεταξύ τους διαγνωστική αξία με AUC: 0,750, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,593-0,907 και AUC: 0,773, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,622-0,924, αντίστοιχα.



Εικόνα 6. Καμπύλη λειτουργικού χαρακτηριστικού δέκτη (ROC), όπου παριστάται η σχέση ευαισθησίας και 1–ειδικότητας για διάφορες τιμές της φερριτίνης ορού αναφορικά με τη διάγνωση της σιδηροπενίας σε ασθενείς με αναιμία και χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

6.13 Κλινική έκβαση των ασθενών σε διάστημα 3 μηνών

Από τους 37 ασθενείς της μελέτης μας, 22 (59,5%) ελάμβαναν αγωγή με διαλείπουσα χορήγηση ινοτρόπων φαρμάκων κατά την είσοδο στη μελέτη. Δώδεκα (32,4%) επιπλέον ασθενείς εντάχθηκαν σε πρόγραμμα διαλείπουσας χορήγησης ινοτρόπων φαρμάκων σε διάμεσο διάστημα (διατεταρτημοριακό εύρος) 15,5 (4-22,5) ημερών. Οι υπόλοιποι 3 (8,1%) ασθενείς δεν εντάχθηκαν σε πρόγραμμα διαλείπουσας

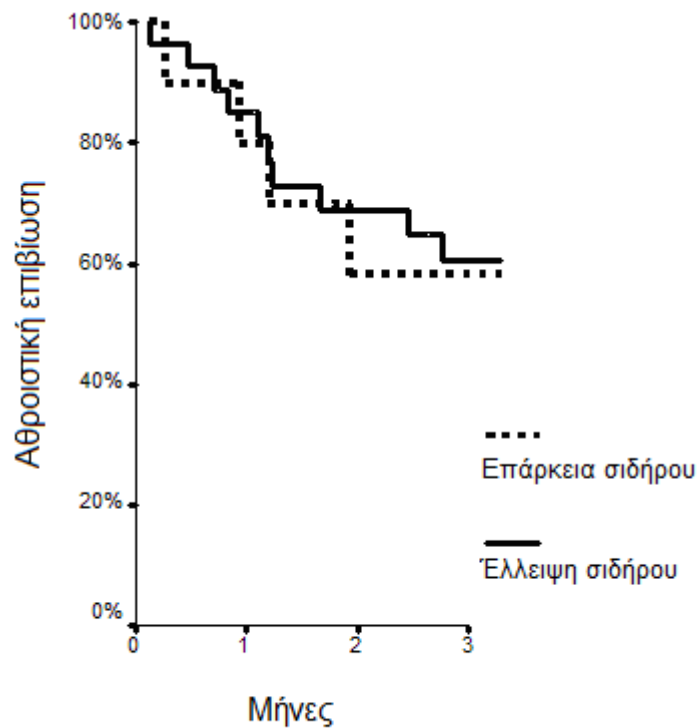
χορήγησης ινοτρόπων κατά το διάστημα της μελέτης. Από αυτούς, ο ένας χρειάστηκε να νοσηλευτεί σε άλλο νοσοκομείο.

Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε μακροσκοπική αιμορραγία εκ του γαστρεντερικού συστήματος κατά το διάστημα παρακολούθησης.

Μέσα σε διάστημα 3 μηνών από την είσοδο στη μελέτη, 13 (35,1%) ασθενείς απεβίωσαν, ενώ 4 (10,8%) επιπλέον ασθενείς χρειάστηκαν να υποβληθούν σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση για την καρδιακή ανεπάρκεια. Συγκεκριμένα, 2 ασθενείς υπεβλήθηκαν σε εμφύτευση ενδοαορτικής αντλίας, 1 σε μεταμόσχευση καρδιάς, και 1 σε κοιλιοπλαστική – πλαστική μιτροειδούς βαλβίδας σε συνδυασμό με αορτοστεφανιαία παράκαμψη. Οι τέσσερις αυτοί ασθενείς αναλύθηκαν ως μη επιβίωσαντες. Αντιθέτως, 20 (54,1%) ασθενείς επιβίωσαν πέραν του τρίμηνου διαστήματος παρακολούθησης.

6.13.1 Προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης

Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επιβίωση τριμήνου μεταξύ των 27 ασθενών με σιδηροπενία και των 10 ασθενών χωρίς σιδηροπενία (55,6% έναντι 50,0%, αντίστοιχα, $p = 0,76$). Η Εικόνα 7 παρουσιάζει συγκριτικά τις καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier των δυο αυτών ομάδων ασθενών. Δεν παρατηρήθηκε επίσης διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των 9 ασθενών με αιμοαραίωση και των 15 χωρίς αιμοαραίωση (66,7% έναντι 66,7%, $p > 0,999$). Καμία τέλος από τις παραμέτρους (απόλυτη τιμή ή διορθωμένες τιμές) των όγκων των συστατικών του αίματος δεν συσχετίστηκε με την επιβίωση.



Εικόνα 7. Καμπύλες επιβίωσης Kaplan – Meier στους 3 μήνες από την είσοδο στη μελέτη, στους ασθενείς με σιδηροπενία και τους ασθενείς χωρίς σιδηροπενία.

Ο Πίνακας 10 παρουσιάζει τη σύγκριση των γενικών, καρδιολογικών και αιματολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών μεταξύ όσων επιβίωσαν και όσων απεβίωσαν εντός του τρίμηνου διαστήματος παρακολούθησης. Καμία στατιστικώς σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε σε οποιαδήποτε από τις παραμέτρους αυτές μεταξύ των δυο συγκρινόμενων ομάδων ασθενών.

Πίνακας 10. Συσχέτιση των γενικών, καρδιολογικών και αιματολογικών χαρακτηριστικών των ασθενών με την επιβίωση στους 3 μήνες παρακολούθησης.

Παράμετροι	Μη επιβίωση (n=17)	Επιβίωση (n=20)	P
Ηλικία, έτη	59,6 ± 9,5	56,5 ± 11,9	0,38
Άνδρες, ν (%)	17 (100)	18 (90,0)	0,18
Σωματικό βάρος, kg	74,2 ± 9,9	74,9 ± 13,2	0,85
Δείκτης μάζας σώματος, kg/m ²	24,5 ± 2,7	25,3 ± 4,8	0,56
Διάρκεια καρδιακής ανεπάρκειας, μήνες	84,0 ± 51,6	72,0 ± 54,0	0,48
Λειτουργική κλάση NYHA IV, ν (%)	13 (76,5)	13 (65,0)	0,45
Καρδιακή συχνότητα, παλμοί ανά λεπτό	78,8 ± 11,0	73,7 ± 8,1	0,11
Συστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	93,9 ± 9,0	98,9 ± 8,9	0,10
Διαστολική αρτηριακή πίεση, mmHg	57,6 ± 11,1	61,7 ± 10,4	0,25
Συστολική πίεση δεξιάς κοιλίας, mmHg	62,1 ± 17,6	61,2 ± 14,0	0,85
Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας, mmHg	41,6 ± 11,9	39,5 ± 9,0	0,56
Πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών, mmHg	25,8 ± 8,0	25,8 ± 7,3	1,00
Καρδιακός δείκτης, L/m ² /min	1,8 ± 0,5	2,0 ± 0,5	0,39
Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις, dyn•s/cm ⁵	376 ± 200	320 ± 144	0,31
Κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας, %	23,8 ± 6,3	21,5 ± 5,4	0,22
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας, mm	70,7 ± 7,7	71,0 ± 6,1	0,87
Ημερήσια δόση φουροσεμίδης, mg	502 ± 314	408 ± 271	0,33
Μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου, ml/min/kg	12,0 ± 2,3	12,8 ± 3,5	0,59
B-τύπου νατριουρητικό πεπτίδιο, pg/ml	1490 ± 1608	1346 ± 1445	0,81
Αιμοσφαιρίνη, g/dl	10,2 ± 0,9	10,0 ± 1,0	0,59
Αιματοκρίτης, %	32,2 ± 2,7	32,0 ± 3,1	0,85
Εύρος κατανομής ερυθρών, %	18,2 ± 1,8	17,8 ± 4,1	0,71
Σίδηρος, γ/dl	55,9 ± 24,7	48,4 ± 22,5	0,36
Φερριτίνη, ng/ml	138,3 ± 109,9	90,8 ± 73,9	0,13
Ερυθροποιητίνη, mU/ml	68,3 ± 49,0	68,8 ± 60,7	0,98

Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη, $\mu\text{IU/ml}$	$5,7 \pm 6,2$	$3,2 \pm 5,4$	0,19
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, mg/dl	$4,6 \pm 4,7$	$2,5 \pm 2,7$	0,09
Νάτριο, mEq/L	$135,4 \pm 4,1$	$136,6 \pm 4,0$	0,39
Ουρία, mg/dl	$106,9 \pm 52,1$	$82,6 \pm 32,3$	0,09
Κρεατινίνη, mg/dl	$1,8 \pm 0,6$	$1,5 \pm 0,6$	0,13
Κάθαρση κρεατινίνης, ml/min	$45,8 \pm 18,2$	$56,8 \pm 25,8$	0,15
eGFR, ml/min/1,73 m^2	$46,1 \pm 19,8$	$58,5 \pm 25,1$	0,11
Αλβουμίνη, g/dl	$3,7 \pm 0,5$	$3,9 \pm 0,5$	0,44
Χοληστερόλη ολική, mg/dl	$155,6 \pm 39,7$	$156,7 \pm 51,6$	0,94
Γλυκόζη, mg/dl	$114,2 \pm 38,8$	$108,1 \pm 40,3$	0,65
Ουρικό οξύ, mg/dl	$9,9 \pm 3,8$	$8,0 \pm 2,3$	0,08
Όγκος ερυθρών, ml	1633 ± 317	1606 ± 305	0,84
Όγκος πλάσματος, ml	3630 ± 672	3687 ± 802	0,86
Όγκος αίματος, ml	5263 ± 963	5292 ± 1028	0,95

eGFR: εκτιμώμενος ρυθμός πειραματικής διήθησης, OE $\log(\text{EPO})$: λόγος λογαρίθμων παρατηρούμενης προς αναμενόμενης τιμής ερυθροποιητίνης.

7 Συζήτηση

Πραγματοποιήσαμε μια μελέτη επιπολασμού για να διερευνήσουμε τη συχνότητα των κύριων αιτιών αναιμίας σε μια σειρά 37 συνεχόμενων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Επιπλέον, παρακολουθήσαμε προοπτικά τους ασθενείς επί τρίμηνο, ώστε να διαπιστώσουμε την επίδραση των διαφόρων αιματολογικών παραμέτρων στη θνητότητα. Τα κύρια ευρήματα της μελέτης είναι το ιδιαίτερα υψηλό ποσοστό (73,0%) σιδηροπενίας, όπως τεκμηριώθηκε με παρακέντηση μυελού των οστών, μεταξύ των ασθενών της μελέτης. Οι ασθενείς με σιδηροπενία δεν είχαν διαφορά στα κλινικά και αιματολογικά τους χαρακτηριστικά, πλην των ερυθροκυτταρικών δεικτών και της φερριτίνης ορού, από τους ασθενείς χωρίς σιδηροπενία. Οι συγκεντρώσεις της φερριτίνης ήταν όμως αυξημένες στους ασθενείς της μελέτης λόγω της υποκείμενης φλεγμονής. Η ανάλυση του όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος έδειξε ευρεία διακύμανση γύρω από τη μέση προβλεπόμενη φυσιολογική τιμή με βάση την επιφάνεια σώματος κάθε ασθενή, τόσο σε όσους είχαν σιδηροπενία όσο και σε όσους δεν είχαν σιδηροπενία. Η μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης δεν φαίνεται ότι είχε σημαντικό αιτιολογικό ρόλο για την εμφάνιση της αναιμίας στον πληθυσμό που εξετάσαμε, δεδομένου ότι η κατανομή της ήταν εντός των προβλεπόμενων τιμών βάσει του αιματοκρίτη κάθε ασθενή. Ικανό ποσοστό των ασθενών (16,2%) είχε εκτιμώμενο ρυθμό πειραματικής διήθησης που τους κατέτασσε σε στάδιο 4 χρόνιας νεφρικής νόσου, το οποίο συχνά σχετίζεται με αναιμία, μολονότι επιλέξαμε για συμμετοχή στη μελέτη ασθενείς με ανώτερο όριο κρεατινίνης ορού τα 3 mg/dl. Υποθυρεοειδισμός επίσης παρατηρήθηκε σε δυο από τους ασθενείς της μελέτης μας, σε συνδυασμό με άλλες πιθανές αιτίες αναιμίας. Η έκβαση των ασθενών που εξετάσαμε ήταν ιδιαίτερα βεβαρημένη, με σχεδόν τους

μισούς ασθενείς να καταλήγουν ή να χρειάζονται επείγουσα χειρουργική επέμβαση για την καρδιακή τους ανεπάρκεια εντός τριμήνου.

7.1 Σιδηροπενία

Οι λοιπές μελέτες που έχουν εξετάσει τη σιδηροπενία ως αιτιολογικό παράγοντα αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν υποεκτιμήσει τη συχνότητα της καθώς στηρίχθηκαν σε μέτρηση δεικτών σιδήρου στον ορό του αίματος, όπως η φερριτίνη ή/και ο κορεσμός της τρανσφερρίνης.^{159, 192, 255, 259, 260, 262} Αντιθέτως, στη μελέτη μας πραγματοποιήσαμε εξέταση των αποθηκών σιδήρου στο μυελό των οστών, που είναι και η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της σιδηροπενίας.⁷⁸ Μόνο μια παλαιότερη της δικής μας μελέτη ανευρέθηκε κατά την ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας να έχει εξετάσει τον μυελό των οστών σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια.¹³² Η μελέτη αυτή, που δημοσιεύτηκε το 1969, εξέτασε 12 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εκ των οποίων 4 είχαν αιμοσφαιρίνη ορού χαμηλότερη των 13 g/dl. Εξάλειψη των αποθηκών σιδήρου στο μυελό των οστών βρέθηκε σε 2 από τους 4 αυτούς ασθενείς. Τα αποτελέσματα της παρούσης μελέτης όσον αφορά τη συχνότητα της σιδηροπενίας στην αναιμία που σχετίζεται με τη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια επιβεβαιώνονται και από μια νεότερη μελέτη της ερευνητικής ομάδας υπό τον Καθηγητή κ. Ι. Νανά.²⁶⁹ Η μελέτη αυτή που συμπεριέλαβε έναν πληθυσμό με ίδια χαρακτηριστικά με τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης, σε 30 (69,8%) από 43 ασθενείς.

Το υψηλό ποσοστό σιδηροπενίας που διαπιστώσαμε στην παρούσα μελέτη μπορεί να σχετίζεται και με το ιδιαίτερα προχωρημένο στάδιο της καρδιακής ανεπάρκειας των ασθενών μας. Αν η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σχετίζεται με αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου και η δράση των μηχανισμών που προκαλούν το αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου

είναι επαυξημένη στα τελικά στάδια της νόσου, πιθανώς χρειάζεται χρόνος ώστε αφενός να επιδεινωθεί η καρδιακή ανεπάρκεια και αφετέρου να μειωθούν οι αποθήκες σιδήρου και να εγκατασταθεί η σιδηροπενία. Οι μισοί από τους ασθενείς της μελέτης μας είχαν ιστορικό καρδιακής ανεπάρκειας για περισσότερο από 5 έτη. Μια πρόσφατη μελέτη εξέτασε τη σχέση της αναιμίας της χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας με το διαταραγμένο μεταβολισμό του σιδήρου (βάσει της τρανσφερρίνης και του κορεσμού της καθώς και της φερριτίνης).²⁶² Βρέθηκε σταδιακά μεγαλύτερη συσχέτιση της αναιμίας με το διαταραγμένο μεταβολισμό του σιδήρου (με τη μορφή αναιμίας χρόνιας νόσου, συνδυασμού αναιμίας χρόνιας νόσου με σιδηροπενική αναιμία ή αμιγούς σιδηροπενικής αναιμίας), όσο αυξανόταν η λειτουργική κλάση κατά NYHA των ασθενών.

7.1.1 Αιτιολογικοί μηχανισμοί σιδηροπενίας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Οι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί σιδηροπενίας στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχουν επαρκώς διερευνηθεί. Παρόλα αυτά υπάρχουν αρκετά δεδομένα ώστε να γίνουν σχετικές υποθέσεις.

7.1.1.1 Χρόνια απώλεια αίματος

Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν συχνά στεφανιαία νόσο ως υποκείμενη καρδιακή νόσο για την οποία χρήζουν θεραπείας με αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα, κυρίως χαμηλή δόση ασπιρίνης. Η θεραπεία αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μικροσκοπική ή μακροσκοπική απώλεια αίματος από τον πεπτικό σωλήνα. Σε μια μετα-ανάλυση 24 τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών μελετών, αιμορραγία από το πεπτικό σημειώθηκε σε 2,47% των ασθενών που ελάμβαναν ασπιρίνη έναντι 1,42% όσων ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, μετά από 28 μήνες θεραπείας κατά μέσο όρο.³¹⁶ Ο κίνδυνος όμως μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερος σε ασθενείς με χρόνια

καρδιακή ανεπάρκεια. Πολλοί ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνουν συνδυασμό ασπιρίνης με θειενοπυριδίνες (όπως η κλοπιδογρέλη) ή κουμαρινικά αντιπηκτικά για ενδείξεις όπως η πρόσφατη τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) στις στεφανιαίες αρτηρίες ή η κολπική μαρμαρυγή, αντίστοιχα. Ο συνδυασμός αντιθρομβωτικών φαρμάκων και η μεγάλη ηλικία (όπως συχνά παρατηρείται στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια), είναι επιπλέον παράγοντες κινδύνου για απώλεια αίματος από τον πεπτικό σωλήνα.³¹⁷ Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη που συνέκρινε θεραπεία με ασπιρίνη, κλοπιδογρέλη ή βαρφαρίνη σε 1.587 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστολικής δυσλειτουργίας, η συχνότητα ελάσσονος αιμορραγίας από οποιοδήποτε σύστημα έπειτα από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 21 μηνών ήταν 23.5%, 22.7% και 28.7%, αντίστοιχα.³¹⁸ Στη μελέτη μας, η τρέχουσα ή πρόσφατη χρήση ασπιρίνης ή άλλων αντιθρομβωτικών φαρμάκων δεν συνδέθηκε με την πιθανότητα οι ασθενείς να έχουν σιδηροπενία. Επιπλέον, το ποσοστό των ασθενών με σιδηροπενία στους οποίους ανιχνεύτηκε αιμοσφαιρίνη στα κόπρανα ήταν σχετικά χαμηλό (10,5%).

Ειδικά οι ασθενείς με σοβαρή στένωση αορτικής βαλβίδας έχουν αυξημένη πιθανότητα απώλεια αίματος δια αγγειοδυσπλασιών του γαστρεντερικού σωλήνα (σύνδρομο Heyde).³¹⁹ Αυτό σχετίζεται με επίκτητη νόσο von Willebrand από κατανάλωση των μεγαλομοριακών πολυμερών του στις περιοχές στροβιλώδους ροής αίματος που προκαλούνται από τη βαλβιδική στένωση και σε αυξημένη αλληλεπίδραση του παράγοντα αυτού με τα αιμοπετάλια.^{319, 320} Η διαταραχή αυτή υποχωρεί μετά την αντικατάσταση της βαλβίδας.

Απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια προηγούμενων καρδιοχειρουργικών επεμβάσεων που δεν αναπληρώθηκε επαρκώς, μπορεί να συμβάλλει στη μείωση των

αποθηκών σιδήρου σε κάποιους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στη μελέτη μας, δεν παρατηρήσαμε διαφορά στη συχνότητα της σιδηροπενίας μεταξύ των ασθενών με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια, που δεν είχαν υποβληθεί σε καρδιοχειρουργική επέμβαση, και αυτών με ισχαιμική μυοκαρδιοπάθεια.

Αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου μπορεί να προκληθεί και ιατρογενώς, από επανειλημμένες αιμοληψίες, δεδομένου ότι οι ασθενείς αυτοί χρήζουν τακτικής και συχνά επείγουσας ιατρικής περίθαλψης. Δεδομένου ότι περιέχεται περίπου 1 mg σιδήρου σε 1 ml συμπυκνωμένων ερυθρών, μια αιμοληψία 10 ml αίματος σε ασθενή με αιματοκρίτη 40% συνεπάγεται απώλεια 4 mg σιδήρου. Η ποσότητα αυτή μπορεί να θεωρηθεί αμελητέα σε σχέση με τα κατά μέσο όρο 700 mg αποθηκών σιδήρου για έναν υγιή ενήλικα άνδρα σωματικού βάρους 70 kg. Όμως ξεπερνάει την ποσότητα του σιδήρου που ανταλλάσσεται από τον οργανισμό με το περιβάλλον κάθε μέρα (1-2 mg).⁶² Σε μια μελέτη, 16 (9%) από 184 ασθενείς με μακρά παραμονή σε μονάδα εντατικής θεραπείας βρέθηκαν να έχουν έλλειψη σιδήρου.³²¹ Σε μια άλλη μελέτη σε ασθενείς που παρέμειναν σε μονάδα εντατικής θεραπείας για περισσότερο από 30 ημέρες, ο μεγαλύτερος όγκος αίματος των καθημερινών αιμοληψιών συσχετίστηκε με αυξημένη πιθανότητα ανάγκης μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθρών.³²² Στη μελέτη μας, η πιθανότητα σιδηροπενίας δεν ήταν μεγαλύτερη στους 11 ασθενείς που είχαν ακολουθήσει αγωγή με εβδομαδιαία χορήγηση ινотρόπων φαρμάκων για διάστημα μεγαλύτερο από 60 ημέρες, σε σχέση με τους υπολοίπους 26 ασθενείς, οι περισσότεροι από τους οποίους δεν είχαν τεθεί σε τέτοια αγωγή.

7.1.1.2 Μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από το πεπτικό

Από αρκετά χρόνια υπάρχει η θεώρηση ότι η καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να είναι υπεύθυνη για δυσαπορρόφηση θρεπτικών συστατικών. Παλαιότερες μελέτες

κυρίως αναφέρονται σε δυσασπορρόφηση λίπους.²⁵⁶ Μια νεότερη μελέτη χρησιμοποιώντας πιο ειδικές μεθόδους διαπίστωσε δυσασπορρόφηση λίπους σε μια ομάδα 29 ηλικιωμένων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και καχεξία (απώλεια βάρους), σε αντίθεση με μια άλλη ομάδα 14 επίσης ηλικιωμένων ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια αλλά χωρίς καχεξία, καθώς και με την ομάδα ελέγχου από υγιείς εθελοντές.³²³ Πέραν της δυσασπορρόφησης λίπους, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δυσασπορρόφηση φυλλικού οξέος καθώς και μειωμένη απορρόφηση της φουροσεμίδης.^{256, 324} Η δυσασπορρόφηση φυλλικού οξέος ή φουροσεμίδης παρατηρήθηκε μόνο κατά τη φάση της απορρύθμισης της καρδιακής ανεπάρκειας και της φλεβικής συμφόρησης και αποκαταστάθηκε στη φάση της αιμοδυναμικής εξισορρόπησης.

Αξιόπιστα κλινικά δεδομένα για την απορρόφηση του σιδήρου στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν υπάρχουν εν γνώσει μας, καθότι και οι σχετικές μέθοδοι δεν θεωρούνται ιδιαίτερα ακριβείς.³²⁵ Η αχλωρυδρία του γαστρικού υγρού που μπορεί να οφείλεται σε χρόνια χρήση φαρμάκων που μειώνουν τη γαστρική οξύτητα μπορεί να συμβάλει σε μειωμένη απορρόφηση σιδήρου από τις τροφές.⁵⁹

Αυξημένη συχνότητα συνύπαρξης κοιλιοκάκης, που μπορεί να προκαλέσει δυσασπορρόφηση σιδήρου, έχει αναφερθεί στους ασθενείς με ιδιοπαθή διατακτική μυοκαρδιοπάθεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.³²⁶ Σε μια μελέτη από την Ιταλία, κοιλιοκάκη ανευρέθηκε σε 9 από 187 συνεχόμενους ασθενείς με μυοκαρδίτιδα.³²⁷ Οι ασθενείς αυτοί είχαν θετικά αντιμυοκαρδιακά αντισώματα και 5 εκ των 9 είχαν αναπτύξει καρδιακή ανεπάρκεια. Και οι 9 ασθενείς είχαν σιδηροπενική αναιμία.

Ο κύριος μηχανισμός δυσασπορρόφησης σιδήρου στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προχωρημένου σταδίου πιθανώς σχετίζεται με μηχανισμούς

που σχετίζονται με την υποκείμενη φλεγμονή. Η εψιδίνη, μια πεπτιδική ορμόνη που εκκρίνεται από το ήπαρ στη φλεγμονή και είναι ο κύριος ρυθμιστής της ομοιοστασίας του σιδήρου στον οργανισμό προκαλώντας μείωση της απορρόφησης του από το έντερο, έχει παρά ταύτα βρεθεί μειωμένη στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.^{157, 158} Ανεξάρτητα της προαγωγής της παραγωγής εψιδίνης, ο TNF-α μπορεί να μειώσει την απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο. Σε πειραματικό μοντέλο ποντικού, η χορήγηση TNF-α είχε ως συνέπεια την κατακράτηση του σιδήρου εντός των εντεροκυττάρων, μέσω αύξησης της ενδοκυττάριας φερριτίνης, καθώς και τη μειωμένη απέκκριση του στην κυκλοφορία.¹¹⁴ Ανάλογα ευρήματα έχουν παρατηρηθεί *in vitro* σε ανθρώπια εντερικά κύτταρα.³²⁸ Οι δράσεις αυτές ήταν ανεξάρτητες της εψιδίνης.

Σε πειραματικά μοντέλα αρουραίου ή ποντικού, η χορήγηση TNF-α ή IL-6 προκαλούν διαταραχή της αρχιτεκτονικής των μικρολαχνών και φλεγμονή του εντέρου, που μπορεί να φτάσει μέχρι τη νέκρωση και την αιμορραγία.³²⁹⁻³³¹ Επιπλέον, ο TNF-α προκαλεί σε πειραματικό μοντέλο ποντικού αυξημένη απόπτωση των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου, κυρίως των ώριμων εντεροκυττάρων στην κορυφή των μικρολαχνών.^{332, 333} Αυτή η δράση σχετίζεται με την παραγωγή του προαποπρωτικού λιπιδίου κεραμιδίου. Δια της απόπτωσης των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου χάνεται στον εντερικό σωλήνα και ο σίδηρος που έχει απορροφηθεί από τις τροφές.

7.1.1.3 Καρδιακή καχεξία

Η σιδηροπενία στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να σχετίζεται και με την καρδιακή καχεξία. Το χαμηλό σωματικό βάρος και ιδιαίτερα η απώλεια βάρους έχουν συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα συνύπαρξης αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια.^{53, 224} Αντίστοιχη συσχέτιση αναιμίας έχει παρατηρηθεί και για τη χαμηλή

αλβουμίνη του ορού, που είναι ένας από τους δείκτες καρδιακής καχεξίας.^{53, 295} Η καρδιακή καχεξία σχετίζεται με τη μείωση στα επίπεδα διαφόρων ιχνοστοιχείων στον οργανισμό.³³⁴ Παρά ταύτα η σχέση της με τον σίδηρο δεν έχει επαρκώς μελετηθεί. Η μειωμένη πρόσληψη σιδήρου με τις τροφές θα μπορούσε να είναι ο κοινός μηχανισμός μεταξύ καρδιακής καχεξίας και αναιμίας. Τα δεδομένα της μελέτης μας, πάντως, δεν υποστηρίζουν συσχέτιση μεταξύ της καρδιακής καχεξίας, της αλβουμίνης και άλλων δεικτών κακής θρέψης με τη σιδηροπενία.³³⁵

7.1.2 Η σημασία της σιδηροπενίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας και βρέθηκε να έχουν σιδηροπενία, είχαν σχετικά μεγάλη διακύμανση στον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Το γεγονός αυτό είναι αναμενόμενο δεδομένου ότι η σιδηροπενική αναιμία διακρίνεται σε στάδια, ανάλογα με το βαθμό ελλείμματος σιδήρου. Εφόσον το αρνητικό ισοζύγιο που είχε οδηγήσει στη σιδηροπενία διατηρούνταν, είναι αναμενόμενο ότι η αναιμία θα γινόταν βαρύτερη και για τους ασθενείς που είχαν τον υψηλότερο όγκο ερυθρών στην αρχική αξιολόγηση.

Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί μεγάλη σημασία στη σιδηροπενία, είτε αληθή είτε λειτουργική, στη χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ανεξάρτητα από την ύπαρξη αναιμίας. Θεωρείται ότι η μειωμένη προσφορά σιδήρου προς τους ιστούς και ιδιαίτερα την καρδιά και τους σκελετικούς μύες, μπορεί να επιβαρύνει την κλινική κατάσταση και πορεία των ασθενών. Η σιδηροπενία έχει φανεί να επηρεάζει αρνητικά την πρόγνωση για την επιβίωση των ασθενών ανεξάρτητα και πιο ισχυρά από την ύπαρξη αναιμίας.^{262, 336} Σε μια από τις σχετικές μελέτες, οι ασθενείς με σιδηροπενία αλλά χωρίς αναιμία είχαν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς με αναιμία αλλά επάρκεια σιδήρου.²⁶²

Εκτός από τη σιδηροπενία, σημαντικός αρνητική προγνωστική σημασία για την επιβίωση των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχει αποδοθεί στο αυξημένο εύρος κατανομής των ερυθρών αιμοσφαιρίων.³³⁷ Ο δείκτης αυτός, που εκφράζει μαθηματικά το βαθμό της ανισοκυττάρωσης, αυξάνεται σε διάφορες καταστάσεις μεταξύ των οποίων και η σιδηροπενική αναιμία.³³⁸ Στη δική μας μελέτη δεν τεκμηριώθηκε συσχέτιση μεταξύ του εύρους κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων και της σιδηροπενίας. Οι ακριβείς συσχετίσεις του νέου αυτού προγνωστικού δείκτη με τα κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά των ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια και ιδιαίτερα οι υποκείμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εξηγούν την αύξηση της θνητότητας δεν έχουν επαρκώς διασαφηνιστεί.

7.2 Αναιμία χρονίας νόσου

Παρά τον ενδελεχή διαγνωστικό έλεγχο που διενεργήσαμε στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, ικανό ποσοστό των ασθενών της μελέτης μας είχε αναιμία χωρίς απολύτως σαφή αιτιολογία, όπως έχει παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες.¹⁵⁷ Στις περιπτώσεις αυτές, η αναιμία θεωρήθηκε ως αναιμία χρονίας νόσου. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης μας, πλην ενός, είχαν επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης αυξημένα πάνω από τα φυσιολογικά όρια και το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών είχε αυξημένη ταχύτητα καθιζήσεως ερυθρών και ινωδογόνο.

7.2.1 Ο ρόλος της εψιδίνης στην καρδιακή ανεπάρκεια

Δύο μελέτες έχουν δείξει ότι η εψιδίνη στα ούρα και στον ορό είναι μειωμένη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με ομάδες ασθενών ελέγχου.^{157, 158} Οι μελέτες αυτές και μια προγενέστερη μελέτη έχουν επίσης δείξει ότι η εψιδίνη δεν σχετίζεται με την αιμοσφαιρίνη στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, αντίθετα με την αρχική υπόθεση των μελετών.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Αναμενόταν η εψιδίνη να είναι αυξημένη,

λόγω της IL-6 και, κατά δεύτερο λόγο, του λιποπολυσακχαριδίου, που αυξάνονται στην καρδιακή ανεπάρκεια και είναι επαγωγείς της παραγωγής της εψιδίνης από το ήπαρ.^{63, 105} Ένας επιπλέον λόγος αύξησης της εψιδίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια θα μπορούσε να είναι η συχνά συνυπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, δεδομένου ότι η εψιδίνη αποβάλλεται δια των ούρων.¹⁰⁴ Τα ευρήματα όμως αυτά καλούν σε επαναξιολόγηση του ρόλου της αναιμίας χρόνιας νόσου στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, τουλάχιστον όσον αφορά τους παθογενετικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την εψιδίνη.

Διάφορες εξηγήσεις θα μπορούσαν να δοθούν για το γεγονός ότι η εψιδίνη έχει βρεθεί μειωμένη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Καταρχήν, η εψιδίνη δεν επάγεται από την IL-1 και τις λοιπές κυτοκίνες της αντίδρασης οξείας φάσεως τύπου I, όπως ο TNF-α, που έχουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση της φλεγμονής στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁴¹ Επίσης, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και σε κλινικές μελέτες έχειδειχθεί ότι ο ρόλος της εψιδίνης στη ρύθμιση του μεταβολισμού του σιδήρου είναι μεγαλύτερος κατά την αρχική φάση της φλεγμονής, καθότι τα αυξημένα επίπεδα της υποχωρούν γρήγορα.^{339, 340} Η σημασία αυτής της παρατήρησης για ένα χρόνιο κλινικό σύνδρομο όπως η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς.

Η χαμηλή συγκέντρωση εψιδίνης σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία θα μπορούσε να αποδοθεί στην ανασταλτική επίδραση της αναιμίας στην παραγωγή εψιδίνης.³⁴¹ Είναι υποθετικά δυνατό να σχετίζεται αιτιολογικά η εψιδίνη με την αναιμία, αλλά τα επίπεδα της να μειώνονται αφού η αναιμία εγκαθίσταται. Παρόλα αυτά, στις 3 προαναφερθείσες μελέτες, η εψιδίνη δεν συσχετιζόταν με την αιμοσφαιρίνη σε είτε μονοπαραγοντική είτε σε πολυπαραγοντική ανάλυση.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹

Άλλος μηχανισμός που μπορεί να τείνει να μειώσει τα επίπεδα της εψιδίνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια είναι η υποξία, που μπορεί να σχετίζεται με μειωμένη καρδιακή παροχή ή μειωμένη οξυγόνωση του αίματος. Ο παράγων που επάγεται από την υποξία HIF-1 συνδέεται με τον υποκινητή του γονιδίου της εψιδίνης στο ήπαρ, μειώνοντας την έκφραση του.³⁴² Η ερυθροποιητίνη επίσης αναστέλλει την παραγωγή εψιδίνης μέσω της διέγερσης της ερυθροποίησης και συνεπώς αύξησης των αναγκών για σίδηρο.³⁴³ Η ερυθροποιητίνη μπορεί να είναι αυξημένη σε αρκετούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, λόγω της ιστικής υποξίας (και επαγωγής του παράγοντα HIF-1) που προκαλεί η μειωμένη νεφρική αιματική ροή.^{158, 227, 342} Σε μια μελέτη που εξέτασε τόσο την εψιδίνη όσο και την ερυθροποιητίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, φάνηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ αυτών των παραμέτρων.¹⁵⁸

Τα χαμηλά επίπεδα εψιδίνης στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορούν όμως να αποδοθούν στο γεγονός ότι σε πολλούς από τους ασθενείς αυτούς υποκρύπτεται σιδηροπενία, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μας. Η εψιδίνη μειώνεται όταν υπάρχει έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό ή γενικότερα όταν υπάρχει αύξηση των αναγκών σε σίδηρο.^{108, 344} Φαίνεται μάλιστα ότι το ερέθισμα αυτό είναι πιο ισχυρό για την ρύθμιση της παραγωγής της φερριτίνης σε σχέση με τη φλεγμονή.¹⁰⁸ Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η εψιδίνη μπορεί να διακρίνει μεταξύ της συνύπαρξης σιδηροπενικής αναιμίας με αναιμία χρόνιας νόσου και της ύπαρξης αναιμίας χρόνιας νόσου μόνο.^{108, 344} Στην πρώτη περίπτωση τα επίπεδα της είναι μειωμένα και στη δεύτερη αυξημένα.

Η σιδηροπενία μπορεί να αναστείλει την παραγωγή της εψιδίνης μέσω δυο οδών. Η πρώτη οδός σχετίζεται με τον παράγοντα HIF-1, που αναφέρθηκε παραπάνω.

Απουσία σιδήρου μειώνεται η δραστικότητα σιδηροεξαρτώμενων προπύλ-υδροξυλασών, με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση του HIF-1 και τη μείωση παραγωγής εψιδίνης.³⁴² Η δεύτερη οδός σχετίζεται με μείωση των επιπέδων του οστικού μορφογενετικού παράγοντα BMP-6, που είναι ισχυρός επαγωγέας της εψιδίνης.^{98, 344}

Οι μελέτες που έχουν εξετάσει τη συσχέτιση εψιδίνης με την φερριτίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν δείξει ισχυρή θετική συσχέτιση μεταξύ των δυο αυτών παραμέτρων, που τεκμηριώθηκε σε πολυπαραγοντική ανάλυση.¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνει και μια νεότερη μελέτη που εξέτασε 60 εξωτερικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια λόγω συστολικής δυσλειτουργίας σε σταθερή κλινική κατάσταση.³⁴⁵ Σιδηροπενία διαγνώστηκε σε 42% από τους 38 ασθενείς με αναιμία. Τα χαμηλότερα εψιδίνης στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών που εξετάστηκε παρατηρήθηκαν σε όσους είχαν σιδηροπενία.

7.3 Μη επεμβατική διάγνωση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας και αναιμίας χρόνιας νόσου

Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από κινητοποίηση φλεγμονωδών μηχανισμών που επηρεάζουν το μεταβολισμό και τους δείκτες του σιδήρου. Αυτό καθιστά δύσκολη τη διάγνωση της αληθούς σιδηροπενίας και τη διάκριση της από την λειτουργική σιδηροπενία, που αναφέρεται στην μειωμένη προσφορά του σιδήρου για την αιμοποίηση λόγω κατακράτησης του στις σιδηραποθήκες.¹⁰⁵ Η αληθής σιδηροπενία μάλιστα μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της παρατεταμένης δράσης των φλεγμονωδών μηχανισμών που αναφέρθηκαν παραπάνω και προκαλούν μειωμένη απορρόφηση ή αυξημένη αποβολή του σιδήρου από το λεπτό έντερο.^{92, 93} Για το λόγο αυτό, η αναιμία με ένδεια σιδήρου σε ασθενείς με υποκείμενο φλεγμονώδες νόσημα

αναφέρεται από πολλούς συγγραφείς ως συνδυασμός αναιμίας χρονίας νόσου με σιδηροπενική αναιμία.³⁴⁶

Η εξέταση του μυελογράμματος είναι η μέθοδος αναφοράς για τη διάγνωση της αληθούς σιδηροπενίας.⁷⁸ Με βάση τροποποιημένα πρωτόκολλα εξέτασης που έχουν προταθεί, θα μπορούσε να χρησιμοποιείται και για τη διάγνωση της αναιμίας χρονίας νόσου, που τίθεται όταν παρατηρείται σίδηρος στις αποθήκες του μυελού των οστών, αλλά λείπει από τις ερυθροβλάστες.³⁰⁰ Δεν είναι όμως μια εξέταση που είναι εύκολο να γίνεται ως μέθοδος ρουτίνας σε όλους τους ασθενείς.

7.3.1 Φερριτίνη ορού

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς με σιδηροπενία είχαν παρόμοια γενικά, καρδιολογικά και αιματολογικά χαρακτηριστικά σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σιδηροπενία. Οι μόνες διαφορές μεταξύ των δυο ομάδων αφορούσαν τη φερριτίνη ορού, ερυθροκυτταρικούς δείκτες, δείκτες φλεγμονής και το νάτριο ορού. Η φερριτίνη ορού είχε καλή διαγνωστική αξία για να διακρίνει μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών στην ανάλυση καμπύλης ROC, με περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) 0,890. Η ίδια ακριβώς εκτίμηση για τη διαγνωστική αξία της φερριτίνης προέκυψε και σε μια άλλη μελέτη που συνέκρινε 17 ασθενείς με συνδυασμό αναιμίας χρονίας νόσου και σιδηροπενικής αναιμίας έναντι 64 ασθενών με αναιμία χρονίας νόσου μόνο, λόγω ποικίλων υποκείμενων νοσημάτων.³⁴⁶ Στη μελέτη αυτή, η μέση $\pm$ τυπική απόκλιση της φερριτίνης στην ομάδα του συνδυασμού αναιμίας χρονίας νόσου και σιδηροπενικής αναιμίας ήταν 87 ± 167 ng/ml, που είναι παρόμοια με την τιμή της φερριτίνης στην ομάδα της σιδηροπενίας στη μελέτη μας ($75,3 \pm 59,1$ ng/ml).

Η φερριτίνη είναι μια πρωτεΐνη οξειάς φάσης τύπου I, δηλαδή η παραγωγή της επάγεται κατά κύριο λόγο από κυτοκίνες όπως η IL-1 και ιδιαίτερα ο TNF- α , οι

οποίες είναι κατά κανόνα αυξημένες στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προχωρημένου σταδίου.^{110, 347} Μια μελέτη σε 955 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που παρακολουθούνταν σε εξωτερικά ιατρεία, έδειξε ότι η φερριτίνη ορού συσχετιζόταν ανεξάρτητα και αναλόγως με τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.¹⁹² Επομένως, το όριο της φερριτίνης για τη διάκριση μεταξύ σιδηροπενίας και αναιμίας χρονίας νόσου στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να είναι αυξημένο σε σχέση με ασθενείς με αναιμία χωρίς όμως συνυπάρχοντα φλεγμονώδη νοσήματα.

Πράγματι, το κατώτερο όριο του φυσιολογικού (17 ng/ml) του εργαστηρίου μας, ήταν πολύ χαμηλό για να ανιχνεύσει τους ασθενείς με σιδηροπενία. Τέτοια χαμηλά όρια της φερριτίνης ορού έχει βρεθεί να είναι χρήσιμα για τη διάγνωση της σιδηροπενίας κυρίως σε ασθενείς της κοινότητας χωρίς υποκείμενα νοσήματα.³⁴⁸ Σε νοσοκομειακούς ασθενείς με ποικίλα υποκείμενα νοσήματα, έχει προταθεί να θεωρούνται τα 30 ng/ml ως το κατώτερο όριο του φυσιολογικού για τη φερριτίνη ορού, καθότι χαμηλότερα όρια έχουν μεν πολύ υψηλή ειδικότητα αλλά χαμηλή ευαισθησία.³⁴⁹ Μια άλλη μελέτη, επίσης σε νοσοκομειακούς ασθενείς, συμπέρανε ότι το όριο 41 ng/ml για τη φερριτίνη διέκρινε καλύτερα μεταξύ των ασθενών με σιδηροπενία χωρίς υποκείμενη φλεγμονώδη νόσο και των ασθενών με αναιμία χρονίας νόσου.³⁴⁶

Σε μελέτες με ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, που αποτελεί το κλασικό παράδειγμα αναιμίας χρονίας νόσου, όριο φερριτίνης 60 ng/ml έχει βρεθεί να προβλέπει την ανταπόκριση της αναιμίας σε από του στόματος χορήγηση σιδήρου και όρια μεταξύ 75 ή 82 ng/ml να διαγιγνώσκει με ακρίβεια τη σιδηροπενία (βάσει της εξέτασης μυελού των οστών).³⁵⁰⁻³⁵² Μια μελέτη επίσης που εξέτασε νοσοκομειακούς και εξωνοσοκομειακούς ηλικιωμένους ασθενείς με αναιμία, διαπίστωσε ικανή

διακύμανση των τιμών της φερριτίνης μεταξύ των ομάδων της σιδηροπενίας και της μη σιδηροπενίας. Συγκέντρωση φερριτίνης μεγαλύτερη των 100 ng/ml είχε υψηλή αρνητική προγνωστική αξία για την ύπαρξη σιδηροπενίας.³⁵³ Το ίδιο εύρημα έχει παρατηρηθεί και σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα.³⁵¹ Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου που λαμβάνουν θεραπεία με ερυθροποιητίνη για αναιμία και ανταποκρίνονται σε αυτή, το όριο της φερριτίνης ορού για τη χορήγηση σιδήρου είναι 100-200 ng/ml.³⁵⁴

Το όριο των 100 ng/ml για τη φερριτίνη ορού έχει χρησιμοποιηθεί και σε μελέτες χορήγησης σιδήρου ενδοφλεβίως σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, που συνοδεύτηκαν από κλινικά οφέλη.^{271, 355} Σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε μονάδα εντατικής θεραπείας, ο βαθμός αύξησης της φερριτίνης έχει βρεθεί να είναι ανάλογος της βαρύτητας της κλινικής κατάστασης, και ειδικότερα του σκορ SAPS.³⁵⁶ Επομένως, είναι δύσκολο να καθοριστεί ένα όριο φερριτίνης για τη διάγνωση της σιδηροπενίας σε όλους τους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, γιατί η βαρύτητα της κλινικής τους κατάστασης μπορεί να ποικίλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων σταδίων εξέλιξης της καρδιακής ανεπάρκειας.

7.3.2 Λόγος διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης προς φερριτίνη

Τα μειονεκτήματα της χρησιμοποίησης της φερριτίνης για τη διάγνωση της σιδηροπενίας στην αναιμία χρόνιας νόσου (εν προκειμένω της σχετιζόμενης με την καρδιακή ανεπάρκεια) θα μπορούσαν ίσως να αντιμετωπιστούν αν συνυπολογίζονταν και οι διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης. Η έκφραση των υποδοχέων αυτών αυξάνεται σε καταστάσεις αυξημένης ερυθροποίησης και στη σιδηροπενία, ενώ δεν αυξάνεται στην αναιμία χρόνιας νόσου.³⁵⁷ Αποβάλλονται όμως από τη μεμβράνη κυττάρων και κυρίως των ώριμων κυττάρων της ερυθράς σειράς, αρχικά με τη μορφή

κυστιδίων, και στη συνέχεια ανιχνεύονται στην κυκλοφορία ως διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης.³⁵⁸

Παρόλα αυτά, η χρησιμοποίηση των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης μόνο δεν φαίνεται με βεβαιότητα να παρέχει διαγνωστικά οφέλη για τη διάγνωση της σιδηροπενίας σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική φλεγμονή σε σχέση με τη φερριτίνη ορού ή άλλους παραδοσιακούς δείκτες του μεταβολισμού του σιδήρου.^{349,}
³⁵⁹ Ο λόγος όμως διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης προς το λογάριθμο της φερριτίνης ορού φαίνεται όμως ότι προσφέρει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια από κάθε έναν από τους δείκτες ξεχωριστά.^{346, 360} Η εισαγωγή στην καθημερινή κλινική πράξη αυτοματοποιημένων και προτυποποιημένων μεθόδων μέτρησης των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης μπορεί να διευκολύνει τη διάγνωση της σιδηροπενίας σε ασθενείς με υποκείμενη φλεγμονή.³⁶⁰

7.3.3 Άλλοι δείκτες σιδηροπενίας

Ο κορεσμός τρανσφερρίνης εκφράζει το λόγο του σιδήρου του ορού προς την τρανσφερρίνη, όπως αυτή υπολογίζεται από την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα. Στην αναιμία χρονίας νόσου, ο σίδηρος ορού μειώνεται, αλλά η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα παραμένει σταθερή ή μειώνεται σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στην σιδηροπενική αναιμία.⁸⁷ Ο κορεσμός τρανσφερρίνης συνήθως είναι φυσιολογικός ή ελαφρά μειωμένος. Ενώ η ευαισθησία αυτού του δείκτη για τη διάγνωση της σιδηροπενίας είναι πολύ καλή, η ειδικότητα του είναι γενικά μέτρια ιδίως σε καταστάσεις υποκείμενης φλεγμονής.^{92, 353} Στις καταστάσεις αυτές, χρησιμοποιείται περισσότερο για τη διάγνωση της λειτουργικής σιδηροπενίας παρά της αληθούς σιδηροπενίας, εκφράζοντας την μεταφορά του σιδήρου προς τους ιστούς.⁸⁷

Άλλοι δείκτες σιδηροπενίας, όπως η ψευδαργυρούχος πρωτοπορφυρίνη των ερυθροκυττάρων, καθώς και νεότεροι δείκτες, όπως το ποσοστό των υποχρώμων ερυθροκυττάρων και η περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των δικτυοερυθροκυττάρων, μπορούν να διαγνώσουν την ερυθροποίηση με μειωμένη προσφορά και χρησιμοποίηση σιδήρου.^{361, 362} Αυτό παρατηρείται τόσο στην αληθή σιδηροπενία όσο και στη λειτουργική σιδηροπενία.

Διάφοροι συγγραφείς έχουν προτείνει διαγνωστικούς αλγόριθμους για τη διάκριση μεταξύ σιδηροπενίας και αναιμίας χρονίας νόσου σε ασθενείς με υποκείμενα νοσήματα που προκαλούν συστηματική φλεγμονή. Κάποιοι από τους αλγόριθμους αυτούς στηρίζονται στους κλασικούς δείκτες σιδηροπενίας, συνδυάζοντας τη φερριτίνη ορού με τον κορεσμό τρανσφερρίνης ή και το μέσο όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων.^{363, 364} Μια νεότερη μελέτη πρότεινε το συνδυασμό του λόγου διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης προς το λογάριθμο της φερριτίνης με την περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των δικτυοερυθροκυττάρων.⁹¹ Η χρησιμότητα των αλγορίθμων αυτών πρέπει να τεκμηριωθεί σε περαιτέρω μελέτες.

7.3.4 Θεραπευτική δοκιμή σιδήρου

Η καλύτερη ίσως μέθοδος διάκρισης της σιδηροπενικής αναιμίας έναντι της αναιμίας χρονίας νόσου σε ασθενείς με υποκείμενη συστηματική φλεγμονή, είναι η ανταπόκριση στη θεραπευτική δοκιμή σιδήρου από του στόματος.^{62, 362} Κατά τον τρόπο αυτό μπορεί να διευκρινιστεί αν ο σίδηρος μπορεί να απορροφηθεί και να χρησιμοποιηθεί για την αιμοποίηση. Λόγω μείωσης της επιδίνας στο συνδυασμό σιδηροπενικής αναιμίας με αναιμία χρονίας νόσου, πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο σίδηρος θα μπορούσε να απορροφηθεί και να χρησιμοποιηθεί.¹⁰⁸

Έχουμε ανακοινώσει ότι σε 14 από τους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου και αναιμία που μελετήσαμε, η χορήγηση σιδήρου, είτε από του στόματος είτε ενδοφλεβίως, οδήγησε σε στατιστικά σημαντική αύξηση της αιμοσφαιρίνης από $9,9 \pm 1,0$ g/dl σε $12,5 \pm 1,5$ g/dl σε διάστημα ενός τριμήνου.³⁶⁵ Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή από την ερευνητική ομάδα υπό τον Καθηγητή κ. Ι. Νανά, που αποτελεί τη συνέχεια της παρούσας μελέτης, δεν υπήρχαν διαφορές στην ανταπόκριση της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προχωρημένου σταδίου μετά τη χορήγηση σιδήρου ενδοφλεβίως έναντι συνδυασμού δαρβεποετίνης άλφα με ενδοφλέβιο σίδηρο. Όλοι οι ασθενείς είχαν σιδηροπενία με βάση την εξέταση επιχρίσματος μυελού των οστών. Τα αποτελέσματα αυτά υπογραμμίζουν το παθογενετικό ρόλο της σιδηροπενίας στην εμφάνιση αναιμίας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προχωρημένου σταδίου, με χαρακτηριστικά όμοια με των ασθενών που συμπεριλάβαμε στην παρούσα μελέτη.

Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι ο σίδηρος χορηγούμενος ενδοφλεβίως μπορεί να διορθώσει την αναιμία σε επιλεγμένους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και θετικούς δείκτες σιδηροπενίας.^{271, 366, 367} Παρόλα αυτά, ο σίδηρος χορηγούμενος ενδοφλεβίως σε ικανές ποσότητες μπορεί να διορθώσει και την αναιμία χρονίας νόσου, η οποία συνοδεύεται από διαταραχή του μεταβολισμού του σιδήρου και μειωμένη προσφορά του για την αιμοποίηση.⁵⁹ Προσοχή θα πρέπει να δίνεται ώστε η ποσότητα του χορηγούμενου σιδήρου να μην υπερβαίνει τα θεραπευτικά όρια, καθότι η υπερφόρτωση με σίδηρο μπορεί να έχει αρνητικές επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα.³⁶⁸

7.4 Όγκοι αίματος στην καρδιακή ανεπάρκεια

Στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αναιμία που μελετήσαμε, παρατηρήσαμε μεγάλη διακύμανση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ιδιαίτερα του όγκου του πλάσματος. Αυτό σημαίνει ότι για τον ίδιο περιφερικό αιματοκρίτη θα μπορούσε θεωρητικά ένας ασθενής να έχει σημαντικά μειωμένο όγκο ερυθρών με αντίστοιχη μείωση του όγκου πλάσματος ή φυσιολογικό όγκο των ερυθρών και αυξημένο όγκο πλάσματος. Στην πρώτη περίπτωση ο ολικός όγκος του αίματος θα πλησιάζει τα κατώτερα όρια του φυσιολογικού, ενώ στη δεύτερη περίπτωση θα είναι αυξημένος.

Αντίστοιχες διαφορές στους όγκους του αίματος μεταξύ των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν παρατηρηθεί και σε άλλες μελέτες.^{25, 214, 369} Γενικά, ο όγκος του αίματος είναι αυξημένος κατά τη φάση της μη αντιρροπούμενης καρδιακής ανεπάρκειας και μειώνεται με την αιμοδυναμική αποκατάσταση. Αυξημένος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων έχει παρατηρηθεί και σε ορισμένους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη καρδιακή ανεπάρκεια, συνεπεία αύξησης της ερυθροποιητίνης.²²⁷ Μεγάλες διακυμάνσεις στον όγκο του πλάσματος περισσότερο και μικρότερες ανάλογες διακυμάνσεις στον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να παρατηρηθούν μεταξύ των παραπάνω φάσεων. Μια μελέτη εκτίμησε ότι ο όγκος του πλάσματος μπορεί να μειωθεί μέχρι 40% στη φάση της αντιρρόπησης σε σχέση με τη φάση της μη αντιρρόπησης.²⁰² Πέραν της αιμοαραίωσης, καλά θεραπευμένοι ασθενείς με σταθεροποιημένη καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν και μειωμένο όγκο αίματος.³⁶⁹ Τέτοιοι ασθενείς θα μπορούσαν να έχουν μείωση του όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων με φυσιολογικό περιφερικό αιματοκρίτη.¹³²

Οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και αυξημένο όγκο αίματος είναι δύσκολο να διακριθούν κλινικά, ανάλογα με την παρατηρούμενη κατακράτηση

υγρών, από τους ασθενείς με μειωμένο ή φυσιολογικό όγκο πλάσματος.^{25, 213} Η αύξηση του όγκου του αίματος πιθανώς σχετίζεται με αυξημένη χωρητικότητα του αγγειακού συστήματος και ιδιαίτερα του φλεβικού και του σπλαχνικού διαμερίσματος, που έχουν μεγάλη διατασιμότητα.³⁷⁰ Οι ασθενείς με σημαντική δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν αυξημένο όγκο αίματος.³⁰⁵ Από την άλλη μεριά, η μείωση του όγκου του αίματος σε μακροπρόθεσμο επίπεδο μπορεί να προκαλείται από έντονη ενεργοποίηση των νευρο-ορμονικών μηχανισμών που προκαλούν αγγειοσύσπαση ή τη δράση φαρμάκων όπως οι αναστολείς του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης – αλδοστερόνης και τα διουρητικά.^{202, 369}

Ο βέλτιστος όγκος αίματος στην καρδιακή ανεπάρκεια δεν έχει διευκρινιστεί. Σε υγιή άτομα η προσαρμογή σε πρόγραμμα σωματικής άσκησης οδηγεί σε αύξηση του όγκου του αίματος, που σχετίζεται με μεγαλύτερη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου.³⁷¹ Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια όμως ενδέχεται η υπερογκαιμία να οδηγεί σε συμφόρηση της πνευμονικής κυκλοφορίας και να περιορίζει την ικανότητα προς άσκηση.^{369, 372} Από την άλλη μεριά, ο μειωμένος όγκος αίματος και ιδίως ο μειωμένος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να περιορίζει τη μεταφορική ικανότητα οξυγόνου προς τους ιστούς και την επαρκή αιμάτωση τους.^{202, 369, 373} Μια μελέτη συμπεράνει ότι οι ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και αιμοαραίωση έχουν χειρότερη πρόγνωση όσον αφορά την θνητότητα από τους ασθενείς με αληθή αναιμία.²⁵

7.4.1 Κριτήρια αξιολόγησης των μετρήσεων

Η ερμηνεία για τη μέτρηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του όγκου πλάσματος, εξαρτώνται από τα κριτήρια για τα φυσιολογικά όρια που

χρησιμοποιούνται. Δυο κυρίως μέθοδοι ως προς την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων υπάρχουν, η προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος και η έκφραση των τιμών ως ποσοστό επί της αναμενόμενης φυσιολογικής τιμής (με βάση την επιφάνεια σώματος και την ηλικία).³⁷⁴ Η πρώτη μέθοδος θεωρείται ότι δεν αξιόπιστη στις περιπτώσεις που το σωματικό βάρος του ατόμου αποκλίνει αρκετά από τον μέσο όρο, είτε προς τα πάνω είτε προς τα κάτω. Για τις ενδιάμεσες τιμές σωματικού βάρους οι δυο μέθοδοι θεωρείται ότι συμφωνούν ικανοποιητικά μεταξύ τους.^{303, 375} Ειδικά όσον αφορά την καρδιακή ανεπάρκεια η ύπαρξη οιδημάτων μπορεί να επηρεάζει την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της μέτρησης των όγκων του αίματος, ίσως περισσότερο με την πρώτη μέθοδο.²¹⁴ Εμείς, όπως και σε άλλες μελέτες, χρησιμοποιήσαμε και τις δύο προσεγγίσεις.¹⁵⁹ Για την προσαρμογή ως προς το σωματικό βάρος χρησιμοποιήσαμε τα κριτήρια του εργαστηρίου μας, δεδομένου ότι είναι σύνηθες το κάθε εργαστήριο να έχει τις δικές του τιμές αναφοράς. Για την προσαρμογή ως προς την επιφάνεια σώματος, χρησιμοποιήσαμε τις εξισώσεις που έχουν προταθεί από το Διεθνές Συμβούλιο για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία και έχουν επικρατήσει διεθνώς.^{303, 376}

Παρόλο που η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών της μελέτης μας είχε δείκτη μάζας σώματος στα όρια του φυσιολογικού σωματικού βάρους ή του υπέρβαρου ατόμου, σημαντικές διαφορές στην αξιολόγηση των μετρήσεων του όγκου των ερυθρών προέκυψαν μεταξύ των δυο αυτών μεθόδων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι μέθοδοι αυτές έχουν αναπτυχθεί κατά κύριο λόγο για τη διάγνωση της πολυερυθραιμίας, παρά για τη διάκριση μεταξύ αληθούς αναιμίας και ψευδοαναιμίας.

Η δεύτερη μέθοδος προτείνει ότι τα όρια του φυσιολογικού γύρω από τη μέση προβλεπόμενη τιμή είναι $\pm 25\%$.³⁰³ Με τα κριτήρια αυτά, αρκετοί από τους ασθενείς

της μελέτης μας παρουσίαζαν φυσιολογικούς όγκους τόσο των ερυθρών αιμοσφαιρίων όσο και του πλάσματος, παρά τη χαμηλή αιμοσφαιρίνη. Οι ασθενείς αυτοί είχαν γενικά όγκο ερυθρών που πλησίαζε τα κατώτερα όρια του φυσιολογικού, αλλά δεν μπορούσαν να ταξινομηθούν ούτε στην κατηγορία της αληθούς αναιμίας ούτε σε αυτή της αιμοαραιώσης. Θεωρήθηκε ότι είχαν ψευδοαναιμία με φυσιολογικό όγκο πλάσματος. Άλλες μελέτες που έχουν μετρήσει τον όγκο του πλάσματος χρησιμοποιώντας ραδιοσημασμένη ^{131}I -αλβουμίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν χρησιμοποιήσει όρια από $\pm 5\%$ ως $\pm 10\%$ γύρω από τη μέση τιμή, που όμως υπολογίστηκε με άλλα κριτήρια από αυτά που χρησιμοποιήσαμε στη μελέτη μας.^{25, 216, 261, 372} Μόνο μια μελέτη έχει χρησιμοποιήσει την ίδια μεθοδολογία με αυτή που χρησιμοποιήσαμε (ραδιοσημασμένα με ^{51}Cr ερυθρά) και τα κριτήρια του Διεθνούς Συμβουλίου για την Προτυποποίηση στην Αιματολογία για την μέτρηση και αξιολόγηση του όγκου των ερυθρών σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια.¹⁵⁹ Η μελέτη αυτή δεν βρήκε κανέναν από τους 26 ασθενείς με αναιμία (βάσει της αιμοσφαιρίνης) που εξετάστηκαν να έχουν αληθή αναιμία (βάσει του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων).

7.5 Ερυθροποιητίνη στην καρδιακή ανεπάρκεια

Στη μελέτη μας, η κατανομή των τιμών της ερυθροποιητίνης ήταν εντός των προβλεπόμενων τιμών με βάση το βαθμό της αναιμίας για τους περισσότερους ασθενείς. Οι διάφορες μελέτες που έχουν εξετάσει την ερυθροποιητίνη σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια έχουν καταλήξει σε ποικίλα συμπεράσματα όσον αφορά το ρόλο της στην παθογένεση της αναιμίας στους ασθενείς αυτούς. Αν και κατά κανόνα όλες οι σχετικές μελέτες έχουν διαπιστώσει αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε σχέση με υγιείς εθελοντές, η αύξηση αυτή δεν θεωρείται πάντοτε ανάλογη της αναμενόμενης.^{158, 213, 243, 260} Συσχέτιση της

ερυθροποιητίνης με την αιμοσφαιρίνη μετά από στάθμιση για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες δεν έχει επίσης παρατηρηθεί σε όλες τις σχετικές μελέτες.^{159, 213, 243, 377, 378}

Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί ως ότι η αναιμία δεν εξαρτάται από την ερυθροποιητίνη, αλλά θα μπορούσε να σημαίνει και ότι η απάντηση της ερυθροποιητίνης στην αναιμία είναι αμβλυμμένη, διότι φυσιολογικά θα αναμενόταν να υπάρχει αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των δυο μεταβλητών. Η μειωμένη απάντηση της ερυθροποιητίνης στην αναιμία της καρδιακής ανεπάρκειας θεωρείται ότι μπορεί να οφείλεται και στην υποκείμενη φλεγμονή. Παρά ταύτα, μια μελέτη έχει δείξει θετική συσχέτιση των επιπέδων της IL-6 με την ερυθροποιητίνη (αλλά ασθενέστερη αρνητική συσχέτιση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης με την ερυθροποιητίνη), ενώ δυο άλλες μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση της ερυθροποιητίνης με τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη.^{213, 260, 378}

Τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να επηρεάζονται από διάφορους πλην της αναιμίας παράγοντες. Κατ' αρχήν μπορεί να εξαρτώνται από το αν υπάρχει ή όχι ενδογενής νεφρική νόσος, όπως για παράδειγμα διαβητική νεφροπάθεια, που μπορεί να οδηγεί σε μειωμένη απάντηση του νεφρού στο υποξαιμικό ερέθισμα για την παραγωγή ερυθροποιητίνης.²⁵⁰ Σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια χωρίς ενδογενή νεφρική νόσο, η παραγωγή της ερυθροποιητίνης μπορεί να επάγεται όταν μειώνεται η νεφρική αιματική ροή. Αυτό έχει παρατηρηθεί σε δυο μελέτες με 13 και 14 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά δεν επιβεβαιώθηκε σε μια μεγαλύτερη μελέτη με 97 ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια εκ των οποίων οι 15 είχαν αναιμία, η οποία δεν τεκμηρίωσε την ύπαρξη οιασδήποτε συσχέτισης.^{213, 377, 379} Πάντως, όλες σχεδόν οι μελέτες συντείνουν στο γεγονός ότι υπάρχει θετική συσχέτιση των επιπέδων ερυθροποιητίνης με τη λειτουργική κλάση κατά NYHA.^{213, 226, 227, 260, 378} Αυτό θα

μπορούσε να εξηγήσει και τα αυξημένα επίπεδα ερυθροποιητίνης στη μελέτη μας. Η λήψη αναστολέων του συστήματος ρενίνης – αγγειοτασίνης μπορούν να μειώσουν τα επίπεδα ερυθροποιητίνης, όπως παρατηρήθηκε και σε έναν από τους ασθενείς της μελέτης του οποίου η αναιμία αποδόθηκε στη χρήση των φαρμάκων αυτής της κατηγορίας.^{226, 227, 243}

7.6 Περιορισμοί της μελέτης

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης θα πρέπει να γίνει λαμβάνοντας υπόψη ορισμένες παραμέτρους. Η κυριότερη από αυτές αφορά την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος των ασθενών που εξετάστηκαν, δεδομένου ότι συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Επομένως, τα ευρήματα σχετικά με την αιτιολογία της αναιμίας μπορεί να μην είναι δυνατό να εξαχθούν σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια προωιότερου σταδίου. Οι περισσότερες από τις λοιπές μελέτες που έχουν εξετάσει την αιτιολογία της αναιμίας στην καρδιακή ανεπάρκεια, έχουν διαπιστώσει μικρότερη συχνότητα σιδηροπενίας σε σχέση με την μελέτη μας, αλλά έχουν κατά κανόνα συμπεριλάβει ασθενείς με ηπιότερου βαθμού καρδιακή ανεπάρκεια.^{159, 192, 259, 260, 262} Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μας είχαν αιμοσφαιρίνη χαμηλότερη των συμβατικών κριτηρίων ορισμού της αναιμίας στο γενικό πληθυσμό. Η αιμοσφαιρίνη μετρήθηκε μετά την κλινική σταθεροποίηση των ασθενών. Η συχνότητα της αιμοαραίωσης μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με ηπιότερου βαθμού αναιμία που δεν βρίσκονται υπό έντονη ιατρική παρακολούθηση.²⁵ Η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη ήταν μελέτη ήταν άνδρες. Αυτό ίσως αντικατοπτρίζει το γεγονός ότι η συστηματική καρδιακή ανεπάρκεια είναι συχνότερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, ιδιαίτερα στις νεότερες ηλικίες, λόγω αυξημένης επίπτωσης στεφανιαίας νόσου.^{9, 380}

Οι γυναίκες πάντως έχουν αυξημένη επίπτωση σιδηροπενίας στο γενικό πληθυσμό σε σχέση με τους άνδρες, ιδιαίτερα στις νεαρότερες ηλικιακές ομάδες.^{69, 80} Τα δεδομένα της μελέτης μας πιθανώς να μην μπορούν να γενικευτούν στους ασθενείς με διαστολική καρδιακή ανεπάρκεια. Αν και η διάκριση μεταξύ συστολικής και διαστολικής καρδιακής ανεπάρκειας τείνει να εκλείψει, μελετήσαμε μόνο ασθενείς με επηρεασμένο κλάσμα εξωθήσεως αριστερής κοιλίας.

Το μέγεθος του πληθυσμού που εξετάστηκε στη μελέτη μας δεν είναι τόσο μεγάλο ώστε να μπορούν να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα σχετικά με τη συχνότητα των διαφόρων αιτιών αναιμίας. Για το λόγο αυτό θα πρέπει κανείς να θεωρήσει το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τις σχετικές τιμές. Παρά ταύτα, όλες οι μελέτες διερεύνησης της αιτιολογίας της αναιμίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια έχουν συμπεριλάβει αντίστοιχο αριθμό ασθενών με την παρούσα μελέτη, πλην ορισμένων των οποίων η μεθοδολογία περιορίστηκε στην αξιολόγηση μόνο εξετάσεων αίματος. Το κύριο εύρημα της παρούσας μελέτης όσον αφορά την ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα της σιδηροπενίας σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου επιβεβαιώθηκε και σε πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με τα ίδια χαρακτηριστικά.²⁶⁹

Ακριβέστερα συμπεράσματα αναφορικά με τη σχέση της σιδηροπενίας με τους όγκους των συστατικών του αίματος θα μπορούσαν να είχαν εξαχθεί αν περισσότεροι ασθενείς είχαν υποβληθεί σε μέτρηση όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων. Περισσότερα, τέλος, δεδομένα για το ρόλο της φλεγμονής στην αιτιοπαθογένεση της αναιμίας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια θα μπορούσαν να αξιολογηθούν αν είχαν μετρηθεί τα επίπεδα προφλεγμονωδών κυτοκινών πέραν των συνήθων δεικτών φλεγμονής.

7.7 Συμπεράσματα

Πραγματοποιήσαμε μια ενδεδειγμένη διαγνωστική προσέγγιση της αναιμίας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Η σιδηροπενία, όπως τεκμηριώνεται με εξέταση του μυελού των οστών, είναι ιδιαίτερα συχνή στους ασθενείς αυτούς. Οι ασθενείς με σιδηροπενία παρουσιάζουν ομοιότητες στα περισσότερα κλινικά, καρδιολογικά και αιματολογικά τους χαρακτηριστικά με τους ασθενείς χωρίς σιδηροπενία. Η φερριτίνη ορού θα μπορούσε να βοηθήσει στην μη επεμβατική διάγνωση της σιδηροπενίας στους ασθενείς αυτούς, αλλά η διαγνωστική της ακρίβεια δεν είναι άριστη. Τόσο οι ασθενείς με σιδηροπενία όσο και οι ασθενείς χωρίς σιδηροπενία έχουν σημαντική διακύμανση στον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, μεταξύ μειωμένου και φυσιολογικού, και τον όγκο πλάσματος, μεταξύ φυσιολογικού και αυξημένου. Η γνώση των παραπάνω δεδομένων, ο συνυπολογισμός άλλων παραμέτρων, όπως ο βαθμός της νεφρικής δυσλειτουργίας και της απάντησης της ερυθροποιητίνης στην αναιμία, καθώς και η διερεύνηση για τυχόν συνυπάρχουσες παθήσεις, όπως η θυρεοειδοπάθεια, είναι χρήσιμα στοιχεία για τον καθορισμό του θεραπευτικού πλάνου για κάθε ασθενή. Τα δεδομένα μας υποστηρίζουν την χορήγηση σιδήρου ως την πρώτη θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της αναιμίας στους περισσότερους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου και αναιμία.

8 Εκτεταμένη περίληψη

Εισαγωγή: Η συχνότητα της καρδιακής ανεπάρκειας στον γενικό πληθυσμό βαίνει αυξανόμενη. Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου χαρακτηρίζεται από ιδιαιτέρως πτωχή πρόγνωση. Η αναιμία συνυπάρχει συχνά σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και η συχνότητα της αυξάνεται σημαντικά με τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας. Η αναιμία έχει ποικίλες αρνητικές παθοφυσιολογικές επιπτώσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα και έχει τεκμηριωθεί ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας μειωμένης ποιότητας ζωής, αυξημένης νοσηρότητας και θνητότητας των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Οι κύριοι αιτιοπαθογενετικοί μηχανισμοί που θεωρείται ότι σχετίζονται με την εμφάνιση της αναιμίας στην χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια είναι η υποκείμενη χρόνια συστηματική φλεγμονή, που προκαλεί καταστολή του μυελού καθώς και διαταραχή στην απορρόφηση και τη χρησιμοποίηση του σιδήρου, η αληθής σιδηροπενία, η χρόνια νεφρική δυσλειτουργία, η αναλογικά μειωμένη παραγωγή και η αντίσταση στη δράση της ερυθροποιητίνης, η αιμοαραίωση, καθώς και η φαρμακευτική αναιμία από αναστολείς του συστήματος ρενίνης-αγγειοτασίνης. Ο ρόλος της σιδηροπενίας δεν έχει επαρκώς διερευνηθεί, δεδομένου ότι οι σχετικοί διαγνωστικοί δείκτες επηρεάζονται από την υποκείμενη φλεγμονή.

Σκοπός: Υποθέσαμε ότι η σιδηροπενία απαντάται συχνά σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Ο σκοπός της μελέτης είναι η σε βάθος διερεύνηση των πιθανών αιτιολογικών μηχανισμών της κλινικά σημαντικής αναιμίας που εμφανίζουν οι ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου.

Μέθοδοι: Πραγματοποιήσαμε μια μελέτη επιπολασμού των αιτιών της κλινικά σημαντικής αναιμίας σε συνεχόμενους ενήλικες ασθενείς με χρόνια καρδιακή

ανεπάρκεια λόγω συστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας που δεν ανταποκρίνονταν σε βέλτιστη από του στόματος φαρμακευτική αγωγή και χρειάστηκαν ενδοφλέβια χορήγηση φαρμάκων με θετική ινότροπη δράση. Η αναιμία θεωρήθηκε κλινικά σημαντική όταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ήταν μικρότερη ή ίση των 11,5 και 12 g/dl, για γυναίκες και άνδρες, αντίστοιχα, μετά την κλινική σταθεροποίηση. Αποκλείστηκαν οι ασθενείς με αναιμία που αποδιδόταν σε συνυπάρχον νόσημα, όσοι είχαν κρεατινίνη ορού μεγαλύτερη των 3 mg/dl, και όσοι είχαν λάβει προσφάτως σίδηρο ενδοφλεβίως ή ερυθροποιητίνη. Από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη λαμβανόταν ιστορικό και γινόταν κλινική εξέταση, πλήρης τακτικός καρδιολογικός έλεγχος, καθώς και αιμοληψία για γενικό και ειδικό για την αναιμία εργαστηριακό έλεγχο. Ο τελευταίος περιελάμβανε μέτρηση δικτυοερυθροκυττάρων, φερριτίνης, ερυθροποιητίνης, βιταμίνης B₁₂, φυλλικού οξέος, θυρεοειδοτρόπου ορμόνης και δεικτών φλεγμονής. Επίσης πραγματοποιούνταν εξέταση αιμοσφαιρίνης κοπράνων και εξέταση του επιχρίσματος του μυελού των οστών για τις αποθήκες σιδήρου, καθώς και μέτρηση του όγκου των ερυθρών αιμοσφαιρίων με ραδιοσημασμένα με ⁵¹Cr ερυθρά. Οι ασθενείς παρακολουθούνταν προοπτικά επί τρίμηνο για μείζονα κλινικά συμβάματα.

Αποτελέσματα: Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 37 ασθενείς (35 άνδρες) με μέση ηλικία 57,9±10,9 έτη και διάμεση διάρκεια καρδιακής ανεπάρκειας 60 μήνες. Είκοσι έξι (70,3%) ασθενείς ευρίσκονταν σε λειτουργική κλάση IV κατά NYHA και οι υπόλοιποι σε κλάση III. Η μέση πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών των ασθενών ήταν 25,8±7,5 mmHg, ο καρδιακός δείκτης 1,9±0,5 L/m²/min, και το κλάσμα εξωθήσεως της αριστερής κοιλίας 22,5±5,9%. Η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης των ασθενών ήταν 10,1±0,9 g/dl, της φερριτίνης 113,2±94,4 ng/ml, της ερυθροποιητίνης 68,6±54,7 mU/ml, της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης 3,4±3,8 mg/dl,

και της κρεατινίνης ορού $1,7 \pm 0,6$ mg/dl. Είκοσι επτά (73,0%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 57,1-85,4%) εκ των 37 ασθενών είχαν σιδηροπενία (εξάλειψη των αποθηκών σιδήρου του μυελού των οστών). Λαμβάνοντας υπόψη τα προσαρμοσμένα προς το σωματικό βάρος κριτήρια για τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όλοι οι 15 ασθενείς με σιδηροπενία που ελέγχθηκαν σχετικά είχαν αληθή αναιμία, ενώ, αναφορικά με τους υπόλοιπους ασθενείς, 7 (18,9%) είχαν αναιμία χρονίας νόσου, 2 (5,4%) είχαν αιμοαραίωση (φυσιολογικό όγκο ερυθρών αιμοσφαιρίων και αυξημένο όγκο πλάσματος), και 1 (2,7%) ασθενής είχε αναιμία φαρμακευτικής αιτιολογίας από λήψη αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης. Η φερριτίνη ορού είχε καλή διαγνωστική αξία για τη σιδηροπενία έναντι της μη σιδηροπενίας ($75,3 \pm 59,1$ έναντι $211,9 \pm 99,9$ ng/ml, $p=0,002$, περιοχή κάτω από την καμπύλη 0,890, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,783-0,997). Λαμβάνοντας υπόψη τα διεθνή κριτήρια υπολογισμού των φυσιολογικών τιμών του όγκου ερυθρών αιμοσφαιρίων και πλάσματος με βάση την επιφάνεια σώματος, 8 (33,3%) εκ των 24 ασθενών που ελέγχθηκαν είχαν αληθή αναιμία, 7 (29,2%) είχαν ψευδοαναιμία με φυσιολογικό όγκο πλάσματος και 9 (37,5%) είχαν αιμοαραίωση, χωρίς διαφορά μεταξύ των σιδηροπενικών και μη ασθενών. Εκ των 37 ασθενών, σε 2 συνυπήρχε υποθυρεοειδισμός, 6 είχαν εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης μικρότερο των 30 ml/min/1,73m² και 3 είχαν χαμηλό λόγο λογαρίθμων παρατηρούμενης προς αναμενόμενη τιμή ερυθροποιητίνης. Εντός τριμήνου, 20 (54,1%) των ασθενών επιβίωσαν χωρίς να χρειαστούν επείγουσα καρδιολογική χειρουργική επέμβαση. Η σιδηροπενία και η αιμοαραίωση δεν συσχετιζόνταν με την πιθανότητα επιβίωσης.

Συμπέρασμα: Η σιδηροπενία είναι λίαν συχνή στην αναιμία των ασθενών με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου. Η φερριτίνη ορού θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως αδρός μη επεμβατικός διαγνωστικός δείκτης της σιδηροπενίας σε

ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, αλλά με προσαρμοσμένα όρια στο βαθμό της φλεγμονής. Ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη σιδηροπενίας, οι ασθενείς παρουσιάζουν μεγάλη διακύμανση όσον αφορά τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων και του πλάσματος. Ο πλήρης διαγνωστικός έλεγχος της αναιμίας με βάση τον αλγόριθμο της μελέτης μας επιτρέπει την εξατομίκευση της θεραπείας στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια τελικού σταδίου, μιας ομάδας ασθενών με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης.

9 *Extended abstract*

Title: Etiology of anemia in end-stage chronic heart failure.

Introduction: The prevalence of chronic heart failure in the general population is increasing. End-stage chronic heart failure portends a poor prognosis. Anemia is commonly encountered in patients with chronic heart failure, with increasing prevalence as the severity of heart failure increases. Anemia can have an adverse impact on the cardiovascular system, and has been found to be independently associated with poorer quality of life, and greater morbidity and mortality in chronic heart failure patients. The main pathophysiological mechanisms that are thought to contribute to the development of anemia in chronic heart failure include underlying chronic systemic inflammation, which is associated with inhibition of erythropoiesis, impaired absorption and utilization of iron, absolute iron deficiency, chronic renal dysfunction, blunted erythropoietin production and bone marrow response to erythropoietin, as well as drug-induced anemia due to inhibitors of the renin-angiotensin system. The role of iron deficiency has not been clarified given that the iron indices are influenced by co-existing inflammation.

Objective: We hypothesized that iron deficiency is common in end-stage chronic heart failure patients. The aim of the study was to investigate all the main possible etiologic mechanisms of clinically-significant anemia in patients with end-stage heart failure.

Methods: We performed a single-center, cross-sectional study to determine the prevalence of the different etiologies for clinically-significant anemia, in consecutive adult patients with chronic heart failure due to systolic dysfunction,

who had not responded to optimized heart failure medical treatment and required intravenous infusion of inotropic drugs. We defined clinically-significant anemia as a hemoglobin concentration lower or equal to 11.5 and 12 g/dl, for females and males, respectively, after clinical stabilization. We excluded patients with anemia attributed to a concomitant disorder, those with serum creatinine higher than 3 mg/dl, and those who had recently received iron intravenously or epoetin. The medical history was taken from the included patients and physical examination was performed, as well as a standard cardiology work-up. Blood was drawn for a full laboratory panel with specific tests for anemia, including reticulocytes, ferritin, erythropoietin, vitamin B₁₂, folic acid, thyroid stimulating hormone, and inflammatory markers. A fecal occult blood test was ordered. Bone marrow was aspirated for evaluation of the iron stores and the red cell volume was measured with ⁵¹Cr-labeled red cells. The patients were followed prospectively for major clinical events, for 3 months.

Results: We included 37 patients (35 males), with mean age of 57.9±10.9 years and median heart failure duration of 60 months. Twenty-six (70.3%) patients were in NYHA functional class IV, and the remaining were in class III. The mean pulmonary capillary wedge pressure was 25.8±7.5 mmHg, the cardiac index was 1.9±0.5 L/m²/min, and the left ventricular ejection fraction was 22.5±5.9%. The patients had a mean hemoglobin concentration of 10.1±0.9 g/dl, ferritin of 113.2±94.4 ng/ml, erythropoietin of 68.6±54.7 mU/ml, C-reactive protein of 3.4±3.8 mg/dl, and serum creatinine of 1.7±0.6 mg/dl. Twenty-seven (73.0%, 95% confidence interval 57.1-85.4%) out of the 37 patients had iron deficiency (absence of bone marrow iron stores). According to the adjusted for body weight criteria for red cell volume, all 15 patients with iron deficiency had true anemia,

while out of the remaining patients, 7 (18.9%) had anemia of chronic disease, 2 (5.4%) had hemodilution (normal red cell volume and increased plasma volume), and 1 (2.7%) had drug-induced anemia due to angiotensin converting enzyme inhibitors. Serum ferritin had a good diagnostic value for iron-deficiency versus non-iron deficiency (75.3 ± 59.1 versus 211.9 ± 99.9 ng/ml, $p=0.002$; area under curve 0.890, 95% confidence interval: 0.783-0.997). According to the international criteria for prediction of the normal red cell and plasma volumes by the body surface area, 8 (33.3%) out of the 24 specifically-examined patients had true anemia, 7 (29.2%) had pseudoanemia with normal plasma volumes and 9 (37.5%) had hemodilution, with no relevant differences between iron-deficient and non-iron-deficient patients. Regarding all 37 patients, 2 additionally had hypothyroidism, 6 had estimated glomerular filtration rate below 30 ml/min/1.73m², while 3 had a low ratio of log observed to predicted erythropoietin. Within 3 months, 20 (54.1%) of the patients survived without need for urgent cardiac surgery. There was no association between iron deficiency and hemodilution with survival.

Conclusion: Iron deficiency is very common in end-stage chronic heart failure patients with anemia. Serum ferritin could serve as a non-invasive diagnostic marker of iron deficiency in chronic heart failure, but the degree of underlying inflammation should be taken into consideration. Irrespectively of the iron status of patients, there is considerable variation in the red cell and plasma volumes. The comprehensive diagnostic algorithm of anemia followed in our study, allows for the individualization of treatment in patients with end-stage chronic heart failure, whose prognosis is dismal.

10 Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC, Jr., Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005;112:e154-235.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
3. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:240-8.
4. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC, Jr. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.
5. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.
6. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9 ed: Little Brown & Co, **1994**.
7. Ghali JK, Cooper R, Ford E. Trends in hospitalization rates for heart failure in the United States, 1973-1986. Evidence for increasing population prevalence. *Arch Intern Med* 1990;150:769-73.

8. Reitsma JB, Mosterd A, de Craen AJ, Koster RW, van Capelle FJ, Grobbee DE, Tijssen JG. Increase in hospital admission rates for heart failure in The Netherlands, 1980-1993. *Heart* 1996;76:388-92.
9. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-55.
10. Rodriguez-Artalejo F, Guallar-Castillon P, Banegas Banegas JR, del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-9.
11. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, Heitjan DF, Meier P, Ascheim DD, Levitan RG, Weinberg AD, Stevenson LW, Shapiro PA, Lazar RM, Watson JT, Goldstein DJ, Gelijns AC. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. *Ann Thorac Surg* 1999;67:723-30.
12. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-15.
13. Nanas JN, Tsagalou EP, Kanakakis J, Nanas SN, Terrovitis JV, Moon T, Anastasiou-Nana MI. Long-term intermittent dobutamine infusion, combined with oral amiodarone for end-stage heart failure: a randomized double-blind study. *Chest* 2004;125:1198-204.
14. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1435-43.
15. Jones JG, Holland BM, Hudson IR, Wardrop CA. Total circulating red cells versus haematocrit as the primary descriptor of oxygen transport by the blood. *Br J Haematol* 1990;76:288-94.
16. World Health Organization. Nutritional anaemias: Report of a WHO scientific group. Geneva, Switzerland 1968.
17. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747-50.
18. De Benoist B, World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention (U.S.). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 of WHO Global Database of anaemia. Geneva 2008.
19. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12:444-54.

20. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984;39:437-45.
21. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104:2263-8.
22. Wexler D, Silverberg D, Sheps D, Blum M, Keren G, Iaina A, Schwartz D. Prevalence of anemia in patients admitted to hospital with a primary diagnosis of congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2004;96:79-87.
23. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ, van der Meer P. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818-27.
24. Tang YD, Katz SD. Anemia in chronic heart failure: prevalence, etiology, clinical correlates, and treatment options. *Circulation* 2006;113:2454-61.
25. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003;107:226-9.
26. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, Brosh D, Laniado S, Schwartz D, Yachnin T, Shapira I, Gavish D, Baruch R, Koifman B, Kaplan C, Steinbruch S, Iaina A. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1737-44.
27. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15 Suppl 3:14-8.
28. Charache S, Grisolia S, Fiedler AJ, Hellegers AE. Effect of 2,3-diphosphoglycerate on oxygen affinity of blood in sickle cell anemia. *J Clin Invest* 1970;49:806-12.
29. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998;279:217-21.
30. Anand IS, Chandrashekhar Y, Wander GS, Chawla LS. Endothelium-derived relaxing factor is important in mediating the high output state in chronic severe anemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1402-7.
31. Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones. *Br Heart J* 1993;70:357-62.

32. Silberberg JS, Rahal DP, Patton DR, Sniderman AD. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. *Am J Cardiol* 1989;64:222-4.
33. Brannon ES, Merrill AJ, Warren JV, Stead EA. The Cardiac Output in Patients with Chronic Anemia as Measured by the Technique of Right Atrial Catheterization. *J Clin Invest* 1945;24:332-6.
34. Georgieva Z, Georgieva M. Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997;17:21-30.
35. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:53-61.
36. Zeidman A, Fradin Z, Blecher A, Oster HS, Avrahami Y, Mittelman M. Anemia as a risk factor for ischemic heart disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6:16-8.
37. Levy PS, Kim SJ, Eckel PK, Chavez R, Ismail EF, Gould SA, Ramez Salem M, Crystal GJ. Limit to cardiac compensation during acute isovolemic hemodilution: influence of coronary stenosis. *Am J Physiol* 1993;265:H340-9.
38. Kannel WB. Epidemiology and prevention of cardiac failure: Framingham Study insights. *Eur Heart J* 1987;8 Suppl F:23-6.
39. Gagnon DR, Zhang TJ, Brand FN, Kannel WB. Hematocrit and the risk of cardiovascular disease--the Framingham study: a 34-year follow-up. *Am Heart J* 1994;127:674-82.
40. Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ, Foley RN. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general Medicare population. *J Card Fail* 2005;11:99-105.
41. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int* 1995;47:884-90.
42. He SW, Wang LX. The impact of anemia on the prognosis of chronic heart failure: a meta-analysis and systemic review. *Congest Heart Fail* 2009;15:123-30.
43. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Borenstein J. Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1780-6.

44. Kalra PR, Bolger AP, Francis DP, Genth-Zotz S, Sharma R, Ponikowski PP, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men. *Am J Cardiol* 2003;91:888-91.
45. Ingle L, Rigby AS, Nabb S, Jones PK, Clark AL, Cleland JG. Clinical determinants of poor six-minute walk test performance in patients with left ventricular systolic dysfunction and no major structural heart disease. *Eur J Heart Fail* 2006;8:321-5.
46. O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Ostergren J, Olofsson B, Michelson EL, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation* 2006;113:986-94.
47. Kosiborod M, Curtis JP, Wang Y, Smith GL, Masoudi FA, Foody JM, Havranek EP, Krumholz HM. Anemia and outcomes in patients with heart failure: a study from the National Heart Care Project. *Arch Intern Med* 2005;165:2237-44.
48. Go AS, Yang J, Ackerson LM, Lepper K, Robbins S, Massie BM, Shlipak MG. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: the Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006;113:2713-23.
49. Levy WC. Anemia in heart failure: marker or mediator of adverse prognosis? *J Am Coll Cardiol* 2008;51:577-8.
50. Tang WH, Tong W, Jain A, Francis GS, Harris CM, Young JB. Evaluation and long-term prognosis of new-onset, transient, and persistent anemia in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:569-76.
51. Waldum B, Westheim AS, Sandvik L, Flonaes B, Grundtvig M, Gullestad L, Hole T, Os I. Baseline anemia is not a predictor of all-cause mortality in outpatients with advanced heart failure or severe renal dysfunction. Results from the Norwegian Heart Failure Registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:371-8.
52. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, Remme W, Moullet C, Swedberg K, Cleland JG, Poole-Wilson PA. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from COMET. *Eur Heart J* 2006;27:1440-6.
53. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, Chiang YT, Aknay N, Maggioni AP, Opasich C, Latini R, Cohn JN. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005;112:1121-7.
54. Adams KF, Jr., Pina IL, Ghali JK, Wagoner LE, Dunlap SH, Schwartz TA, Stough WG, Mehra MR, Felker GM, Chiong JR, Patterson JH, Kim J, Butler J, Oren RM. Prospective

evaluation of the association between hemoglobin concentration and quality of life in patients with heart failure. *Am Heart J* 2009;158:965-71.

55. Allen LA, Anstrom KJ, Horton JR, Shaw LK, Eisenstein EL, Felker GM. Relationship between anemia and health care costs in heart failure. *J Card Fail* 2009;15:843-9.

56. Reed SD, Li Y, Ellis SJ, Isitt JJ, Cheng S, Schulman KA, Whellan DJ. Associations between hemoglobin level, resource use, and medical costs in patients with heart failure: findings from HF-ACTION. *J Card Fail* 2012;18:784-91.

57. Anand IS. Anemia and chronic heart failure implications and treatment options. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:501-11.

58. Terrovitis JV, Anastasiou-Nana M, Kaldara E, Drakos SG, Nanas SN, Nanas JN. Anemia in heart failure: pathophysiologic insights and treatment options. *Future Cardiol* 2009;5:71-81.

59. Handelman GJ, Levin NW. Iron and anemia in human biology: a review of mechanisms. *Heart Fail Rev* 2008;13:393-404.

60. Ezzati M, World Health Organization. Comparative quantification of health risks : global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva 2004.

61. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull* 2003;24:S99-103.

62. Beutler E. Chapter 42. Disorders of Iron Metabolism. In: Prchal JT, Kaushansky K, Lichtman MA, Kipps TJ, Seligsohn U, eds. *Williams Hematology*. 8th ed. New York: McGraw-Hill, **2010**.

63. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homeostasis. *J Clin Pathol* 2011;64:281-6.

64. Antonini E. Interrelationship between Structure and Function in Hemoglobin and Myoglobin. *Physiol Rev* 1965;45:123-70.

65. Macdougall IC, Canaud B, de Francisco AL, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, van Veldhuisen DJ, Anker SD. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail* 2012;14:882-6.

66. Arredondo M, Nunez MT. Iron and copper metabolism. *Mol Aspects Med* 2005;26:313-27.

67. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev* 1978;42:45-66.

68. Lipschitz DA, Cook JD, Finch CA. A clinical evaluation of serum ferritin as an index of iron stores. *N Engl J Med* 1974;290:1213-6.
69. Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101:3359-64.
70. Cook JD, Skikne BS, Lynch SR, Reusser ME. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986;68:726-31.
71. Conrad ME, Umbreit JN. Pathways of iron absorption. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29:336-55.
72. Andrews NC. Forging a field: the golden age of iron biology. *Blood* 2008;112:219-30.
73. Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, Khan Y, Warley A, McCann FE, Hider RC, Frazer DM, Anderson GJ, Vulpe CD, Simpson RJ, McKie AT. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:789-801.
74. Roy CN, Enns CA. Iron homeostasis: new tales from the crypt. *Blood* 2000;96:4020-7.
75. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, Ganz T, Kaplan J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
76. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK, Ganz T. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113:1271-6.
77. Dubach R, Moore CV, Callender S. Studies in iron transportation and metabolism. IX. The excretion of iron as measured by the isotope technique. *J Lab Clin Med* 1955;45:599-615.
78. Cook JD. Clinical evaluation of iron deficiency. *Semin Hematol* 1982;19:6-18.
79. Han AP, Yu C, Lu L, Fujiwara Y, Browne C, Chin G, Fleming M, Leboulch P, Orkin SH, Chen JJ. Heme-regulated eIF2alpha kinase (HRI) is required for translational regulation and survival of erythroid precursors in iron deficiency. *EMBO J* 2001;20:6909-18.
80. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997;277:973-6.
81. Munoz M, Garcia-Erce JA, Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011;64:287-96.
82. Umbreit J. Iron deficiency: a concise review. *Am J Hematol* 2005;78:225-31.

83. Kalocheritis P, Vlamis I, Belesi C, Makriniotou I, Zerbala S, Savidou E, Zorbas S, Arvanitis N, Iatrou C. Residual blood loss in single use dialyzers: effect of different membranes and flux. *Int J Artif Organs* 2006;29:286-92.
84. Henry ML, Garner WL, Fabri PJ. Iatrogenic anemia. *Am J Surg* 1986;151:362-3.
85. Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511-20.
86. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, DelleFave G. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001;111:439-45.
87. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
88. Cash JM, Sears DA. The anemia of chronic disease: spectrum of associated diseases in a series of unselected hospitalized patients. *Am J Med* 1989;87:638-44.
89. Means RT, Jr. Pathogenesis of the anemia of chronic disease: a cytokine-mediated anemia. *Stem Cells* 1995;13:32-7.
90. Panayiotidis P. Lymphokines in Malignant Lymphomas. In: Pangalis GA, ed. *Malignant Lymphomas: Biology and Treatment; an Update*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1995:49-57.
91. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 2005;11:14-23.
92. Schilling RF. Anemia of chronic disease: a misnomer. *Ann Intern Med* 1991;115:572-3.
93. Cazzola M, Ponchio L, de Benedetti F, Ravelli A, Rosti V, Beguin Y, Invernizzi R, Barosi G, Martini A. Defective iron supply for erythropoiesis and adequate endogenous erythropoietin production in the anemia associated with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *Blood* 1996;87:4824-30.
94. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
95. Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, Garuti C, Rump A, Corradini E, Ernst M, Klein C, Trautwein C. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology* 2007;132:294-300.
96. Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C, Callander N, Katodritou E, Tussing-Humphreys L, Rivera S, Vanderkerken K, Lichtenstein A, Ganz T. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* 2010;116:3635-44.

97. Truksa J, Peng H, Lee P, Beutler E. Different regulatory elements are required for response of hepcidin to interleukin-6 and bone morphogenetic proteins 4 and 9. *Br J Haematol* 2007;139:138-47.
98. Andriopoulos B, Jr., Corradini E, Xia Y, Faasse SA, Chen S, Grgurevic L, Knutson MD, Pietrangelo A, Vukicevic S, Lin HY, Babitt JL. BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron metabolism. *Nat Genet* 2009;41:482-7.
99. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101:2461-3.
100. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Datta V, Lauth X, Johnson RS, Nizet V. TLR4-dependent hepcidin expression by myeloid cells in response to bacterial pathogens. *Blood* 2006;107:3727-32.
101. Amiot F, Fitting C, Tracey KJ, Cavaillon JM, Dautry F. Lipopolysaccharide-induced cytokine cascade and lethality in LT alpha/TNF alpha-deficient mice. *Mol Med* 1997;3:864-75.
102. Koenig CL, Miller JC, Nelson JM, Ward DM, Kushner JP, Bockenstedt LK, Weis JJ, Kaplan J, De Domenico I. Toll-like receptors mediate induction of hepcidin in mice infected with *Borrelia burgdorferi*. *Blood* 2009;114:1913-8.
103. De Domenico I, Zhang TY, Koenig CL, Branch RW, London N, Lo E, Daynes RA, Kushner JP, Li D, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin mediates transcriptional changes that modulate acute cytokine-induced inflammatory responses in mice. *J Clin Invest* 2010;120:2395-405.
104. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001;276:7806-10.
105. Weiss G. Iron metabolism in the anemia of chronic disease. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:682-93.
106. Knutson MD, Oukka M, Koss LM, Aydemir F, Wessling-Resnick M. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:1324-8.
107. Yamaji S, Sharp P, Ramesh B, Srail SK. Inhibition of iron transport across human intestinal epithelial cells by hepcidin. *Blood* 2004;104:2178-80.
108. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, Sonnweber T, Eberwein L, Witcher DR, Murphy AT, Wroblewski VJ, Wurz E, Datz C, Weiss G. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009;113:5277-86.

109. Recalcati S, Taramelli D, Conte D, Cairo G. Nitric oxide-mediated induction of ferritin synthesis in J774 macrophages by inflammatory cytokines: role of selective iron regulatory protein-2 downregulation. *Blood* 1998;91:1059-66.
110. Torti FM, Torti SV. Regulation of ferritin genes and protein. *Blood* 2002;99:3505-16.
111. Ludwiczek S, Aigner E, Theurl I, Weiss G. Cytokine-mediated regulation of iron transport in human monocytic cells. *Blood* 2003;101:4148-54.
112. Libregts SF, Gutierrez L, de Bruin AM, Wensveen FM, Papadopoulos P, van Ijcken W, Ozgur Z, Philipsen S, Nolte MA. Chronic IFN-gamma production in mice induces anemia by reducing erythrocyte life span and inhibiting erythropoiesis through an IRF-1/PU.1 axis. *Blood* 2011;118:2578-88.
113. Moldawer LL, Marano MA, Wei H, Fong Y, Silen ML, Kuo G, Manogue KR, Vlassara H, Cohen H, Cerami A, et al. Cachectin/tumor necrosis factor-alpha alters red blood cell kinetics and induces anemia in vivo. *FASEB J* 1989;3:1637-43.
114. Laftah AH, Sharma N, Brookes MJ, McKie AT, Simpson RJ, Iqbal TH, Tselepis C. Tumour necrosis factor alpha causes hypoferraemia and reduced intestinal iron absorption in mice. *Biochem J* 2006;397:61-7.
115. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:555-9.
116. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992;79:1987-94.
117. Kanfer EJ, Price CM, Gordon AA, Barrett AJ. The in vitro effects of interferon-gamma, interferon-alpha, and tumour-necrosis factor-alpha on erythroid burst-forming unit growth in patients with non-leukaemic myeloproliferative disorders. *Eur J Haematol* 1993;50:250-4.
118. Tracey KJ, Wei H, Manogue KR, Fong Y, Hesse DG, Nguyen HT, Kuo GC, Beutler B, Cotran RS, Cerami A, et al. Cachectin/tumor necrosis factor induces cachexia, anemia, and inflammation. *J Exp Med* 1988;167:1211-27.
119. Johnson CS, Cook CA, Furmanski P. In vivo suppression of erythropoiesis by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha): reversal with exogenous erythropoietin (EPO). *Exp Hematol* 1990;18:109-13.
120. Papadaki HA, Kritikos HD, Valatas V, Boumpas DT, Eliopoulos GD. Anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis is associated with increased apoptosis of bone marrow erythroid cells: improvement following anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Blood* 2002;100:474-82.
121. Rusten LS, Jacobsen SE. Tumor necrosis factor (TNF)-alpha directly inhibits human erythropoiesis in vitro: role of p55 and p75 TNF receptors. *Blood* 1995;85:989-96.

122. Means RT, Jr., Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by tumor necrosis factor requires beta interferon. *J Clin Invest* 1993;91:416-9.
123. Maury CP, Andersson LC, Teppo AM, Partanen S, Juvonen E. Mechanism of anaemia in rheumatoid arthritis: demonstration of raised interleukin 1 beta concentrations in anaemic patients and of interleukin 1 mediated suppression of normal erythropoiesis and proliferation of human erythroleukaemia (HEL) cells in vitro. *Ann Rheum Dis* 1988;47:972-8.
124. Means RT, Jr., Dessypris EN, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interleukin-1 is mediated by gamma interferon. *J Cell Physiol* 1992;150:59-64.
125. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995;162:134-8.
126. Broudy VC. Stem cell factor and hematopoiesis. *Blood* 1997;90:1345-64.
127. Taniguchi S, Dai CH, Price JO, Krantz SB. Interferon gamma downregulates stem cell factor and erythropoietin receptors but not insulin-like growth factor-I receptors in human erythroid colony-forming cells. *Blood* 1997;90:2244-52.
128. Dallaglio G, North M, Worden BD, Means RT, Jr. Inhibition of human erythroid colony formation by ceramide. *Exp Hematol* 1999;27:1133-8.
129. Means RT, Jr., Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by interferons alpha and beta: differing mechanisms despite shared receptor. *Exp Hematol* 1996;24:204-8.
130. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Cho HJ, Keefer LK, Nathan CF, Young NS. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1995;96:1085-92.
131. Dinant HJ, de Maat CE. Erythropoiesis and mean red-cell lifespan in normal subjects and in patients with the anaemia of active rheumatoid arthritis. *Br J Haematol* 1978;39:437-44.
132. Brody JJ, Soltys HD, Zinsser HF. Folic acid deficiency in congestive heart failure. *Br Heart J* 1969;31:741-5.
133. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit Care Clin* 2012;28:333-43, v.
134. Agarwal N, Prchal JT. Anemia of chronic disease (anemia of inflammation). *Acta Haematol* 2009;122:103-8.
135. van Iperen CE, van de Wiel A, Marx JJ. Acute event-related anaemia. *Br J Haematol* 2001;115:739-43.

136. Price EA, Schrier SL. Unexplained aspects of anemia of inflammation. *Adv Hematol* 2010;2010:508739.
137. Anker SD, von Haehling S. Inflammatory mediators in chronic heart failure: an overview. *Heart* 2004;90:464-70.
138. Testa M, Yeh M, Lee P, Fanelli R, Loperfido F, Berman JW, LeJemtel TH. Circulating levels of cytokines and their endogenous modulators in patients with mild to severe congestive heart failure due to coronary artery disease or hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:964-71.
139. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, Davos C, Kemp M, Liebenthal C, Niebauer J, Hooper J, Volk HD, Coats AJ, Anker SD. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:3060-7.
140. MacGowan GA, Mann DL, Kormos RL, Feldman AM, Murali S. Circulating interleukin-6 in severe heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1128-31.
141. Levine B, Kalman J, Mayer L, Fillit HM, Packer M. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990;323:236-41.
142. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148-59.
143. Berg RD. Bacterial translocation from the gastrointestinal tract. *Adv Exp Med Biol* 1999;473:11-30.
144. Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999;353:1838-42.
145. Krack A, Richartz BM, Gastmann A, Greim K, Lotze U, Anker SD, Figulla HR. Studies on intragastric PCO₂ at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:403-7.
146. Anker SD, Egerer KR, Volk HD, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1997;79:1426-30.
147. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, Brenner M, Kovacs JA, Wesley RA, Parrillo JE. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. *N Engl J Med* 1989;321:280-7.
148. Suffredini AF, Reda D, Banks SM, Tropea M, Agosti JM, Miller R. Effects of recombinant dimeric TNF receptor on human inflammatory responses following intravenous endotoxin administration. *J Immunol* 1995;155:5038-45.

149. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation* 1996;93:704-11.
150. Mann DL. Inflammatory mediators and the failing heart: past, present, and the foreseeable future. *Circ Res* 2002;91:988-98.
151. Comini L, Bachetti T, Agnoletti L, Gaia G, Curello S, Milanese B, Volterrani M, Parrinello G, Ceconi C, Giordano A, Corti A, Ferrari R. Induction of functional inducible nitric oxide synthase in monocytes of patients with congestive heart failure. Link with tumour necrosis factor-alpha. *Eur Heart J* 1999;20:1503-13.
152. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, Opasich C, Febo O, Corti A, Cassani G, Visioli O. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995;92:1479-86.
153. Munger MA, Johnson B, Amber IJ, Callahan KS, Gilbert EM. Circulating concentrations of proinflammatory cytokines in mild or moderate heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1996;77:723-7.
154. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL. Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201-6.
155. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, Maeda K, Ohnishi M, Fukai D, Mabuchi N, Sawaki M, Kinoshita M. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:391-8.
156. Deng MC, Erren M, Lutgen A, Zimmermann P, Brisse B, Schmitz W, Assmann G, Breithardt G, Scheld HH. Interleukin-6 correlates with hemodynamic impairment during dobutamine administration in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1996;57:129-34.
157. Divakaran V, Mehta S, Yao D, Hassan S, Simpson S, Wiegerinck E, Swinkels DW, Mann DL, Afshar-Kharghan V. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol* 2011;86:107-9.
158. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Akahori H, Sakoda T, Ohyanagi M, Tomosugi N, Masuyama T. Iron regulatory hormone hepcidin decreases in chronic heart failure patients with anemia. *Circ J* 2010;74:301-6.
159. Adlbrecht C, Kommata S, Hulsmann M, Szekeres T, Bieglmayer C, Strunk G, Karanikas G, Berger R, Mortl D, Kletter K, Maurer G, Lang IM, Pacher R. Chronic heart failure leads to an expanded plasma volume and pseudoanaemia, but does not lead to a reduction in the body's red cell volume. *Eur Heart J* 2008;29:2343-50.

160. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood* 1979;54:877-84.
161. Chandra M, Clemons GK, McVicar MI. Relation of serum erythropoietin levels to renal excretory function: evidence for lowered set point for erythropoietin production in chronic renal failure. *J Pediatr* 1988;113:1015-21.
162. Jelkmann W. Erythropoietin: structure, control of production, and function. *Physiol Rev* 1992;72:449-89.
163. Silva M, Grillot D, Benito A, Richard C, Nunez G, Fernandez-Luna JL. Erythropoietin can promote erythroid progenitor survival by repressing apoptosis through Bcl-XL and Bcl-2. *Blood* 1996;88:1576-82.
164. Eaves CJ, Eaves AC. Erythropoietin (Ep) dose-response curves for three classes of erythroid progenitors in normal human marrow and in patients with polycythemia vera. *Blood* 1978;52:1196-210.
165. Remy I, Wilson IA, Michnick SW. Erythropoietin receptor activation by a ligand-induced conformation change. *Science* 1999;283:990-3.
166. Jelkmann W, Wagner K. Beneficial and ominous aspects of the pleiotropic action of erythropoietin. *Ann Hematol* 2004;83:673-86.
167. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, Heryet A, Nicholls LG, Tan CC, Doe BG, Ferguson DJ, Johnson MH, Ratcliffe PJ. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 1993;44:1149-62.
168. Bunn HF, Gu J, Huang LE, Park JW, Zhu H. Erythropoietin: a model system for studying oxygen-dependent gene regulation. *J Exp Biol* 1998;201:1197-201.
169. Chiang CK, Tanaka T, Inagi R, Fujita T, Nangaku M. Indoxyl sulfate, a representative uremic toxin, suppresses erythropoietin production in a HIF-dependent manner. *Lab Invest* 2011;91:1564-71.
170. Donnelly S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001;38:415-25.
171. Kazory A, Ross EA. Anemia: the point of convergence or divergence for kidney disease and heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2009;53:639-47.
172. Macdougall IC. Role of uremic toxins in exacerbating anemia in renal failure. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S67-72.
173. Shaw AB. Haemolysis in chronic renal failure. *Br Med J* 1967;2:213-6.

174. Gyftaki E, Kesse-Elia M, Mavrikakis M, Papadoyanakis N. Iron metabolism and red cell survival in uremic patients. *Acta Haematol* 1972;47:200-9.
175. Ly J, Marticorena R, Donnelly S. Red blood cell survival in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2004;44:715-9.
176. Vos FE, Schollum JB, Coulter CV, Doyle TC, Duffull SB, Walker RJ. Red blood cell survival in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2011;58:591-8.
177. Wu SG, Jeng FR, Wei SY, Su CZ, Chung TC, Chang WJ, Chang HW. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* 1998;78:28-32.
178. Rice L, Alfrey CP, Driscoll T, Whitley CE, Hachey DL, Suki W. Neocytolysis contributes to the anemia of renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999;33:59-62.
179. Alfrey CP, Rice L, Udden MM, Driscoll TB. Neocytolysis: physiological down-regulator of red-cell mass. *Lancet* 1997;349:1389-90.
180. Stenvinkel P. The role of inflammation in the anaemia of end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 7:36-40.
181. Kotanko P, Carter M, Levin NW. Intestinal bacterial microflora--a potential source of chronic inflammation in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2057-60.
182. Yao Q, Axelsson J, Heimbürger O, Stenvinkel P, Lindholm B. Systemic inflammation in dialysis patients with end-stage renal disease: causes and consequences. *Minerva Urol Nefrol* 2004;56:237-48.
183. Stenvinkel P. Anaemia and inflammation: what are the implications for the nephrologist? *Nephrol Dial Transplant* 2003;18 Suppl 8:viii17-22.
184. 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.
185. Gotloib L, Silverberg D, Fudin R, Shostak A. Iron deficiency is a common cause of anemia in chronic kidney disease and can often be corrected with intravenous iron. *J Nephrol* 2006;19:161-7.
186. Boccardo P, Remuzzi G, Galbusera M. Platelet dysfunction in renal failure. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:579-89.
187. Goch J, Birgegård G, Danielson BG, Wikström B. Iron absorption in patients with chronic uremia on maintenance hemodialysis and in healthy volunteers measured with a simple oral iron load test. *Nephron* 1996;73:403-6.

188. Kooistra MP, Marx JJ. The absorption of iron is disturbed in recombinant human erythropoietin-treated peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2578-82.
189. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
190. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grimm R, Bakris GL, Keane WF, Flack JM. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005;67:1483-8.
191. Silva RP, Barbosa PH, Kimura OS, Sobrinho CR, Sousa Neto JD, Silva FA, Silva Junior GB, Mota RM, Daher EF. Prevalance of anemia and its association with cardio-renal syndrome. *Int J Cardiol* 2007;120:232-6.
192. de Silva R, Rigby AS, Witte KK, Nikitin NP, Tin L, Goode K, Bhandari S, Clark AL, Cleland JG. Anemia, renal dysfunction, and their interaction in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2006;98:391-8.
193. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, Shlipak MG, Phillips CO, DiCapua P, Krumholz HM. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
194. Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J. High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail* 2007;13:422-30.
195. Damman K, Navis G, Voors AA, Asselbergs FW, Smilde TD, Cleland JG, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:599-608.
196. Shamseddin MK, Parfrey PS. Mechanisms of the cardiorenal syndromes. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:641-9.
197. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003;108:2154-69.
198. London GM. Left ventricular alterations and end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 1:29-36.

199. Straumann E, Meyer B, Misteli M, Blumberg A, Jenzer HR. Aortic and mitral valve disease in patients with end stage renal failure on long-term haemodialysis. *Br Heart J* 1992;67:236-9.
200. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005;293:1737-45.
201. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A. The role of anemia in congestive heart failure and chronic kidney insufficiency: the cardio renal anemia syndrome. *Perspect Biol Med* 2004;47:575-89.
202. Kalra PR, Anagnostopoulos C, Bolger AP, Coats AJ, Anker SD. The regulation and measurement of plasma volume in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1901-8.
203. Wadsworth GR. Blood-volume: a commentary. *Singapore Med J* 2002;43:426-31.
204. Brown MA, Mitar DA, Whitworth JA. Measurement of plasma volume in pregnancy. *Clin Sci (Lond)* 1992;83:29-34.
205. Thirup P. Haematocrit: within-subject and seasonal variation. *Sports Med* 2003;33:231-43.
206. Sawka MN, Convertino VA, Eichner ER, Schnieder SM, Young AJ. Blood volume: importance and adaptations to exercise training, environmental stresses, and trauma/sickness. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:332-48.
207. Feigenbaum MS, Welsch MA, Brechue WF, Handberg-Thurmond EM, Pollock ML, Pepine CJ. Plasma volume changes with an acute bout of high-intensity exercise in men with chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;81:509-13.
208. Rocker L, Kirsch KA, Heyduck B, Altenkirch HU. Influence of prolonged physical exercise on plasma volume, plasma proteins, electrolytes, and fluid-regulating hormones. *Int J Sports Med* 1989;10:270-4.
209. Sawka MN, Young AJ, Rock PB, Lyons TP, Boushel R, Freund BJ, Muza SR, Cymerman A, Dennis RC, Pandolf KB, Valeri CR. Altitude acclimatization and blood volume: effects of exogenous erythrocyte volume expansion. *J Appl Physiol* 1996;81:636-42.
210. Anand IS, Chandrashekhar Y, Rao SK, Malhotra RM, Ferrari R, Chandana J, Ramesh B, Shetty KJ, Boparai MS. Body fluid compartments, renal blood flow, and hormones at 6,000 m in normal subjects. *J Appl Physiol* 1993;74:1234-9.
211. Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med* 1988;319:1127-34.

212. Schreiber SS, Bauman A, Yalow RS, Berson SA. Blood volume alterations in congestive heart failure. *J Clin Invest* 1954;33:578-86.
213. Westenbrink BD, Visser FW, Voors AA, Smilde TD, Lipsic E, Navis G, Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ. Anaemia in chronic heart failure is not only related to impaired renal perfusion and blunted erythropoietin production, but to fluid retention as well. *Eur Heart J* 2007;28:166-71.
214. Prentice TC, Berlin NI, Hyde GM, Parsons RJ, Lawrence JH, Port S. Total red cell volume, plasma volume, and sodium space in congestive heart failure. *J Clin Invest* 1951;30:1471-82.
215. Gibson JG, Evans WA. Clinical Studies of the Blood Volume. Iii. Changes in Blood Volume, Venous Pressure and Blood Velocity Rate in Chronic Congestive Heart Failure. *J Clin Invest* 1937;16:851-8.
216. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol* 2004;93:1254-9.
217. Vlahakos DV, Marathias KP, Madias NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:558-65.
218. Albitar S, Genin R, Fen-Chong M, Serveaux MO, Bourgeon B. High dose enalapril impairs the response to erythropoietin treatment in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1206-10.
219. Hirakata H, Onoyama K, Iseki K, Kumagai H, Fujimi S, Omae T. Worsening of anemia induced by long-term use of captopril in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1984;4:355-60.
220. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant* 2007;7:2350-60.
221. Plata R, Cornejo A, Arratia C, Anabaya A, Perna A, Dimitrov BD, Remuzzi G, Ruggenenti P. Angiotensin-converting-enzyme inhibition therapy in altitude polycythaemia: a prospective randomised trial. *Lancet* 2002;359:663-6.
222. Vlahakos DV, Marathias KP, Kosmas EN. Losartan reduces hematocrit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and secondary erythrocytosis. *Ann Intern Med* 2001;134:426-7.
223. Herrlin B, Nyquist O, Sylven C. Induction of a reduction in haemoglobin concentration by enalapril in stable, moderate heart failure: a double blind study. *Br Heart J* 1991;66:199-205.

224. Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, Gilbertson DT, Collins AJ, Yusuf S, Herzog CA. 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;45:391-9.
225. Terrovitis JV, Anastasiou-Nana MI, Alexopoulos GP, Tsolakis EJ, Margari ZJ, Drakos SG, Tsagalou EP, Papazoglou P, Efentakis S, Nanas JN. Prevalence and prognostic significance of anemia in patients with congestive heart failure treated with standard vs high doses of enalapril. *J Heart Lung Transplant* 2006;25:333-8.
226. Fyhrquist F, Karppinen K, Honkanen T, Saijonmaa O, Rosenlof K. High serum erythropoietin levels are normalized during treatment of congestive heart failure with enalapril. *J Intern Med* 1989;226:257-60.
227. Volpe M, Tritto C, Testa U, Rao MA, Martucci R, Mirante A, Enea I, Russo R, Rubattu S, Condorelli GL, 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.
228. Gossmann J, Burkhardt R, Harder S, Lenz T, Sedlmeyer A, Klinkhardt U, Geiger H, Scheuermann EH. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. *Kidney Int* 2001;60:83-6.
229. Edwards RM. Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am J Physiol* 1983;244:F526-34.
230. Eiam-Ong S, Hilden SA, Johns CA, Madias NE. Stimulation of basolateral Na(+)-HCO₃-cotransporter by angiotensin II in rabbit renal cortex. *Am J Physiol* 1993;265:F195-203.
231. Burnier M, Roch-Ramel F, Brunner HR. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996;49:1787-90.
232. van der Ent M, Remme WJ, de Leeuw PW, Bartels GL. Renal hemodynamic effects in patients with moderate to severe heart failure during chronic treatment with trandolapril. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:395-403.
233. Mrug M, Stopka T, Julian BA, Prchal JF, Prchal JT. Angiotensin II stimulates proliferation of normal early erythroid progenitors. *J Clin Invest* 1997;100:2310-4.
234. Glicklich D, Kapoian T, Mian H, Gilman J, Tellis V, Croizat H. Effects of erythropoietin, angiotensin II, and angiotensin-converting enzyme inhibitor on erythroid precursors in patients with posttransplantation erythrocytosis. *Transplantation* 1999;68:62-6.
235. Naito M, Kawashima A, Akiba T, Takanashi M, Nihei H. Effects of an angiotensin II receptor antagonist and angiotensin-converting enzyme inhibitors on burst forming units-erythroid in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2003;23:287-93.

236. Macdougall IC. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1836-41.
237. van der Meer P, Lipsic E, Westenbrink BD, van de Wal RM, Schoemaker RG, Vellenga E, van Veldhuisen DJ, Voors AA, van Gilst WH. Levels of hematopoiesis inhibitor N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline partially explain the occurrence of anemia in heart failure. *Circulation* 2005;112:1743-7.
238. Robinson S, Lenfant M, Wdzieczak-Bakala J, Melville J, Riches A. The mechanism of action of the tetrapeptide acetyl-N-Ser-Asp-Lys-Pro (AcSDKP) in the control of haematopoietic stem cell proliferation. *Cell Prolif* 1992;25:623-32.
239. Morrone LF, Di Paolo S, Logoluso F, Schena A, Stallone G, Giorgino F, Schena FP. Interference of angiotensin-converting enzyme inhibitors on erythropoiesis in kidney transplant recipients: role of growth factors and cytokines. *Transplantation* 1997;64:913-8.
240. Glicklich D, Burris L, Urban A, Tellis V, Greenstein S, Schechner R, Devarajan P, Croizat H. Angiotensin-converting enzyme inhibition induces apoptosis in erythroid precursors and affects insulin-like growth factor-1 in posttransplantation erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1958-64.
241. Sica DS. Pharmacotherapy in congestive heart failure: ACE inhibitors and anemia in congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2000;6:330-2.
242. Schiffli H, Lang SM. Angiotensin-converting enzyme inhibitors but not angiotensin II AT 1 receptor antagonists affect erythropoiesis in patients with anemia of end-stage renal disease. *Nephron* 1999;81:106-8.
243. Chatterjee B, Nydegger UE, Mohacsi P. Serum erythropoietin in heart failure patients treated with ACE-inhibitors or AT(1) antagonists. *Eur J Heart Fail* 2000;2:393-8.
244. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology* 1992;38:111-7.
245. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, Gerald M, Bidenbender R, Lechich A, Silverstone F, McCamish MA, Dai J, Keller E, Ershler WB. Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:423-7.
246. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:159-65.
247. Greenberg BH, Abraham WT, Albert NM, Chiswell K, Clare R, Stough WG, Gheorghiade M, O'Connor CM, Sun JL, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. Influence of diabetes on characteristics and outcomes in patients hospitalized with heart failure: a report from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2007;154:277 e1-8.

248. Srivastava PM, Thomas MC, Calafiore P, MacIsaac RJ, Jerums G, Burrell LM. Diastolic dysfunction is associated with anaemia in patients with Type II diabetes. *Clin Sci (Lond)* 2006;110:109-16.
249. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29-34.
250. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C, MacIsaac R, Jerums G. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2005;165:466-9.
251. Donnelly S, Shah BR. Erythropoietin deficiency in hyporeninemia. *Am J Kidney Dis* 1999;33:947-53.
252. Jacobson RJ, Rath CE, Perloff JK. Intravascular haemolysis and thrombocytopenia in left ventricular outflow obstruction. *Br Heart J* 1973;35:849-54.
253. Lam BK, Cosgrove DM, Bhudia SK, Gillinov AM. Hemolysis after mitral valve repair: mechanisms and treatment. *Ann Thorac Surg* 2004;77:191-5.
254. Eyster E, Mayer K, McKenzie S. Traumatic hemolysis with iron deficiency anemia in patients with aortic valve lesions. *Ann Intern Med* 1968;68:995-1004.
255. Cromie N, Lee C, Struthers AD. Anaemia in chronic heart failure: what is its frequency in the UK and its underlying causes? *Heart* 2002;87:377-8.
256. Hyde RD, Loehry CA. Folic acid malabsorption in cardiac failure. *Gut* 1968;9:717-21.
257. Trip MD, Wiersinga W, Plomp TA. Incidence, predictability, and pathogenesis of amiodarone-induced thyrotoxicosis and hypothyroidism. *Am J Med* 1991;91:507-11.
258. Mancini DM, Katz SD, Lang CC, LaManca J, Hudaihed A, Androne AS. Effect of erythropoietin on exercise capacity in patients with moderate to severe chronic heart failure. *Circulation* 2003;107:294-9.
259. Witte KK, Desilva R, Chattopadhyay S, Ghosh J, Cleland JG, Clark AL. Are hematinic deficiencies the cause of anemia in chronic heart failure? *Am Heart J* 2004;147:924-30.
260. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, Febo O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R, Tramarin R, Tavazzi L. Blunted erythropoietin production and defective iron supply for erythropoiesis as major causes of anaemia in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2232-7.
261. Noumi B, Teruya S, Salomon S, Helmke S, Maurer MS. Blood volume measurements in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: implications for diagnosing anemia. *Congest Heart Fail* 2011;17:14-8.

262. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, Poole-Wilson PA. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1241-51.
263. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003;107:223-5.
264. Felker GM, Gattis WA, Leimberger JD, Adams KF, Cuffe MS, Gheorghiade M, O'Connor CM. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2003;92:625-8.
265. Kosiborod M, Smith GL, Radford MJ, Foody JM, Krumholz HM. The prognostic importance of anemia in patients with heart failure. *Am J Med* 2003;114:112-9.
266. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1933-9.
267. Felker GM, Adams KF, Jr., Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:959-66.
268. Pangalis GA, Poziopoulos C, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Panayiotidis P. Effective treatment of disease-related anaemia in B-chronic lymphocytic leukaemia patients with recombinant human erythropoietin. *Br J Haematol* 1995;89:627-9.
269. Terrovitis JV, Kaldara E, Ntalianis A, Sventzouri S, Kapelios C, Barbarousi D, Matsouka C, Nanas JN. Intravenous iron alone is equally effective with the combination of iron and erythropoietin for the treatment of iron-deficiency anemia in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2255-6.
270. Kotecha D, Ngo K, Walters JA, Manzano L, Palazzuoli A, Flather MD. Erythropoietin as a treatment of anemia in heart failure: systematic review of randomized trials. *Am Heart J* 2011;161:822-31 e2.
271. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J, Kirwan BA, Mori C, von Eisenhart Rothe B, Pocock SJ, Poole-Wilson PA, Ponikowski P. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
272. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A, Schwartz D. The correction of anemia in patients with the combination of chronic kidney disease and congestive heart failure may prevent progression of both conditions. *Clin Exp Nephrol* 2009;13:101-6.
273. Dec GW. Anemia in heart failure time to rethink its etiology and treatment? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2490-2.

274. Kaldara-Papatheodorou EE, Terrovitis JV, Nanas JN. Anemia in heart failure: should we supplement iron in patients with chronic heart failure? *Pol Arch Med Wewn* 2010;120:354-60.
275. van Veldhuisen DJ, Anker SD, Ponikowski P, Macdougall IC. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:485-93.
276. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Card Fail* 2004;10:S5-9.
277. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471-530.
278. Finch CA, Huebers H, Eng M, Miller L. Effect of transfused reticulocytes on iron exchange. *Blood* 1982;59:364-9.
279. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K, Priori SG, Garcia MA, Blanc JJ, Budaj A, Dean V, Deckers J, Burgos EF, Lekakis J, Lindahl B, Mazzotta G, Morais J, Oto A, Smiseth OA, Dickstein K, Albuquerque A, Conthe P, Crespo-Leiro M, Ferrari R, Follath F, Gavazzi A, Janssens U, Komajda M, Moreno R, Singer M, Singh S, Tendera M, Thygesen K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384-416.
280. Swan HJ, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N Engl J Med* 1970;283:447-51.
281. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D, Schnittger I, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
282. Burow RD, Strauss HW, Singleton R, Pond M, Rehn T, Bailey IK, Griffith LC, Nickoloff E, Pitt B. Analysis of left ventricular function from multiple gated acquisition cardiac blood pool imaging. Comparison to contrast angiography. *Circulation* 1977;56:1024-8.
283. Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:37-45.
284. Yeo KT, Wu AH, Apple FS, Kroll MH, Christenson RH, Lewandrowski KB, Sedor FA, Butch AW. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. *Clin Chim Acta* 2003;338:107-15.

285. Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests, and stool screening using molecular markers. *CA Cancer J Clin* 2003;53:44-55.
286. Williams' Hematology. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, eds. 6th ed. New York: McGraw-Hill, **2001**.
287. Liesveld JL, Rowe JM, Lichtman MA. Variability of the erythropoietic response in autoimmune hemolytic anemia: analysis of 109 cases. *Blood* 1987;69:820-6.
288. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.
289. Lim WH, Lim EM, McDonald S. Lean body mass-adjusted Cockcroft and Gault formula improves the estimation of glomerular filtration rate in subjects with normal-range serum creatinine. *Nephrology (Carlton)* 2006;11:250-6.
290. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:461-70.
291. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:155A.
292. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, Hogg RJ, Perrone RD, Lau J, Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
293. Koeffler HP, Goldwasser E. Erythropoietin radioimmunoassay in evaluating patients with polycythemia. *Ann Intern Med* 1981;94:44-7.
294. Beguin Y, Clemons GK, Pootrakul P, Fillet G. Quantitative assessment of erythropoiesis and functional classification of anemia based on measurements of serum transferrin receptor and erythropoietin. *Blood* 1993;81:1067-76.
295. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, Jatoi A, Kalantar-Zadeh K, Lochs H, Mantovani G, Marks D, Mitch WE, Muscaritoli M, Najand A, Ponikowski P, Rossi Fanelli F, Schambelan M, Schols A, Schuster M, Thomas D, Wolfe R, Anker SD. Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27:793-9.
296. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
297. Rath CE, Finch CA. Sternal marrow hemosiderin; a method for the determination of available iron stores in man. *J Lab Clin Med* 1948;33:81-6.

298. Gale E, Torrance J, Bothwell T. The quantitative estimation of total iron stores in human bone marrow. *J Clin Invest* 1963;42:1076-82.
299. Hughes DA, Stuart-Smith SE, Bain BJ. How should stainable iron in bone marrow films be assessed? *J Clin Pathol* 2004;57:1038-40.
300. Phiri KS, Calis JC, Kachala D, Borgstein E, Waluza J, Bates I, Brabin B, van Hensbroek MB. Improved method for assessing iron stores in the bone marrow. *J Clin Pathol* 2009;62:685-9.
301. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **1999**.
302. Recommended methods for measurement of red-cell and plasma volume: International Committee for Standardization in Haematology. *J Nucl Med* 1980;21:793-800.
303. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, Lewis SM, Najean Y. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol* 1995;89:748-56.
304. Balga I, Solenthaler M, Furlan M. Should whole-body red cell mass be measured or calculated? *Blood Cells Mol Dis* 2000;26:25-31; discussion 2-6.
305. Reilly WA, French RM, Lau FY, Scott KG, White WE. Whole blood volume determined by radiochromium-tagged red cells; comparative studies on normal and congestive heart failure patients. *Circulation* 1954;9:571-80.
306. Chaplin H, Jr., Mollison PL, Vetter H. The body/venous hematocrit ratio: its constancy over a wide hematocrit range. *J Clin Invest* 1953;32:1309-16.
307. Dworkin HJ, Premo M, Dees S. Comparison of red cell and whole blood volume as performed using both chromium-51-tagged red cells and iodine-125-tagged albumin and using I-131-tagged albumin and extrapolated red cell volume. *Am J Med Sci* 2007;334:37-40.
308. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of internal medicine* 1916;17:863-71.
309. Berry G, Armitage P. Mid-P Confidence Intervals: A Brief Review. *The Statistician* 1995;44.
310. Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 13: receiver operating characteristic curves. *Crit Care* 2004;8:508-12.
311. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 1958;53:457.

312. Doube A, Davis M, Smith JG, Maddison PJ, Collins AJ. Structured approach to the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:469-72.
313. World Medical A. Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects, revised. Edinburgh, Scotland, **2000**.
314. Drakos SG, Kanakakis JV, Nanas S, Bonios M, Kaldara E, Katsaros F, Pantsios C, Nanas JN. Intermittent inotropic infusions combined with prophylactic oral amiodarone for patients with decompensated end-stage heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009;53:157-61.
315. Bonios MJ, Terrovitis JV, Drakos SG, Katsaros F, Pantsios C, Nanas SN, Kanakakis J, Alexopoulos G, Toumanidis S, Anastasiou-Nana M, Nanas JN. Comparison of three different regimens of intermittent inotrope infusions for end stage heart failure. *Int J Cardiol* 2012;159:225-9.
316. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-7.
317. Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
318. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, Jafri SM, Krol WF, O'Connor CM, Schulman KA, Teo K, Warren SR. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009;119:1616-24.
319. Warkentin TE, Moore JC, Morgan DG. Gastrointestinal angiodysplasia and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2002;347:858-9.
320. Veyradier A, Balian A, Wolf M, Giraud V, Montembault S, Obert B, Dagher I, Chaput JC, Meyer D, Naveau S. Abnormal von Willebrand factor in bleeding angiodysplasias of the digestive tract. *Gastroenterology* 2001;120:346-53.
321. Rodriguez RM, Corwin HL, Gettinger A, Corwin MJ, Gubler D, Pearl RG. Nutritional deficiencies and blunted erythropoietin response as causes of the anemia of critical illness. *J Crit Care* 2001;16:36-41.
322. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care* 2006;10:R140.
323. King D, Smith ML, Chapman TJ, Stockdale HR, Lye M. Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia. *Age Ageing* 1996;25:144-9.
324. Vasko MR, Cartwright DB, Knochel JP, Nixon JV, Brater DC. Furosemide absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985;102:314-8.

325. Maeder MT, Khammy O, dos Remedios C, Kaye DM. Myocardial and systemic iron depletion in heart failure implications for anemia accompanying heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:474-80.
326. Curione M, Barbato M, De Biase L, Viola F, Lo Russo L, Cardi E. Prevalence of coeliac disease in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1999;354:222-3.
327. Frustaci A, Cuoco L, Chimenti C, Pieroni M, Fioravanti G, Gentiloni N, Maseri A, Gasbarrini G. Celiac disease associated with autoimmune myocarditis. *Circulation* 2002;105:2611-8.
328. Johnson D, Bayele H, Johnston K, Tennant J, Srai SK, Sharp P. Tumour necrosis factor alpha regulates iron transport and transporter expression in human intestinal epithelial cells. *FEBS Lett* 2004;573:195-201.
329. Jongen-Lavrencic M, Peeters HR, Rozemuller H, Rombouts WJ, Martens AC, Vreugdenhil G, Pillay M, Cox PH, Bijser M, Brutel G, Breedveld FC, Swaak AJ. IL-6-induced anaemia in rats: possible pathogenetic implications for anemia observed in chronic inflammations. *Clin Exp Immunol* 1996;103:328-34.
330. Patton JS, Peters PM, McCabe J, Crase D, Hansen S, Chen AB, Liggitt D. Development of partial tolerance to the gastrointestinal effects of high doses of recombinant tumor necrosis factor-alpha in rodents. *J Clin Invest* 1987;80:1587-96.
331. Remick DG, Kunkel RG, Larrick JW, Kunkel SL. Acute in vivo effects of human recombinant tumor necrosis factor. *Lab Invest* 1987;56:583-90.
332. Piguet PF, Vesin C, Guo J, Donati Y, Barazzone C. TNF-induced enterocyte apoptosis in mice is mediated by the TNF receptor 1 and does not require p53. *Eur J Immunol* 1998;28:3499-505.
333. Haimovitz-Friedman A, Cordon-Cardo C, Bayoumy S, Garzotto M, McLoughlin M, Gallily R, Edwards CK, 3rd, Schuchman EH, Fuks Z, Kolesnick R. Lipopolysaccharide induces disseminated endothelial apoptosis requiring ceramide generation. *J Exp Med* 1997;186:1831-41.
334. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1765-74.
335. Araujo JP, Lourenco P, Rocha-Goncalves F, Ferreira A, Bettencourt P. Nutritional markers and prognosis in cardiac cachexia. *Int J Cardiol* 2011;146:359-63.
336. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, Nowak J, Hartmann O, Ponikowska B, Borodulin-Nadzieja L, Banasiak W, Polonski L, Filippatos G, McMurray JJ, Anker SD, Ponikowski P. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-80.

337. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, Swedberg K, Wang D, Yusuf S, Michelson EL, Granger CB. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40-7.
338. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, Lenihan DJ, Oren RM, Wagoner LE, Schwartz TA, Adams KF, Jr. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:230-8.
339. Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, van der Hoeven H, Swinkels D. Time-course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS. *Blood* 2005;106:1864-6.
340. van Eijk LT, Kroot JJ, Tromp M, van der Hoeven JG, Swinkels DW, Pickkers P. Inflammation-induced hepcidin-25 is associated with the development of anemia in septic patients: an observational study. *Crit Care* 2011;15:R9.
341. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002;110:1037-44.
342. Peyssonnaud C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, Nizet V, Johnson RS. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007;117:1926-32.
343. Vokurka M, Krijt J, Sulc K, Necas E. Hepcidin mRNA levels in mouse liver respond to inhibition of erythropoiesis. *Physiol Res* 2006;55:667-74.
344. Theurl I, Schroll A, Nairz M, Seifert M, Theurl M, Sonnweber T, Kulaksiz H, Weiss G. Pathways for the regulation of hepcidin expression in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in vivo. *Haematologica* 2011;96:1761-9.
345. Weber CS, Beck-da-Silva L, Goldraich LA, Biolo A, Clausell N. Anemia in heart failure: association of hepcidin levels to iron deficiency in stable outpatients. *Acta Haematol* 2012;129:55-61.
346. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
347. Tran TN, Eubanks SK, Schaffer KJ, Zhou CY, Linder MC. Secretion of ferritin by rat hepatoma cells and its regulation by inflammatory cytokines and iron. *Blood* 1997;90:4979-86.
348. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J* 1972;4:206-8.

349. Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, Chumley C, Scott MG. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
350. Hansen TM, Hansen NE. Serum ferritin as indicator of iron responsive anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:596-602.
351. Porter DR, Sturrock RD, Capell HA. The use of serum ferritin estimation in the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1994;12:179-82.
352. Ravindran V, Jain S, Mathur DS. The differentiation of anaemia in rheumatoid arthritis: parameters of iron-deficiency in an Indian rheumatoid arthritis population. *Rheumatol Int* 2008;28:507-11.
353. Guyatt GH, Patterson C, Ali M, Singer J, Levine M, Turpie I, Meyer R. Diagnosis of iron-deficiency anemia in the elderly. *Am J Med* 1990;88:205-9.
354. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2654-7.
355. Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, Foldes G, Thum T, Majda J, Banasiak W, Missouriis CG, Poole-Wilson PA, Anker SD, Ponikowski P. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:103-12.
356. Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spriano P, Losi R, Bosatra MG, Braschi A, Iotti G, Chiaranda M, Villa S. Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin. *Intensive Care Med* 1989;15:171-8.
357. Beguin Y. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clin Chim Acta* 2003;329:9-22.
358. Chitambar CR, Loebel AL, Noble NA. Shedding of transferrin receptor from rat reticulocytes during maturation in vitro: soluble transferrin receptor is derived from receptor shed in vesicles. *Blood* 1991;78:2444-50.
359. Wians FH, Jr., Urban JE, Keffer JH, Kroft SH. Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration. *Am J Clin Pathol* 2001;115:112-8.
360. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, Chamberlin JS, Sullivan LA, Bray KR, Southwick PC. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol* 2011;86:923-7.

361. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-76.
362. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:319-32.
363. Mulherin D, Skelly M, Saunders A, McCarthy D, O'Donoghue D, Fitzgerald O, Bresnihan B, Mulcahy H. The diagnosis of iron deficiency in patients with rheumatoid arthritis and anemia: an algorithm using simple laboratory measures. *J Rheumatol* 1996;23:237-40.
364. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis* 1995;26:292-9.
365. Καραγεωργόπουλος Δ, Ματσούκα Χ, Τσολάκης Η, Μαρουλίδης Γ, Δράκος Σ, Παπάζογλου Π, Καλδάρια Ε, Λεοντή Α, Κανακάκης Ι, Αναστασίου-Νανά Μ. Η Σιδηροπενία Είναι η Συχνότερη Αιτία Αναιμίας στη Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια. 26ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο. Αθήνα, **2005**.
366. Bolger AP, Bartlett FR, Penston HS, O'Leary J, Pollock N, Kaprielian R, Chapman CM. Intravenous iron alone for the treatment of anemia in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1225-7.
367. Toblli JE, Lombrana A, Duarte P, Di Gennaro F. Intravenous iron reduces NT-pro-brain natriuretic peptide in anemic patients with chronic heart failure and renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1657-65.
368. Lekakis J, Papamichael C, Stamatelopoulos K, Cimponeriu A, Voutsas A, Vemmos K, Mavrikakis M, Stamatelopoulos S. Hemochromatosis associated with endothelial dysfunction: evidence for the role of iron stores in early atherogenesis. *Vasc Med* 1999;4:147-8.
369. Feigenbaum MS, Welsch MA, Mitchell M, Vincent K, Braith RW, Pepine CJ. Contracted plasma and blood volume in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:51-5.
370. Greenway CV, Lutt WW. Blood volume, the venous system, preload, and cardiac output. *Can J Physiol Pharmacol* 1986;64:383-7.
371. Convertino VA. Blood volume: its adaptation to endurance training. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:1338-48.
372. James KB, Troughton RW, Feldschuh J, Soltis D, Thomas D, Fouad-Tarazi F. Blood volume and brain natriuretic peptide in congestive heart failure: a pilot study. *Am Heart J* 2005;150:984.

373. Jones JG, Wardrop CA. Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br J Anaesth* 2000;84:226-35.
374. Bernard PJ. Measurement of red-cell and plasma volumes. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994;36:155-7.
375. Feldschuh J, Enson Y. Prediction of the normal blood volume. Relation of blood volume to body habitus. *Circulation* 1977;56:605-12.
376. McMullin MF, Bareford D, Campbell P, Green AR, Harrison C, Hunt B, Oscier D, Polkey MI, Reilly JT, Rosenthal E, Ryan K, Pearson TC, Wilkins B. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:174-95.
377. Jensen JD, Eiskjaer H, Bagger JP, Pedersen EB. Elevated level of erythropoietin in congestive heart failure relationship to renal perfusion and plasma renin. *J Intern Med* 1993;233:125-30.
378. George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T, Sheps D, Keren G. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. *Arch Intern Med* 2005;165:1304-9.
379. Pham I, Andrivet P, Sediame S, Defouilloy C, Moutereau S, Wirquin V, Chouaid C, Housset B, Adnot S. Increased erythropoietin synthesis in patients with COLD or left heart failure is related to alterations in renal haemodynamics. *Eur J Clin Invest* 2001;31:103-9.
380. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Redfield MM. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999;159:29-34.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ – ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

ΜΕΛΕΤΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

11 Ανακοινώσεις σε επιστημονικά συνέδρια

11.1 Διεθνή

1. Karageorgopoulos DE, Matsouka C, Tsolakis E, Terrovitis J, Ntalianis A, Alexopoulos G, Kanakakis J, Anastasiou-Nana M, Nanas J. Anemia in advanced chronic heart failure : The importance of iron deficiency. The International Society of Heart and Lung Transplantation 24th Annual Meeting and Scientific Sessions, 21-24 April 2004, San Francisco, CA, USA (J Heart Lung Transplant 2004;23(2):S83).
2. Matsouka C, Karageorgopoulos DE, Tsagalou E, Papazoglou P, Avdikou K, Maroulidis G, Yagou D, Leonti A, Kanakakis J, Anastasiou-Nana M. Etiology of anaemia in congestive heart failure. European Society of Cardiology, Heart Failure Update 2004, 12-15 June 2004, Wroclaw, Poland (Eur J Heart Fail Suppl 2004; 3:86–86).
3. Karageorgopoulos D, Anastasiou-Nana M, Matsouka C, Leonti A, Maroulidis G, Drakos SG, Venetsanakos I, Kaldara E, Pierrakos C, Nanas JN. Anemia's Etiology in Chronic Advanced Heart Failure: The Role of Iron Deficiency. Heart Failure Society of America 10th Annual Scientific Meeting, 10-13 September 2006, Seattle, WA, USA (J Card Fail. 2006 12(6): S89).
4. Matsouka C, Anastasiou-Nana M, Kaldara E, Leonti A, Karageorgopoulos D, Maroulidis G, Drakos S, Venetsanakos J, Pierrakos C, Nanas J. Etiology of

Anemia in Advanced Heart Failure. American Heart Association 2006 Scientific Sessions, 12-15 November 2006, Chicago, IL, USA (Circulation. 2006;114:II_375)

11.2 Ελληνικά

1. Καραγεωργόπουλος Δ, Ματσούκα Χ, Τερροβίτης Ι, Νταλιάνης Α, Γουνόπουλος Π, Χαλκιάς Κ, Αλεξόπουλος Γ, Κανακάκης Ι, Αναστασίου-Νανά Μ. Η Αναιμία στη Σοβαρή Χρόνια Καρδιακή Ανεπάρκεια: Η Σημασία της Έλλειψης Σιδήρου. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας. 6-8 Φεβρουαρίου 2004, Αθήνα
2. Καραγεωργόπουλος Δ, Ματσούκα Χ, Τσαγάλου Ε, Παπάζογλου Π, Αυδίκου Α, Μαρουλίδης Γ, Γιάγκου Δ, Λεοντή Α, Κανακάκης Ι, Αναστασίου-Νανά Μ, Νανάς ΙΝ. Αιτιοπαθογένεια της Αναιμίας στη Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Καρδιακής Ανεπάρκειας, 11 -13 Φεβρουαρίου 2005, Αθήνα
3. Καραγεωργόπουλος Δ, Ματσούκα Χ, Τσολάκης Η, Μαρουλίδης Γ, Δράκος Σ, Παπάζογλου Π, Καλδάρα Ε, Λεοντή Α, Κανακάκης Ι, Αναστασίου-Νανά Μ. Η Σιδηροπενία Είναι η Συχνότερη Αιτία Αναιμίας στη Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια. 26^ο Πανελλήνιο Καρδιολογικό συνέδριο, 3-5 Νοεμβρίου 2005, Αθήνα.

12 Δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά

Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A, Tsolakis E, Drakos SG, Tsagalou EP, Maroulidis GD, Alexopoulos GP, Kanakakis JE, Anastasiou-Nana MI. Etiology of anemia in patients with advanced heart failure. J Am Coll Cardiol 2006;48:2485-9.

Το παραπάνω άρθρο έχει λάβει 140 βιβλιογραφικές αναφορές σύμφωνα με τη βάση δεδομένων Scopus και 178 σύμφωνα με το Google Scholar.

