

심부전에서의 철 결핍과 빈혈

고려대학교 구로병원 심혈관센터

최자연

Iron Deficiency and Anemia in Heart Failure

Jah Yeon Choi

Cardiovascular Center, Korea University Guro Hospital, Seoul, Korea

Anemia and iron deficiency are highly prevalent and prognostically important comorbidities among patients with heart failure. Iron deficiency, in both the absolute and functional forms, affects up to 50-60% of patients with heart failure, even in the absence of anemia, and contributes to worsening symptoms, impaired exercise capacity, and increased morbidity and mortality. Iron plays central roles in oxygen transport, myocardial energetics, and skeletal muscle function. Mechanistically, inflammation, impaired iron absorption, hepcidin overproduction, and reduced erythropoiesis contribute to the complex pathophysiology of iron deficiency in heart failure. The diagnostic criteria for anemia are generally serum ferritin < 100 ng/mL or ferritin 100-299 ng/mL with transferrin saturation < 20%. Although oral iron supplementation has shown limited efficacy in clinical trials, intravenous iron therapy -particularly ferric carboxymaltose and ferric derisomaltose therapy- has demonstrated benefits in improving symptom burden and quality of life and reducing hospitalization for heart failure in patients with reduced or mildly reduced ejection fraction. However, large trials such as the HEART-FID and FAIR-HF2 failed to show significant reductions in cardiovascular events, highlighting the need for further research. Moreover, key challenges remain, including identifying responders, optimizing iron dosing and monitoring strategies, and evaluating the long-term effects of iron repletion on clinical outcomes. This review summarizes the current evidence and emphasizes the need for more refined diagnostic criteria, individualized treatment approaches, and robust long-term data to guide iron therapy in cases of heart failure. (**Korean J Med 2025;100:152-157**)

Key Words: Heart failure; Anemia; Iron deficiencies; Iron, intravenous

서론

심부전과 빈혈은 각각 높은 유병률과 사망률을 동반하는 주요한 공중보건 문제이다. 심부전은 심장의 펌프 기능이 손상되어 전신에 충분한 산소와 영양분을 공급하지 못하는 상태로 정의되며 빈혈은 헤모글로빈 농도가 정상보다 낮아져 산소 운반 능력이 감소하는 상태로 정의된다. 이 두 질환은 서로 밀접

한 연관성을 가지고 상호작용하며 심부전 환자의 증상과 예후에 중대한 영향을 미친다. 특히 빈혈은 산소 운반 능력의 감소를 통해 심장의 부담을 가중시키고 심부전 악화를 촉진할 수 있다.

빈혈과 심부전 간의 상호작용은 병태생리적으로 복잡하며 환자의 상태를 악화시키는 악순환을 초래한다. 그중 철 결핍은 심부전 환자에서 빈혈의 가장 흔한 원인으로 빈혈과 철 결핍과

Received: 2025. 2. 1 **Revised:** 2025. 7. 14 **Accepted:** 2025. 7. 21

Correspondence to:

Jah Yeon Choi, M.D., Ph.D.

Cardiovascular Center, Korea University Guro Hospital, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea

Tel: +82-2-2626-3026, Fax: +82-2-863-1109, E-mail: kekeruki@gmail.com

Copyright©2025 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

심부전의 상호작용에 대해 이해하고 이에 대한 관리 전략을 마련하는 것은 환자의 삶의 질 관리와 예후 향상을 위해서도 매우 중요하다. 본 논문에서는 철 결핍성 빈혈과 심부전 간의 관계를 최신 문헌을 기반으로 분석하고 진단 및 치료 접근법에 대해 논의하고자 한다.

본 론

역학 및 병태생리(epidemiology and pathophysiology)

일반적으로 빈혈은 헤모글로빈 수치가 남성 < 13 g/dL, 여성 < 12 g/dL인 경우 진단된다. 심부전 환자에서 빈혈의 유병률은 매우 높다. 연구에 따르면 만성 심부전 환자의 약 30%가 빈혈을 동반하며 급성 심부전 환자에서는 50%까지 증가할 수 있다[1,2]. 더 나아가 빈혈이 없더라도 철 결핍이 동반된 심부전 환자의 비율은 50-60%까지 보고되어 심부전 환자에서 철 결핍 및 철 결핍성 빈혈에 대한 평가 및 관리는 중요한 문제라고 할 수 있다[2].

심부전 환자에서 철 결핍성 빈혈의 원인은 매우 다양하며 주로 철분 섭취 부족, 소화관 출혈 등의 만성 출혈, 장점막의 부종으로 인한 철 흡수장애 등이 원인이 될 수 있다. 그러나 이러한 요인들 외에도 심부전 환자에서는 염증성 사이토카인 증가에 의해 적혈구 손상이 촉진되고 적혈구의 생존 기간이 단축될 수 있다. 또한 골수에서 적혈구 생성을 조절하는 에리스로포이에틴(erythropoietin, EPO)의 분비가 억제되며 간에서 분비되는 헵시딘(hepcidin)의 증가로 인하여 장에서의 철 흡수가 저해되고 체내 저장된 철의 동원도 감소하게 되어 철 결핍이 더욱 심화되는 악순환이 발생할 수 있다[3,4].

철 결핍의 진단 기준

철 결핍은 크게 절대적 철 결핍과 기능적 철 결핍으로 나뉜다. 절대적 철 결핍은 철 저장량이 고갈된 상태로 혈청 페리틴 < 100 ng/mL일 때 진단된다. 기능적 철 결핍은 철 저장량은 충분하지만 만성 염증 등으로 인하여 적혈구 생성에 필요한 철이 적절히 동원되지 못하는 상태로 혈청 페리틴이 100-299 ng/

mL면서 트랜스페린 포화도(transferrin saturation, TSAT) < 20%일 때 진단된다[5].

철 결핍 및 철 결핍성 빈혈의 임상적 영향

철 결핍은 심부전 환자에서 다방면으로 영향을 미친다. 철 결핍이 발생하면 산소 운반 능력이 저하되어 조직 저산소증이 유발되고 이에 대한 보상 기전으로 심근 비대 및 리모델링이 촉진된다. 또한 철 결핍으로 인한 미토콘드리아 기능 저하와 에너지 생성 감소에 따라 심근 수축력이 저하되며 피로감과 운동 능력 감소를 초래한다. 이러한 과정은 결국 심부전 환자의 증상 악화 및 심부전에 의한 입원율 및 사망률 증가와 밀접한 연관이 있다[3].

여러 연구에서 철 결핍이 심부전 환자의 운동 능력 저하, 삶의 질 악화, 심부전으로 인한 재입원 증가, 사망률 상승과 밀접한 연관이 있음이 밝혀졌다. 특히 철 결핍이 있는 환자에서는 심근 기능이 저하되고 조직의 산소 공급이 부족해지면서 예후가 더욱 악화되는 것으로 분석되었다[6]. 또한 철 결핍이 동반된 심부전 환자에서 운동 능력 저하와 삶의 질 악화가 확인되었으며 철 보충 치료가 이러한 문제를 개선할 가능성이 있는 것으로 제시되었다[7].

이러한 연구 결과를 바탕으로 여러 국제 가이드라인에서는 심부전 환자에서 철 결핍과 빈혈을 정기적으로 평가할 것을 권고하고 있으며[8,9] 2022 한국 심부전 진료지침에서도 빈혈과 철 결핍에 대한 정기적인 평가를 class I 권고 사항으로 제정하였다[10].

심부전 환자에서의 철 결핍 치료 전략

심부전 환자에서 철 결핍 치료는 빈혈 및 철 결핍 교정을 통한 증상 완화와 예후 개선을 목표로 한다. 지금까지 빈혈이 있는 심부전 환자에서 많은 임상 연구들이 이루어져 왔으며 주요 임상 연구들은 표 1에 정리되어 있다.

현재까지의 연구에 따르면 경구 철분 보충은 심부전 환자에서 효과가 제한적인 반면 정맥 철분 보충은 유의미한 임상적 이점을 제공하는 것으로 밝혀졌다. IRONOUT-HF 연구에서는 철

결핍이 동반된 증상성 심부전 환자를 대상으로 하루 150 mg의 경구 철분을 16주 동안 투여한 후 치료 효과를 평가하였으나 최대 산소 소비량(peak VO₂) 및 운동 능력 개선에 유의미한 효과를 보이지 못하였다[11]. 이러한 결과는 경구 철분이 낮은 흡수율을 가지며 위장관 부작용으로 인해 충분한 철 공급이 어렵기 때문으로 해석되고 있다. 또한 적혈구 생성 자극제(erythropoiesis-stimulating agents, ESAs) 사용의 경우 임상적 이득이 명확하게 입증되지 않았을 뿐만 아니라 혈전증 위험 증가와 같은 부작용이 보고되었다[12]. 이에 따라 현재 유럽 심부전 진료지침에서는 ESAs 사용을 class III로 지정하여 금기 사항으로 권고하고 있다[13].

반면 정맥 철분 보충은 심부전 환자에서 증상 개선과 심부전 재입원을 감소시키는 긍정적인 효과를 보였다. FAIR-HF 연구에서는 정맥 카르복시말토스 철(intravenous [IV] ferric carboxymaltose, IV FCM)를 투여받은 환자에서 New York Heart Association (NYHA) 등급 개선, 삶의 질 향상, 6분 보행 거리 증가가 관찰되었다[14]. 이후 CONFIRM-HF 연구에서도 6개월 후 6분 보행 검사에서 정맥 철분 보충이 위약군보다 우월한 결과를 보였다[15]. 이후 환자의 증상뿐 아니라 심부전에 의한 입원 또는 사망과 같은 임상 사건에서도 효과를 보이는 대규모 연구 임상 연구들이 연달아 발표되었다. AFFIRM-AHF 연구에서는 급성 심부전으로 입원한 환자에서 IV FCM 보충이 약 1년간

Table 1. Summary of major clinical trials on iron supplementation therapy

Study	Year	Patients	등록 기준	치료 방법	주요 결과
IRONOUT-HF [11]	2017	225	만성 심부전(NYHA II-III) LVEF ≤ 40% 철 결핍(페리틴 15–100 ng/mL 또는 페리틴 100–299 ng/mL면서 TSAT < 20%)	경구 철분 보충	운동 능력 개선 및 임상 사건 감소 효과 없음
FAIR-HF [14]	2009	459	만성 심부전(NYHA II-III) LVEF ≤ 45% 철 결핍(페리틴 < 100 ng/mL 또는 페리틴 100–299 ng/mL면서 TSAT < 20%)	정맥 카르복시말토스 철	NYHA 등급 개선 삶의 질 향상 6분 보행 거리 증가
CONFIRM-HF [15]	2015	304	만성 심부전(NYHA II-III) LVEF ≤ 45% 철 결핍(페리틴 < 100 ng/mL 또는 페리틴 100–300 ng/mL면서 TSAT < 20%)	정맥 카르복시말토스 철	6분 보행 거리 증가 피로도 감소 삶의 질 개선
AFFIRM-AHF [16]	2020	1,108	급성 심부전으로 입원한 환자 LVEF < 50% 철 결핍(페리틴 < 100 ng/mL 또는 페리틴 100–299 ng/mL면서 TSAT < 20%)	정맥 카르복시말토스 철	심부전 재입원을 감소
IRONMAN [17]	2022	1,137	만성 심부전(NYHA II-IV) LVEF ≤ 45% 철 결핍(페리틴 < 100 ng/mL 또는 TSAT < 20%)	정맥 데리소말토스 철	심혈관 입원을 감소 경향 코로나19 이전 데이터에서 유의미한 결과 관찰
HEART-FID [18]	2023	3,065	만성 심부전(NYHA II-IV) LVEF ≤ 40% 철 결핍(페리틴 < 100 ng/mL 또는 페리틴 100–299 ng/mL면서 TSAT < 20%)	정맥 카르복시말토스 철	6분 보행 거리 개선 및 사망률 감소 경향 일차 평가 항목에서 통계적 유의성 미달
FAIR-HF2 [19]	2025	1,132	만성 심부전(NYHA II-III) LVEF ≤ 45% 철 결핍(페리틴 < 100 ng/mL 또는 페리틴 100–299 ng/mL면서 TSAT < 20%)	정맥 카르복시말토스 철	심혈관 사망 또는 첫 심부전 입원 위험 감소 경향(HR, 0.79) TSAT < 20% 하위군에서 절대 차이 증가 주요 평가 변수에서 통계적 유의성은 도달하지 못함
FAIR-HFpEF [20]	2024	39 ^a	만성 심부전(NYHA II-III) LVEF ≥ 45% 철 결핍(페리틴 < 100 ng/mL 또는 페리틴 100–299 ng/mL면서 TSAT < 20%)	정맥 카르복시말토스 철	6분 보행 거리 증가 삶의 질과 증상은 유의한 개선 없음

NYHA, New York Heart Association; LVEF, left ventricular ejection fraction; TSAT, transferrin saturation; HR, hazard ratio.

^aEarly termination due to low registration.

의 추적 관찰에서 심부전으로 인한 재입원을 및 사망률을 유의미하게 감소시켰다[16]. 이외에 IRONMAN 연구에서는 정맥 데리소말토스 철(IV ferric derisomaltose) 또한 약 2.7년의 추적 관찰에서 심혈관 입원을 및 심혈관 사망 감소와 관련이 있었으며 특히 코로나19 팬데믹 이전 데이터에서 유의미한 결과를 보였다[17]. 다만 최근 HEART-FID 연구에서 정맥 철분 보충은 6분 보행 거리 개선과 사망률 감소의 경향을 보였으나 일차 평가 항목에서 통계적 유의성은 달성하지 못하였다[18].

이러한 연구들을 바탕으로 유럽심장학회 심부전 가이드라인에서는 철 결핍이 동반된 증상이 있는 박출률 저하 심부전(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 및 박출률 정도 감소 심부전(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF) 환자에서 증상 개선과 삶의 질을 향상시키기 위하여 정맥 철분 보충을 강력히 권고하고 있으며(class I, A) IV FCM 및 정맥 데리소말토스 철을 사용하여 증상 및 철 결핍 개선, 심부전 입원을 감소를 기대할 수 있다고 명시하고 있다(class IIa, A) [8]. 대한심부전학회 진료지침 및 가이드라인에서도 철 결핍성 빈혈이 동반된 심부전 환자에서 IV FCM을 투여하는 것을 class IIa로 권고하고 있으며 심부전 환자 퇴원 전 체크리스트에도 이를 반영하였다[10].

다만 현재까지의 연구는 주로 좌심실 박출률 50% 미만의 환자에서 이루어졌으며 최근 발표된 HEART-FIT 연구에서는 일차 평가 항목에서 통계적 유의성을 충족하지 못하는 등 연구 결과가 일관되지 않은 한계를 보이고 있다. 또한 최근 발표된 FAIR-HF2 연구에서도 박출률 저하 심부전 환자에서 정맥 철분 보충이 입원 및 심혈관 사망에 대한 뚜렷한 유의성을 입증하지는 못하였다. 특히 전체 환자군에서 위험비는 감소하는 경향을 보였으나 사전 정의된 다중 비교 조정 기준을 충족하지 못하여 주요 평가 변수에서 통계적 유의성은 확보되지 않았다[19]. 이러한 연구 결과들의 불일치는 향후 추가 연구의 필요성을 제기하는 근거가 되며 정맥 철분 치료가 임상적으로 효과를 나타낼 수 있는 심부전 환자의 유형을 보다 세분화하여 평가하는 것이 필요하다.

특히 철 결핍성 빈혈을 동반한 심부전 환자군 내에서 만성 신장 질환, 만성 염증 상태, 철 대사 이상 등 다양한 동반 질환의 존재가 치료 반응에 영향을 미칠 수 있다는 점에서 향후 연

구에서는 동반 질환에 따른 환자군 세분화가 더욱 강조되어야 할 것이다. 또한 철 보충 치료가 허혈성 심부전과 비허혈성 심부전, HFrEF와 박출률 보존 심부전 환자 중 어느 환자군에서 보다 뚜렷한 치료 효과를 나타내는지를 규명하는 것도 중요한 과제이다.

최근 좌심실 박출률 45% 이상의 심부전 환자를 대상으로 한 FAIR-HFpEF 연구에서 6분 보행 거리의 개선을 보고하였지만 등록 저조로 인한 조기 종료 및 표본 크기 부족으로 뚜렷한 결론을 내리기는 근거가 아직 부족하다[20]. 곧 결과가 발표될 것으로 기대되는 IRONMET-HFpEF 연구 등을 통해 이러한 질문에 대한 보다 명확한 답을 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

한편 정맥 철분 보충 요법은 비교적 안전한 치료로 여겨지나 드물게 과민 반응, 철 과부하 위험, 고비용 문제가 있어 실제 임상 적용 시 고려되어야 한다. 특히 반복 투여가 필요한 만성 질환 환자에서 비용 대비 효율성과 장기 안전성에 대한 검토도 중요하다.

또한 심부전 환자에서 철 결핍의 정의를 기존의 혈청 페리틴 및 TSAT의 기준을 그대로 유지할 것인지 등에 대한 질문도 제기되고 있는데 이것은 현재까지 사용되는 철 결핍 진단 기준이 골수 철분 검사 등 객관적인 철분 고갈의 증거에 기반한 것이 아니라 말기 신장 질환 환자에서 ESAs 사용 시 반응을 최적화하기 위해 철분 보충을 장려하는 목적으로 도입된 기준이었기 때문이다[21]. 최근 AFFIRM AHF, IRONMAN, HEART-FID 연구 결과를 종합 분석한 연구에서는 혈청 페리틴 수치와 상관없이 TSAT < 20%인 환자군에서 정맥 철분 치료의 효과가 더욱 뚜렷하게 나타났다고 보고하였다[22]. 이에 따라 TSAT가 보다 유용한 철 결핍의 지표가 될 가능성이 제기되고 있으며 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 보인다.

마지막으로 철분 치료가 단기 증상 개선에는 효과적이라는 근거는 많이 보고되었으나 장기적인 생존율 개선과의 직접적인 연관성은 아직 명확하지 않다. 일부 연구에서는 긍정적인 경향이 관찰되었으나 사망률 감소에 대한 일관된 통계적 유의성 확보는 어려웠으며 이는 정맥 철분 치료의 장기적인 임상 효과에 대한 신중한 해석을 요구한다. 현재 가이드라인에서는 정맥 철분 보충 치료 이후 어느 정도의 간격으로 철분 상태를 모니터링하며 치료를 지속해야 하는지에 대한 명확한 권고

사항이 부족하다. 따라서 심부전 환자에서 철 결핍 치료의 장기적인 효과를 극대화하기 위한 모니터링 전략 및 유지 치료에 대한 전문가 합의 및 연구가 필요하다.

결론

철 결핍은 심부전 환자의 증상 악화와 예후에 중요한 영향을 미치는 요소이며 정맥 철분 보충은 심부전 환자의 증상 개선과 심부전으로 인한 입원을 감소에 효과적인 치료 방침으로 자리 잡고 있다. 그러나 철 결핍 치료의 장기적 효과, 사망률 감소와의 연관성, 특정 환자군에서의 치료 효과에 대한 연구가 지속적으로 이루어져야 한다. 앞으로 발표될 연구 결과들이 이러한 질문들에 대한 답을 제공할 수 있을 것으로 기대된다.

중심 단어: 심부전; 빈혈; 철 결핍; 정맥 철분

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

FUNDING

None.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

JYC contributed all aspects of the article.

ACKNOWLEDGEMENTS

None.

REFERENCES

1. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. 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;35:1737-1744.
2. Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013;165:575-582.e3.
3. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659-669.
4. Savarese G, von Haehling S, Butler J, Cleland JGF, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2023;44:14-27.
5. McDonagh T, Macdougall IC. Iron therapy for the treatment of iron deficiency in chronic heart failure: intravenous or oral? *Eur J Heart Fail* 2015;17:248-262.
6. Jankowska EA, Rozentritt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31:1872-1880.
7. Ebner N, Jankowska EA, Ponikowski P, et al. The impact of iron deficiency and anaemia on exercise capacity and outcomes in patients with chronic heart failure. Results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure. *Int J Cardiol* 2016;205:6-12.
8. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused update of the 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627-3639.
9. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022;145:e895-e1032.
10. Park SM, Lee SY, Jung MH, et al. Korean Society of Heart Failure guidelines for the management of heart failure: management of the underlying etiologies and comorbidities of heart failure. *Int J Heart Fail* 2023;5:127-145.
11. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. Effect of oral iron repletion on exercise capacity in patients with heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: the IRONOUT HF randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:1958-1966.
12. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013;368:1210-1219.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599-3726.
14. Anker SD, Comin-Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-2448.
15. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015;36:657-668.
16. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020;396:1895-1904.
17. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022;400:2199-2209.
18. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al. Ferric carboxymaltose in heart failure

- with iron deficiency. *N Engl J Med* 2023;389:975-986.
19. Anker SD, Friede T, Butler J, et al. Intravenous ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: the FAIR-HF2 DZHK05 randomized clinical trial. *JAMA* 2025;333:1965-1976.
20. von Haehling S, Doehner W, Evertz R, et al. Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the FAIR-HFpEF trial. *Eur Heart J* 2024;45:3789-3800.
21. National Kidney Foundation. IV. K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37 Suppl 1:S182-S238.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Redefining iron deficiency in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2024;150:151-161.