

## Streszczenie

Starzenie się układu immunologicznego skutkuje nasileniem zapalenia (ang. *inflammaging*), co zwiększa podatność na choroby zakaźne i infekcyjne powikłania urazów oraz zachorowalność na choroby niezakaźne, w tym niedokrwistość. Częstość występowania niedokrwistości w wieku > 65 lat wynosi średnio 12% u osób mieszkających samodzielnie, 40% u hospitalizowanych pacjentów i 47% u mieszkańców domów opieki, przy średniej częstości wynoszącej 17% w ogólnej populacji. Zapalenie powoduje tzw. funkcjonalny niedobór żelaza, charakteryzujący się obniżonym stężeniem we krwi i zmniejszoną zdolnością jego wiązania oraz normalnym lub podwyższonym stężeniem ferrytyny. W funkcjonalnym niedoborze zapasy żelaza w organizmie są znaczne, ale jego dostępność dla produkcji erytrocytów jest ograniczona z powodu „uwięzienia” w makrofagach i komórkach wątroby. Niedokrwistość zapalna (ang. *anemia of inflammation*, AI), znana również jako niedokrwistość chorób przewlekłych (ang. *anemia of chronic disease*, ACD) stanowi istotny problem zdrowotny w populacji geriatrycznej, jest skorelowana z pogorszeniem jakości życia, zwiększoną częstością hospitalizacji i śmiertelnością. Zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw niedokrwistości zapalnej (ang. *anemia of inflammation*, AI) jest istotne dla opracowania nowych wytycznych diagnostycznych i terapeutycznych.

Celem pracy była analiza zależności między parametrami hematologicznymi a wskaźnikami metabolizmu żelaza u osób w wieku powyżej 65 lat z przewlekłym zapaleniem oraz ocena przydatności diagnostycznej markerów zapalnych w rozpoznawaniu niedokrwistości. Następnie dokonanie przeglądu piśmiennictwa na temat epidemiologii występowania niedokrwistości u osób starszych, jej przyczyn i konsekwencji klinicznych oraz molekularnych mechanizmów, poprzez które przewlekłe zapalenie inicjuje lub podtrzymuje rozwój niedokrwistości.

Rekrutacja objęła 113 osób w wieku  $73,0 \pm 7,2$  lat (kobiety  $n=62$ , mężczyźni  $n=51$ ). Uczestników podzielono dwie grupy: z niedokrwistością AA ( $n=47$ , Hb <13 g/dL dla kobiet, Hb <14 g/dL dla mężczyzn) i bez niedokrwistości NA ( $n=66$ , Hb  $\geq 13$  g/dL dla kobiet, Hb  $\geq 14$  g/dL dla mężczyzn). W grupie AA parametry hematologiczne, jak RBC, MCV, MCH, RDV oraz stężenia żelaza i ferrytyny były istotnie niższe w porównaniu do grupy NA. Stężenia erytropoetyny (EPO) i transferyny (Tf) mieściły się w zakresach wartości referencyjnych, ale wykazywały tendencję do wyższych wartości w grupie AA. W całej badanej grupie mężczyźni mieli istotnie niższe stężenia żelaza i transferyny ( $84,38 \pm 26,72$   $\mu\text{g/dL}$  i  $2,75 \pm 1,16$  mg/dL) niż kobiety ( $100,82 \pm 31,71$   $\mu\text{g/dL}$  i  $3,17 \pm 1,99$  mg/dL), podczas gdy stężenia ferrytyny

nie różniły się między płciami. Stężenie hepcydyny (HPC) było 2,5-krotnie wyższe w grupie AA niż w NA. Stężenie HPC było ponad 2-krotnie wyższe u mężczyzn ( $16,79 \pm 16,08$  ng/mL) w porównaniu do kobiet ( $7,00 \pm 6,99$  ng/mL), co doprowadziło do obniżenia stężenia żelaza w męskiej grupie. Podobnie do HPC, wysokie stężenia cytokin IL-1 $\beta$ , IL-6 i TNF $\alpha$  stwierdzono w grupie AA. Stężenie Hb było ujemnie skorelowane z IL-1 $\beta$  ( $r_s = -0,581$ ,  $p < 0,0001$ ), co sugeruje osłabienie syntezy hemoglobiny w warunkach zapalenia. Analiza krzywych ROC oraz ilorazu szans OR dla interleukiny 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) ujawniła bardzo wysoką wartość diagnostyczną IL-1 $\beta$  w niedokrwistości związanej z wiekiem (AUC=0,922, OR=72,374, 95%CI 19,688-354,366). Stężenia jednojądrzastych komórek krwi obwodowej wykazujące ekspresję białek powierzchniowych CD34 i CD38 były istotnie wyższe w grupie AA, sugerując ich rolę w mechanizmach kompensacyjnych w niedokrwistości.

Na podstawie przeprowadzonych badań i przeglądu literatury można stwierdzić, że przewlekły stan zapalny jest silnie związany z obniżeniem zasobów żelaza ustrojowego i rozwojem niedokrwistości u pacjentów powyżej 65 roku życia, przy czym ryzyko niedokrwistości jest wyższe w grupie mężczyzn niż kobiet. Jednoczesny pomiar stężenia hepcydyny oraz mediatorów zapalenia ujawnia ich wysoką przydatność w rozróżnianiu pacjentów z niedokrwistością od pacjentów bez niedokrwistości. Potwierdzony w wielu badaniach związek między stanem zapalnym, zaburzeniem wchłaniania żelaza w układzie pokarmowym a zmianami w układzie czerwono krwinkowym jest wskazaniem do opracowania panelu diagnostycznego obejmującego spektrum markerów niezbędnych do kompleksowej oceny niedokrwistości w starszym wieku, ze szczególnym uwzględnieniem hepcydyny (HPC) oraz cytokin prozapalnych IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$ .