

Niedokrwistość stanu zapalnego u osób starszych Część II. Udział chorób uwarunkowanych wiekiem, możliwości diagnostyczne i terapeutyczne

Anemia of inflammation in older persons

Part II. Impact of age-dependent diseases, diagnostic and therapeutic options

Arkadiusz Styszyński

Katedra i Zakład Patofizjologii, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Niedokrwistość stanu zapalnego jest związana z takimi chorobami uwarunkowanymi wiekiem, jak cukrzyca, otyłość, choroby nowotworowe, przewlekła choroba nerek i inne. W wielu z tych chorób elementem patogenezы niedokrwistości jest hepcydyna wydzielana w odpowiedzi na przewlekły proces zapalny i prowadząca do czynnościowego niedoboru żelaza. Diagnostyka niedokrwistości stanu zapalnego obejmuje wskaźniki czerwonych krwinek, parametry homeostazy żelaza oraz wykładniki stany zapalnego. Z uwagi na kluczową rolę hepcydyny w patogenezie tego zaburzenia trwają próby optymalizacji metod oznaczania jej stężenia w surowicy. Wśród metod leczenia niedokrwistości stanu zapalnego wymienia się dożylną suplementację żelaza, stosowanie czynników stymulujących erytropoezę, jak również hamowanie syntezy hepcydyny lub blokowanie jej wpływu na transport żelaza. *Geriatrics 2013; 7: 1-8.*

Słowa kluczowe: niedokrwistość stanu zapalnego, starzenie się, hepcydyna

Abstract

Anemia of inflammation is connected to many age-related diseases, such as diabetes, obesity, cancer, chronic renal disease etc. In many of those disorders hepcidin is significant part of the pathogenesis of anemia. That hormone is produced in response to chronic inflammatory reaction and leads to functional iron depletion. Diagnostic procedures of the inflammatory anemia involve parameters of red blood cells, iron homeostasis, and inflammatory cytokines. Due to the crucial role of hepcidin in the inflammatory anemia recently many efforts are taken to optimize the methods of its measurement in the serum. Among the therapeutic options for anemia of inflammation intravenous iron administration and erythropoiesis stimulating agents are proposed. One may expect introduction of the treatment methods based on inhibition of hepcidin synthesis or blockade of its impact on iron transport. *Geriatrics 2013; 7: 1-8.*

Keywords: anemia of inflammation, aging, hepcidin

Poniższy tekst stanowi drugą część opracowania dotyczącego niedokrwistości stanu zapalnego (NSZ) u osób w podeszłym wieku. W pierwszej części autor porusza zagadnienia występowania niedokrwistości w populacji geriatrycznej, znaczenia klinicznego tego zaburzenia, zwłaszcza zwiększonej śmiertelności i wysokiego odsetka niepełnosprawności oraz przybliża patofizjologię niedokrwistości stanu zapalnego ze

szczególnym uwzględnieniem zaburzonej homeostazy żelaza i kluczowej roli hepcydyny w tym procesie. W części drugiej opisane zostały mechanizmy, w jakich wybrane choroby związane z wiekiem prowadzą do niedokrwistości stanu zapalnego. Zaprezentowane zostały również opcje diagnostyczne i terapeutyczne tego zaburzenia z uwzględnieniem wyników badań z ostatnich kilku lat.

Niedokrwistość stanu zapalnego w wybranych chorobach związanych z wiekiem

▪ Cukrzyca typu 2, otyłość, zespół metaboliczny

Wśród starszych pacjentów z cukrzycą typu 2 niedokrwistość występuje z wyższą częstością, niż u osób zdrowych w podobnym wieku. Wynika to przede wszystkim z postępującego upośledzenia czynności nerek, a co za tym idzie zmniejszonego wydzielania erytropoetyny. Jednakże niedokrwistość obserwuje się również wśród pacjentów cukrzycowych z prawidłową lub nieznacznie tylko zmniejszoną filtracją nerkową. Za fakt ten odpowiadać może w dużej mierze przewlekły stres oksydacyjny związany z cukrzycą. Jiang i wsp. zaobserwowali, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 występują wyższe osoczowe stężenia hepcydyny, ferrytyny i IL-6 w porównaniu z osobami zdrowymi [1]. Wiadomo ponadto, że cukrzyca u mężczyzn wiąże się ze występowaniem hipogonadyzmu hipogonadotropowego, prawdopodobnie uwarunkowanego stanem zapalnym związanym z cukrzycą. Konsekwencją tego zaburzenia jest zmniejszone wydzielanie testosteronu. W badaniach na myszach zaobserwowano, że testosteron hamuje wydzielanie hepcydyny modyfikując wewnątrzkomórkową transmisję sygnału odpowiadającego za pobudzenie jej transkrypcji, co skutkuje lepszą inkorporacją żelaza do erytrocytów [2]. Prawdopodobnie w pewnej mierze niedokrwistość stanu zapalnego występująca u pacjentów z cukrzycą wynika ze zmniejszenia hamującego wpływu testosteronu na wydzielanie hepcydyny, co skutkuje funkcjonalnym niedoborem żelaza i zaburzoną erytropoezą.

Liczne dane wskazują na związek pomiędzy otyłością i zaburzonym metabolizmem żelaza. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, że tkanka tłuszczowa, szczególnie trzewna, stanowi źródło cytokin prozapalnych, w tym IL-6. Pobudzający wpływ tych cytokin na wydzielanie hepcydyny może być odpowiedzialny za obserwowany funkcjonalny niedobór żelaza. Między innymi w badaniu NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) zaobserwowano, że wraz ze wzrostem indeksu masy ciała, wzrasta stężenie ferrytyny w surowicy, a osoczowe stężenie żelaza i saturacja transferyny ulegają zmniejszeniu. Bekri i wsp. zaobserwowali, że ekspresja mRNA dla hepcydyny jest wyższa w tkance tłuszczowej trzewnej i podskórnej u kobiet otyłych w porównaniu z kobietami szczupłymi. Podobnie zwiększoną ekspresję

mRNA dla hepcydyny zaobserwowano w hepatocytach otyłych kobiet, co szło w parze ze zwiększonym stężeniem tego hormonu w osoczu [3]. Badaniami tymi zostały objęte kobiety w wieku premenopauzalnym, nie można zatem wspomnianych wyników przenosić wprost na populację geriatryczną. Dotychczas nie przeprowadzono badań uwzględniających wpływ otyłości na stężenie hepcydyny u osób w podeszłym wieku. Stwierdzono natomiast, że hepcydyna występuje w wyższych stężeniach u pacjentów z zespołem metabolicznym [4] i w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby [5].

▪ Zakażenia bakteryjne i wirusowe

Związek chorób infekcyjnych z niedokrwistością był opisywany już w 1946 roku przez Cartwrighta i wsp. Wśród pacjentów, u których występowały takie schorzenia, jak zapalenie płuc, ropniak opłucnej, gruźlica, infekcyjne zapalenie wsierdzia lub odmiedniczkowe zapalenie nerek, zaobserwowano obniżone stężenie hemoglobiny we krwi i żelaza w osoczu [6]. Reakcja zapalna wywołana infekcją zgodnie z opisanym wyżej mechanizmem obejmującym kluczową rolę hepcydyny może prowadzić do sekwestracji żelaza i upośledzenia erytropoezy. Lee i wsp. zaobserwowali, że eradykacja *H. pylori* prowadzi do zmniejszenia stężenia prohepcydyny w osoczu, co może wskazywać na udział hepcydyny w patogenezie niedokrwistości związanej z zakażeniem tą bakterią [7]. Podobnie zmniejszenie stężenia hepcydyny na skutek leczenia przyczynowego zaobserwowano u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których skutecznie stosowano leki przeciwwirusowe [8]. Dodatkowo czynnikiem prowadzącym do niedokrwistości w stanach infekcyjnych jest skrócony czas życia erytrocytów na skutek działania endotoksyn bakteryjnych oraz reaktywnych form tlenu.

▪ Nowotwory złośliwe

Występowanie chorób nowotworowych narasta z wiekiem. Niedokrwistość jest obecna u ponad 60% chorych na nowotwory złośliwe, a jej ryzyko zwiększa się wraz z zaawansowaniem choroby. Do występowania niedokrwistości u tych chorych z jednej strony przyczynia się przewlekły stan zapalny, z drugiej mielosupresyjny efekt stosowanej chemio- i radioterapii. Jak wspomniano w części pierwszej tej pracy starzenie sprzyja mielosupresji, wyrażającej się między innymi jako oporność na erytropoetynę. Stąd też osoby w po-

deszłym wieku są bardziej podatne na niedokrwistość wywołaną przez chemioterapię. Wśród pacjentów z chorobą nowotworową niedokrwistość wiąże się z niższą przeżywalnością, gorszą odpowiedzią na radioterapię i zwiększonym ryzykiem neutropenii indukowanej chemioterapią. Ponadto niedokrwistość u osób z chorobą nowotworową stanowi główną przyczynę upośledzenia tolerancji wysiłku, które związane jest z niesprawnością czynnościową [9].

W określonych chorobach nowotworowych przebiegających z niedokrwistością udowodniono rolę hepcydyny w patogenezie tego zaburzenia. Spośród zaburzeń limfoproliferacyjnych wiążących się z podwyższonym stężeniem hepcydyny we krwi wymienić należy ziarnicę złośliwą, makroglobulinemię Waldenströma i szpiczaka mnogiego [10-12]. O ile w dwóch pierwszych czynnikami stymulującym produkcję hepcydyny jest najprawdopodobniej IL-6, o tyle szpiczak wiąże się ze zwiększoną produkcją białka morfogenetycznego kości-2 (BMP-2), które też może pobudzać syntezę hepcydyny. Spośród innych chorób nowotworowych rak nerki wiąże się z wyższymi osocзовymi stężeniami hepcydyny [13]. Co charakterystyczne, wyższe stężenia hepcydyny obserwowano w przypadkach raka nerki z przerzutami, ale komórkami odpowiedzialnymi za jego zwiększoną produkcję nie były komórki guza, gdyż charakteryzowały się one niższą ekspresją mRNA dla hepcydyny w porównaniu z tkankami nienowotworowymi. Podobnie mniejszą ekspresję mRNA dla hepcydyny w porównaniu z prawidłowymi komórkami wątrobowymi zaobserwowano w komórkach pierwotnego raka wątroby [14]. Należy się więc spodziewać, że efekt zapalny w reakcji na nowotwór indukuje syntezę hepcydyny w tkankach nie objętych procesem rozrostowym i prowadzi do funkcjonalnego niedoboru żelaza, a w konsekwencji do niedokrwistości.

▪ Inne choroby

Podwyższenie stężenia hepcydyny we krwi lub w moczu, jak również podwyższenie stężenia jej prekursora – prohepcydyny obserwowano w wielu innych jednostkach chorobowych. Wyższe stężenia hepcydyny obserwowano między innymi u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek zarówno u poddawanych leczeniu nerkozastępczemu, jak i tych, u których takiego leczenia nie stosowano. W tej drugiej grupie jednakże stężenie hepcydyny nie korelowało z szacowaną filtracją kłębuszkową [15]. Wśród pacjentów dializowanych wysokie stężenie hepcydyny wiąże się też z opornością

na erytropoetynę. Ostra faza zawału oraz zapalenie mięśnia sercowego charakteryzują się wyższymi osocзовymi stężeniami hepcydyny-25 i jej izoformy hepcydyny-20 [16, 17]. Podwyższone stężenie hepcydyny w osoczu obserwowano również u pacjentów po przeszczepie serca i nerki [18]. Dane dotyczące wpływu nieswoistych chorób zapalnych jelit na stężenie hepcydyny są niejednoznaczne. Arnold i wsp. stwierdzili, że stężenie hepcydyny u pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest niższe w porównaniu z osobami zdrowymi [19]. Z kolei z badań Oustamanolakisa i wsp. wynika, że w tych chorobach hepcydyna przyjmuje wyższe, a prohepcydyna niższe stężenia w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych [20]. Niższe stężenie prohepcydyny we krwi w porównaniu z populacją ludzi zdrowych zaobserwowano u osób z marskością wątroby oraz z czerwienicą prawdziwą [21, 22]. Pacjenci z niewydolnością serca w porównaniu z osobami zdrowymi charakteryzują się niższymi stężeniami hepcydyny w moczu, ale nie we krwi [23]. Niejednoznaczny obraz roli hepcydyny w wyżej wymienionych chorobach może częściowo wynikać z różnych warunków pobierania materiału do badań, stosowania różnych metod analitycznych i niejednorodności grup badanych.

Diagnostyka niedokrwistości stanu zapalnego

Jak nadmieniono we wstępie zgodnie z kryteriami WHO niedokrwistość rozpoznaje się przy stężeniu hemoglobiny we krwi < 12 g/dl u kobiet i < 13 g/dl u mężczyzn. Zwykle w NSZ średnia objętość erytrocytu (MCV) oraz średnia zawartość hemoglobiny w erytrocycie (MCH) są prawidłowe, choć mogą ulec zmniejszeniu wraz z postępem choroby. Badaniem laboratoryjnym wskazującym na efektywność syntezy hemoglobiny w nowo tworzonych erytrocytach jest zawartość hemoglobiny w retikulocytach (CHr). Parametr ten jest czułym wskaźnikiem wczesnej fazy niedokrwistości niedoboru żelaza, w której to fazie nie dochodzi jeszcze do obniżenia całkowitego stężenia hemoglobiny we krwi ze względu na długi czas życia erytrocytów, ale nowo produkowane krwinki mają już zmniejszoną zawartość hemoglobiny. CHr może również stanowić użyteczne narzędzie pozwalające wyodrębnić te osoby, u których ostra infekcja lub przewlekły stan zapalny stanowią czynnik ryzyka niedokrwistości. Wartości CHr poniżej 28 pg wiążą się z czynnościowym niedoborem żelaza [24].

Miarą stężenia transferyny w osoczu jest całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC). Określa ona całkowitą liczbę miejsc wiążących żelaza w transferynie, podczas gdy utajona zdolność wiązania żelaza (UIBC) określa liczbę miejsc wolnych. Prawidłowe wartości TIBC dla kobiet wynoszą 40-80 $\mu\text{mol/l}$ (223-446 $\mu\text{g/dl}$), a dla mężczyzn 45-70 $\mu\text{mol/l}$ (251-391 $\mu\text{g/dl}$). Wysycenie transferyny żelazem stanowi stosunek stężenia żelaza do TIBC. W warunkach prawidłowych transferyna jest wysycona w 15-45%. Innym parametrem gospodarki żelazowej stosowanym w praktyce klinicznej jest stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR). Odzwierciedla ono całkowitą liczbę receptorów dla transferyny na komórkach, w dużej mierze na komórkach prekursorowych linii czerwonokrwinkowej i zależy od ich zapotrzebowania na żelazo oraz od aktywności erytropoezy [25].

Niedokrwistość stanu zapalnego wiąże się z obniżeniem stężenia żelaza w surowicy oraz ze zmniejszoną saturacją transferyny, co potwierdza pogorszoną zdolność dostarczania żelaza do komórek erytropoetycznych szpiku. W celu rozpoznania niedokrwistości stanu zapalnego konieczne jest również potwierdzenie dostatecznych zapasów żelaza w organizmie. Zapasy żelaza w makrofach szpiku kostnego mogą zostać uwidocznione poprzez barwienie aspiratu szpiku błękitem pruskim, ale badanie to związane jest z pewnego

stopnia inwazyjnością. Za wykładnik zapasów żelaza w organizmie uważa się stężenie ferrytyny w surowicy (sFt). Przy obniżeniu tego parametru $< 12 \mu\text{g/l}$ stwierdza się bezwzględny niedobór żelaza, jednakże u pacjenta z niedokrwistością niedobór tego pierwiastka można rozpoznać już przy stężeniu ferrytyny $< 30 \mu\text{g/l}$ [26]. Należy pamiętać, że w wielu przypadkach może współistnieć bezwzględny niedobór żelaza z niedokrwistością stanu zapalnego. Zapalenie zwiększa stężenie ferrytyny we krwi, stąd w sytuacji NSZ współistniejącej z niedoborem żelaza parametr ten nie jest dobrym wskaźnikiem dostępności tego pierwiastka. Próbą rozwiązania tej trudności diagnostycznej jest uwzględnienie stosunku stężenia rozpuszczalnego receptora dla transferyny do logarytmu dziesiętnego ze stężenia ferrytyny w surowicy (sTfR/log sFt). W niedokrwistości stanu zapalnego sTfR nie wzrasta pomimo niedoboru żelaza, co wynika ze zmniejszenia ekspresji receptora dla transferyny w odpowiedzi na działanie cytokin prozapalnych. Stąd też wartości sTfR/log sFt $< 0,8$ odpowiadają niedokrwistości stanu zapalnego, podczas gdy sTfR/log sFt $> 1,5$ obserwuje się w niedokrwistości z niedoboru żelaza [24]. W tabeli 1. przedstawiono zbiorczo parametry laboratoryjne pozwalające przeprowadzić różnicowanie pomiędzy NSZ, niedokrwistością z niedoboru żelaza i przypadkami współistnienia tych dwóch typów niedokrwistości.

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa niedokrwistości z niedoboru żelaza i niedokrwistości stanu zapalnego
Table 1. Differential diagnosis of iron deficiency anemia and inflammatory anemia

Parametr	Niedokrwistość z niedoboru żelaza (NNŻ)	Niedokrwistość stanu zapalnego (NSZ)	NNŻ + NSZ
Hemoglobina	↓	↓	↓
Średnia objętość erycyty (MCV)	↓	N / ↓	N / ↓
Żelazo w osoczu	↓	↓	↓
Saturacja transferyny	↓	N / ↓	↓
Całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC)	↑	N / ↓	N / ↑
Rozpuszczalny receptor dla transferyny (sTfR)	↑	N / ↓	↑
Ferrytyna (Ft)	↓	N / ↑	N / ↑
sTfR/log Ft	↑	↓	↓
Cytokiny prozapalne (CRP, IL-6)	N	↑	N / ↑
Hepcydyna	↓	↑	N / ↑
Erytropoetyna	↑	N / ↓	↑ / N / ↓

Znaczenie symboli: ↓ – obniżenie parametru poniżej normy, ↑ – podwyższenie parametru powyżej normy, N – parametr w granicach normy, / – lub

Od czasu wykrycia i określenia fizjologicznej roli hepcydyny poszukuje się optymalnej metody oznaczenia jej stężenia w surowicy krwi. W wielu badaniach stosowano metodę spektroskopii mas (SELDI-TOF-MS: *surface-enhanced laser desorption/ionization – time of flight – mass spectrometry*), jednak jej zastosowanie w praktyce klinicznej w celu rozpoznawania niedokrwistości stanu zapalnego lub hemochromatozy jest ograniczone ze względu na wysoki koszt badania i niewielką dostępność aparatury pomiarowej w laboratoriach szpitalnych. Opracowano również kompetycyjny test immunoenzymatyczny (C-ELISA: *competitive enzyme-linked immunoassay*) w celu oznaczania „dojrzałej” postaci o działaniu hormonalnym – hepcydyny-25 [27], jak również metodę radioizotopową (RIA: *radioimmunoassay*) [28]. Metody immunologiczne są łatwiej dostępne w praktyce klinicznej i pozwalają wykrywać hepcydynę ze znaczną czułością, jednak ze względu na reakcje krzyżowe przeciwciał przeciwko hepcydynie z innymi peptydami, swoistość tych metod jest ograniczona. Niektórzy badacze opierają się na ocenie stężenia prekursora hepcydyny, składającej się z 84 aminokwasów prohepcydyny, bądź też jej krótszej dwudziesto-aminokwasowej izoformy – hepcydyny-20. Testy wykrywające prohepcydynę charakteryzują się wyższą swoistością wobec wykrywanego peptydu z uwagi na wielkość jego cząsteczki. Przeciwciała skierowane przeciwko prohepcydynie nie wykazują tak znacznego stopnia występowania reakcji krzyżowych z innymi cząsteczkami, jak to ma miejsce w przypadku przeciwciał przeciwko hepcydynie. Zaobserwowano jednak, że stężenia prohepcydyny nie korelują ze stężeniami hepcydyny-25 oraz, że prohepcydyna nie jest aktywna biologicznie, a więc jej stężenia nie można traktować jako odzwierciedlenia stężenia samej hepcydyny [29].

Jak dotąd nie ustalono norm dla stężenia hepcydyny we krwi. Ze względu na znaczny rozrzut uzyskiwanych wyników oznaczeń hepcydyny w tej samej próbce surowicy przy użyciu różnych metod i w różnych laboratoriach, ostatnio podejmuje się próby standaryzacji tych metod [30]. Nie bez znaczenia jest również fakt, że hepcydyna charakteryzuje się znacznymi wahaniami dobowymi stężenia we krwi w odpowiedzi na poposiłkowy wzrost stężenia żelaza [27]. Niewątpliwie wyniki oznaczania stężenia hepcydyny we krwi wymagają uwzględnienia pozostałych parametrów homeostazy żelaza. Stąd też stężenie hepcydyny w zakresie normy przy współistniejącej

niedokrwistości należy prawdopodobnie interpretować jako podwyższone, ponieważ fizjologiczna reakcja nie hipoksję wynikającą z niedokrwistości wywołałaby obniżenie stężenia tego hormonu.

Leczenie niedokrwistości stanu zapalnego

Zasadniczym elementem postępowania w niedokrwistości stanu zapalnego wywołanej określoną chorobą podstawową jest prawidłowe leczenie tej właśnie choroby. Jednakże w wielu przypadkach takie postępowanie przyczynowe jest niemożliwe lub jego wdrożenie bywa ograniczone przez stan ogólny pacjenta i występowanie działań niepożądanych terapii. W sytuacji, gdy niedokrwistość stanu zapalnego osiąga znaczny stopień zaawansowania, konieczne bywa przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych. Najczęściej jednak zaburzenie to nie spełnia kryteriów niedokrwistości zagrażającej życiu, ale jest na tyle istotne, że upośledza stan funkcjonalny pacjenta. W takich przypadkach leczenie powinno zostać ukierunkowane na patomechanizm niedokrwistości stanu zapalnego.

W sytuacji, gdzie NSZ współistnieje z bezwzględnym niedoborem żelaza wskazana jest suplementacja tego pierwiastka. Dotyczy to pacjentów ze stężeniem ferrytyny <30 µg/l i saturacją transferyny <15%. Zwykle zaleca się dobową dawkę 320 mg siarczanu żelazawego (100 mg żelaza elementarnego) lub 600 mg glukonianu żelazawego (70 mg żelaza elementarnego). Należy jednak dodać, że przyswajalność żelaza w NSZ jest niska, a jego wysokie dawki wiążą się z występowaniem działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i nieprzestrzeganiem zaleceń przez pacjentów. Stąd też osobom w podeszłym wieku proponuje się stosowanie leczenia doustnego niską dawką 20 mg żelaza elementarnego pod postacią roztworu chlorku żelazawego, co pozwala zmniejszyć występowanie działań niepożądanych. Leczenie takie powinno być kontynuowane przez sześć miesięcy, aby uzupełnić magazyny żelaza. W przypadku braku odpowiedzi na leczenie doustne należy podać parenteralnie kompleks wodorotlenku żelazowego z sacharozą lub poliizomaltozą [31].

W 2007 roku opublikowano wyniki badania klinicznego DRIVE (Dialysis Patients' Response to IV iron and with Elevated ferritin) z udziałem pacjentów dializowanych, u których występował czynnościowy niedobór żelaza wywołany stanem zapalnym ze współistniejącą opornością na erytropoetynę. Pacjenci bez aktywnej infekcji, u których saturacja transferyny

była niższa od 25%, a stężenie ferrytyny znajdowało się w zakresie 500-1200 µg/l, zostali losowo podzieleni na dwie grupy, z których jedna otrzymywała żelazo dożylnie, a druga go nie otrzymywała. Jednocześnie w obu grupach zwiększono o 25% dawkę dotychczasowo stosowanego czynnika stymulującego erytropoezę. W grupie, której podawano dożylnie glukonian żelazowy, zaobserwowano wyższą produkcję hemoglobiny w porównaniu z grupą pacjentów, którym nie podawano tego pierwiastka [32]. Skoro dializowani pacjenci z podwyższonym stężeniem ferrytyny we krwi odnoszą korzyść z dodatkowej dożylniej suplementacji żelaza, można by oczekiwać, że w innych chorobach z przewlekłym stanem zapalnym tego rodzaju leczenie pozwoli skorygować niedokrwistość. Skuteczne próby takiej strategii leczniczej zaobserwowano u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej [33]. W grupie pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii wykazano podobną skuteczność zwalczania niedokrwistości stanu zapalnego dzięki suplementacji żelaza na drodze dożylnego wlewu glukonianu żelazowego, jak i na drodze doustnego podawania laktoferrytyny przy jednoczesnym stosowaniu rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny [34]. Z drugiej strony należy pamiętać, że nadmierna zawartość żelaza w organizmie wiąże się ze zwiększonym stresem oksydacyjnym. Stąd też próby znalezienia metody leczniczej hamującej aktywność hepcydyny lub internalizację ferroportyny, co miałyby zwiększyć biodostępność żelaza i umożliwić prawidłową erytropoezę.

Jak to opisano w poprzedniej części niniejszego opracowania, jednym z czynników stymulujących produkcję i wydzielanie hepcydyny jest białko morfogenetyczne kości-6 (BMP6). Skądinąd wiadomo, że BMP6 jest wiązane przez sulfonilowane glikozaminoglikany, do których zaliczana jest heparyna. Zaobserwowano, że heparyna zmniejsza wątrobową produkcję hepcydyny u myszy. Zmniejszenie stężenia hepcydyny we krwi zaobserwowano również u pacjentów, którym podawano heparynę w ramach profilaktyki żylnych chorób zakrzepowo-zatorowej [35]. Innym czynnikiem stymulującym wydzielanie hepcydyny jest IL-6. U małą z niedokrwistością związaną z zapaleniem stawów indukowanym kolagenem, którym podawano przeciwciała blokujące IL-6 – tocilizumab, stwierdzono zmniejszenie stężenia hepcydyny we krwi oraz ustępowanie niedokrwistości [36]. Wstępne dane dotyczące stosowania przeciwciał anti-IL-6 w raku niedrobnoko-

mórkowym płuc kąż oczekiwać również korzystnego wpływu tego leku na parametry hematologiczne [37]. Zmniejszenie produkcji hepcydyny zaobserwowano również po zastosowaniu przeciwciała anti-TNF-α – golimumabu, u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów [38].

Obecnie trwają poszukiwania związku, który charakteryzowałby się działaniem antagonistycznym do hepcydyny w odniesieniu do jej receptora – ferroportyny. Substancją, która wykazuje takie działanie w warunkach *in vitro* okazała się pochodna tiaminy – fursultiamina [39]. Substancja ta jest dopuszczona do sprzedaży w Japonii, Austrii, Niemczech, Hiszpanii i Stanach Zjednoczonych, wskazaniem do jej stosowania jest niedobór witaminy B₁. Badano dotychczas wpływ fursultiaminy na funkcje poznawcze u pacjentów z chorobą Alzheimerera oraz na sprawność motoryczną i zaobserwowano nieznaczny korzystny efekt [40].

Skoro wiadomo, że uszkadzający wpływ stresu oksydacyjnego wobec komórek jest związany z patogenezą niedokrwistości stanu zapalnego, można się spodziewać potencjalnie korzystnego wpływu substancji o działaniu antyoksydacyjnym w tym zaburzeniu. Maccio i Madeddu w pracy przeglądowej poświęconej postępowaniu w niedokrwistości stanu zapalnego u osób starszych dokonali oceny szeregu suplementów odżywczych, które charakteryzują się działaniem stymulującym erytropoezę oraz wpływem antyoksydacyjnym, pod kątem potencjalnego zastosowania w leczeniu niedokrwistości stanu zapalnego. Wśród tych substancji autorzy wymieniają m.in. salidrozyd, substancję uzyskiwaną z ekstraktu różenia górskiego (*Rhodiola rosea*), który charakteryzuje się wpływem antyoksydacyjnym oraz pobudza syntezę krwinek czerwonych. Innym organizmem mogącym potencjalnie znaleźć zastosowanie w leczeniu NSZ jest spirulina należąca do cyjanobakterii. Jej podawanie u ludzi wpływa pozytywnie na średnią wielkość krwinki czerwonej i średnią zawartość hemoglobiny w krwince. Zastosowanie N-acetylocysteiny, substancji o działaniu antyoksydacyjnym u pacjentów poddawanych hemodializie, skutkowało wzrostem hematokrytu. Antyoksydacyjne działanie kurkuminy i jej pochodnych, substancji uzyskiwanych z ekstraktu ostryżu długiego (*Curcuma longa*), od wieków stosowane było w tradycyjnej medycynie chińskiej i indyjskiej i wydaje się, że potencjalnie może również znaleźć zastosowanie w niedokrwistości stanu zapalnego [31].

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Arkadiusz Styszyński
 ul. Święcickiego 6; 60-781 Poznań
 ☎ (+48 58) 344 60 85
 ✉ astyszyn@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

- Chen LY, Chang SD, Sreenivasan GM i wsp.: Dysmetabolic hyperferritinemia is associated with normal transferrin saturation, mild hepatic iron overload, and elevated hepcidin. *Ann Hematol* 2011;90(2):139-43.
- Guo W, Bachman E, Li M, et al. Testosterone administration inhibits hepcidin transcription and is associated with increased iron incorporation into red blood cells. *Aging Cell* 2013; Feb 8 [Epub ahead of print].
- Tussing-Humphreys L, Pusatcioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet* 2012;112(3):391-400.
- Jiang F, Sun ZZ, Tang YT, et al. Hepcidin expression and iron parameters change in Type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(1):43-8.
- Zimmermann A, Zimmermann T, Schattenberg J, et al. Alterations in lipid, carbohydrate and iron metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and metabolic syndrome. *Eur J Intern Med* 2011;22(3):305-10.
- Cartwright GE, Lauritsen MA, Jones PJ, et al. The anemia of infection. I. Hypoferremia, hypercupremia, and alterations in porphyrin metabolism in patients. *J Clin Invest* 1946;25(1):65-80.
- Lee SY, Song EY, Yun YM, et al. Serum prohepcidin levels in *Helicobacter pylori* infected patients with iron deficiency anemia. *Korean J Intern Med* 2010;25(2):195-200.
- Jaroszewicz J, Rogalska M, Flisiak I, Flisiak R. Successful antiviral therapy is associated with a decrease of serum prohepcidin in chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2010;16(14):1747-52.
- Ferrucci L, Balducci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer. *Semin Hematol* 2008;45(4):242-9.
- Maes K, Nemeth E, Roodman GD, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* 2010;116(18):3635-44.
- Ciccarelli BT, Patterson CJ, Hunter ZR, et al. Hepcidin is produced by lymphoplasmacytic cells and is associated with anemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011;11(1):160-3.
- Hohaus S, Massini G, Giachelia M, et al. Anemia in Hodgkin's lymphoma: the role of interleukin-6 and hepcidin. *J Clin Oncol* 2010;28(15):2538-43.
- Kamai T, Tomosugi N, Abe H, et al. Increased serum hepcidin-25 level and increased tumor expression of hepcidin mRNA are associated with metastasis of renal cell carcinoma. *BMC Cancer* 2009;9:270.
- Kijima H, Sawada T, Tomosugi N, Kubota K. Expression of hepcidin mRNA is uniformly suppressed in hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2008;8:167.
- Uehata T, Tomosugi N, Shoji T, et al. Serum hepcidin-25 levels and anemia in non-dialysis chronic kidney disease patients: a cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(3):1076-83.
- Isoda M, Hanawa H, Watanabe R, et al. Expression of the peptide hormone hepcidin increases in cardiomyocytes under myocarditis and myocardial infarction. *J Nutr Biochem* 2010;21(8):749-56.
- Suzuki H, Toba K, Kato K, et al. Serum hepcidin-20 is elevated during the acute phase of myocardial infarction. *Tohoku J Exp Med* 2009;218(2):93-8.
- Przybyłowski P, Małyżko J, Małyżko JS i wsp.: Anemia in heart and kidney allograft recipients: is there a role for hepcidin? *Transplant Proc* 2010;42(10):4255-8.
- Arnold J, Sangwaiya A, Bhatkal B, et al. Hepcidin and inflammatory bowel disease: dual role in host defence and iron homeostasis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(4):425-9.
- Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, et al. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(3):262-8.
- Jaroszewicz J, Rogalska M, Flisiak R. Serum prohepcidin reflects the degree of liver function impairment in liver cirrhosis. *Biomarkers* 2008;13(5):478-85.
- Kwapisz J, Zekanowska E, Jasiniewska J. Decreased serum prohepcidin concentration in patients with polycythemia vera. *J Zhejiang Univ Sci B* 2009;10(11):791-5.

23. Divakaran V, Mehta S, Yao D, et al. Hepcidin in anemia of chronic heart failure. *Am J Hematol* 2011;86(1):107-9.
24. Roy CN. Anemia of inflammation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:276-80.
25. Podolak-Dawidziak M, Solnica B. Badania w niedokrwistościach. W: *Choroby wewnętrzne*. Szczeklik A (red.). Kraków: Wydawnictwo Medycyna Praktyczna; 2011. s. 1498-1503.
26. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352(10):1011-23.
27. Ganz T, Olbina G, Girelli D, et al. Immunoassay for human serum hepcidin. *Blood* 2008;112(10):4292-7.
28. Grebenchtchikov N, Geurts-Moespot AJ, Kroot JJ, et al. High-sensitive radioimmunoassay for human serum hepcidin. *Br J Haematol* 2009;146(3):317-25.
29. Małyszko J, Małyszko JS, Koźmiński P, et al. Hepcydyna, nowy czynnik patogenetyczny niedokrwistości u chorych hemodializowanych – ocena metod oznaczania. *Nefrol Dial Pol* 2010;14:51-4.
30. Kroot JJ, van Herwaarden AE, Tjalsma H, et al. Second round robin for plasma hepcidin methods: first steps toward harmonization. *Am J Hematol* 2012;87(10):977-83.
31. Macciò A, Madeddu C, et al. Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia* 2012;2012:563251.
32. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):975-84.
33. Baribeault D, Auerbach M. Iron replacement therapy in cancer-related anemia. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68(10 Suppl 1):S4-14.
34. Macciò A, Madeddu C, Gramignano G, et al. Efficacy and safety of oral lactoferrin supplementation in combination with rHuEPO-beta for the treatment of anemia in advanced cancer patients undergoing chemotherapy: open-label, randomized controlled study. *Oncologist* 2008;15(8):894-902.
35. Poli M, Girelli D, Campostrini N, et al. Heparin: a potent inhibitor of hepcidin expression in vitro and in vivo. *Blood* 2011;117(3):997-1004.
36. Hashizume M, Uchiyama Y, Horai N, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production. *Rheumatol Int* 2010;30(7):917-23.
37. Bayliss TJ, Smith JT, Schuster M, et al. A humanized anti-IL-6 antibody (ALD518) in non-small cell lung cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2011;11(12):1663-8.
38. Doyle MK, Rahman MU, Frederick B, et al. Effects of subcutaneous and intravenous golimumab on inflammatory biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: results of a phase 1, randomized, open-label trial. *Rheumatology (Oxford)* 2013; Feb 14 [Epub ahead of print].
39. Fung E, Sugianto P, Hsu J, et al. High-throughput screening of small molecules identifies hepcidin antagonists. *Mol Pharmacol* 2013;83(3):681-90.
40. Mimori Y, Katsuoka H, Nakamura S. Thiamine therapy in Alzheimer's disease. *Metab Brain Dis* 1996; 11(1): 89-94.