

Dr. Ábrahám György

# Anaemiából eredő szervkárosodás diabeteses nephropathiában

## Összefoglalás

A cukorbetegség (DM) szövődményei között a vesekárosodás meghatározó jelentőségű. Ennek egyik legsúlyosabb formája a diabeteses nephropathia (DN), mely bonyolult mechanizmusok összhatásaként a DM1 betegek mintegy 25–30%-ában, a DM2 betegek 20–25%-ban fejlődik ki. Utóbbiakban az előfordulás gyakorisága növekszik; már nem csak az USA-ban, de Nyugat-Európában is a végstádium veseelégtelenség (ESRD) leggyakoribb oka a DN; ez a tendencia hazánkban is megfigyelhető. A DN mintegy „önálló életre kel” és a DM-től függetlenül is – de egymás hatáseit potenciálva –, önmagában is többszörös mechanizmusok révén károsítja a szervezetet. E tényezők közül meghatározó a vérszegénység,<sup>1</sup> mely tovább fokozza a vese, az idegrendszer, és a cardiovascularis rendszer károsodását is. Az anaemia időben történő rendezése – pl. recombinans humán erythropoietinnel – különösen a dializált betegek között csökkenti a cardiovascularis szövődményeket és javítja az életkilátásokat.<sup>2</sup>

## A renalis anaemia

A renalis anaemia aetipathogenesisének felderítésben a 1980-as évek közepe hozta meg a döntő áttörést az erythropoietin hatásmechanizmusának tisztázása, illetve nagyobb mennyiségű izolálása, utóbb génjeinek klónozása és a rekombináns hormon előállításával. DN esetén az anaemia gyakrabban és súlyosabb formában fejlődik ki, mint más okú, de hasonló fokú veseelégtelenséget előidéző betegségekben.<sup>3,4</sup> A renalis anaemia kialakulása összetett pathomechanizmusok alapján történik, melyben vezető szerepet játszik az interstitium gyulladása és az autonóm

neuropathia is. A betegek többségénél a DN általi vesekárosodás mintegy „véletlenül” derül ki és nem ritkán éppen az anaemia, illetve annak tünetei azok, amelyek a beteget orvoshoz viszik. A kóros változásokat jól jellemzi a glomerularis filtrációs ráta (GFR) csökkenése (kritikus GFR érték <30 ml/min). A tapasztalat szerint a betegeket rendszerint ezen érték körül utalják nephrologushoz.<sup>5</sup>

## Az anaemia hatásai

A szervekhez jutó oxigén mennyisége elsődlegesen három tényezőtől függ: a véráramlás és annak eloszlása; a vér oxigén szállító kapacitása (i.e. haemoglobin koncentrációja); oxigén extractio mértéke. A vérszegénység hatását haemodinamikai és nem-haemodinamikai tényezők kompenzálják. Utóbbiak magukba foglalják a fokozott erythropoietin képződést és oxigén extractiot is. Ez csökkent oxigén affinitást feltételez a haemoglobin iránt, melyet a megnövekedett 2,3-diphosphoglycerate koncentráció mediál. A haemodinamikai kompenzáció fő eleme a megnövekedett percvolumen, melyet a fokozott preload és az alacsonyabb afterload szabályoz. Mindehhez kifejezett inotrop és chronotrop hatás társul. A csökkent afterload oka a vasodilatatio (NO aktivitás) és az alacsonyabb vascularis resistencia, melyet támogat az alacsonyabb vérviszkozitás és a hypoxia indukálta vasodilatatio is. A krónikus anaemia által kiváltott vasodilatatio a microvasculaturát is érinti és stimulálja az angiogenesiset. A csökkent afterload mellett a vénás visszafolyás (preload) és a bal kamrai telődés fokozódik, mely megnöveli a végdiastolés volument és így fenntartja a nagyobb verő- és perctérfogatot, melyet stimulálnak a nagyobb mennyiségben kiválasztott a catecholamin és nem catecholamin alapú inotrop faktorok is. Ugyanakkor, az anaemia a hypoxia által aktiválja a kemoreceptorokat és emeli a sym-

pathicus aktivitást is. E folyamatok krónikus hatására fokozatosan ekcentrikus bal kamra hypertrophia (BKH) alakul ki, melyet a volumen túlterhelés következményeként kóros fal/ kamraüreg hányados jellemez. Ha a krónikus anaemia egyébként egészséges páciensben hat, akkor a kialakuló BKH reverzibilis; nem feltétlenül alakul ki diastolés dysfunctio. Ha a vérszegénység súlyos fokozatú (haemoglobin < 4–5 g/dl) és egyebekben szívbetegség nincs, akkor is rövidesen congestiv szívelégtelenség alakul ki. Ha szívbetegség is fennáll, különösen coronariasclerosis esetén, az anaemia súlyosbítja az anginás panaszokat és szignifikánsan megnöveli a cardiovascularis komplikációk előfordulását. ESRD esetén is kifejlődik a BKH, melyet elsődlegesen interstitialis fibrosis, diastolés dysfunctio és a károsodások irreverzibilis volta jellemez. A krónikusan megnövekedett percvolumen gyorsítja az artériás remodellinget, különösen a nagyobb verőerekben (pl. aorta, carotisok), mely fokozott érfal merevséggel jár. A cardiovascularis változások összessége fokozza a BKH-t és tovább rontja a koszorúsér perfúziót – mindezek összes következményével fenyegetve.<sup>6</sup> Az anaemia közvetlenül károsítja a vesét, de a DN súlyosbítása által is sietteti a veseelégtelenség progresszióját. Bizonyos, hogy a cukorbeteg sokkal fogékonyabbak a vérszegénység hatásaival szemben és a cardiovascularis rendszer érintettsége is potenciálja az anaemia által már egyébként is előidézett hypoxiás célszervi érintettséget. A DN által is súlyosbított anaemia közvetlen hatása tehát elsődlegesen az ischaemia által valószínűleg meg. Egyaránt érinti a központi és perifériás idegrendszert, a cardiopulmonalis rendszert, a perifériás keringést és természetesen a veséket – egyszerűen a szervezet egészét. Krónikus veseelégtelenségben – különösen a dializált betegek között - a vezető halálozási okot a cardiovascularis betegségek képezik, melyek kiváltásában és súlyosbítá-

Dr. Ábrahám György  
Szegei Tudományegyetem SZAOGYTC ÁOK  
I. sz. Belgyógyászati Klinika  
6720 Szeged, Korányi János utca.

sában az anaemia meghatározó kockázati tényező. Ezt bizonyítja az is, hogy a vérszegénység már részleges korrekciója is – pl. recombináns humán erythropoietin – mérsékelve az ischaemiát szignifikánsan javítja az életminőséget, csökkenti a BKH-t, a cardiovascularis történések rátáját, javítja az életkilátásokat, de – sajnos – a vesefunkció romlását nem feltétlenül lassítja.<sup>8</sup> Az anaemia fokozza a DM macrovascularis szövődményeinek gyakoriságát, súlyosságát és növekszik az albuminuria mértéke is.<sup>9</sup> A rendszerint társuló szívelégtelenség együttes hatásaként kialakuló renalis hypoperfúzió kritikus nyomásvesztéshez vezetve hypoxiás akut tubularis necrosist okozhat. A helyzetet súlyosbíthatja a „jó szándékkal” adott diuretikum (pl. spironolacton) vagy angiotenzin konvertáló enzimgátló gyógyszer is. A következményes folyadékretenció a társuló anaemiával pedig hozzájárul a BKH fokozódásához.<sup>10</sup> Krónikus vesebetegség, különösen ESRD esetén szignifikánsan magasabb a BKH prevalenciája, mely rendszerint normál systolés funkcióval, megnövekedett verővolumennel és cardialis indexszel jár. A BKH oka elsődlegesen maga az anaemia, de szerepe van a krónikus volumen túlterhelésnek, az arteriovenosus shunt hatásnak és a nátrium-, valamint – a következményes – vízretenciónak is, melyekhez a csaknem mindig kifejlődő hypertensio hatása is társul. További tényezők is hatnak a neuroendokrin rendszer részéről, így az angiotenzin II, parathormon, endothelin, aldosteron, megemelkedett catecholamin szint és a fokozott sympathicus idegi aktivitás. A BKH viszont – önálló cardiovascularis rizikótényezőként hatva – szignifi-

kánsan csökkenti a túlélést.<sup>11</sup> Bizonyított, hogy a DN és a vérszegénység a stroke független rizikófaktora (különösen a középkorú, városi lakosság körében kifejezett a szignifikancia).<sup>12</sup> Több vizsgálat igazolta, hogy alacsonyabb haemoglobin szint esetén magasabb a cardiovascularis történések száma, nő a hospitalizációs gyakoriság és a mortalitás is.<sup>13, 14, 15</sup>

Jelenlegi ismereteink még nem teszik lehetővé, hogy biztonsággal megelőzzük a DN kialakulását. A cukorbetegség, a hypertensio és a társuló állapotok kellő gondosságú gyógyszeres és nem gyógyszeres kezelésével azonban szignifikánsan javítható a betegek életminősége és csökkenthető a cardiovascularis szövődmények prevalenciája és súlyossága. E ténykedés meghatározó eleme a veseeredetű anaemia rendezése, optimális esetben megelőzése, melynek korszerű lehetősége a humán rekombináns erythropoietin alkalmazása.

### Irodalomjegyzék:

1. US Renal Data System (USRDS) 2002 Annual Data Report: *Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001
2. Drueke TB: *Aspects of cardiovascular burden in pre-dialysis patients*. *Nephron* 2000; 85(Suppl.1). 9–14
3. Astor BC, Muntner P, Levin A, et al: *Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994)*. *Arch Intern Med* 2002; 162. 1401–1408
4. Dikow R, Schwenger V, Schömig M, et al: *How should we manage anaemia in patients with diabetes?* *Nephrol Dial Transplant* 2001; 17. 67–72
5. National Kidney Foundation: *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: eval-*

*uation, classification, and stratification*. *Am J Kidney Dis* 2002; 39. S1–S246)

6. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, et al: *Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels*. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15 (Suppl 3). 14–8
7. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al: *The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron*. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18.141–146
8. Cody J, Daly C, Campbell M, et al: *Recombinant human erythropoietin for chronic renal failure anaemia in pre-dialysis patients (Review)*. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4. CD003266
9. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, et al: *The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit*. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19. 1792–1797
10. Maxwell AP, Ong HY, Nicholls DP: *Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure*. *European Journal of Heart Failure* 2002; 4(2). 125–30
11. London GM: *Left ventricular alterations and end-stage renal disease*. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17(Suppl 1). 29–36
12. Abrahamson JL, Jurkovic CT, Vaccarino CT, et al: *Chronic kidney disease, anaemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study* 2003; *Kidney Int* 64. 610–615
13. Holland DC, Lam M: *Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study*. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15. 650–658
14. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al: *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. 1780–1786
15. Keane WF: *Clinical risk factors for type 2 diabetic nephropathy: predictive baseline characteristics from the RENAAL trial [articleonline]*. Available from [http://www.hypertensiononline.org/online\\_meetings/cardiorenal/presentation-s/keane/presentation\\_text.cfm](http://www.hypertensiononline.org/online_meetings/cardiorenal/presentation-s/keane/presentation_text.cfm)