

## 9. STRESZCZENIE

**Wstęp:** Wpływ wieku na etiopatogenezę astmy oskrzelowej, zwłaszcza podeszłego wieku jest słabo poznany. Na kliniczną prezentację astmy u pacjentów w podeszłym wieku wpływają zależne od wieku zmiany struktury i funkcji, przede wszystkim dotyczące układu oddechowego i immunologicznego. Proces starzenia jest związany z podwyższonymi wykładnikami stanu zapalnego obecnymi zarówno systemowo, jak i lokalnie w drogach oddechowych. Na podstawie wielu badań populacyjnych i prospektywnych udowodniono związek zapalenia systemowego małego stopnia z wieloma schorzeniami, występującymi w podeszłym wieku oraz umieralnością. Astma jest chorobą zapalną dróg oddechowych. Istnieją przesłanki, że w chorobie tej są również obecne cechy zapalenia systemowego.

**Cel pracy:** Nadrzędnym celem pracy było określenie wpływu wieku i procesu starzenia się organizmu na astmę oskrzelową, w aspekcie oddziaływania zapalenia systemowego małego stopnia na przebieg astmatycznego zapalenia. Szczegółowe cele badania to: charakterystyka wykładników zapalenia systemowego u chorych na astmę (TNF-alfa, IL-6, CRP), ocena związków między wiekiem a wykładnikami zapalenia systemowego oraz ocena relacji wieku i wykładników zapalenia systemowego do parametrów charakteryzujących astmę (atopia, funkcja płuc, nadreaktywność oskrzeli).

**Materiał i metody:** Badanie przeprowadzono w Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych Geriatrii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. W badaniu uczestniczyło 59 pacjentów chorujących na astmę w wieku 22-89 lat (mediana 71 lat) i 19 osób z grupy kontrolnej w wieku 27-96 lat (mediana 65 lat). U wszystkich uczestników zebrano dane dotyczące wywiadu nikotynowego, atopii oraz innych niż astma obciążeń chorobowych. U uczestników badania dokonano pomiaru BMI, parametrów spirometrycznych: FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC[%], przeprowadzono spirometryczną próbę rozkurczową oraz oceniano nadreaktywność oskrzeli (PC20), określaną na podstawie próby metacholinowej. U uczestników badania wykonano także punktowe testy skórne panelem alergenów inhalacyjnych. W surowicy badanych oznaczano stężenia CRP za pomocą metody turbidymetrycznej (Abbott) oraz TNF-alfa i IL-6 za pomocą metody ELISA (R&D).

**Wyniki:** W grupie chorych na astmę obserwowano wyższe stężenia IL-6 oraz CRP, natomiast w grupie osób bez rozpoznania astmy obserwowano wyższe stężenia TNF-alfa, jednak opisywane różnice nie osiągnęły wartości istotnych statystycznie. Stężenie TNF-alfa rosło wraz z wiekiem zarówno w grupie chorych na astmę, jak i osób bez rozpoznania astmy. Podobnie

stężenie IL-6 rosło wraz z wiekiem u chorych na astmę oraz u osób z grupy kontrolnej. Nie wykazano, by stężenie CRP istotnie statystycznie rosło wraz z wiekiem w grupie osób zdrowych, stężenie tego parametru w omawianej grupie zwiększało się wraz ze wzrostem BMI. W grupie pacjentów chorujących na astmę oskrzelową wykazano natomiast związek między stężeniem CRP a BMI i wiekiem: wzrost BMI powodował wzrost stężenia CRP oraz wraz z wiekiem obserwowano wzrost stężenia CRP. Jednocześnie jednak w grupie chorych na astmę wpływ BMI na stężenie CRP ulegał osłabieniu wraz z postępującym wiekiem, a wpływ wieku na stężenie CRP zmniejszał się wraz ze wzrostem BMI. Ryzyko astmy u danej osoby rosło, gdy jednocześnie obserwowano wzrost CRP i wieku w stosunku do osoby przyjętej za punkt odniesienia. Rozpowszechnienie astmy alergicznej spadało wraz z wiekiem pacjenta. U chorych na astmę niealergiczną, w porównaniu do pacjentów chorujących na astmę alergiczną, obserwowano statystycznie istotnie wyższe stężenie TNF-alfa. Obserwowano wpływ wieku na stężenie TNF-alfa, IL-6, CRP w grupie pacjentów z rozpoznaniem astmy alergicznej, polegający na tym że wraz z wiekiem wzrastały stężenia tych parametrów. Parametry wentylacyjne FEV1 i FVC były istotnie statystycznie niższe w grupie chorych na astmę, w porównaniu do kontroli. Wykazano ponadto wpływ długości trwania astmy na FEV1% oraz FVC%. Natomiast wartość FEV1/FVC[%] w grupie chorych nie zależała ani od wieku, ani od długości trwania choroby. Nie wykazano wpływu TNF-alfa, IL-6, CRP na parametry funkcji płuc: FEV1%, FVC% oraz FEV1/FVC[%] w grupie chorych na astmę, zarówno wśród pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy inhalacyjne jak i pozostających bez tego leczenia. W grupie osób bez rozpoznania astmy, wykazano negatywną korelację między stężeniem TNF-alfa i wiekiem a FEV1/FVC[%]. Nie wykazano wpływu wieku na nadreaktywność oskrzeli w grupie chorych na astmę. Wśród chorych na astmę, którzy przyjmowali glikokortykosteroidy inhalacyjnie, nie obserwowano związku między TNF-alfa, IL-6 oraz CRP a nadreaktywnością oskrzeli. Natomiast w grupie chorych na astmę pozostających bez leczenia glikokortykosteroidami inhalacyjnymi wraz ze wzrostem stężenia CRP nadreaktywność oskrzeli spadała.

**Wnioski:** 1. Zarówno u pacjentów chorujących na astmę, jak i osób bez tego rozpoznania chorobowego wraz z wiekiem obserwuje się zwiększanie stężeń TNF-alfa IL-6, co może być interpretowane jako nasilenie przewlekłego zapalenia systemowego małego stopnia (inflammaging).

2. U chorych na astmę oskrzelową występuje odmienny profil wyładników zapalenia systemowego małego stopnia zależnego od wieku. Parametrem stanu zapalnego różnicującym chorych na astmę oskrzelową od osób bez tego rozpoznania jest stężenie CRP.

3. U osób bez astmy stężenie CRP nie zależy od wieku, podczas gdy u osób chorych na astmę stężenie CRP zależy od wieku jak i BMI.
4. Wraz ze wzrostem wieku obserwowany jest spadek występowania astmy alergicznej, ponadto wraz z wiekiem nasila się zapalenie systemowe małego stopnia w grupie chorych na astmę alergiczną.
5. Wiek nie wpływa na nadreaktywność oskrzeli, obserwuje się natomiast odwrotną zależność między CRP a nadreaktywnością oskrzeli.

## 10. SUMMARY

**Introduction:** An influence of age on etiopathogenesis of asthma, especially elderly asthma is poorly understood. Clinical course of elderly asthma is altered by structural and functional changes of the respiratory and immune systems related to aging. Aging is associated with an increase of inflammatory markers both systemic and local in the lungs. A role of low-grade chronic inflammation in disability, morbidity and mortality in aged population and age-related diseases is well known and demonstrated in many cross sectional and prospective studies. Asthma is an inflammatory disease with possible involvement of systemic inflammation in its etiopathogenesis.

**Objectives:** The main aim of this study was to assess an influences of age and aging on asthma, particularly with regard to low-grade systemic inflammation and asthmatic inflammation. Detailed aims of the study were: characteristics of inflammatory markers (TNF-alpha, IL-6, CRP) in asthmatic patients, relations between age and low grade systemic inflammation, relations between age and markers of systemic inflammation and with asthma parameters (atopy, lung function, airway hyperresponsiveness).

**Subjects and methods:** The study took place in The Department of Internal Medicine, Geriatric and Allergology, Wroclaw Medical University. The study population consisted of 59 asthmatic patients (aged 22-89; median: 71) and 19 healthy controls (aged 27-96; median: 65). Participants' data regarding their smoking status, atopy and comorbidities was collected. Body mass index was calculated. Subjects underwent basal pulmonary function tests (FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC [%]), bronchodilator reversibility test, airway hyperresponsiveness was assessed by methacholine challenge. Skin prick tests were performed using a panel of aeroallergenes. CRP serum concentration was determined by an immunoturbidimetric assay (Abbott), TNF-alpha

serum and IL-6 serum concentration was determined by ELISA assay (R&D).

**Results:** In the asthma group, serum concentration of IL-6 and CRP were higher than compared with the controls, while serum concentration of TNF-alpha was higher in control subjects, but the difference was not statistically significant. Serum TNF-alpha concentration increased with age amongst asthmatics and controls. Similarly serum IL-6 level increased with age in both groups. There was no evidence of statistically significant correlation between age and serum CRP concentration in the control group, but CRP levels increased with BMI. In the asthma group, CRP concentration was correlated with age and BMI: increase of BMI was related to increase of CRP concentration and age increased with increasing CRP. At the same time in the asthma group, BMI influence on CRP was less evident with increasing age and influence of age on CRP concentration was less evident with increasing BMI. Risk of asthma for a given person was higher only when both older age and higher serum CRP concentration coexisted. Prevalence of allergic asthma decreased with increasing age. TNF-alpha concentration was significantly higher in the non-allergic asthma group in comparison to the allergic asthma group. Increase in TNF-alpha, IL-6, CRP concentration in the allergic asthma group was observed parallel to increasing age. In the asthma group, FEV1 and FVC were significantly lower than compared do the control group. Duration of asthma was correlated with FEV1% and FVC%. FEV1/FVC [%] was not related to age and duration of the disease. There was no relation among TNF-alpha, IL-6, CRP and lung function parameters FEV1 %, FVC% and FEV1/FVC [%] in asthmatic patients (treated or not with inhaled corticosteroids). TNF-alpha and age were inversely correlated to FEV1/FVC [%]. No correlation among TNF-alpha, IL-6, CRP and airway hyperresponsiveness was observed in asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. The increase of CRP was associated with the decrease of airway hyperresponsiveness in steroid naïve asthma patients group.

**Conclusions:** 1 In both asthmatic, and non-asthmatic patients, increased concentration of TNF-alpha, IL-6, is correlated with age, which may be interpreted as exacerbation of systemic low-grade inflammation.

2. Asthmatic patients present different low-grade inflammation markers profile which is related to age. CRP is the characteristic inflammatory parameter for asthmatic patients.

3. CRP serum concentration in non-asthmatic patients is correlated with age, but in asthmatic patients CRP is related to age and BMI.

4. Increasing age is associated with a decline in prevalence of allergic asthma and increase of low grade systemic inflammation in allergic asthma group.
5. Age is not correlated with airway hyperresponsiveness, but inverse correlation between CRP and airway hyperresponsiveness is observed.