

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia
Tętniczego i Onkologii Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

lek. Bartosz Kamil Zawadzki

Gospodarka żelaza u chorych z zespołem kruchości.

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab. n. med. Aleksandra Butrym, prof. nadzw.

Wrocław 2020

Dziękuję wszystkim, którzy wspierali mnie pomocą podczas pisania
niniejszej pracy.

Szczególne podziękowania składam na ręce Pani Promotor,

dr hab. n. med. Aleksandry Butrym, prof. nadzw.

za nieocenione wsparcie merytoryczne, pokłady życzliwości, poświęcony czas,
wszelkie uwagi, sugestie i pomoc w przygotowaniu niniejszej pracy.

Ponadto dziękuję:

Panu prof. dr hab. n. med. Grzegorzowi Mazurowi za możliwość
przeprowadzenia pracy badawczej.

Pani mgr Ewie Szahidewicz-Krupskiej za pomoc w prowadzeniu badań.

Dziękuję także mojej Rodzinie i Przyjaciołom, którzy byli dla mnie inspiracją i
wsparciem na każdym etapie tworzenia pracy.

*Pracę dedykuje mojej
Rodzinie i Przyjaciołom*

Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
1. Wstęp.....	7
2. Zespół kruchości	8
2.1 Objawy zespołu kruchości.....	8
2.2. Epidemiologia zespołu kruchości.....	10
2.3. Patomechanizm zespołu kruchości.....	12
2.3.1. Zespół kruchości a stan zapalny	12
2.3.2. Zespół kruchości a sarkopenia i status odżywienia.....	14
2.3.3. Zespół kruchości a zaburzenia hormonalne	15
2.3.4. Zespół kruchości a schorzenia przewlekłe	16
2.4. Leczenie zespołu kruchości.....	17
3. Niedokrwistość i gospodarka żelaza	19
3.1. Gospodarka żelaza.....	21
3.2. Rola hepcydyny	28
3.3. Niedokrwistość chorób przewlekłych	30
3.4. Niedokrwistość o nieznanym przyczynie	31
3.5. Niedokrwistość a zespół kruchości	32
4. Cele pracy.....	38
5. Materiały i metody	39
5.1. Grupa badana.....	39
5.2. Edmontońska skala kruchości	47
5.3. Kwestionariusze stopnia odżywienia	47
5.3.1. NRS 2002	48
5.3.2. Test MNA	48
5.4. Badania laboratoryjne.....	49

5.4.1. Hepcydyna.....	49
5.4.2. Rozpuszczalny receptor transferyny (sTfR).....	50
5.5. Analiza statystyczna	51
6. Wyniki.....	53
6.1. Zespół kruchości	53
6.2. Zespół kruchości a parametry laboratoryjne	59
6.3. Gospodarka żelaza.....	61
6.3.1. Gospodarka żelaza a zespół kruchości	64
7. Dyskusja	70
8. Wnioski	88
9. Spis rycin.....	89
10. Spis tabel	90
11. Streszczenie w języku polskim	91
12. Streszczenie w języku angielskim.....	93
13. Bibliografia.....	95

Wykaz skrótów

ACE-i – inhibitory konwertazy angiotensyny

AI – *Ang. Anemia Of Inflammatory* – Niedokrwistość Chorób Przewlekłych

ARB – inhibitory receptora angiotensyny

BGS – *Ang. British Geriatric Society* – Brytyjskie Towarzystwo Geriatrii

BMI – *Ang. Body Mass Index* – wskaźnik masy ciała

Ca-blokery – blokery kanału wapniowego

CGA – *Ang. Complex Geriatric Assessment* – Całościowa Ocena Geriatryczna

ChNS – Choroba Niedokrwienna Serca

ChUK – Choroby Układu Krążenia

CMV – *Ang. Cytomegalovirus* – Wirus Cytomegalii

CRP – *Ang. C-Reactive Protein* – Białko C-Reaktywne

DHEA-S – *Ang. Dehydroepiandrosteron Sulfate* - Siarczan Dehydroepiandrosteronu

DMT1 – *Ang. Divalent Metal Transporter 1* - Transporter 1 Metalu Dwuwartościowego

EFS – *Ang. Edmonton Frailty Scale* - Edmontońska Skala Kruchości

ESPEN - *Ang. European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* - Europejskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego i Metabolizmu

EWGSOP - *Ang. European Working Group on Sarcopenia in Older People* - Europejska Grupa Robocza do spraw Sarkopenii u Starszych

FS – *Ang. Frailty Syndrome* – Zespół Kruchości

GH – *Ang. Growth Hormone* – Hormon Wzrostu

HDL – *Ang. High-mass lipoprotein* - lipoproteina o wysokiej gęstości

IGF-1 – *Ang. Insuline-Like Growth Hormone 1* – Insulinopodobny Hormon Wzrostu 1

IL-1B – Interleukina 1B

IL-2 – Interleukina 2

IL-6 – Interleukina 6

IPP – inhibitory pompy protonowej

LDL – *Ang. Low-mass lipoprotein* - lipoproteina o niskiej gęstości

MCV - *Ang. Mean Cell Volume* - Średnia Objętość Krwinki

MMSE – *Ang. Mini Mental State Examination* – Skala przesiewowa oceny zespołu otępiennego.

MNA - *Ang. Mini Nutritional Assesment* - Kwestionariusz Oceny Stopnia Odżywienia

NFKb – *Ang. Nuclear Factor Kb* - Czynnika Jądrowy Kappa B

NRS - *Ang. Nutritional Risc Score* - Skala Ryzyka Niedozżywienia

PLT – *Ang. Platelets* – Płytki Krwi

STEAP3 – *Ang. Six-Transmembrane Epithelial Antigen Of Prostate 3* – Sześciotransbłonowy Antygen Nabłonkowy Ferrireduktazy Prostaty 3

sTfR – *Ang. Serum Tranfserase Solutable Receptor* – Rozpuszczalny Receptor Transferyny

TFR1 – *Ang. Transferin Receptor 1* – Receptor Transferyny 1

TIBC – *Ang. Total Iron Binding Capacity* – Całkowita Zdolność Wiązania Żelaza

TNFa – *Ang. Tumor Necrosis Factor A* – Czynn timer Martwicy Nowotworu A

UIBC - *Ang. Unsaturated Iron Binding Capacity* – Ukryta Zdolność Wiązania Żelaza

WBC – *Ang. White Blood Cells* – Białe Krwinki

WHO – *Ang. World Health Organization* – Światowa Organizacja Zdrowia

WHR – *Ang. Waist-Hip ratio* – wskaźnik talia – biodra

1. Wstęp

Starzenie się społeczeństwa jest procesem będącym wyznacznikiem cywilizacyjnego rozwoju krajów Europy. Wymiar demograficzny tego zjawiska przejawia się zmianami w strukturze wieku ludności, prowadzącymi do zwiększenia liczebności i udziału ludności starszej (w wieku 65 lat i więcej) w całej zbiorowości oraz spadkiem udziału ludzi młodych. Obserwowane w ostatnich latach zmiany demograficzne wskazują, że sytuacja ludnościowa Polski jest trudna, a także w najbliższej perspektywie nie należy oczekiwać znaczących zmian gwarantujących stabilny rozwój demograficzny. Trwający proces starzenia się ludności Polski, będący wynikiem korzystnego zjawiska, jakim jest wydłużanie trwania życia, jest z drugiej strony pogłębiany niskim poziomem dzietności. Liczba młodych, mogących zastąpić osoby w wieku reprodukcyjnym będzie maleć, natomiast liczba starszych, wymagających wsparcia i opieki – rosnąć. W opinii badaczy Polska jest krajem, w którym ta zmiana będzie szczególnie drastyczna. Z jednego obecnie z najmłodszych krajów Unii Europejskiej już w 2060 r. nasz kraj stanie się najstarszym – a proces ten jest nieuchronny i w najbliższych kilkudziesięciu latach nieodwracalny (Stańczak J, 2017). W 2015 r. długość życia mężczyzn wynosiła 73,6 lat, a dla kobiet była o 8 lat dłuższa i wynosiła 81,6 lat. Według szacunków Eurostatu, mężczyźni w Polsce przeżywają w zdrowiu (bez ograniczonej sprawności) 81% długości życia, a kobiety - 77%. Osoby w wieku 65 lat mogą oczekiwać, że mniej niż połowę dalszego życia przeżyją w zdrowiu (mężczyźni 7,5 lat, tzn. 47%, kobiety 8,1 lat, tzn. 40%). Narastająca z wiekiem chorobowość prowadzi do coraz częstszej konieczności korzystania z opieki lekarskiej, a w szczególności leczenia w ramach pobytów szpitalnych. W roku 2014 hospitalizowano w Polsce łącznie 3193 tys. mężczyzn i 3712 tys. kobiet. Współczynnik hospitalizacji ogółem wynosił 1875,3 na 10 tys. mieszkańców. Pacjenci szpitali byli leczeni najczęściej z powodu chorób układu krążenia (15% hospitalizowanych), urazów i zatruc (9,2% hospitalizowanych) nowotworów ogółem 9,2%, oraz chorób układu moczowo-płciowego, trawiennego i oddechowego, (odpowiednio 7,8%, 7,6%, 6,8% hospitalizowanych) (Wojtyniak B, 2016). Od lat zdecydowanie największym zagrożeniem życia Polaków są choroby układu krążenia (ChUK), odpowiedzialne w 2014 r. za 45,1% ogółu zgonów. Nowotwory złośliwe są drugą co do częstości przyczyną zgonów w Polsce (25,4% ogółu zgonów w 2014 r) (Wojtyniak B, 2016).

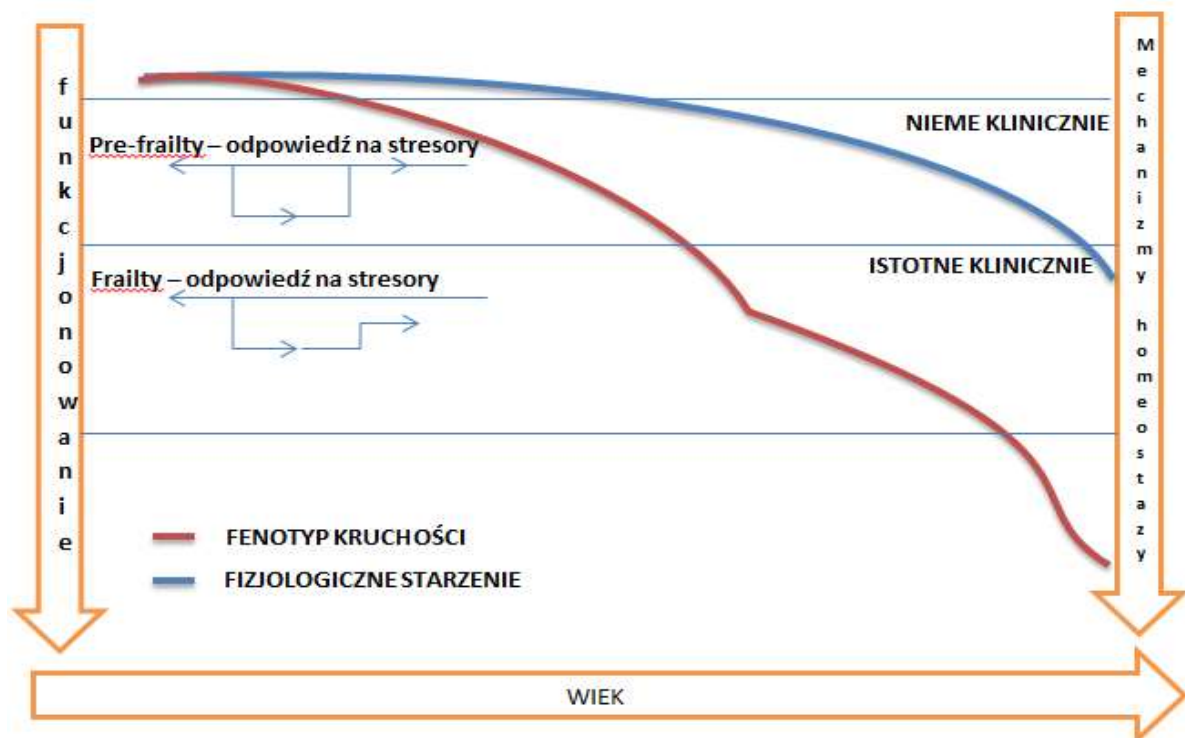
2. Zespół kruchości

Nieuchronnie ze wzrostem liczby osób w populacji geriatrycznej wzrasta zapotrzebowanie na obejmowanie kompleksową opieką coraz większej liczby pacjentów. Szczególną grupą chorych przewlekle są pacjenci z rozpoznaniem zespołem kruchości, zwanym także zespołem słabości (ang. *frailty syndrome*, FS). Jednoznaczne zdefiniowanie tego złożonego problemu geriatrycznego jest niezwykle trudne z uwagi na jego interdyscyplinarny charakter. Według definicji zaproponowanej przez L. P. Fried, jest to syndrom fizjologiczny, charakteryzujący się zmniejszeniem rezerw i odporności na czynniki stresogenne, zarówno pochodzące z zewnątrz, jak i wewnątrz organizmu i wynikający ze skumulowania się obniżonej wydolności różnych układów fizjologicznych w przebiegu życia, co w konsekwencji prowadzi do podatności na wystąpienie niekorzystnych następstw (Fried LP, 2001). Amerykańskie Towarzystwo Geriatrii określa „frailty” jako zespół fizjologiczny starzejącego się organizmu, którego głównym wyznacznikiem jest zmniejszona odporność na czynniki stresogenne (w tym fizjologiczne, psychospołeczne, środowiskowe, choroby, urazy), zmniejszenie rezerwy adaptacyjnej organizmu na poziomie wielonarządowym, redukcja rezerwy fizjologicznej, połączonej z zaburzeniem regulacji endokrynologicznej i dysfunkcją układu immunologicznego (Donatelli NS, 2018). Zespół kruchości prowadzi do zwiększonej częstości występowania niekorzystnych zdarzeń, takich jak upadki, hospitalizacje, konieczność umieszczania pacjentów w instytucjach opiekuńczo-zdrowotnych związana z utratą samodzielności oraz wpływa na zwiększoną częstość zgonów z różnych przyczyn (Clegg A, 2013). FS jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności, nawet po uwzględnieniu współistniejących chorób przewlekłych oraz innych czynników (Wang MC, 2018).

2.1 Objawy zespołu kruchości

W klasycznej definicji zespół kruchości obejmuje takie parametry jak: zmniejszona siła mięśniowa (siła uścisku dłoni poniżej 20% dla normy ustanowionej dla płci i BMI), subiektywne uczucie zmęczenia, niezamierzona utrata masy ciała (co najmniej 4,5kg w ciągu roku), spowolnienie chodu (poniżej 20% normy ustanowionej dla płci, mierzonej jako czas pokonania dystansu 4,572m) oraz mała aktywność fizyczna (Fried LP, 2001). Do rozpoznania

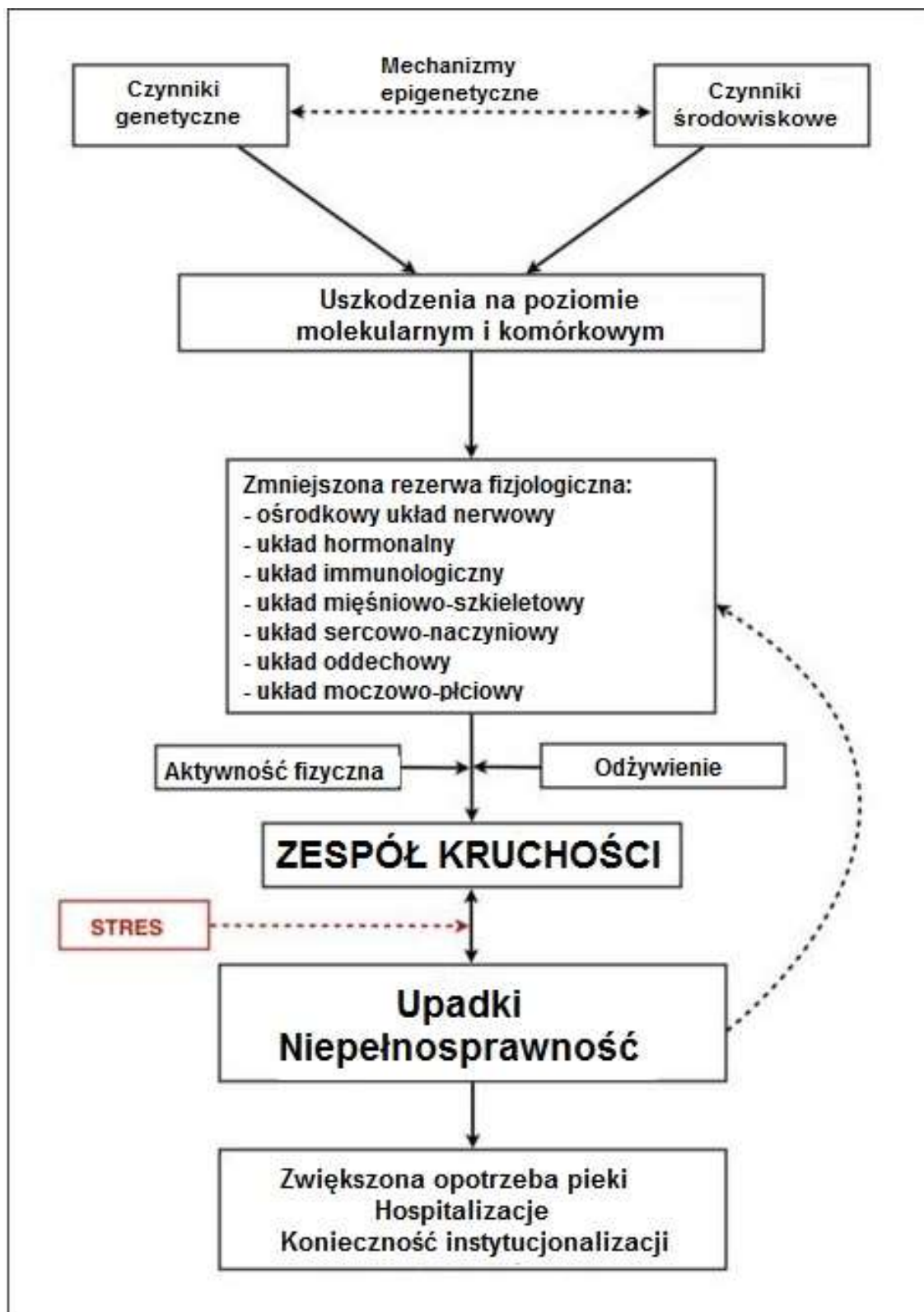
wystarczą 3 spośród wyżej wymienionych kryteriów. Zespół kruchości zazwyczaj jest poprzedzony zespołem pre-frailty, który obejmuje występowanie 1-2 spośród wyżej wymienionych objawów i identyfikuje grupę osób o znacznie podwyższonym ryzyku rozwoju kruchości. Osoby, u których zaobserwowano zmniejszoną rezerwę fizjologiczną są bardziej podatne na przyspieszony proces starzenia niż zdrowa populacja pacjentów w podobnym wieku. Istotnym problemem w rozpoznaniu FS jest odróżnienie niepełnosprawności od zespołu słabości, z uwagi na nakładający się charakter tych zaburzeń. Wielochorobowość lub pojedyncze schorzenie stwierdzone u jednego pacjenta powoduje uszkodzenie systemów fizjologicznych, które skutkuje utratą lub znacznym zaburzeniem pojedynczych funkcji, natomiast zespół słabości jest stanem subklinicznego osłabienia wszystkich układów fizjologicznych i zwiększenia ich podatność na czynniki stresowe. Niesprawność może być wynikiem zarówno zespołu słabości, wielochorobowości lub konsekwencją jednego schorzenia, może dotyczyć zatem pojedynczego układu. Każdy niekorzystny bodziec u osób z zespołem kruchości może spowodować przekroczenie możliwości kompensacyjnych organizmu w utrzymaniu homeostazy, prowadząc do skutku kaskady niekorzystnych zdarzeń do utraty samodzielności danego chorego, które ma najczęściej charakter nieodwracalny (Clegg A, 2013). Zespół słabości nie jest synonimem zaawansowanego wieku kalendarzowego, choć jest on bardziej rozpowszechniony w populacji osób najstarszych.



Rycina 1. Rozwój zespołu kruchości a starzenie się organizmu.

2.2. Epidemiologia zespołu kruchości

Trudności w definiowaniu zespołu słabości prowadzą do wykorzystywania zróżnicowanej metodologii badania. W przeprowadzonych dużych próbach badań wartości określające występowanie zespołu słabości różnią się nieco, w zależności od kryteriów i grupy wiekowej. Rozpowszechnienie kruchości przy użyciu Edmontońskiej Skali Kruchości w populacji portugalskiej wyniosło 47,2% i było wyższe u kobiet (48,8%) w porównaniu do mężczyzn (41,8%). Częstsze występowanie słabości było jeszcze wyższe w starszych grupach wiekowych (41,3% między 65 a 79 rokiem życia i 65,2% w wieku 80 lub więcej) (Carneiro JA, 2017). EFS (*ang. Edmonton Frailty Scale* – Edmontońska Skala Kruchości) jest uważana za solidny instrument do oceny osób starszych w wielowymiarowy sposób, ponieważ obejmuje on dziewięć aspektów (zdolności poznawcze, stan zdrowia, niezależność funkcjonalna, wsparcie społeczne, stosowanie leków, odżywianie, nastrój, zaburzenia układu moczowego i wydajność funkcjonalna). Częstość występowania zespołu kruchości będzie rosła wraz ze starzeniem się społeczeństwa. Liczne czynniki socjoekonomiczne mogą mieć wpływ na częstość występowania zespołu kruchości w społeczeństwie. Do czynników predysponujących do wystąpienia zespołu kruchości należą: rasa afrykańska, niższe wykształcenie, niskie dochody, częstsze występowanie chorób współistniejących oraz niepełnosprawności (Fried LP, 2001). Osoby samotne, owdowiałe lub rozwiedzione również częściej prezentowały zespół kruchości (Carneiro JA, 2017). W niektórych badaniach wykazano blisko 1.5 razy większą częstość występowania kruchości w zależności od wieku u pacjentów w rejonach wiejskich w porównaniu do mieszkańców miasta (Wu C, 2018). W krajach Europy częstość zespołu kruchości jest szacowana na 17% i waha się od 5,8% w Szwajcarii do 27% w Hiszpanii. Proporcja frailty i pre-frailty jest także istotnie większa w południowych niż w północnych i zachodnich rejonach Europy (Santos-Eggimann B, 2009) (Theou O, 2013) i jest większa w krajach o niższym statusie ekonomicznym (Siriwardhana DD, 2018). Dwa duże badania populacyjne The Survey of Health and Retirement in Europe (SHARE) oraz The Study on Global AGEing and Adult Health (SAGE) podają, że średni indeks kruchości jest najniższy w Irlandii, Grecji oraz Holandii, a najwyższe występowanie rozpoznano we Włoszech, Hiszpanii oraz Polsce (Santos-Eggimann B, 2009).



Rycina 2. Schemat patofizjologii zespołu kruchości.

2.3. Patomechanizm zespołu kruchości

Mechanizmy zespołu kruchości są bardzo złożone i związane z dysfunkcją licznych układów, w tym w szczególności: układu kostno-szkieletowego, odpornościowego oraz wydzielania wewnętrznego, które prowadzą do zwiększonej podatności na czynniki stresujące i zaburzeń metabolicznych (Limpawattana P, 2017). Na podstawie wielu przeprowadzonych badań zwrócono uwagę na charakterystyczne objawy dla zespołu słabości, dotyczące zaburzeń w regulacji układów fizjologicznych. Są to m.in.: zmiany neuroendokrynologiczne i immunologiczne, takie jak zmniejszone stężenia: hormonów płciowych (estrogeny, testosteron), hormonu wzrostu (GH – growth hormone), insulinopodobnego czynnika wzrostu – IGF (Insulin-like Growth Factor), siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S), wzrost napięcia układu sympatycznego, zwiększona podatność na infekcje oraz zaburzenia wydzielania kortykoidów (Mitnitski A, 2015). Zaobserwowano także podwyższone parametry markerów prozapalnych - białka C – reaktywnego CRP (C-reactive protein), cytokin – interleukiny 6 i 1B (IL-6, IL-1B), czynnika martwicy nowotworu alfa TNF α , (tumor necrosis factor alpha) czynnika VII krzepnięcia, fibrynogenu, D-dimerów oraz obniżone stężenia interleukiny 2 (IL-2). Widocznym problemem jest także utrata masy mięśniowej. Sarkopenia pojawia się pod wpływem katabolicznego działania cytokin (IL-6, TNF α), zmniejszonego stężenia hormonów anabolicznych (hormony płciowe i GH), zaburzenia w wydzielaniu glikokortykoidów (Al Saedi A, 2019).

2.3.1. Zespół kruchości a stan zapalny

Przewlekły proces zapalny oraz nadmierna aktywacja układu immunologicznego stanowi obecnie główny potencjalny mechanizm leżący u podstaw procesu patofizjologii zespołu kruchości. Bezpośredni związek pomiędzy zespołem kruchości a podwyższonym poziomem krążącej interleukiny IL-6, cytokiny prozapalnej będącym białkiem odczytowym dla CRP aktywującej układ immunologiczny, został zauważony w kilku badaniach dotyczących jego patogenezy (Chen X, 2014) (Ferrucci L, 2018). Inne czynniki prozapalne, takie jak białko CRP oraz TNF- α również są podwyższone u pacjentów z FS. Ponadto stężenie neopteryny, która stanowi molekularny marker aktywacji układu odpornościowego monocytów oraz makrofagów, niezależny od ww. czynników prozapalnych, jest

podwyższone w grupie kruchych pacjentów (Leng SX, 2011). Wyższa znacząco liczba białych komórek krwi (WBC – ang. white blood cells) jest uznawana za jeden z bardziej istotnych wskaźników wtórnych do ogólnoustrojowego stanu zapalnego, najczęściej wywołanego przez zakażenia bakteryjne. Badania wykazały bezpośrednie powiązania między kruchością a zwiększoną całkowitą liczbą białych krwinek, aczkolwiek wciąż poniżej górnej granicy normalnego zakresu i liczby jej specyficznych subpopulacji, w tym neutrofilii i monocytów (Leng SX, 2009). W subpopulacji limfocytów T kruchość jest związana ze zwiększoną liczbą cząstek różnicowania (CD) 8 + / CD28- komórek T i komórek T CCR5 +, z których te ostatnie mają fenotyp prozapalny typu 1 (De FU, 2008). Badanie aktywacji szlaku zapalnego przez monocyty u słabych starszych osobników wykazała zwiększoną ekspresję *ex vivo* ekspresji kilku wrażliwych na stres genów szlaku zapalnego w słabości (Qu T, 2009). Aktywacja szlaku zapalnego, jako mechanizm molekularny prowadzący do przewlekłego zapalenia w zespole kruchości, sugerowana jest przez obserwowaną korelację między zwiększoną kruchością, a podwyższoną ekspresją monocytarną prozapalnej chemokiny CXCL10 i podwyższonymi poziomami krążącej IL-6. Mechanizmy, które przyczyniają się do aktywacji szlaku immunologicznego i zapalnego w słabości pozostają nadal do zbadania. Jedną z możliwości jest przewlekłe/utrzymujące się zakażenie wirusem cytomegalii (CMV). Wykazano, że dodatnie miana immunoglobulin IgG anty-CMV są związane z kruchością (Wang GC, 2010). Ponadto przewlekłe zakażenie CMV, określone przez obecność kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) CMV w obwodowych monocytach, które odróżnia przewlekłe zakażenia CMV od ostrych, jest związane z ekspansją komórek CD8+ T swoistych dla CMV i podwyższonym poziomem neopteryny u starszych dorosłych (Leng SX, 2011). Związek między słabością a cząsteczkowymi i komórkowymi mediatorami zapalnymi jest dobrze udokumentowany. Kluczową kwestią jest, czy przewlekłe zapalenie odgrywa rolę w patogenezie słabości. Poszczególne cząsteczki zapalne, takie jak IL-6 czy CRP, mogą bezpośrednio przyczyniać się do kruchości lub jej centralnych składników (takich jak zmniejszona masa mięśniowa, siła i moc oraz zmniejszona sprawność motoryczna) (Wilson D, 2017). Ponieważ kruchość obejmuje wieloukładowe rozregulowanie fizjologiczne, przewlekły stan zapalny przyczynia się do osłabienia poprzez szkodliwe działanie na liczne układy narządów, takie jak układ mięśniowo-szkieletowy i hormonalny, krwiotwórczy, sercowo-naczyniowy oraz wpływa na zaburzenia regulacji żywienia (Fried LP, 2009). Badania wykazały, że podwyższone komórkowe i molekularne mediatory zapalne mają odwrotne powiązania ze stężeniami hemoglobiny, poziomem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF) -1 i poziomem albuminy, mikroelementów i witamin (Leng SX,

2009) (Michelon E, 2006). Biorąc pod uwagę te czynniki zaproponowano, że stan zapalny odgrywa kluczową rolę w patogenezie słabości bezpośrednio lub pośrednio także poprzez inne pośrednie procesy patofizjologiczne. Jednakże czynniki inne niż przewlekłe zapalenie mogą być również ważne w patogenezie słabości, ponieważ w niektórych badaniach nie zaobserwowano żadnych spójnych powiązań między podwyższonymi poziomami IL-6 a kruchością i stosowaniem statyn, które, pomimo udokumentowanego działania przeciwzapalnego, nie miały związku ze zmniejszeniem częstości występowania zespołu kruchości (Reiner AP, 2009) (LaCroix AZ, 2008).

2.3.2. Zespół kruchości a sarkopenia i status odżywienia

Biorąc pod uwagę, że słabość i spowolnienie sprawności ruchowej są osiowymi cechami zespołu osłabienia, sarkopenia jest prawdopodobnie kolejnym kluczowym czynnikiem patofizjologicznym powodującym słabość. W rzeczywistości badacze w Europie i Azji uważają badania sarkopenii za potencjalnie użyteczny wstępny krok w kierunku badań interwencyjnych zespołu słabości (Liu LK, 2013). Sarkopenia jest definiowana jako utrata masy mięśniowej oraz siły, która może wystąpić szybko po 50 roku życia. Może być dalej przyspieszana przez choroby przewlekłe i jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do niepełnosprawności. Jej przyczyny obejmują związane z wiekiem zmiany w neuronach α -motorycznych, włóknach mięśniowych typu I, zanikiem mięśni, złym odżywianiem, wytwarzaniem hormonu wzrostu (GH), poziomem steroidów płciowych i aktywność fizyczną. Jak wspomniano wcześniej, przewlekłe zapalenie jest ważnym czynnikiem przyczyniającym się do sarkopenii. Dowodzi to, że sarkopenia może być uważana za fizyczną komponentę zespołu kruchości, gdyż dzieli podobną patofizjologię, prezentację kliniczną, włączając w to wpływ na mięśnie szkieletowe i mięśnie oddechowe. Z sarkopenią związana jest znacznie osłabiona siła mięśniowa niezależnie od masy ciała. Brak ruchu przy jednoczesnych znacznych ograniczeniach dietetycznych prowadzi do osteopenii i sarkopenii. Otyłość jest nowym odwracalnym markerem zespołu słabości, powoduje odkładanie się tkanki tłuszczowej trzewnej w mięśniach i tym samym obniża sprawność fizyczną (Wieczorkowska – Tobis K, 2009) (Villareal DT, 2011). Ponadto nieprawidłowy stan odżywienia, a zwłaszcza niedożywienie i niskie spożycie pokarmu, jest silnie związane z zespołem kruchości (Lorenzo-López L, 2017). Innymi czynnikami ryzyka zespołu kruchości są niski poziom

albuminy, stężenie HDL i cholesterolu całkowitego, wysokie stężenie kwasu moczowego związane ściśle i wzajemnie nasilające ww. potencjalne mechanizmy zespołu kruchości.

2.3.3. Zespół kruchości a zaburzenia hormonalne

Mózg i układ hormonalny są ze sobą ściśle powiązane przez oś podwzgórzowo-przysadkową, która kontroluje metabolizm i zużycie energii poprzez wydzielane hormony utrzymujące homeostazę. Liczne dowody wskazują na to, że oś podwzgórze – przysadka mózgową ma kluczową rolę w regulacji starzenia się i słabości. Regulacja wydzielania glikokortykoidów, insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF) i produkcja androgenów mają istotne znaczenie, ponieważ deficyty tych hormonów związane są z niekorzystnym profilem prowadzącym do starzenia się organizmu oraz zespołu słabości (Clegg A, 2018). Oprócz podwzgórze – oś przysadki, witamina D i insulinooporność mogą odgrywać potencjalną rolę w patogenezie słabości. Badanie przekrojowe z udziałem 214 kobiet wykazało, że słabość była niezależnie związana z przewlekłym podwyższeniem stężenia dobowego kortyzolu (Varadhan R, 2008). Stale wysoki poziom kortyzolu jest odpowiedzialny za przyspieszony katabolizm mięśni szkieletowych, zatem związek przewlekłe podwyższonego stężenia kortyzolu z kruchością jest biologicznie prawdopodobny biorąc pod uwagę osiowy składnik słabości jakim jest sarkopenia. Steroidy płciowe i IGF-1 są niezbędne do regulowania metabolizmu mięśni szkieletowych. Związany z wiekiem szybki spadek estrogenów u kobiet po menopauzie i stopniowy spadek poziomu testosteronu u starszych mężczyzn prowadzą do spadku masy mięśniowej i siły mięśni. Krążące poziomy hormonu płciowego, siarczanu dehydroepiandrosteronu i IGF-1, są znacznie niższe u osób starszych niż u osób dorosłych bez kruchości (Puts MT, 2005). Prospektywne badania kohortowe przeprowadzone na starszych osobach sugerują, że także niedobór witaminy D jest związany z kruchością, szczególnie u starszych mężczyzn (Shardell M, 2009). Badania te sugerują potencjalną rolę rozregulowania osi somatotropowej GH – IGF-1, oś podwzgórze – przysadka – nadnercza oraz innych hormonów w patogenezie słabości.

2.3.4. Zespół kruchości a schorzenia przewlekłe

Badania pokazały, że w populacji dotkniętej problemem kruchości liczba schorzeń przewlekłych jest blisko 1.5 razy większa niż u rówieśników bez tego typu zaburzeń (Weiss CO, 2011). Średnia liczba schorzeń przewlekłych, którą wykazały badania to 2.1 u pacjentów z frailty w porównaniu z 1.4 w populacji ogólnej (Hirsch C., 2006). Zespół kruchości występuje jednak rzadziej niż większość schorzeń przewlekłych, które są najczęstszymi przyczynami zgonu i chorobowości w populacji. W toku badań udowodniono liczne związki występowania zespołu kruchości z najczęstszymi chorobami przewlekłymi. Do tej grupy należą m.in.: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zawał mięśnia serca, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2, insulinooporność, niedokrwistość, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła choroba nerek, układowe zapalenia tkanki łącznej, reumatyczne zapalenia stawów, udar, choroby naczyń obwodowych oraz depresja (Weiss CO, 2011) (Stauder R, 2018) (Pérez-Tasigchana RF, 2017) (Trevisan C, 2017) (Veronese N, 2017) (Castell MV, 2015) (Soysal P, 2017). Nie wyróżniono pojedynczej jednostki chorobowej, która w sposób szczególny nasilałaby występowania zespołu kruchości, choć wydaje się, że niewydolność serca oraz depresja występują częściej niż pozostałe. Z drugiej strony, zespół kruchości jest silnym czynnikiem predykcyjnym zwiększonej śmiertelności niezależnym od wieku, ciężkości choroby, stopnia niepełnosprawności i schorzeń współistniejących, zwłaszcza w grupie pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi (Afilalo J, 2009). Poza wymienionymi schorzeniami przewlekłymi wykazano związek pomiędzy chorobami nowotworowymi, nieplanowanymi przyjęciami do szpitala w ciągu ostatniego roku, obwodem pasa oraz obecnością sarkopenii, a częstością występowania zespołu słabości (Limpawattana P, 2017). Rozwój zespołu kruchości u pacjentów onkologicznych, którzy przeszli skuteczne leczenie nowotworu jest udokumentowany w badaniach, które sugerują, że najbardziej prawdopodobną przyczyną jest jatrogenne uszkodzenie organizmu oraz zaburzenia wynikające z przebytej choroby nowotworowej, które skutkują przyspieszeniem biologicznego procesu starzenia i prowadzą do klinicznej ekspresji zespołu kruchości (Baijal P, 2014) (Pérez-Zepeda, 2016). Badania pokazały także, że dwie i więcej nieplanowanych hospitalizacji w ciągu roku istotnie zwiększały ryzyko pojawienia się zespołu kruchości. Jest to efekt zarówno naturalnego procesu starzenia związanego z wiekiem, na co składają się zmniejszenie mięśniowej masy ciała, wydolności wysiłkowej oraz mineralnej gęstości kości, jak i nieplanowanego, kilkudniowego unieruchomienia prowadzącego do nasilenia ww.

procesów oraz zmniejszania masy mięśniowej i kostnej (Limpawattana P, 2017). W połączeniu ze zwiększonym obwodem pasa, jako wskaźnikiem otyłości centralnej znacznie zmniejszającej mobilność chorych, zmiany te prowadzą do znaczącego i trudnego do odwrócenia zmniejszenia masy i siły mięśniowej, które związane jest z pojęciem sarkopenii (Porter Starr KN, 2014) (Shah K, 2012).

2.4. Leczenie zespołu kruchości

Dotychczas nie opracowano w pełni skutecznej metody zapobiegania i leczenia zespołu słabości. Wydaje się, że najważniejsza jest prewencja i zapobieganie jego skutkom i powikłaniom. Ważne spotkanie ekspertów, prowadzące do pierwszego udanego międzynarodowego konsensusu w sprawie definicji słabości uznało, że istnieją pewne dowody sugerujące możliwe korzyści z 4 rodzajów interwencji w leczeniu tego stanu: ćwiczenia fizyczne, wsparcie kaloryczne i białkowe, suplementacja witaminy D i zmniejszenie polifarmakoterapii (Morley JE, 2013). Singh i wsp. (Singh NA, 2012) wykazali, że rok ćwiczeń oporowych u słabych osób po złamaniu biodra zmniejszył liczbę hospitalizacji i umieszczenia w domu opieki. Theou i wsp. (Theou O, 2011) w systematycznym przeglądzie stwierdzili, że 45 do 60 minut ćwiczeń 3 razy w tygodniu wydaje się mieć pozytywny wpływ na kruche starsze osoby dorosłe i może być wykorzystywany do minimalizowania skutków zespołu kruchości. Ćwiczenia u osób słabych zwiększają funkcjonalność, szybkość chodzenia, pozycję na krześle, wspinanie się po schodach i równowagę, a także zmniejszają depresję i strach przed upadkiem. Programy ćwiczeń grupowych i domowych zmniejszają częstość upadków (Gillespie LD, 2012). U osób starszych z niedoborem witaminy D 25 (OH) istnieją dowody na to, że suplementacja witaminy D zmniejszy ryzyko upadku, złamań szyjki kości udowej i śmiertelność. Może także poprawić funkcję mięśni. (Morley JE, 2013). Chociaż nie przeprowadzono badań klinicznych na dużą skalę, które pokazują, że osłabieniu można zapobiegać lub leczyć samą witaminą D, istnieją wystarczające dowody skuteczności w słabych populacjach, aby zasugerować, że witamina D u osób słabych, które mają niedobór witaminy D, byłaby przydatna (Shardell M, 2009). Utrata masy mięśniowej jest jedną z konsekwencji utraty wagi u osób starszych, wraz ze zmniejszeniem siły, mobilności i zaburzeniami odporności, które reprezentują typowe cechy osłabienia. Ponadto niedożywienie u osób starszych zwiększa ryzyko hospitalizacji, zależności funkcjonalnej i śmierci w tej

populacji (Kim C-O, 2013). Związek między czynnikami odżywczymi a występowaniem osłabienia zaobserwowano również w badaniach Lorenzo-Lópeza i wsp., który analizował dane z 19 badań obserwacyjnych (Lorenzo-López L, 2017). Czynniki odżywczymi zbadanymi w tym przeglądzie były mikroelementy, makroelementy, jakość diety, przeciwutleniacze i wynik w Mini Nutritional Assessment (Lorenzo-López L, 2017) .

Inne potencjalne przyczyny słabości to między innymi schorzenia przewlekłe, takie jak.: depresja, problemy ze wzrokiem i słuchem, cukrzyca, zastoinowa niewydolność serca i pogorszenie funkcji poznawczych. Plan interwencji u słabych starszych osób dorosłych musi obejmować leczenie chorób odwracalnych, a także prawidłową kontrolę i leczenie nieodwracalnych schorzeń. Złotym standardem opieki nad osobami słabymi jest kompleksowa ocena geriatryczna (CGA – Complex Geriatric Assessment) (Ellis G, 2011). CGA to wielowymiarowa ocena, plan leczenia i regularne przeglądy dostarczane przez multidyscyplinarny zespół, który zwykle obejmuje lekarzy, pielęgniarki, fizjoterapeutów, terapeutów zajęciowych i pracowników socjalnych. Wiele dowodów na temat CGA pochodzi z otoczenia szpitalnego, ale istnieją dowody na to, że zapewnienie złożonych interwencji (w tym CGA) osobom starszym mającym słabość w otoczeniu społecznym, może zmniejszyć liczbę przyjęć do szpitali, przyjęć do domów opieki i zwiększyć szansę na dalsze życie w domu. CGA w środowisku społecznym z konieczności będzie się różnić od tego w szpitalu. Wytyczne BGS (British Geriatric Society) przedstawiają konsensus co do istotnych cech. Podstawową cechą CGA jest całościowy przegląd medyczny. Ze względu na wpływ zasobów CGA pod kontrolą zespołu i związane z tym koszty alternatywne, zaleca się całościowy przegląd medyczny dla wszystkich starszych osób zidentyfikowanych jako żyjące z kruchością. Całościowej analizy medycznej nie musi wykonywać geriatra, ale osoba z odpowiednią wiedzą i zarezerwowanym odpowiednio czasem. W środowiskach społecznych zwykle byłby to lekarz ogólny lub pielęgniarka specjalistyczna, która może zwrócić się o pomoc do geriatry (lub innego specjalisty środowiskowego, takiego jak psychiatry w podeszłym wieku, terapeutów i pielęgniarki środowiskowe) w celu uzyskania pomocy w przypadku niepewności co do diagnoz lub szczególnie złożonych. Tylko dzięki świadomości istnienia i odpowiedniej ocenie problemów pacjentów populacji geriatrycznej możliwe jest odpowiednie, indywidualne działanie mające na celu zapobiegać oraz minimalizować skutki niekorzystnych zdarzeń pogłębiających zespół kruchości.

3. Niedokrwistość i gospodarka żelaza

Niedokrwistość jest stanem, w którym liczba czerwonych krwinek (i w konsekwencji ich zdolność przenoszenia tlenu) jest niewystarczająca, aby spełnić potrzeby fizjologiczne organizmu. Konkretnie potrzeby fizjologiczne różnią się w zależności od wieku, płci, wysokości nad poziomem morza, palenia tytoniu i różnych etapów ciąży. Uważa się, że niedobór żelaza jest najczęstszą przyczyną niedokrwistości na świecie, ale inne składniki odżywcze (w tym kwas foliowy, witamina B12 i witamina A), ostre i przewlekłe zapalenie, infekcje pasożytnicze oraz choroby dziedziczne lub nabyte, które wpływają na syntezę hemoglobiny, produkcję czerwonych krwinek lub ich przeżycie, mogą powodować niedokrwistość. Jest ona globalnym problemem zdrowia publicznego, dotyczącym zarówno kraje rozwijające się, jak i rozwinięte. Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) niedokrwistość jest definiowana jako stężenie hemoglobiny (Hb) $<12,0$ g / dl u kobiet i $<13,0$ g / dl u mężczyzn. Jednak normalny rozkład Hb różni się nie tylko w zależności od płci, ale także od pochodzenia etnicznego i stanu fizjologicznego. Niedokrwistość jest często wieloczynnikowa i nie jest niezależnym zjawiskiem. Do klasyfikacji i diagnozy należy wziąć pod uwagę parametry hematologiczne, podstawowy mechanizm patologiczny i historię pacjenta. Starzenie się populacji, szczególnie w krajach zachodnich, powoduje wzrost częstości występowania niedokrwistości u osób starszych (Stauder R, 2018). W tej populacji niedokrwistość, ostatnio zdefiniowana stężeniem Hb <12 g / dl u obu płci, ma przeważnie łagodny stopień (10-12 g / dl). Zrozumienie patofizjologii niedokrwistości w tej populacji jest ważne, ponieważ przyczynia się do zachorowalności i umieralności (Cappellini MD, 2015). W badaniu National Health and Nutrition Survey (NHANES III) częstość występowania niedokrwistości u mężczyzn i kobiet w wieku powyżej 65 lat wynosiła odpowiednio 11% i 10%. (Guralnik JM, 2004). Niedokrwistość występuje częściej po 50. roku życia, zbliżając się do 20% u osób w wieku 85 lat lub starszych. W Stanach Zjednoczonych oszacowano, że około 11% mężczyzn i 10% kobiet w wieku 65 lat i starszych ma niedokrwistość, i że liczby te podwoją się w wieku 85 lat, a wskaźnik rozpowszechnienia osiąga 50–60% w domach opieki / domach opieki (Price E.A., 2011). Szacuje się, że ponad 3 miliony Amerykanów w wieku 65 lat i starszych mają niedokrwistość. Spośród pacjentów z niedokrwistością stwierdzono, że jedna trzecia ma niedobór żywieniowy (związany z niedoborem żelaza, witaminy B12 oraz kwasu foliowego w diecie), jedna trzecia została zdiagnozowana na

podstawie badań żelaza jako niedokrwistość stanu zapalnego, a u jednej trzeciej zdiagnozowano niedokrwistość o nieustalonej etiologii.

W tabeli poniżej (Tab.1.) przedstawiono kliniczne testy diagnostyczne ważne w diagnozowaniu niedokrwistości u starszych osób dorosłych.

Test	Wynik	Różnicowanie
Średnia objętość krwinki Ang. Mean Cell Volume (MCV)	> 100 fL < 80 fL	Niedobór żelaza/witaminy B12 Niedobór żelaza/niedokrwistość chorób przewlekłych
Średnia zawartość hemoglobiny Ang. Mean Cell Hemoglobin (MCH)	< 27 pg lub > 31 pg	Niedobór żelaza/niedokrwistość chorób przewlekłych
Witamina B12 (B12)	< 200 pg/mL	Niedokrwistość makrocytarna
Kwas foliowy	RBC:<102.6 ng/mL Surowica:<2.6ng/mL	Niedokrwistość makrocytarna
Stężenie żelaza w surowicy	< 60 mcg/dL	Niedobór żelaza/niedokrwistość chorób przewlekłych/ Niedokrwistość o nieznanym przyczynie
Saturacja transferyny	< 15%	Niedobór żelaza/niedokrwistość chorób przewlekłych/ Niedokrwistość o nieznanym przyczynie
Stężenie ferrytyny w surowicy	< 12 ng/mL	Niedobór żelaza/niedokrwistość chorób przewlekłych
Rozpuszczalny receptor transferyny/log stężenia ferrytyny w surowicy [sTfR/log sFt]	> 1.5 > 0.8	Niedobór żelaza/niedokrwistość chorób przewlekłych Niedobór żelaza/niedokrwistość chorób przewlekłych
Klirens kreatyniny	< 30 mL/min	Niedokrwistość chorób przewlekłych/niedokrwistość w przebiegu przewlekłej choroby nerek
Białko C-reaktywne (CRP)	> 10 mg/dL	Niedobór żelaza/niedokrwistość chorób przewlekłych

Tabela 1. Kliniczne testy diagnostyczne w diagnozowaniu niedokrwistości u starszych osób dorosłych.

3.1. Gospodarka żelaza

Żelazo jest niezbędnym elementem w biologii komórki. Jego zdolność do łatwego poddawania się cyklom redoks między dwoma głównymi stanami utlenienia, Fe^{3+} (żelazo) i Fe^{2+} , leży u podstaw jego funkcjonalnego znaczenia jako kofaktora wymaganego do aktywności wielu niezbędnych enzymów i innych cząsteczek. W szczególności żelazo jest zawarte w funkcjonalnej grupie hemowej, składnika łańcucha transportu elektronów, a także w hemoglobinie przenoszącej tlen. Rzeczywiście większość żelaza w ludzkim ciele (około 65%) jest zawarta w hemoglobinie. Niedobór żelaza jest najczęstszym niedoborem żywieniowym na świecie (Camaschella C, 2015). Według Światowej Organizacji Zdrowia około 25% światowej populacji cierpi na niedokrwistość z niedoboru żelaza (McLean E, 2009). Znaczna część tej niedokrwistości wynika z niedostatecznego spożycia żelaza, ale choroby zakaźne i inne przyczyny przewlekłego stanu zapalnego mogą również zmniejszać wchłanianie i dostępność żelaza. Zmniejszona dostępność żelaza powoduje ograniczoną przez żelazo erytropoezę w szpiku kostnym, co prowadzi do niedokrwistości, charakteryzującej się mniejszą objętością krwinki czerwonej, zawierającej mniej hemoglobiny. Zmniejszenie dopływu tlenu do tkanek spowodowane niedokrwistością może prowadzić do osłabienia, zmęczenia i zaburzeń poznawczych (McLean E, 2009).

Ludzki organizm nie posiada systemów usuwania nadmiaru żelaza, wobec czego prawidłowy stan gospodarki żelaza zależy od utrzymania wzajemnej harmonii pomiędzy jego wchłanianiem w świetle przewodu pokarmowego, gromadzeniem w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego i uwalnianiem z niego oraz zużyciem żelaza, głównie do procesu syntezy hemoglobiny przez komórki układu erytropoetycznego w szpiku. Procesy te, podlegające regulacji na poziomie molekularnym i ogólnoustrojowym, są odzwierciedlane w badaniach laboratoryjnych służących do oceny stanu gospodarki żelazowej. Laboratoryjna diagnostyka stanów niedoboru lub nadmiaru żelaza opiera się na ocenie jego całkowitej zawartości w organizmie. Żelazo jest rozmieszczone w dwóch obszarach, tj.:

- magazynowym, który obejmuje zapasy żelaza skumulowane w obrębie wątroby oraz w makrofagach układu siateczkowo-śródbłonkowego, gdzie jest związane z białkami: ferrytyną i hemosyderyną.

- funkcjonalnym, czyli obejmującym pulę żelaza dostępnego w surowicy, które jest związane z transferyną, będącym białkiem transportowym oraz część żelaza, które jest zużywane do tworzenia hemoglobiny w komórkach szpiku kostnego oraz produkcji innych białek, takich jak np.: mioglobina, cytochromy czy katalaza.

Określone wskaźniki laboratoryjne oraz morfologii krwi obwodowej umożliwiają ocenę gospodarki żelaza. W badaniach stanu gospodarki żelazowej używa się laboratoryjnych testów oceniających stężenie żelaza w krwi obwodowej, białek przenośnikowych oraz wiążących żelazo w magazynach organizmu oraz wskaźniki dostępności pierwiastka dla erytropoezy w szpiku kostnym. Ocena stężenia żelaza w surowicy jest badaniem szeroko stosowanym w diagnostyce laboratoryjnej, jednakże charakteryzuje się licznymi ograniczeniami. Stężenie żelaza zależy od wieku i płci badanych osób, koreluje z parametrami stanu zapalnego oraz charakteryzuje się znaczną zmiennością biologiczną oraz okołodobową. Wykazano, że większe wartości stężenia żelaza obserwuje się w godzinach porannych i jest związane z posiłkami i przyjmowaną suplementacją. Prawidłowe stężenie żelaza u dorosłych mężczyzn wynosi 11–33 $\mu\text{mol/l}$ (60–180 $\mu\text{g/dl}$), u kobiet jest mniejsze o około 10%. Zmniejszenie stężenia żelaza może być związane także ze stanami zmniejszającymi jego biodostępność związaną z blokadą jego uwalniania z komórek makrofagów, co czyni je niedostępnym dla procesu erytropoezy w szpiku kostnym. Dzieje się tak w stanach związanych z tzw. niedokrwistością chorób przewlekłych, która obejmuje występowanie przewlekłego stanu zapalnego o niskim natężeniu np. w chorobach reumatycznych, nowotworowych, a także infekcyjnych (Gozzelino R, 2016). Oznaczenia stężenia żelaza w surowicy wykonuje się także w próbie czynnościowej oceniającej jego wchłanianie jelitowe. Próba doustnego obciążenia żelazem polega na oznaczeniu jego stężenia w surowicy po upływie 30, 60, 120, 180 i 360 minut od przyjęcia przez pacjenta doustnie 1 g siarczanu żelazawego. Próbę wykonuje się w różnicowaniu przyczyn niedoboru żelaza oraz w celu oceny możliwości doustnej suplementacji. Prawidłowo wzrost stężenia żelaza nie przekracza 35 $\mu\text{mol/l}$ (190 $\mu\text{g/dl}$) i następuje po 180 minutach. W stanach znacznego niedoboru żelaza niespowodowanego upośledzeniem wchłaniania obserwuje się stromy przebieg krzywej, ze zwiększeniem stężeniem żelaza nawet o 50 $\mu\text{mol/l}$. Płaski przebieg krzywej wchłaniania żelaza u osób z obniżonym w punkcie zerowym stężeniem żelaza pojawia się w momencie upośledzenia jelitowej absorpcji żelaza, w niedokrwistości w przebiegu chorób przewlekłych np.: w niewydolności nerek lub funkcjonalnym niedoborze żelaza (Solnica, 2011).

Na całościową ocenę gospodarki żelaza pozwalają badania układu transferyna-receptor dla transferyny oraz oznaczenia stężenia białka, które wiąże żelazo w komórkach - ferrytyny. Stężenie transferyny w surowicy krwi obwodowej było uprzednio używane jako biomarker ilości żelaza transportowanego; prawidłowo wynosi ono 25–50 $\mu\text{mol/l}$ (200–400 mg/dl). Aktualnie tym celu wykorzystuje się wyliczany wskaźnik tzw. saturacji transferyny żelazem (TfS), który wynosi fizjologicznie 15–45%. Jest istotnie obniżony (<15%) w stanach niedoboru żelaza i niektórych postaciach jego niedoboru funkcjonalnego (np. w niedokrwistości syderoblastycznej). Zwiększona saturacja transferyny >45% może być związana z nadmiarem żelaza, np. w przebiegu hemochromatozy lub pojawić się w chorobach zapalnych i przewlekłych w przebiegu których dochodzi do obniżenia stężenia Tf ("ujemne" białko ostrej fazy) lub utrzymującą się dostępnością żelaza w surowicy. Dobowa fluktuacja stężenia żelaza w surowicy wpływa na korelującą różnicę wysycenia transferyny. Jej zawartość we krwi obwodowej można ocenić pośrednio na podstawie całkowitej zdolności wiązania żelaza (Total Iron-Binding Capacity – TIBC), oznaczając stężenie żelaza w próbce surowicy po wcześniejszym wysyceniu wszystkich miejsc wiążących Tf przez dodanie do niej chlorku żelaza. Prawidłowo TIBC wynosi u kobiet 40–80 $\mu\text{mol/l}$ (223–446 $\mu\text{g/dl}$), a u mężczyzn 45–70 $\mu\text{mol/l}$ (251–391 $\mu\text{g/dl}$). Zwiększenie TIBC występuje w utajonym oraz i jawnym niedoborze żelaza. Różnica pomiędzy TIBC i aktualnym stężeniem żelaza w surowicy jest określana jako utajona zdolność wiązania żelaza (Unsaturated Iron-Binding Capacity – UIBC). Prawidłowo wynosi ona 27–60 $\mu\text{mol/l}$ i odzwierciedla liczbę wolnych miejsc wiążących transferyny. UIBC jest zwiększona w stanach niedoboru żelaza, natomiast w chorobach przewlekłych, również tych przebiegających ze zmniejszonym stężeniem żelaza w surowicy, wartość UIBC maleje. Receptor dla transferyny (transferrin receptor – TfR) jest przezbłonowym białkiem złożonym z dwóch podjednostek, które wiąże się z dużym powinowactwem z połączoną z żelazem cząsteczką transferyną. U osób dorosłych istotna większość (blisko 80%) receptora transferyny znajduje się na powierzchni komórek układu czerwonokrwinkowego szpiku kostnego. Ekspresja receptora i białka transferyny zwiększa się przy wzroście zapotrzebowania komórek na żelazo i nasileniu erytropoezy. Proteolitycznie odszczepiona zewnątrzkomórkowa (tzw. rozpuszczalna) część TfR (Soluble Transferrin Receptor – sTfR) występuje we krwi w postaci kompleksu z Tf i jest oznaczana metodami immunochemicznymi. Stężenie sTfR w surowicy odzwierciedla ekspresję TfR. Prawidłowe stężenie sTfR wynosi u kobiet przed menopauzą 1,9–4,4 mg/l , a u mężczyzn 2,2–5,0 mg/l , aczkolwiek może zależeć od metody oznaczania. Zwiększone stężenie sTfR w surowicy

występuje w stanach niedoboru żelaza oraz znacznie nasilonej erytropoezy, natomiast nie zwiększa się w niedokrwistości chorób przewlekłych (Solnica, 2011).

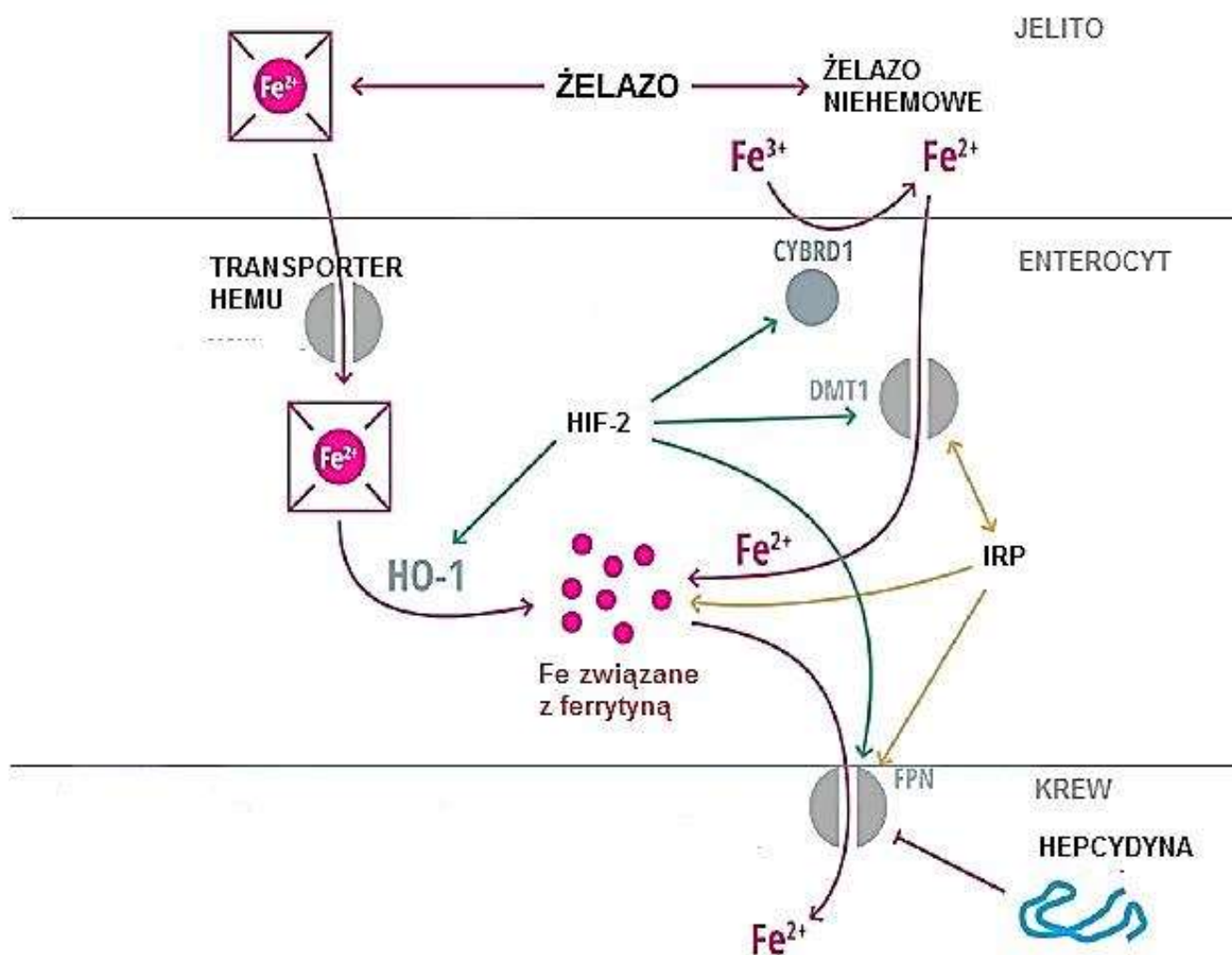
Ferrytyna jest główną proteiną gromadzącą żelazo, a jej stężenie w surowicy odzwierciedla stan ustrojowych magazynów żelaza – stężenie 1 $\mu\text{g/l}$ odpowiada 8 mg żelaza zawartego w puli zapasowej. Prawidłowe stężenie ferrytyny zależy od płci i mieści się w szerokim przedziale, wynosząc u kobiet 10–200 $\mu\text{g/l}$ (śr. 35 $\mu\text{g/l}$) i u mężczyzn 15–400 $\mu\text{g/l}$ (śr. 90 $\mu\text{g/l}$). Obniżone stężenia białka ferrytyny wskazują na istotny niedobór żelaza, a zwiększenie jej stężenia jest najczęściej związane z przeładowaniem organizmu żelazem, na przykład w przebiegu hemochromatozy. Ferrytyna należy do grupy białek tzw. ostrej fazy, zatem jej stężenie w krwi obwodowej rośnie w stanach zapalnych oraz podczas infekcji, przez co podczas tych stanów istotnie zmniejsza zastosowanie oznaczeń tego białka w ocenie ustrojowych zasobów żelaza. Zintegrowanym wskaźnikiem odzwierciedlającym zasoby żelaza jest stosunek stężenia sTfR do logarytmu stężenia ferrytyny w surowicy, czyli wskaźnik R/F. Koreluje on z zasobami żelaza w organizmie i odzwierciedla przyswajanie żelaza w trakcie jego suplementacji. Wskaźnik R/F wzrasta we wczesnym okresie niedoboru żelaza, w miarę uszczuplania puli magazynowej (spadek stężenia ferrytyny), a w późniejszych okresach jego względny wzrost jest bardziej zaznaczony niż zwiększenie stężenia Tf i sTfR. Ponieważ ferrytyna jest białkiem ostrej fazy, stosowanie wskaźnika R/F nie jest możliwe w stanach zapalnych. Wskaźnik R/F nie znalazł jeszcze szerokiego zastosowania w ocenie gospodarki żelazowej, m.in. z powodu trudności w standaryzacji immunochemicznych oznaczeń sTfR i ferrytyny. Ograniczenia w wykorzystaniu biochemicznych wskaźników gospodarki żelazowej związane głównie z reakcją ostrej fazy zmusiły do opracowania nowych badań odzwierciedlających dostępność żelaza dla procesu erytropoezy. Za złoty standard w ocenie ustrojowych zasobów żelaza ciągle uważa się badanie ilości syderoblastów w szpiku kostnym. Ta inwazyjna procedura diagnostyczna nie jest i nie może być stosowana szeroko. Ostatnio zwraca się uwagę na badanie stopnia hemoglobinizacji retikulocytów jako wskaźnika funkcjonalnej puli żelaza. Wyrażona w pikogramach zawartość hemoglobiny w pojedynczym retikulocycie (CHr) odzwierciedla dostępność żelaza w szpiku, wykorzystanego do syntezy hemoglobiny w ciągu ostatnich kilku dni przed badaniem. CHr znajduje się w panelu oznaczeń wielu automatycznych analizatorów hematologicznych. Wartość CHr zbliżona do prawidłowej średniej zawartości hemoglobiny w erytrocycie (MCH, SWH) równej 27–31 pg wskazuje na prawidłowy stan funkcjonalnej puli żelaza. Podobne znaczenie diagnostyczne ma odsetek

niedobarwliwych erytrocytów (%HYPO) odzwierciedlający dostępność żelaza poprzez zawartość hemoglobiny w dojrzałych erytrocytach. Proponowana wartość odcięcia dla rozpoznawania niedoboru żelaza wynosi 10% (Solnica, 2011).

Stan zaawansowanego niedoboru żelaza z upośledzoną erytropoezą odzwierciedlają wyniki badania morfologicznego krwi charakterystyczne dla niedokrwistości niedobarwliwej. Ostatnio wiele uwagi poświęca się białku regulującemu gospodarkę żelazową – hepcydynie, upatrując w niej potencjalny pośredni wskaźnik zasobów żelaza w organizmie (Ross SL, 2012). Hepcydyna jest 25-aminokwasowym oligopeptydem syntetyzowanym w wątrobie, kontrolującym jelitowe wchłanianie żelaza i uwalnianie go z makrofagów układu siateczkowo-śródbłonkowego. Hepcydyna hamuje działanie ferroportyny, głównego białka eksportującego żelazo, obecnego w błonach komórkowych makrofagów i enterocytów – wiąże się ona z ferroportyną, powodując jej internalizację i degradację. Wydzielanie hepcydyny jest mechanizmem sprzężenia zwrotnego ograniczającego podaż żelaza do puli funkcjonalnej. Hepcydyna jest także białkiem ostrej fazy, uwalnianym w stanach zapalenia/zakażenia, głównie pod wpływem interleukiny 6 wytwarzanej w komórkach Browicza i Kupffera wątroby. Mechanizm ten powoduje blokadę uwalniania żelaza z układu siateczkowo-śródbłonkowego, czego skutkiem jest funkcjonalny niedobór żelaza towarzyszący przewlekłym stanom zapalnym. Hepcydyna jako regulator wchłaniania i udostępniania żelaza może być pośrednim wskaźnikiem jego zasobów. Jej stężenie w surowicy jest zmniejszone w stanach wymagających dostarczenia żelaza do puli funkcjonalnej (nasilenie erytropoezy, niedobór żelaza), natomiast zwiększone stężenia hepcydyny jest związane głównie z reakcją ostrej fazy (Ross SL, 2012) (Solnica, 2011).

Okolo 2 mg żelaza jest wchłaniane codziennie w dwunastnicy i proksymalnym jelicie czczym. Jest to równoważone stratami wynikającymi ze złuszczenia skóry, rozluźniania komórek nabłonka jelitowego i utraty krwi. Ludzkie ciało nie ma kontrolowanych mechanizmów wydalania żelaza, a poziomy są zrównoważone przez regulację absorpcji żelaza (Ganz T, 2013). Żelazo w diecie może mieć postać żelaza hemowego lub niehemowego. Ponieważ większość żelaza niehemowego w diecie jest w postaci żelaza Fe^{3+} , najpierw musi zostać zredukowana do Fe^{2+} , zanim będzie mogła zostać wchłonięta; można to osiągnąć dzięki działaniu związanej z błoną reduktazy żelazowej dwunastnicy (DCYTB lub CYBRD1), która ulega ekspresji na szczytowej błonie rąbka

szczoteczki jelitowych komórek nabłonkowych (Silva B., 2015). Żelazo jest następnie transportowane przez błonę apikalną enterocytów przez transporter 1 metalu dwuwartościowego (DMT1), integralne białko z domeny transbłonowej 12, które ma zdolność do transportu wielu kationów dwuwartościowych, w tym Fe^{2+} (Anderson GJ, 2017). Aby wejść do krążenia ogólnoustrojowego żelazo musi przejść przez błonę podstawno-boczną jelitowych enterocytów. Osiąga to jedyny znany eksporter żelaza, ferroportyna, białko z 12 domenami transbłonowymi (Gozzelino R, 2016). Ferroportyna jest również niezbędna do uwalniania żelaza z innych typów komórek, w szczególności makrofagów i hepatocytów, gdzie jest również silnie eksponowana. Uwalnianie żelaza z magazynów przez ferroportynę jest wspomagane przez zawierający żelazo enzym ceruloplazminę lub w jelicie przez jego związany z błoną odpowiednik hepastetynę. Enzymy te utleniają Fe^{2+} do Fe^{3+} , zanim żelazo zwiąże się z transferyną - białkiem transportującym żelazo (Silva B., 2015). Żelazo jest transportowane w krążeniu związanym z transferyną, chociaż krążące żelazo może również istnieć w formie niezwiązanej z transferyną, szczególnie gdy poziomy żelaza w surowicy są wysokie. Receptor transferyny 1 (TFR1) ulega wszechobecnej ekspresji na powierzchni komórki i jest odpowiedzialny za pobieranie żelaza związanego z transferyną poprzez dobrze zbadane mechanizmy, które obejmują endocytozę za pośrednictwem receptora (Pantopoulos K, 2012). Po internalizacji pęcherzyki endocytowe są zakwaszone, umożliwiając uwalnianie żelaza z transferyny, a apotransferyna, wciąż związana z TFR1, zawraca z powrotem na powierzchnię komórki, gdzie jest uwalniana. Żelazo opuszcza endosom i wchodzi do cytoplazmy komórek przez DMT1. Sześciotransbłonowy antygen nabłonkowy ferrireduktazy prostaty 3 (STEAP3) ułatwia również ten proces, redukując Fe^{3+} do Fe^{2+} przed transportem przez DMT1 (Anderson GJ, 2017). Poziomy wielu białek związanych z metabolizmem żelaza, w tym TFR1 i DMT1, są regulowane poprzez poziom transkrypcji elementu reagującego na żelazo / białka reagującego na żelazo (IRE / IRP). Struktury pętli IRE pnia w regionach 3' nie ulegające translacji (UTR) tych mRNA wiążą się z IRP 1 lub 2 w warunkach niedoboru żelaza i stabilizują mRNA, wzmacniając translację białek i zwiększając wychwyty żelaza. IRE są również obecne w 5'UTR mRNA ferrytyny i ferroportyny, między innymi i w przeciwieństwie do TFR1 i DMT1, translacja tych białek jest tłumiona w warunkach niedoboru żelaza. Jak wspomniano wcześniej, większość żelaza w ludzkim ciele jest zawarta w czerwonych krwinkach. Żelazo uwalniane z tych komórek, gdy osiągną koniec życia, jest głównym źródłem ogólnodostępnego żelaza, które można ponownie wykorzystać do produkcji nowych erytrocytów w szpiku kostnym.

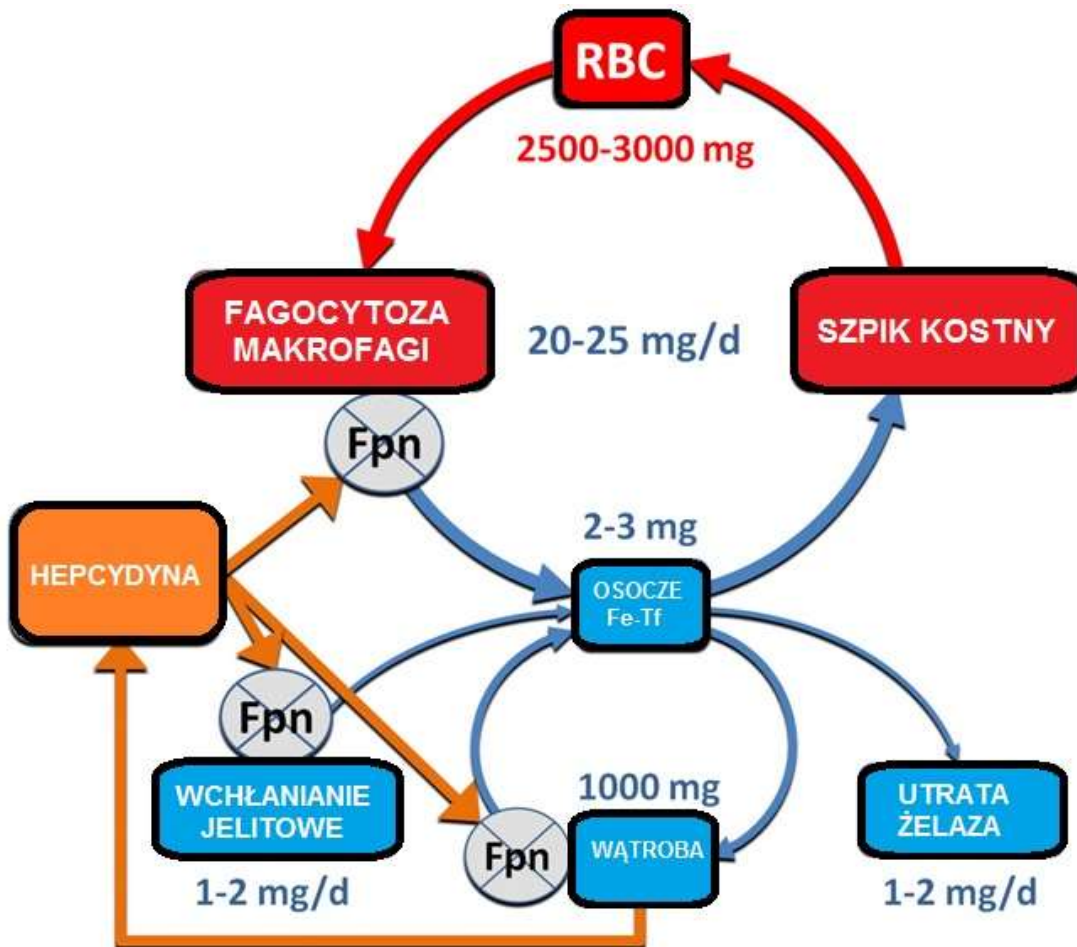


Rycina 3. Mechanizm wchłaniania żelaza.

Makrofagi siateczkowo-śródbłonkowe są odpowiedzialne za pochłanianie starzejących się erytrocytów w procesie zwanym erytrofagocytozą. Podczas tego procesu czerwone krwinki są trawione w fagolizosomie. Stąd, żelazo uwalniane z hemu, jest transportowane do cytosolu przez związane z naturalną opornością białko makrofagowe 1 (NRAMP1), dwuwartościowy transporter metalu i paralog DMT1 (Soe-Lin S, 2009). Sam hem może być także transportowany przez błonę fagolizosomalną za pomocą opisanego transportera hemu, homologu genu odpowiedzi na hem 1 *Caenorhabditis elegans* (HRG1) (White C, 2013). W cytosolu żelazo może zostać uwolnione z hemu przez działanie oksygenazy hemowej 1. Powstałe żelazo uwolnione z rozpadu czerwonej komórki krwi mogą być następnie przechowywane w ferrytynie lub uwalniane z powrotem do krążenia ogólnoustrojowego za pośrednictwem ferroportyny przez błonę plazmatyczną.

3.2. Rola hepcydyny

Regulacja poziomu żelaza podczas infekcji jest ważna we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na patogeny. Aby sprostać wymaganiom organizmu dotyczącym żelaza, ewoluowały skomplikowane mechanizmy wykrywania poziomu żelaza i odpowiednio dostosowywania wchłaniania i recyklingu żelaza w celu utrzymania homeostazy żelaza. Mechanizmy te reagują również na bodźce zapalne / zakaźne, a także na niedotlenienie i sygnały erytropoetyczne, w celu zmniejszenia lub zwiększenia dostępności żelaza (Ganz T, 2010). Mechanizmy regulujące ogólnoustrojową homeostazę żelaza są w dużej mierze skoncentrowane na wątrobie i obejmują dwie cząsteczki, hepcydynę i ferroportynę, które współpracują ze sobą w celu regulacji przepływu żelaza z komórek do krążenia ogólnoustrojowego. Jak wspomniano wcześniej, ferroportyna jest jedynym znanym komórkowym białkiem eksportującym żelazo. Najwyraźniej jest widoczny w makrofagach, enterocytach dwunastnicy i hepatocytach, ważnych typach komórek zaangażowanych w recykling żelaza, absorpcję, przechowywanie i regulację (Abboud S, 2000). Ekspresję ferroportyny można kontrolować na poziomie transkrypcyjnym, translacyjnym i potranslacyjnym. mRNA ferroportyny zawiera funkcjonalny IRE w swoim 5'UTR i, podobnie jak ferrytyna H i L, jego translacja jest tłumiona w warunkach niedoboru żelaza, co powoduje zmniejszenie eksportu żelaza komórkowego (Abboud S, 2000). Transkrypcję genu ferroportyny makrofagów można promować przez hem (Marro S, 2010) i hamować przez bodźce zapalne (Liu XB, 2005). Na poziomie ogólnoustrojowym najważniejszym mechanizmem regulującym ferroportynę jest hepcydyna, regulowany przez wątrobę hormon regulacyjny żelaza. Hecydyna została pierwotnie zidentyfikowana w osoczu i moczu jako mały, 25-aminokwasowy, silnie dwusiarczkowy, wyrażony w wątrobie peptyd przeciwdrobnoustrojowy. Wkrótce stało się jasne, że odgrywa on również ważną rolę w regulacji ogólnoustrojowej homeostazy żelaza (Wallace DF, 2016) W 2004 r. wykazano, że hepcydyna działa w celu zmniejszenia eksportu żelaza komórkowego poprzez wiązanie się z ferroportyną i powodowanie jej internalizacji i degradacji.



Rycina 4. Kontrola stężenia żelaza w surowicy przez oś hepcydyna-ferroportyna, na podst. (Ganz T, 2010).

Wiązanie hepcydyny z ferroportyną indukuje szybką ubikwitynację i internalizację kompleksu hepcydyna-ferroportyna, zmniejszając w ten sposób ekspresję powierzchni komórki i eksport żelaza (Ross SL, 2012). Od odkrycia hepcydyny w 2000 r. stało się jasne, że jej interakcja z ferroportyną ma zasadnicze znaczenie dla ogólnoustrojowej regulacji żelaza i że zaburzenia na tej osi hepcydyny-ferroportyny są podstawą wielu zaburzeń związanych z żelazem (Ganz T, 2010).

Regulacja homeostazy żelaza przez bodźce zapalne jest ważna we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej na infekcje i nowotwory. Zwiększenie poziomu hepcydyny podczas infekcji powoduje sekwestrację żelaza w tkankach i zmniejszenie poziomu żelaza w surowicy, skutecznie chroniąc żelazo przed atakującymi patogenami. W dłuższym okresie, na przykład podczas przewlekłego stanu zapalnego, może to skutkować zmniejszoną dostępnością żelaza do produkcji czerwonych krwinek i wynikającą z tego niedokrwistością.

Uważa się, że podwyższony poziom hepcydyny jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do niedokrwistości chorób przewlekłych, najczęstszej postaci niedokrwistości u hospitalizowanych pacjentów (Gozzelino R, 2016). Wykazano także, że hepcydyna w wątrobie jest regulowana dodatkowo przez bodźce zapalne. Zapalna cytokina, interleukina 6 (IL-6) jest w dużej mierze odpowiedzialna za ten proces, ponieważ zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy krwi na ostre bodźce zapalne została całkowicie wyeliminowana u myszy bez IL-6. Eksperymenty na myszach transgenicznym wykazały, że przetwornik sygnału i aktywator szlaku sygnałowego transkrypcji 3 (STAT3) są odpowiedzialne za regulację hepcydyny w wątrobie za pośrednictwem IL-6 (Pietrangelo A, 2007).

3.3. Niedokrwistość chorób przewlekłych

Niedokrwistość stanu zapalnego (Anemia of inflammation - *AI*) była historycznie nazywana „niedokrwistością chorób przewlekłych” i jest najczęściej obserwowana w powiązaniu z infekcją, zaburzeniami reumatologicznymi, nowotworami złośliwymi i innymi chorobami przewlekłymi. Na poziomie biochemicznym klasycznie charakteryzuje się niską zawartością żelaza w surowicy i niską zdolnością wiązania żelaza w warunkach podwyższonego stężenia ferrytyny w surowicy. Chociaż etiologię klasycznej *AI* przypisano zmniejszeniu czasu przeżycia krwinek czerwonych, nieuporządkowanej erytropoezie ograniczonej żelazem i postępującej oporności progenitorów erytroidalnych na erytropoetynę, względna rola i wzajemne oddziaływanie tych trzech mechanizmów w rozwoju niedokrwistości pozostaje nieznana, podobnie jak potencjalnie wspólne ścieżki, które mogą je łączyć. Rozumienie *AI* zostało zmienione przez odkrycie hepcydyny (Andrews, 2004). Hecydyna jest peptydem syntetyzowanym przez wątrobę, który jest kluczowym regulatorem metabolizmu żelaza. Wykazano, że hamuje wchłanianie żelaza w jelitach i blokuje uwalnianie żelaza z makrofagów. Nadekspresja hepcydyny u myszy transgenicznym powoduje śmiertelność okołoporodową z powodu niedoboru żelaza, podczas gdy u myszy z ablacją genu hepcydyny dochodzi do poważnego przeciążenia żelazem (Nicolas G, 2002). Wykazano, że pacjenci z *AI*, zdiagnozowani na podstawie podwyższonych wartości ferrytyny oraz zdolności wiązania żelaza, mają podwyższone poziomy hepcydyny. Ponadto zaobserwowano, że pacjenci z przeładowaniem żelazem wskutek transfuzji krwi również mają podwyższone poziomy hepcydyny. Badanie NHANES III pokazało rolę hepcydyny jako ważnego czynnika

w rozwoju niedokrwistości (Zacharski LR, 2000). Regulacja syntezy hepcydyny jest złożona i obejmuje szereg zapalnych szlaków komórkowych. Hepcydyna jest reagentem ostrej fazy silnie indukowanym przez IL-6. Ponadto bierze udział w pośredniczeniu w erytropoezie ograniczonej żelazem u pacjentów z ostrymi i przewlekłymi stanami zapalnymi (Sangkhae V, 2017). W analizie podgrupy uczestników badania InCHIANTI zbadano związek między poziomem hepcydyny w moczu, markerami prozapalnymi i niedokrwistością, i stwierdzono, że chociaż IL-6 i białko C-reaktywne były związane z niedokrwistością i niskim poziomem żelaza, nie były one związane z podwyższoną hepcydyną w moczu, co skłoniło autorów badania do postulowania, że zwiększona synteza hepcydyny występuje tylko w sytuacjach jawnego stanu zapalnego (Ferrucci L, 2010). Obserwacje potwierdzają hipotezę, że w niedokrwistości mogą pośredniczyć niezależne od hepcydyny szlaki prozapalne, takie jak TNF α .

3.4. Niedokrwistość o nieznanym przyczynie

Badanie NHANES III, w którym badano niedokrwistość u starszych osób dorosłych, określiło 1/3 niedokrwistości u starszych osób dorosłych, którego nie można wyjaśnić za pomocą dostępnych testów diagnostycznych i kryteriów (CH, 2016). Każda osoba z niedokrwistością i prawidłowymi wartościami składników odżywczych (żelazo w surowicy, kwas foliowy i witamina B12) należałaby do tej kategorii. Taka niewyjaśniona niedokrwistość jest zwykle łagodna i normocytarna z normalnymi parametrami żelaza (Makipour S, 2008). Chociaż niedokrwistość jest „niewyjaśniona” lub „niejasna”, wiele znanych procesów biologicznych zachodzących z wiekiem może przyczynić się, indywidualnie lub łącznie, do tej niedokrwistości. Takie procesy biologiczne mogą obejmować niewydolność erytropoetyny, niewydolność androgenowa, zmiany w progenitorach erytroidalnych, krwiotwórczych komórkach macierzystych i niszy szpiku kostnego, niedotlenienie, zapalenie, lub zespół mielodysplastyczny (Roy CN, 2011).

3.5. Niedokrwistość a zespół kruchości

Krucho starsze osoby dorosłe mają gorszy stan zdrowia niż osoby bez FS, więcej chorób przewlekłych i więcej chorób współistniejących (Weiss CO, 2011). Aktywne zapalenie o niskim stopniu nasilenia jest zatem częstym zjawiskiem u słabych osób starszych. Aktywacja czynnika jądrowego kappa B (NFkB) jest cechą przewlekłego stanu zapalnego, czyniąc NFkB i jego docelowe geny transkrypcyjne głównymi kandydatami do interwencji przeciwko zespołowi kruchości i patofizjologicznym skutkom związanym z osłabieniem, takim jak niedokrwistość. NFkB napędza transkrypcję wielu zapalnych biomediatorów, takich jak IL-6 i chemokiny, które wspomagają leczenie infekcji i gojenie się ran. Duża część niedokrwistości u osób starszych z zespołem kruchości będzie zgodna z wzorem niedokrwistości stanu zapalnego lub choroby przewlekłej (AI). AI jest najczęściej opisywana jako niedokrwistość normocytowa, normochromiczna, ale w ciężkich przypadkach AI może stać się mikrocytarna i hipochromiczna. AI charakteryzuje się pewną kombinacją ograniczenia żelaza, niewystarczającą odpowiedzią szpiku kostnego na niedokrwistość i zmniejszonym przeżyciem erytrocytów. Znacząco podwyższone stężenie CRP i IL-6 w surowicy u słabych pacjentów wyraźnie wykazuje przewlekły stan zapalny o niskim natężeniu (Leng SX, 2007). Stężenia tych markerów zapalnych w surowicy są o wiele rzędów wielkości niższe niż stężenia osiągnięte podczas ostrej infekcji, jednak fizjologia słabych starszych osób dorosłych sugeruje wpływ nawet niskich stężeń na kluczowe układy biologiczne (Leng SX, 2007). Istnieją przekonujące dowody potwierdzające związek między niedokrwistością a IL-6, którą nazwano „cytokiną dla gerontologów”. IL-6 najlepiej koreluje z niedokrwistością w wielu stanach chorobowych. W szczególności u osób starszych, słabszych i starszych, niedokrwistość jest najściślej związana ze wzrostem IL-6 (Eisenstaedt R, 2006). Nikolaisen i wsp. (Nikolaisen C, 2008) zmierzili IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 i TNF α u pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów z niedokrwistością i bez niej i stwierdzili, że poziomy IL-6 były najwyższe w grupie z niedokrwistością. Co ważne, IL-6 była jedyną cytokiną spośród badanych, która ujemnie korelowała ze stężeniem hemoglobiny. Stwierdzono także, że IL-6 jest znacząco podwyższona u chorych z niedokrwistością w porównaniu z pacjentami bez niedokrwistości z toczniem rumieniowatym układowym (Ripley BJ, 2005). W tym samym badaniu stwierdzono ujemną korelację między hemoglobina a IL-6. Chociaż na podstawie tych wyników populacyjnych nie można udowodnić związku przyczynowego, dostarczają one ważnych dowodów na to, że mechanizmy leżące u podstaw AI i

niedokrwistości związanej z osłabieniem mogą być podobne. Oprócz możliwości bezpośredniego wpływu IL-6 na prekursory erytroidalne, IL-6 koordynuje odpowiedź ostrej fazy typu II, która ogranicza dostępność żelaza poprzez indukcję ekspresji czynników, w tym ceruloplazminy w surowicy i peptydu hepcydyny (Nemeth E, 2003). Ponieważ obydwie regulują dostarczanie żelaza do erytronu, silnie wpływają na produkcję hemoglobiny i końcowe etapy rozwoju erytrocytów. Żelazo jest niezbędne do transportu tlenu w organizmie i jest niezbędnym składnikiem wielu enzymów i cytochromów, gdzie odgrywa rolę w transporcie elektronów, oddychaniu i syntezie hormonów. W wyniku tych wielu funkcji żelazo jest ważne dla sprawności fizycznej, odporności, rozwoju i funkcji poznawczych, termoregulacji i metabolizmu tarczycy. Organizm skutecznie odzyskuje żelazo z zdegradowanych krwinek czerwonych, więc codzienne zapotrzebowanie na zastąpienie endogennych strat z przewodu pokarmowego, skóry, włosów, potu i utraty krwi menstruacyjnej u kobiet jest stosunkowo niskie i wynosi około 1–1,5 mg / d. Chociaż fizjologiczne zapotrzebowanie na żelazo nie różni się między dorosłymi i starszymi mężczyznami oraz kobietami po menopauzie i starszymi kobietami, istnieje coraz więcej dowodów na to, że proces starzenia wpływa na metabolizm żelaza. Przewlekłe zapalenie niskiego stopnia prowadzi do mniej skutecznego wchłaniania poprzez regulację hepcydyny. Identyfikacja niedoboru żelaza staje się coraz większym problemem ze względu na związane z wiekiem zmiany Hb, efekty leków przepisanych na związane z wiekiem zaburzenia i choroby oraz zwiększone stężenie ferrytyny związane ze stanami zapalnymi. Indeks ferrytyny sTfR wydaje się być najbardziej przydatną metodą wykrywania niedoboru żelaza u osób starszych. Istnieją wystarczające dowody na powiązanie niedoboru żelaza z niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi, aby uzasadnić poprawienie go poprzez dietę lub terapię żelazem, ale jednocześnie ważne jest, aby zapewnić, że ryzyko dużych zapasów żelaza w organizmie nie zostanie zwiększone, ponieważ może to mieć szkodliwy wpływ na mózg.

Niedokrwistość wiąże się z licznymi konsekwencjami zdrowotnymi, w tym spadkiem wydolności fizycznej, upośledzeniem funkcji poznawczych, zwiększoną podatnością na upadki, częstszym występowaniem zespołu kruchości i umieralnością (Price E.A., 2011). Badanie przeprowadzone na mieszkających w społecznościach 1156 Włochach w wieku 65 lat i starszych wykazało wyraźny związek między niedokrwistością a niepełnosprawnością, gorszą sprawnością fizyczną i niższą siłą mięśni (Penninx B.W.J.H., 2004). Wyniki tego badania sugerują, że niedokrwistość w starszym wieku jest niezależnym czynnikiem ryzyka obniżenia sprawności fizycznej. Związek między poziomem żelaza w

surowicy, chorobami sercowo-naczyniowymi a śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny, zbadano u 336 starszych kobiet i mężczyzn z Tajwanu (w wieku > 65 lat) mieszkających w placówkach opieki długoterminowej (Hsu H.S., 2013). Stopień niedoboru żelaza określono na podstawie poziomu żelaza w surowicy. Należy jednak zauważyć, że na żelazo w surowicy wpływa stan zapalny, tak jak powszechnie występuje w chorobach sercowo-naczyniowych, i nie jest to dobra miara niedoboru żelaza. Chociaż istnieje pozytywny związek między niskim stężeniem żelaza w surowicy, chorobami sercowo-naczyniowymi a śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny, nie można wnioskować o związku przyczynowo - skutkowym. Autorzy proponują kilka mechanizmów powiązania niedoboru żelaza z chorobą sercowo-naczyniową. Po pierwsze, niedobór żelaza jest związany z nowotworami, niewydolnością nerek i przewlekłym stanem zapalnym, którym zwykle towarzyszy wyższa śmiertelność; stan z niedoborem żelaza może odzwierciedlać niezdiagnozowane stany. Po drugie, niedobór żelaza może być zastępczym markerem niedożywienia, dla którego istnieje związek ze śmiertelnością. Po trzecie, niedobór żelaza może sprzyjać uszkodzeniom oksydacyjnym, co ilustruje podwyższone wytwarzanie malonyldialdehydu w surowicy krwi w niedokrwistości z niedoboru żelaza (Coghetto Baccin A., 2009). Mørkedal i wsp. (Mørkedal B., 2011) ocenili związane z płcią powiązania statusu żelaza ze śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHNS) w prospektywnym badaniu z udziałem 640 798 zdrowych norweskich dorosłych. Niski poziom żelaza, szczególnie na wczesnych etapach obserwacji, był związany ze zwiększonym ryzykiem śmierci z powodu CHNS, ale ograniczony był dostęp do biomarkerów statusu żelaza (żelazo w surowicy, nasycenie transferyny i całkowita zdolność wiązania żelaza). Przeprowadzono także przekrojowe badanie z udziałem 1875 mężczyzn i kobiet w wieku 65 lat i starszych (zapisanych w 2005 Health Survey dla Anglii) w celu zbadania związku między statusem żelaza a objawami depresji (Stewart R., 2012). Niedokrwistość (Hb <130 g / L u mężczyzn, <120 g / L u kobiet) występowała w 10,8% z 1833 analizowanych próbek, niska ferrytyna (<45 µg / L) w 21,6% z 1851 analizowanych próbek, umiarkowanie podwyższony sTfR (> 2,3 g / l) był obecny w 7,6% z 1875 analizowanych próbek. Objawy depresyjne były znacznie wyższe u uczestników z niedokrwistością, niską ferrytyną i wysokim sTfR, po dostosowaniu do wieku, płci, klasy społecznej, spożycia multiwitamin, statusu palenia i BMI, ale związek ten został znacznie zmniejszony po dalszym dostosowaniu do stanu zdrowia fizycznego (choroba przewlekła). Istniał istotny związek między większą liczbą objawów depresyjnych a niższą Hb i wyższą sTfR, ale nie z ferrytyną, co sugeruje, że związek z niedokrwistością wynika ze stanu zdrowia

fizycznego, a zatem może przede wszystkim odzwierciedlać niedokrwistość choroby przewlekłej (Stewart R., 2012).

Stwierdzono, że stężenie Hb spada wraz z wiekiem, nawet przy braku wyraźnych zaburzeń. Wartości wahają się – obliczono na 0,53 g / L / r u mężczyzn i 0,05 g / L / r u kobiet w wieku od 70 do 88 lat (Nilsson-Ehle H., 2005), w innym badaniu spadek wyniósł 0,1 g / L / r u mężczyzn i 0,09 g / L / r u kobiet w wieku od 70 do 80 lat (Milman N., 2008). Różnica wydaje się zwiększać po 80. roku życia, szczególnie u mężczyzn. Wykazano, że hormon wzrostu i / lub insulinopodobny czynnik wzrostu-1 są dodatnio, a erytropoetyna - ujemnie skorelowana ze stężeniem Hb u osób starszych (Nilsson-Ehle H., 2005). Erytrocyty uwalniane ze szpiku kostnego są mniej funkcjonalne i częściowo uszkodzone u osób starszych, a ponieważ są mniej zdolne do ochrony przed stresem. Skutkuje to ich wczesną sekwestracją (Gershon H., 1988). Dane przekrojowe z drugiego Narodowego Badania Zdrowia i Żywienia wskazują, że stężenie ferrytyny w surowicy wzrasta wraz z wiekiem aż do szóstej dekady życia, kiedy osiągają plateau (Gozzelino R, 2016). W innym badaniu 441 mężczyzn i kobiet w wieku 60–93 lat stwierdzono, że stężenie ferrytyny w surowicy jest dodatnio związane ze wzrostem wieku u kobiet ($p = 0,0223$), ale nie u mężczyzn. Jednak w badaniu przeprowadzonym na podgrupie 125 osób nie stwierdzono istotnych zmian w zapasach żelaza w okresie monitorowania przez 10 lat, co sugeruje, że zmiany w ferrytynie w surowicy (i zapasach żelaza) jest nieuniknioną konsekwencją starzenia się (Garry P.J., 2000). Przewlekłe zapalenie, częste schorzenie u osób starszych, zmienia metabolizm żelaza i hematopoezę i może prowadzić do anemii, ale trudno jest ustalić, czy przyczyną niedokrwistości jest niewystarczające zaopatrzenie w żelazo, ponieważ wskaźniki jego statusu (zwłaszcza żelazo w surowicy, ferrytyna i transferyna) są modyfikowane przez stan zapalny. Zaobserwowano, że niedożywienie, nierzadkie u osób starszych, może zaostrić wpływ stanu zapalnego na biomarkery statusu żelaza (Jain S., 2010). Niemniej jednak możliwe jest rozróżnienie między niedokrwistością z niedoboru żelaza, niedokrwistością chorób przewlekłych i niedokrwistością chorób przewlekłych ze współistniejącym niedoborem żelaza przy użyciu sTfR i indeksu ferrytyny sTfR/log. Rimon i wsp. (Rimon E., 2002) przeprowadzili testy na niedokrwistość u kolejnych pacjentów przyjętych na oddział geriatryczny w wieku powyżej 80 lat. Badanie szpiku kostnego potwierdziło niedokrwistość z niedoboru żelaza u 49 osób, ale rutynowe testy laboratoryjne wykazały tylko 8 takich przypadków, podczas gdy wskaźnik receptora transferyny - ferrytyna zidentyfikował 35, co dowodzi, że jest to bardziej czuła i specyficzna metoda diagnozowania niedokrwistości z

niedoboru żelaza u osób starszych. Karlsson i wsp. (Karlsson T., 2010) porównali status żelaza z pobranego szpiku kostnego z różnymi biomarkerami statusu żelaza u 50 starszych pacjentów. Indeks sTfR poprawnie zidentyfikował 87% osób z niedoborem żelaza; specyficzność wynosiła 74%. Przy wartościach odcięcia ferrytyny wynoszącej 20 $\mu\text{g} / \text{L}$ dla mężczyzn i 7 $\mu\text{g} / \text{L}$ dla kobiet ten biomarker był w 100% specyficzny dla niedoboru żelaza, ale tylko 35% wrażliwy. Gdy zastosowano punkt odcięcia ferrytyny wynoszący 40 $\mu\text{g} / \text{L}$, swoistość spadła do 88%, ale czułość wzrosła do 100%. Indeks ferrytyny sTfR z punktem odcięcia 3,0 dał czułość 100% i swoistość 43%.

Ostre zapalenie jest kolejnym stanem, który wpływa na metabolizm żelaza. Cunietti i in. (Cunietti E., 2005) monitorowali zmiany w biomarkerach wywołane poprzez epizod ostrego stanu zapalnego, który był zidentyfikowany przez podwyższone CRP ($\geq 30 \text{ mg} / \text{L}$) u 39 starszych hospitalizowanych pacjentów (mediana wieku 79 lat). Wszystkie zmierzone wskaźniki hematologiczne, z wyjątkiem MCV i % nasycenia transferyny, zostały gwałtownie zakłócone ostrym stanem zapalnym i przebiegały w różnym czasie. ZPP i sTfR nie były mierzone. Skutki krótkiego okresu zapalnego (≤ 20 dni) spowodowanego infekcją były podobne do obserwowanych w stanach przewlekłego zapalenia. Regularne przyjmowanie aspiryny, powszechnie stosowanego środka przeciwplatekowego w pierwotnej i wtórnej profilaktyce chorób sercowo-naczyniowych, wiąże się z niższym poziomem ferrytyny w surowicy. U 916 osób starszych (w wieku 67–96 lat) uczestniczących w badaniu Framingham Heart Study osoby, które przyjęły > 7 aspiryny / tydzień, mają znacznie niższe stężenie ferrytyny w surowicy ($p = 0,004$), a efekt był bardziej wyraźny u chorych niż zdrowych (Fleming D.J., 2001). Autorzy zasugerowali, że efekt ten może być związany ze zwiększoną utratą krwi utajonej i prawdopodobnie działaniem, w którym pośredniczy cytokina, na ferrytynę w surowicy u osób z zapaleniem, infekcją lub chorobą wątroby. Chociaż wykluczono próbki z CRP $> 6 \text{ mg} / \text{L}$, możliwe jest, że łagodne stany zapalne nie zostały wykryte z powodu niskiej czułości zastosowanego testu CRP.

Otyłość również może komplikować interpretację biomarkerów statusu żelaza. Zaobserwowane niskie wartości żelaza w otyłości mogą wynikać zarówno z prawdziwego niedoboru żelaza, jak i z funkcjonalnego zapalnego niedoboru żelaza. Na przykład w badaniu przekrojowym badającym status żelaza 234 otyłych dorosłych w porównaniu ze 172 osobami nie otyłymi uczęszczającymi do poradni ambulatoryjnej, u otyłych pacjentów częściej występował niedobór żelaza określony przez sTfR i żelazo w surowicy, ale nie przez

ferrytynę (Yanoff L.B., 2007). Stwierdzono, że wzrost sTfR jest związany z centralną otyłością u mężczyzn z hiperferrytynemią (Freixenet N., 2009). Tussing-Humphreys i in. (Tussing-Humphreys L.M., 2010) zmierzili stężenie hepcydyny w surowicy u otyłych kobiet przed menopauzą, aby zbadać przyczynę niedoboru żelaza w otyłości. Zaproponowali, że hepcydyna jest wyrażana raczej w odpowiedzi na zapalenie niż zmiany w stanie żelaza, i doszli do wniosku, że niedobór żelaza w otyłości jest prawdziwym niedoborem żelaza w organizmie spowodowanym zmniejszeniem absorpcji żelaza, a nie złym rozkładem żelaza z powodu stanu zapalnego. Jeśli zostanie to potwierdzone, sTfR może służyć jako dokładny biomarker statusu żelaza u osób otyłych i z nadwagą.

4. Cele pracy

Cele niniejszej pracy były następujące:

1. Analiza występowania zespołu kruchości w populacji pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.
2. Charakterystyka chorych z zespołem kruchości z uwzględnieniem danych socjoekonomicznych oraz klinicznych.
3. Ocena korelacji pomiędzy zespołem kruchości a zaburzeniami gospodarki żelaza w grupie hospitalizowanych pacjentów.

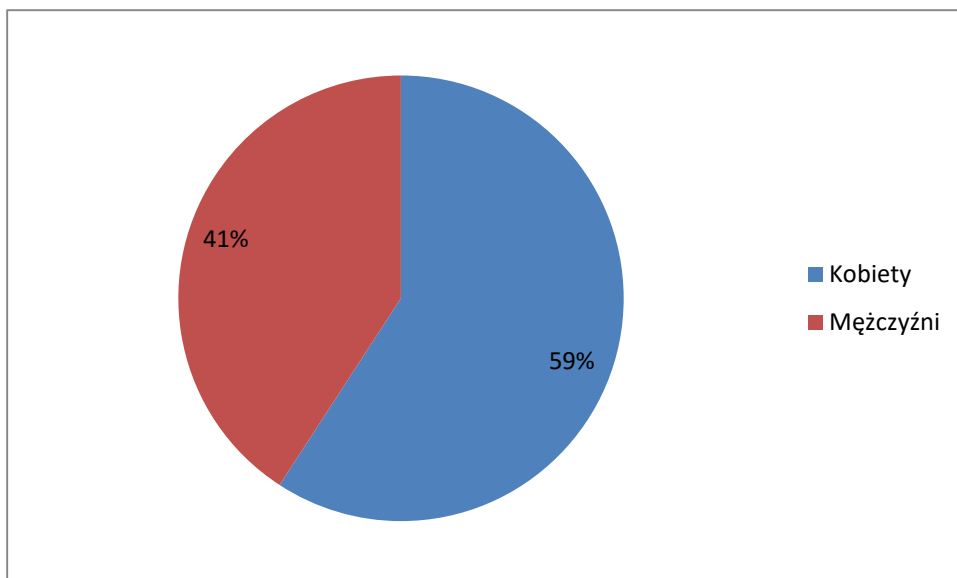
5. Materiały i metody

5.1. Grupa badana

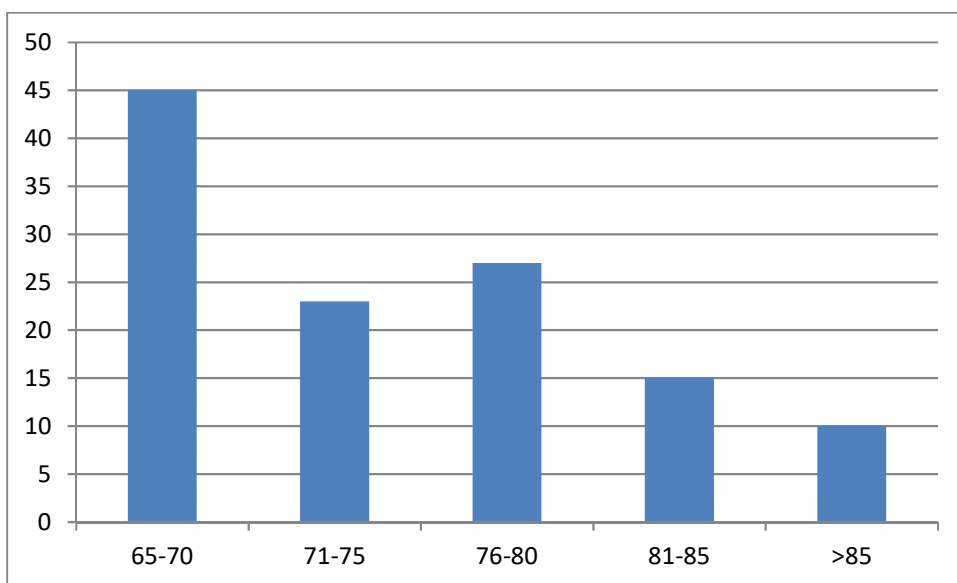
W badaniu udział wzięło 120 pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w okresie od 03.2019-11.2019 r. Każdy pacjent wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu i został poinformowany o celu badania, jego przebiegu oraz możliwości wycofania się na każdym jego etapie. Kryteria włączenia do badania obejmowały wiek >65 r.ż., stan zdrowia umożliwiający wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu oraz pisemna zgoda na udział w badaniu.

Pierwszy z etapów badania obejmował przeprowadzenie badań ankietowych, w skład których wchodziły: Edmontońska Skala Kruchości (EFS – ang. Edmonton Frailty Scale), Kwestionariusz oceny stopnia odżywienia – *ang. Mini Nutritional Assessment (MNA)*, Skala ryzyka niedożywienia – *ang. Nutritional Risk Score (NRS)* oraz autorska ankieta kliniczna obejmująca podstawowe dane socjodemograficzne (data urodzenia, miejsce zamieszkania, wykształcenie, warunki socjalne) oraz medyczne (przyjmowane leki, choroby przewlekłe, hospitalizacje, przyjmowane suplementy diety, transfuzje krwi, przyjmowanie preparatów żelaza, stosowane zaopatrzenie medyczne). W przypadku wątpliwości co do zdolności poznawczych pacjentów w teście rysowania zegara przeprowadzono badanie MMSE. Wynik >21 punktów kwalifikował chorych do dalszego uczestnictwa w badaniu. U każdego uczestnika wykonano ponadto pomiary antropometryczne – wzrost, masa ciała, BMI, obwód talii, obwód bioder, ciśnienie tętnicze, tętno, siła mięśniowa; a także badania laboratoryjne. Następnie pobrano 5ml krwi do dalszych oznaczeń laboratoryjnych. Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu wydała zgodę na przeprowadzenie badań objętych projektem. Procedury były zgodne ze standardami etycznymi ujętymi w Deklaracji Helsińskiej z 2013 roku.

W badanej grupie znalazło się 49 mężczyzn oraz 71 kobiet. Mediana wieku to 73 lata (zakres 65-94 lata). Największą część badanych stanowili chorzy w wieku 65-70 r.ż., a najmniejszą grupą byli pacjenci w wieku powyżej 85 r.ż.

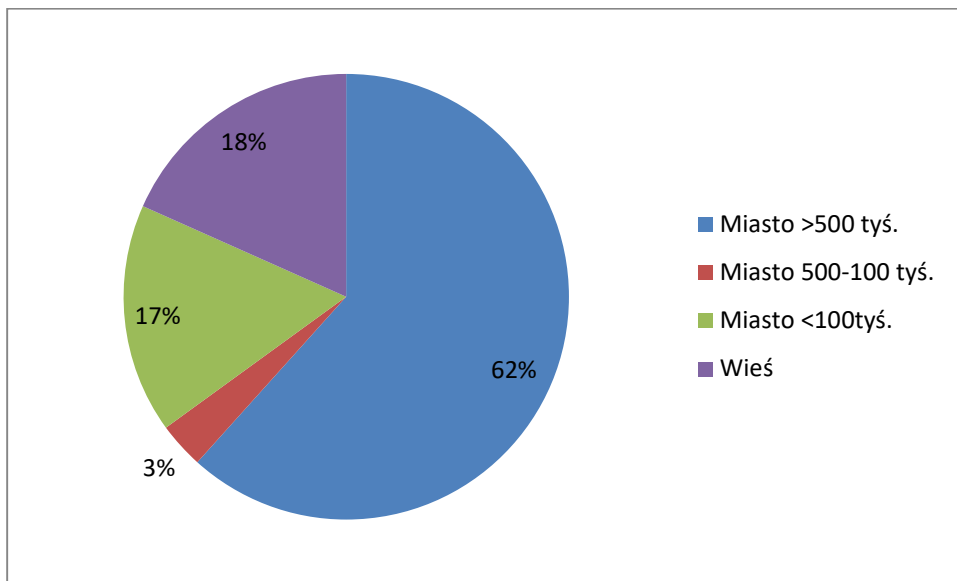


Rycina 5. Procentowy udział mężczyzn i kobiet.



Rycina 6. Struktura wieku badanych.

W ocenie ankietowej badano warunki socjalne pacjentów przed przyjęciem do szpitala. Większość, bo aż 80 (66,67%) pacjentów mieszkało przed przyjęciem do szpitala z rodziną, 1 pacjentka (0,83%) była pensjonariuszem Domu Pomocy Społecznej, a 39 (32,5%) zamieszkiwało samotnie. Ustalano również miejsce zamieszkania stosując kryterium wielkości miasta (>500 tys, 500-100tys oraz <100tys) lub pobytu na terenach wiejskich. Większość badanych była mieszkańcami miast.



Rycina 7. Struktura zamieszkania.

Niezwykle istotną informacją była historia chorobowa, ze szczególnym uwzględnieniem poprzednich hospitalizacji pacjentów, ze szczególnym uwzględnieniem pobytów szpitalnych w ciągu ostatniego roku przed przyjęciem. Dla większości chorych - 55 (45,83%) osób był to pierwszy pobyt szpitalny w ciągu roku, dla 35 (29,17%) drugi, dla 11 (9,17%) trzeci. 19 osób (15,83%) było hospitalizowanych więcej niż 3 razy w ciągu poprzedzającego roku. Analiza obejmowała również przyczyny skierowania do szpitala oraz pobytu w oddziale szpitalnym. Najczęstsze przyczyny hospitalizacji to nadciśnienie tętnicze, niedokrwistość oraz zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca.

Powód hospitalizacji	n	%
Nadciśnienie tętnicze	49	40,83%
Niedokrwistość	14	11,67%
Niewydolność serca	10	8,33%
Udar mózgu	7	5,83%
Zapalenie płuc	7	5,83%
Zawroty głowy	4	3,33%
Gorączka	3	2,50%
Cukrzyca	2	1,67%
Duszność	2	1,67%
IVIIG	2	1,67%
Małopłytkowość	2	1,67%
Omdlenia	2	1,67%
Oslabienie	2	1,67%
TIA	2	1,67%
Utrata masy ciała	2	1,67%
Biegunka	1	0,83%
Ból w klatce piersiowej	1	0,83%
Czerwienica	1	0,83%
Kolonoskopia	1	0,83%
MDS	1	0,83%
Miażdżycyca	1	0,83%
Nefropatia	1	0,83%
Pancytopenia	1	0,83%
Utrata przytomności	1	0,83%
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	1	0,83%

Tabela 2. Przyczyny hospitalizacji.

Osobną częścią ankiety był wywiad odnośnie stosowania leków oraz regularności ich zażywania. Udowodniono bowiem, że zarówno polifarmakoterapia, jak i nieregularne przyjmowanie leków może wpływać dodatnio na występowanie zespołu kruchości. Większość pacjentów stosowała w związku z tym przed przyjęciem do szpitala polifarmakoterapię były to przynajmniej 3 leki z różnych grup, a mediana to 6 (zakres 0-15 leków). Najczęściej stosowanymi lekami były b-blokery, leki moczopędne oraz inhibitory receptora angiotensyny / inhibitory konwertazy angiotensyny.

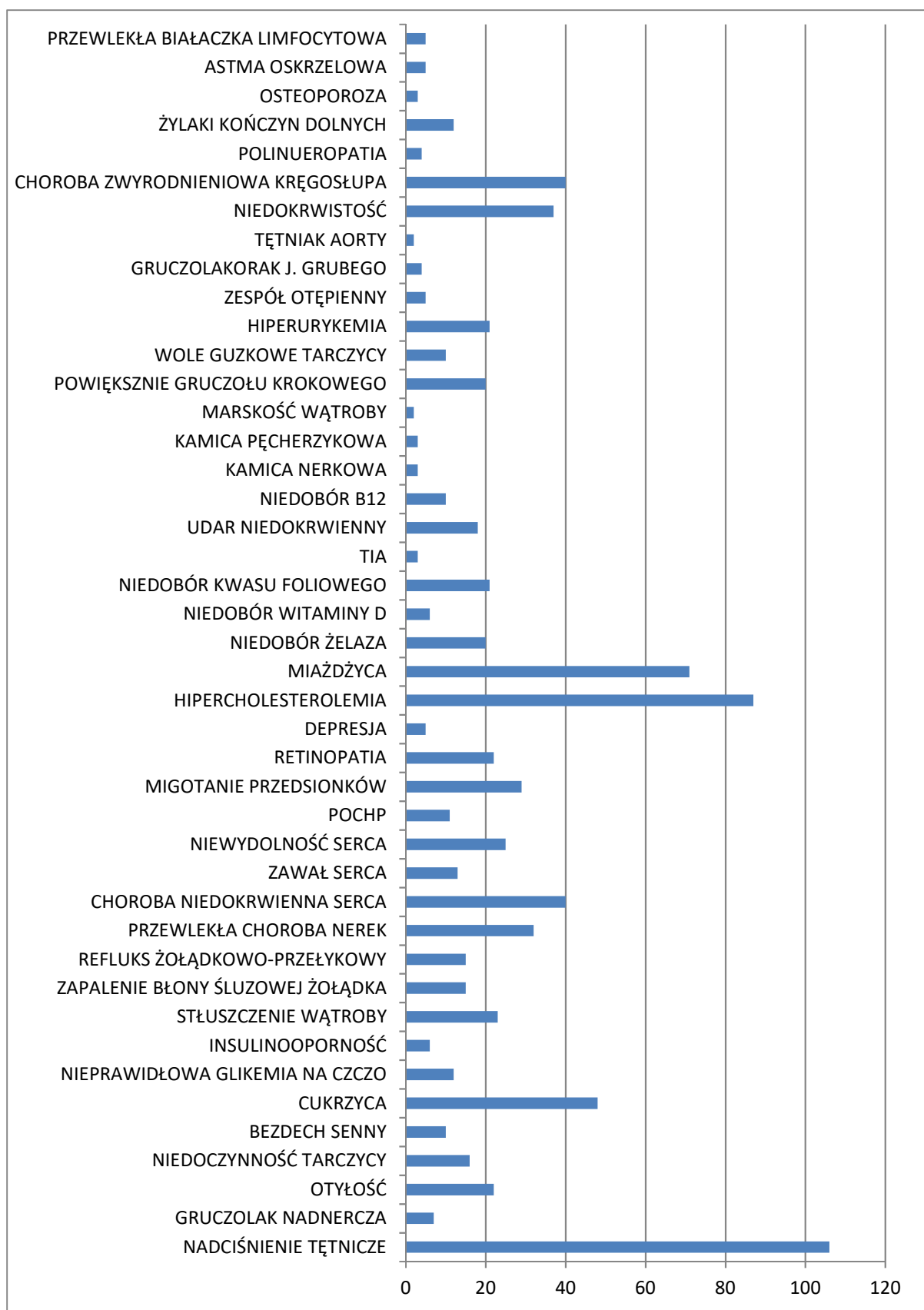
Parametr	N	Braki	Średni	SD	Median	Min	Max	O1	O3
Pobyty szpitalne w ostatnich	12120	0	1,03	1,29	1	0	5	0	1,25
Liczba przyjmowanych leków	120	0	5,87	3,29	6	0	15	3	8

Tabela 3. Częstość hospitalizacji i liczba przyjmowanych leków.

Przyjmowane leki	n	% *
Beta-blokery	77	64,17%
Leki moczopędne	70	58,33%
ACEI/ARB	67	55,83%
Statyny	54	45,00%
Ca-blokery	45	37,50%
IPP	42	35,00%
Leki przeciwplatekcyjne	40	33,33%
Doustne leki p/cukrzycowe	38	31,67%
Inne leki p/nadciśnieniowe	23	19,17%
Leki przeciwkrzepliwe	23	19,17%
Potas	19	15,83%
L-tyroksyna	14	11,67%
Insulina	12	10,00%
Kwas foliowy	8	6,67%
Żelazo	3	2,50%

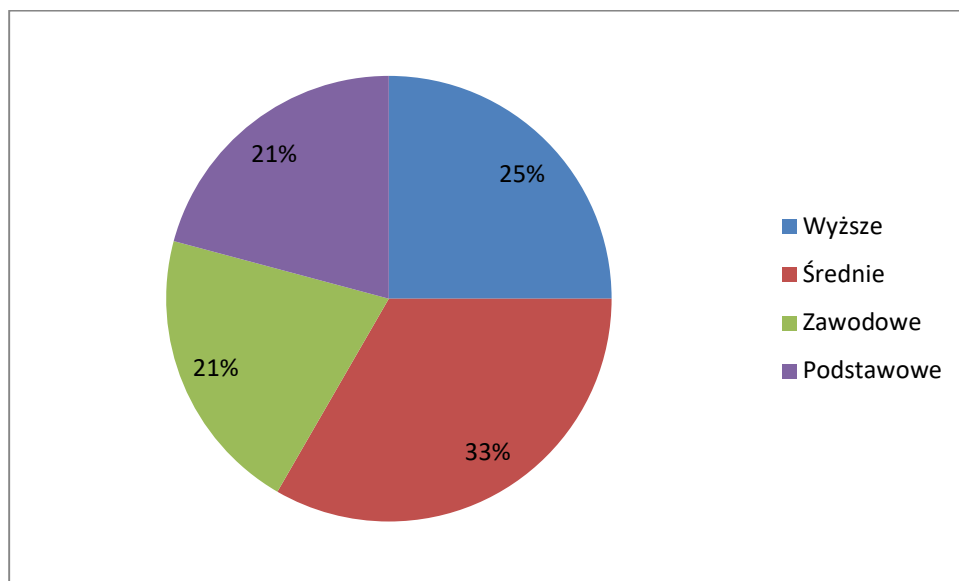
Tabela 4. Przyjmowane leki.

Większość pacjentów charakteryzowała wielochorobowość. Większość pacjentów posiadała przynajmniej kilka rozpoznań chorobowych. Najczęściej występującymi schorzeniami w badanej populacji były nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, miażdżyca, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca, niedokrwistość oraz choroba zwyrodnieniowa kręgosłupa. Poniżej na wykresie przedstawiono najczęstsze rozpoznania, które zostały postawione w trakcie hospitalizacji.



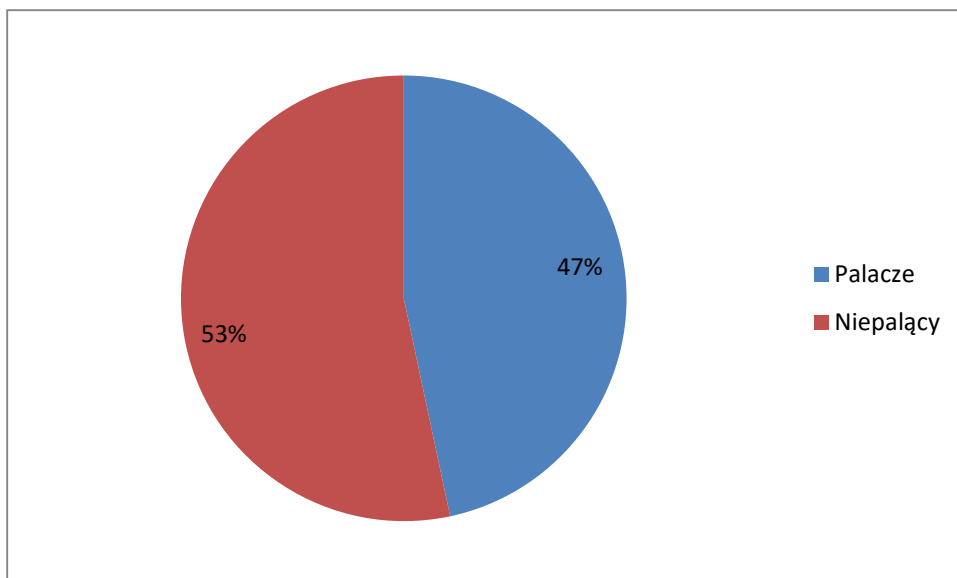
Rycina 8. Najczęstsze rozpoznania.

W badaniach ankietowych uwzględniono także poziom wykształcenia, który w poprzednich badaniach był istotnym czynnikiem wpływającym na funkcjonowanie pacjentów w podeszłym wieku. Najwięcej pacjentów deklarowało wykształcenie średnie – 40 osób (33,33%), oraz wyższe - 30 (25%). 25 (20,83%) pacjentów miało wykształcenie podstawowe oraz 25 (20,83%) zawodowe.



Rycina 9. Wykształcenie pacjentów

Zbadano także parametry charakteryzujące styl życia oraz zachowania zdrowotne. Biorąc pod uwagę najczęstsze uzależnienia ustalono, że w grupie znajdowało się 56 osób z wywiadem palenia papierosów (46,67%), a 12 spośród badanych regularnie spożywało alkohol (10%). Pytano również o regularny wysiłek fizyczny. W tym przypadku blisko połowa badanych, bo aż 58 badanych nie uprawiało żadnej formy aktywności fizycznej (48,33%).



Rycina 10. Palenie tytoniu wśród badanych.

Parametr		Łącznie
Wiek [lata]	śr±SD	74,58±7,16
	mediana	73
	kwartyle	69 - 79
Paczkołata	śr±SD	14,66±19,16
	mediana	0
	kwartyle	0 - 30
Płeć	Kobiety	71 (59,17%)
	Mężczyźni	49 (40,83%)
Miejsce zamieszkania	Miasto >500 tys.	74 (61,67%)
	Miasto 100-500 tys.	4 (3,33%)
	Miasto <100 tys.	20 (16,67%)
	Wieś	22 (18,33%)
Palenie papierosów	Nie	64 (53,33%)
	Tak	56 (46,67%)
Alkohol	Nie	108 (90,00%)
	Tak	12 (10,00%)
Wykształcenie	Podstawowe	25 (20,83%)
	Zawodowe	25 (20,83%)
	Średnie	40 (33,33%)
	Wyższe	30 (25,00%)

Tabela 5. Dane socjodemograficzne.

Istotnym elementem było także stosowanie przyrządów i urządzeń wspomagających funkcjonowanie w codziennym życiu. Większość pacjentów (111 osób, 92,5%) stosowało okulary do czytania lub noszenia na co dzień, 7 osób (5,83%) korzystało z aparatu słuchowego, a 18 osób (15%) wymagało zaopatrzenia ortopedycznego ułatwiającego poruszanie się.

5.2. Edmontońska skala kruchości

11 elementów kwestionariusza EFS (Edmonton Frailty Scale) opracowali Rolfson i in. na University of Alberta, Edmonton Canada w 2006 r. Skala w oryginalnej wersji ocenia 9 domen: dwie domeny są testowane przy użyciu elementów opartych na wydajności: test rysowania zegara pod kątem zaburzeń poznawczych oraz test „wstań i idź” dla równowagi i mobilności. Pozostałe dziedziny to nastrój, niezależność funkcjonalna, stosowanie leków, wsparcie społeczne, odżywianie, postawy zdrowotne, zaburzenia układu moczowego, wpływ chorób przewlekłych i jakość życia. Maksymalny możliwy wynik to 17 punktów, co określa wysoki poziom kruchości. Autorzy kwestionariusza oceniają następującą punktację: 0–4 wskazuje na brak kruchości, 5–6 oznacza osoby szczególnie wrażliwe, 7–8 oznacza niewielką kruchość, 9–10 umiarkowaną kruchość, a 11 lub więcej oznacza poważną słabość (Rolfson DB, 2006). Do badań wykorzystano polską wersję językową skali opracowanej i zwalidowanej na polskiej grupie badanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej przez dr hab. n. med. Beatę Polańską-Jankowską i wsp. (Jankowska-Polańska B, 2018).

5.3. Kwestionariusze stopnia odżywienia

Do oceny stanu odżywienia i wykrywania niedożywienia użyte zostały dwa kwestionariusze – NRS 2002 oraz MNA w polskiej wersji językowej.

5.3.1. NRS 2002

Skala NRS 2002 jest używana rutynowo w Oddziale Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego do oceny ryzyka niedożywienia u wszystkich pacjentów hospitalizowanych. Skala NRS 2002 uwzględnia pogorszenie stanu odżywienia wraz z nasileniem ciężkości choroby oraz wiekiem osoby badanej (Kondrup J., 2003). Została opracowana i rekomendowana przez ekspertów ESPEN w roku 2002. Daje ona pogląd, czy osoba badana ma zaburzenia odżywienia i należy do grupy ryzyka, jak również pozwala na kwalifikację chorych według stopnia zaawansowania choroby i niedożywienia. NRS pozwala zidentyfikować chorych, u których wskazane jest leczenie żywieniowe. Umożliwia kompleksową ocenę odnośnie zmian masy ciała, jak i ocenę zapotrzebowania energetycznego oraz jego pokrycie tydzień przed badaniem jak również stopień nasilenia choroby. Ogólna suma punktów wynosi pomiędzy 0-9 punktów, a już suma 3 punktów lub więcej wskazuje na zasadność zastosowania terapii żywieniowej.

5.3.2. Test MNA

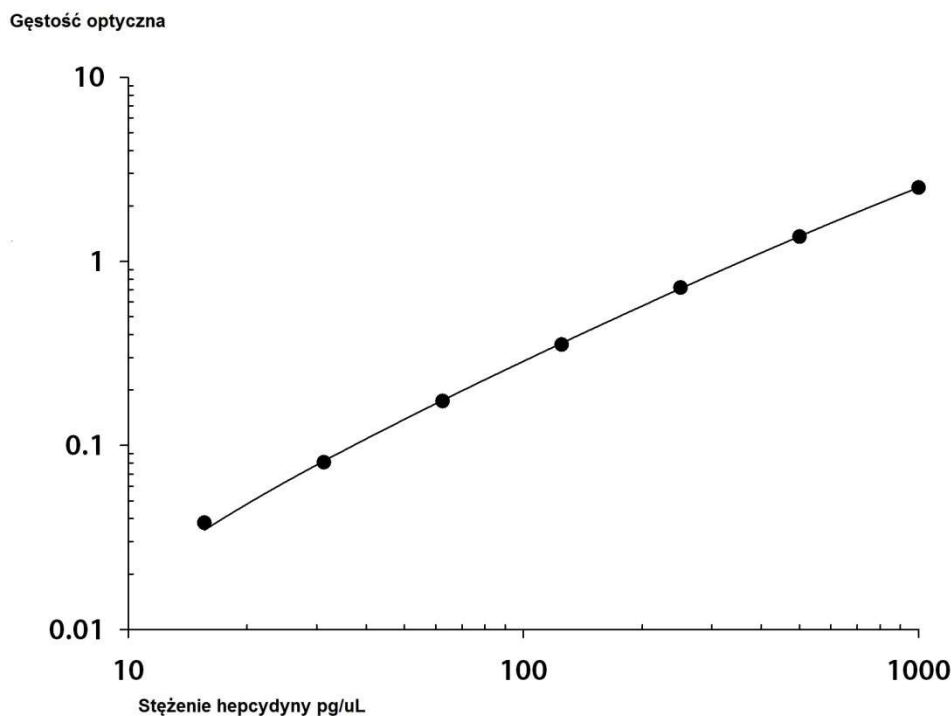
Test MNA (Malnutrition Assesment) używany jest najczęściej do oceny niedożywienia seniorów, wymaga umiejętności wykonania podstawowych pomiarów antropometrycznych. MNA to przesiewowa ocena, przygotowana z myślą o osobach w wieku podeszłym, mająca zastosowanie w ocenie ryzyka niedożywienia, cechuje się wysoką czułością i swoistością. Dodatkowo test pozwala na uzyskanie informacji dotyczącej sprawności psychofizycznej, pośrednio wpływającej na stan odżywienia pacjentów (Vellas B., 1999). Składa się z dwóch części – pierwszej 14-punktowej, pozwalającej ocenić przesiewowo ryzyko niedożywienia – uzyskanie w tej części wyniku poniżej 11 punktów wskazuje na konieczność wykonania kolejnej, bardziej szczegółowej oceny. Łączny wynik poniżej 17 punktów wskazuje na niedożywienie. Wynik pomiędzy 17-23,5 wskazuje na istotne ryzyko odżywienia, a powyżej 24 wskazuje na prawidłowy stan odżywienia.

5.4. Badania laboratoryjne

W trakcie hospitalizacji, poza badaniami ankietowymi, wykonywano również podstawowe badania laboratoryjne niezbędne do dalszej diagnostyki i leczenia chorych. U każdego pacjenta oznaczano m.in.: morfologię krwi obwodowej z rozmazem automatycznym (5-Diff), parametry stanu zapalnego (CRP), aktywność enzymów wątrobowych (ASPT, ALAT, GGTP, bilirubina całkowita), składowe stanu odżywienia (białko całkowite, albumina, witamina B12, kwas foliowy, cholesterol całkowity, HDL, LDL, trójglicerydy), kwas moczowy, wskaźniki funkcji filtracji kłębuszkowej (eGFR, kreatynina), elektrolity (sód, potas, magnez, wapń) oraz gospodarkę żelaza (żelazo, TIBC, UIBC, ferrytynę). Dodatkowo u każdego pacjenta pobierano 5ml krwi na EDTA celem wykonania dalszych oznaczeń laboratoryjnych – hepcydyny oraz sTfR.

5.4.1. Hepcydyna

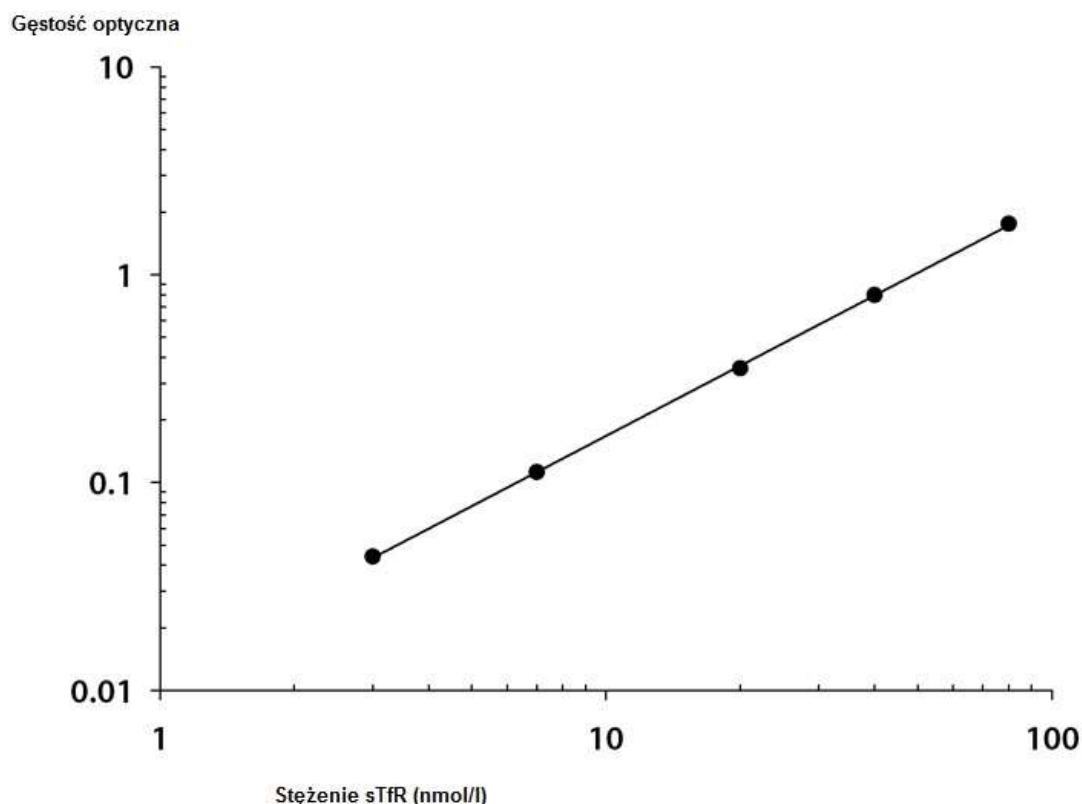
W celu ilościowego oznaczenia hepcydyny uzyskano surowicę krwi obwodowej, odwirowując pobrane uprzednio próbki krwi, a następnie wykorzystano metodę ELISA. Do oznaczeń użyto zestawów R&D Systems Human Heparin Quantikine Elisa Kit (nr. kat. DHP250). W badaniu zastosowano ilościową technikę testu immunoenzymatycznego o czułości 3.81 pg/mL oraz zakresie wartości 15.6 - 1,000 pg/mL. Próbki surowicy wymagały rozcieńczenia z powodu efektu matrycy i ze względu na szeroki zakres wartości. Monoklonale przeciwciało specyficzne dla ludzkiej hepcydyny zostało wstępnie nałożone na mikropłytce. Standardy i próbki (10ul) były pipetowane do dołków, a obecna w nich hepcydyna została związana przez unieruchomione na płytce przeciwciało. Po zmyciu niezwiązanych substancji dodano do dołków monoklonalny enzym wiążący przeciwciało specyficzne dla ludzkiej hepcydyny. Po przemyciu mającym na celu usunięcie niezwiązanego kompleksu przeciwciało-enzym, do dołków dodawano roztwór substratu, co spowodowało rozwijanie się kolorowej reakcji, proporcjonalnej do ilości hepcydyny związanej w początkowym etapie reakcji. Reakcję zatrzymano, a następnie zmierzono intensywność koloru odpowiadającej ilości hepcydyny. Czas oznaczenia wynosił 4.5 godziny.



Rycina 11. Przykładowy wynik oznaczenia ilościowego hepcydyny.

5.4.2. Rozpuszczalny receptor transferyny (sTfR)

W celu oznaczenia ilościowego sTfR wykorzystano zestaw R&D Systems Human Quantikine IVD Elisa Kit (nr. kat. DTFR1). Ten test również jest oparty na technice immunoenzymatycznej z mikropłytkami z użyciem dwóch różnych przeciwciał monoklonalnych specyficznych dla sTfR. Czułość testu to 0,5 nmol/l, a zakres oznaczeń to 3-80 nmol/l. Próbki i standardy (20ul) były pipetowane na dołki mikropłytki, które zostały uprzednio wstępnie pokryte przeciwciałem monoklonalnym. Po wypłukaniu niezwiązanego białka, dodano drugie specyficzne dla sTfR przeciwciało skoniugowane z peroksydazą chrzanową. Po wypłukaniu niezwiązanego skoniugowanego przeciwciała ilość koniugatu pozostającego w dołku jest proporcjonalna do początkowo wychwyconej ilości sTfR. Ilościowe oznaczenie wykonano po inkubacji z chromogennym substratem. Czas oznaczenia to 2.5 godziny.



Rycina 12. Przykładowy wynik oznaczenia ilościowego sTfR.

5.5. Analiza statystyczna

Analizę zmiennych ilościowych (tj. wyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając średnią, odchylenie standardowe, medianę, kwartyle, minimum oraz maksimum. Analizę zmiennych jakościowych (tj. niewyrażonych liczbą) przeprowadzono wyliczając liczbę i procent wystąpień każdej z wartości. Porównanie wartości zmiennych ilościowych w dwóch grupach wykonano za pomocą testu Manna-Whitney’a. Porównanie w trzech i więcej grupach wykonano za pomocą testu Kruskala-Wallisa, a w przypadku wykrycia istotnych statystycznie różnic, wykonywano analizę post-hoc testem Dunna, w celu zidentyfikowania różniących się istotnie statystycznie grup. Korelacje między zmiennymi ilościowymi analizowano za pomocą współczynnika korelacji Spearmana. W analizie przyjęto poziom istotności 0,05. A więc wszystkie wartości p poniżej 0,05 interpretowano jako świadczące o istotnych zależnościach. Analizę wykonano w programie R, wersja 3.6.1. (R Core Team, 2019).

Wieloczynnikową analizę niezależnego wpływu wielu zmiennych na zmienną dychotomiczną (dwustanową) wykonano metodą regresji logistycznej. Wyniki przedstawiono w postaci współczynników OR (odds ratio, iloraz szans) z 95-procentowym przedziałem ufności.

6. Wyniki

6.1. Zespół kruchości

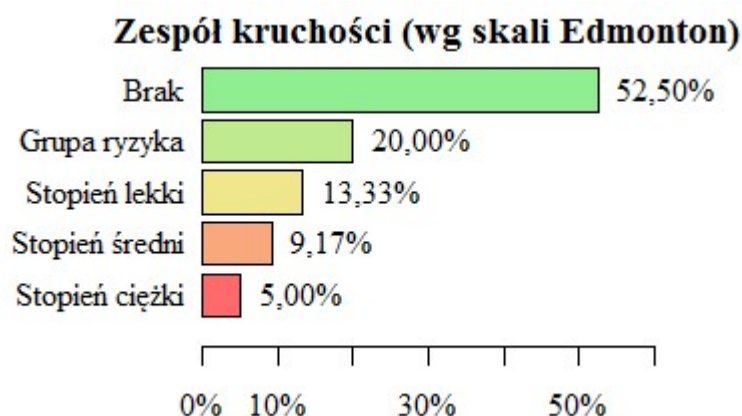
Częstość występowania zespołu kruchości waha się znacznie w zależności od metody badania, grupy chorych oraz miejsca wykonywania badań. W przeprowadzonej analizie posługując się skalą Edmonton stwierdzono cechy zespołu kruchości u znacznej części chorych. W badanej grupie częstość występowania ustalono na 27,5%. Nieco ponad połowa (63 spośród 120 zbadanych pacjentów) nie miało zespołu kruchości. 16 pacjentów (13,33%) miało lekki, 11 pacjentów (9,17%) średni, a 6 pacjentów (5,00%) ciężki stopień zespołu kruchości. Zidentyfikowano także grupę pacjentów zagrożonych wystąpieniem zespołu kruchości i stanowili oni również istotną część badanych - 24 pacjentów (20,00%) było w grupie ryzyka jego wystąpienia.

Skala Edmonton - liczba punktów	Zespół kruchości	n	procent
0-4	Brak	63	52,50%
5-6	Grupa ryzyka	24	20,00%
7-8	Stopień lekki	16	13,33%
9-10	Stopień średni	11	9,17%
11-17	Stopień ciężki	6	5,00%

Tabela 6. Zespół kruchości w Skali Edmonton.

Skala Edmonton	N	Braki	Średnia	SD	Mediana	Min	Max	Q1	Q3
Skala Edmonton - wynik	120	0	4,85	3,08	4	0	13	3	7
Zdolności poznawcze	120	0	0,19	0,49	0	0	2	0	0
Ogólny stan zdrowia	120	0	1,25	1,16	1	0	4	0	2
Niezależność funkcjonalna	120	0	0,39	0,68	0	0	2	0	1
Wsparcie społeczne	120	0	0,18	0,47	0	0	2	0	0
Przyjmowanie leków	120	0	0,88	0,6	1	0	2	0,75	1
Odżywianie	120	0	0,49	0,5	0	0	1	0	1
Nastrój	120	0	0,42	0,5	0	0	1	0	1
Trzymanie moczu	120	0	0,33	0,47	0	0	1	0	1
Wydolność funkcjonalna	120	0	0,66	0,88	0	0	2	0	2

Tabela 7. Wyniki w Skali Edmonton z uwzględnieniem poszczególnych składowych.



Rycina 13. Zespół kruchości w Skali Edmonton.

Wiek jest jednym z silniejszych czynników ryzyka zespołu kruchości. Wykazano, że im starsza populacja badanych pacjentów, tym częściej występuje zespół kruchości. W badanej grupie korelował on istotnie ($p < 0,05$) i dodatnio ($r > 0$) z wynikiem łącznym Skali Edmonton oraz z takimi podskalami, jak: zdolności poznawcze, niezależność funkcjonalna, trzymanie moczu i wydolność funkcjonalna, a więc im starszy wiek, tym stwierdzano wyższy poziom kruchości zwłaszcza w tych obszarach.

W niektórych poprzednich publikacjach sugerowano także wpływ płci na częstość występowania zespołu kruchości. W badanej populacji nie stwierdzono jednakże istotnego związku z płcią badanych.

Skala Edmonton	Wiek
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	$r=0,267, p=0,003 *$
Zdolności poznawcze	$r=0,243, p=0,007 *$
Ogólny stan zdrowia	$r=-0,081, p=0,377$
Niezależność funkcjonalna	$r=0,289, p=0,001 *$
Wsparcie społeczne	$r=-0,006, p=0,946$
Przyjmowanie leków	$r=0,14, p=0,127$
Odżywianie	$r=0,158, p=0,084$
Nastrój	$r=0,091, p=0,323$
Trzymanie moczu	$r=0,347, p<0,001 *$
Wydolność funkcjonalna	$r=0,271, p=0,003 *$

* zależność istotna statystycznie ($p < 0,05$)

Tabela 8. Zespół kruchości a wiek.

Kolejną badaną domeną socjoekonomiczną był poziom wykształcenia. Jest to kolejny kluczowy czynnik wpływający na sprawność pacjentów w wieku podeszłym. Wynik łączny Skali Edmonton był istotnie wyższy wśród osób z wykształceniem podstawowym i średnim niż wśród osób z wykształceniem wyższym.

Skala Edmonton	Wykształcenie				p
	Podstawowe	Zawodowe	Średnie	Wyższe	
Skala Edmonton - wynik łączny	śr±SD 6,2±3,38 median 6 kwartyl 3 - 9	4,2±2,18 4 3 - 6	5,4±3,03 5,5 3 - 8	3,53±3,01 3 1,25	p=0,003 -A,C>D
Zdolności poznawcze	śr±SD 0,32±0,63 median 0 kwartyl 0 - 0	0,08±0,4 0 0 - 0	0,25±0,49 0 0 - 0	0,1±0,4 0 0 - 0	p=0,078
Ogólny stan zdrowia	śr±SD 1,6±1,35 median 1 kwartyl 1 - 3	1,32±1,38 1 0 - 2	1,25±0,98 1 1 - 2	0,9±0,96 1 0 - 1	p=0,212
Niezależność funkcjonalna	śr±SD 0,52±0,77 median 0 kwartyl 0 - 1	0,2±0,58 0 0 - 0	0,52±0,68 0 0 - 1	0,27±0,64 0 0 - 0	p=0,043 C>D,B
Wsparcie społeczne	śr±SD 0,36±0,7 median 0 kwartyl 0 - 0	0,16±0,37 0 0 - 0	0,12±0,33 0 0 - 0	0,13±0,43 0 0 - 0	p=0,432
Przyjmowanie leków	śr±SD 0,8±0,65 median 1 kwartyl 0 - 1	0,92±0,64 1 1 - 1	0,92±0,53 1 1 - 1	0,83±0,65 1 0 - 1	p=0,784
Odżywianie	śr±SD 0,68±0,48 median 1 kwartyl 0 - 1	0,44±0,51 0 0 - 1	0,48±0,51 0 0 - 1	0,4±0,5 0 0 - 1	p=0,185
Nastroj	śr±SD 0,6±0,5 median 1 kwartyl 0 - 1	0,32±0,48 0 0 - 1	0,42±0,5 0 0 - 1	0,33±0,48 0 0 - 1	p=0,155
Trzymanie moczu	śr±SD 0,52±0,51 median 1 kwartyl 0 - 1	0,24±0,44 0 0 - 0	0,38±0,49 0 0 - 1	0,2±0,41 0 0 - 0	p=0,056
Wydolność funkcjonalna	śr±SD 0,72±0,94 median 0 kwartyl 0 - 2	0,52±0,77 0 0 - 1	0,98±0,97 1 0 - 2	0,3±0,65 0 0 - 0	p=0,02 * C>D

p - wynik na podskali Test Kruskala-Wallisa + analiza post-hoc (test Dunna)

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 9. Zespół kruchości a wykształcenie.

Badano także wpływ miejsca zamieszkania na korelację ze słabością, jako pośredni wskaźnik sytuacji socjoekonomicznej chorych. Wyższą punktację w skali kruchości stwierdzano wśród mieszkańców dużych miast niż wsi i małych miast.

Kolejną niezwykle istotną częścią badania był opis stanu odżywienia oraz poszukiwanie niedożywienia jako czynnika ryzyka występowania zespołu kruchości. Odżywienie wpływa na osiowe elementy zespołu kruchości i łącznie z parametrami antropometrycznymi oraz pomiarami siły mięśniowej opisuje ogólny stan fizyczny pacjenta. Komponenta fizyczna funkcjonowania chorych w wieku podeszłym wpływa znacząco na ich sprawność, niezależność i codzienne funkcjonowanie. Stwierdzono, że niższa siła mięśniowa oraz niedożywienie opisywane w skali MNA oraz NRS są istotnie związane z zespołem kruchości.

Skala Edmonton	MNA
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	$r=-0,599, p<0,001 *$
Zdolności poznawcze	$r=-0,323, p<0,001 *$
Ogólny stan zdrowia	$r=-0,41, p<0,001 *$
Niezależność funkcjonalna	$r=-0,391, p<0,001 *$
Wsparcie społeczne	$r=-0,102, p=0,27$
Przyjmowanie leków	$r=0, p=0,998$
Odżywianie	$r=-0,562, p<0,001 *$
Nastrój	$r=-0,24, p=0,008 *$
Trzymanie moczu	$r=-0,193, p=0,034 *$
Wydolność funkcjonalna	$r=-0,508, p<0,001 *$

* zależność istotna statystycznie ($p<0,05$)

Tabela 10. Stan odżywienia a zespół kruchości - MNA.

Skala Edmonton	NRS
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	r=0,397, p<0,001 *
Zdolności poznawcze	r=0,253, p=0,005 *
Ogólny stan zdrowia	r=0,153, p=0,096
Niezależność funkcjonalna	r=0,369, p<0,001 *
Wsparcie społeczne	r=-0,007, p=0,943
Przyjmowanie leków	r=-0,103, p=0,264
Odżywianie	r=0,299, p=0,001 *
Nastroj	r=0,136, p=0,138
Trzymanie moczu	r=0,318, p<0,001 *
Wydolność funkcjonalna	r=0,449, p<0,001 *

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 11. Stan odżywienia a zespół kruchości - NRS.

Nie wszystkie używane w badaniach przesiewowych stanu odżywienia parametry znalazły odzwierciedlenie w związku z kruchością. W poprzednich publikacjach sugerowano związek otyłości wyrażonej BMI oraz wskaźnikiem WHR z częstszym występowaniem kruchości. Wyższy wskaźnik WHR i wyższe BMI korelowały jednak w analizie ujemnie z punktacją w Skali Edmonton.

Badano także elementy stylu życia, które mogłyby w sposób negatywny wiązać się z częstszym pojawianiem się zespołu kruchości. Palenie papierosów i spożywanie alkoholu stanowią najczęstszą postać uzależnień w populacji polskiej. Nie stwierdzono jednak, żeby palenie papierosów ani spożywanie alkoholu były istotnie związane z występowaniem zespołu kruchości.

Jedną z bardziej istotnych informacji były także współistniejące z zespołem kruchości rozpoznania chorobowe. Wykazano, że wielochorobowość jest istotnym elementem nasilającym zespół kruchości. Pacjenci z tej grupy charakteryzowali się większą liczbą schorzeń współistniejących oraz stosowali polifarmakoterapię, która również znacząco wiąże się z kruchością. W tej grupie istotnie wyższe wyniki łączne w Skali Edmonton uzyskano u pacjentów hospitalizowanych z powodu zaostrzenia przewlekłej niewydolności serca oraz niedokrwistości.

Skala Edmonton		Powód hospitalizacji						P	
		Nadciśnienie tętnicze - A	- B	Niedokrwistość serca - C	Niewydolność mózgu	Udar -pluc - E	Zapalenie		Inne - F
Skala	śr±SD	3,65±2,44	5,5±3,13	7,5±2,37	4,71±2,81	4,71±3,15	5,61±3,51	p=0,003 *	
Edmonton	-mediana	3	5	7,5	6	4	5		
wynik łączny	kwartyle	2 - 5	4 - 6,75	6 - 9	3 - 6,5	3,5 - 6	3 - 8	C,F,B>A	
Zdolności poznawcze	śr±SD	0,14±0,41	0,07±0,27	0,3±0,67	0,14±0,38	0,57±0,98	0,21±0,48	p=0,696	
	mediana	0	0	0	0	0	0		
	kwartyle	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 1	0 - 0		
Ogólny stan zdrowia	śr±SD	1,18±1,18	1,36±1,15	1,5±1,08	0,57±0,79	1,57±1,51	1,3±1,16	p=0,507	
	mediana	1	1	1,5	0	1	1		
	kwartyle	0 - 2	1 - 2	1 - 2	0 - 1	0,5 - 2,5	1 - 2		
Niezależność funkcjonalna	śr±SD	0,18±0,49	0,5±0,76	1±0,67	0,57±0,79	0,29±0,76	0,45±0,75	p=0,003 *	
	mediana	0	0	1	0	0	0		
	kwartyle	0 - 0	0 - 1	1 - 1	0 - 1	0 - 0	0 - 1	C>B,F,E,A	
Wsparcie społeczne	śr±SD	0,12±0,39	0,21±0,43	0,2±0,42	0,14±0,38	0±0	0,3±0,64	p=0,576	
	mediana	0	0	0	0	0	0		
	kwartyle	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0	0 - 0		
Przyjmowanie leków	śr±SD	0,96±0,54	0,57±0,51	1,3±0,48	0,43±0,53	0,57±0,53	0,91±0,68	p=0,009 *	
	mediana	1	1	1	0	1	1		
	kwartyle	1 - 1	0 - 1	1 - 1,75	0 - 1	0 - 1	0 - 1	C,A>B,E,D	
Odżywianie	śr±SD	0,39±0,49	0,79±0,43	0,7±0,48	0,29±0,49	0,29±0,49	0,55±0,51	p=0,045 *	
	mediana	0	1	1	0	0	1		
	kwartyle	0 - 1	1 - 1	0,25 - 1	0 - 0,5	0 - 0,5	0 - 1	B>A,D,E	
Nastroj	śr±SD	0,27±0,45	0,5±0,52	0,6±0,52	0,57±0,53	0,29±0,49	0,55±0,51	p=0,082	
	mediana	0	0,5	1	1	0	1		
	kwartyle	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 0,5	0 - 1		
Trzymanie moczu	śr±SD	0,14±0,35	0,71±0,47	0,4±0,52	0,43±0,53	0,14±0,38	0,45±0,51	p=0,001 *	
	mediana	0	1	0	0	0	0		
	kwartyle	0 - 0	0,25 - 1	0 - 1	0 - 1	0 - 0	0 - 1	B,F>A,E	
Wydolność funkcjonalna	śr±SD	0,22±0,59	0,71±0,83	1,5±0,85	1,43±0,98	1±1	0,79±0,93	p<0,001 *	
	mediana	0	0,5	2	2	1	0		
	kwartyle	0 - 0	0 - 1	1,25 - 2	1 - 2	0 - 2	0 - 2	C>F,B,A	

p - wynik na podskali Test Kruskala-Wallis + analiza post-hoc (test Dunna)

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 12. Skala Edmonton a najczęstsze przyczyny hospitalizacji.

6.2. Zespół kruchości a parametry laboratoryjne

U pacjentów z zespołem kruchości badano także podstawowe parametry laboratoryjne. Poszukiwano w ten sposób charakterystycznych zmian i odchyień w parametrach biochemicznych oraz morfologii krwi obwodowej. W badaniach morfologii krwi obwodowej obserwowano istotnie niższe stężenie hemoglobiny i hematokrytu oraz limfocytów i wyższy poziom neutrofilii w porównaniu do pozostałych pacjentów w wieku podeszłym.

Skala Edmonton	HGB
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	$r=-0,346, p<0,001 *$
Zdolności poznawcze	$r=-0,194, p=0,034 *$
Ogólny stan zdrowia	$r=-0,173, p=0,058$
Niezależność funkcjonalna	$r=-0,304, p=0,001 *$
Wsparcie społeczne	$r=0,085, p=0,355$
Przyjmowanie leków	$r=-0,059, p=0,52$
Odżywianie	$r=-0,218, p=0,017 *$
Nastrój	$r=-0,154, p=0,094$
Trzymanie moczu	$r=-0,358, p<0,001 *$
Wydolność funkcjonalna	$r=-0,264, p=0,004 *$

* zależność istotna statystycznie ($p<0,05$)

Tabela 13. Zespół kruchości a stężenie hemoglobiny.

Skala Edmonton	HCT
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	$r=-0,321, p<0,001 *$
Zdolności poznawcze	$r=-0,205, p=0,025 *$
Ogólny stan zdrowia	$r=-0,14, p=0,127$
Niezależność funkcjonalna	$r=-0,269, p=0,003 *$
Wsparcie społeczne	$r=0,096, p=0,296$
Przyjmowanie leków	$r=-0,03, p=0,742$
Odżywianie	$r=-0,211, p=0,021 *$
Nastrój	$r=-0,144, p=0,117$
Trzymanie moczu	$r=-0,377, p<0,001 *$
Wydolność funkcjonalna	$r=-0,258, p=0,004 *$

* zależność istotna statystycznie ($p<0,05$)

Tabela 14. Zespół kruchości a hematokryt.

Skala Edmonton	LYM
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	r=-0,23, p=0,013 *
Zdolności poznawcze	r=-0,273, p=0,003 *
Ogólny stan zdrowia	r=-0,101, p=0,278
Niezależność funkcjonalna	r=-0,168, p=0,07
Wsparcie społeczne	r=0,121, p=0,193
Przyjmowanie leków	r=-0,081, p=0,388
Odżywianie	r=0,004, p=0,968
Nastroj	r=-0,096, p=0,301
Trzymanie moczu	r=-0,118, p=0,207
Wydolność funkcjonalna	r=-0,252, p=0,006 *

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 15. Zespół kruchości a liczba limfocytów.

Skala Edmonton	NEU
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	r=0,217, p=0,017 *
Zdolności poznawcze	r=0,096, p=0,299
Ogólny stan zdrowia	r=0,183, p=0,046 *
Niezależność funkcjonalna	r=0,173, p=0,059
Wsparcie społeczne	r=-0,096, p=0,297
Przyjmowanie leków	r=-0,028, p=0,765
Odżywianie	r=0,056, p=0,541
Nastroj	r=0,014, p=0,876
Trzymanie moczu	r=0,135, p=0,14
Wydolność funkcjonalna	r=0,285, p=0,002 *

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 16. Zespół kruchości a liczba neutrofilii.

Kolejnym ważnym elementem był opis i występowanie stanu zapalnego, który jest obecnie postulowany jako podstawowy patomechanizm rozwoju zespołu kruchości. W badanej grupie posługiwano się CRP, a także pośrednio stężeniem ferrytyny. Parametry stanu zapalnego (CRP) istotnie i dodatnio korelowały z łącznym wynikiem w Skali Edmonton, zwłaszcza w obszarach zdolności poznawczych, niezależności funkcjonalnej i wydolności funkcjonalnej.

Skala Edmonton	CRP
Współczynnik korelacji Spearmana	
Skala Edmonton - wynik łączny	r=0,262, p=0,004 *
Zdolności poznawcze	r=0,19, p=0,037 *
Ogólny stan zdrowia	r=0,149, p=0,104
Niezależność funkcjonalna	r=0,306, p=0,001 *
Wsparcie społeczne	r=-0,113, p=0,22
Przyjmowanie leków	r=-0,129, p=0,16
Odżywianie	r=0,08, p=0,384
Nastroj	r=0, p=0,996
Trzymanie moczu	r=0,118, p=0,2
Wydolność funkcjonalna	r=0,415, p<0,001 *

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 17. Zespół kruchości a stężenie CRP.

Poszukiwano także innych biochemicznych zmian charakterystycznych dla kruchych pacjentów. W rutynowo wykonywanych badaniach laboratoryjnych stwierdzano u kruchych pacjentów niższe stężenie albuminy i białka całkowitego oraz niższe stężenie LDL, cholesterolu całkowitego, HDL i magnezu. Stężenia glukozy były istotnie niższe u pacjentów bez zespołu kruchości.

6.3. Gospodarka żelaza

Kluczowym elementem pracy była ocena i analiza zależności parametrów gospodarki żelaza. Oceniając gospodarkę żelaza w badanej populacji stosowano parametry laboratoryjne, takie jak: stężenie żelaza, TIBC, UIBC, ferrytyna, sTfR oraz hepcydyna.

Parametr	N	Braki	Średnia SD		Median	Min	Max	Q1	Q3
Żelazo [µg/dl]	120	0	84,41	56,46	78	10	269	41,25	111,5
TIBC [µg/dl]	120	0	298,18	100,97	315	1	558	262,25	347
UIBC [µg/dl]	120	0	227,38	84,98	227	55	537	175,25	265,25
Ferrytyna [µg/l]	120	0	268,16	629,8	121,25	8	6240	45,45	259,5
Hepcydyna	120	0	45,07	48,09	31,77	0,20	230,63	10,91	64,13
sTfR [nmol/l]	120	0	25,59	14,67	21,07	8,38	84,55	16,42	28,21

Tabela 18. Parametry gospodarki żelaza.

Stwierdzono, że ferrytyna osiągała istotnie wyższe stężenia w grupie mężczyzn oraz wśród palaczy tytoniu. Im dłuższy był wywiad palenia wyrażony w paczkolatach, tym wyższe stężenia osiągała także hepcydyna.

Parametr	Paczkolata
	Współczynnik korelacji Spearmana
Żelazo [$\mu\text{g/dl}$]	$r=-0,067, p=0,465$
TIBC [$\mu\text{g/dl}$]	$r=-0,04, p=0,666$
UIBC [$\mu\text{g/dl}$]	$r=-0,006, p=0,945$
Ferrytyna [$\mu\text{g/l}$]	$r=0,209, p=0,022$
Hepcydyna [ng/ml]	$r=0,188, p=0,04$
sTfR [nmol/l]	$r=-0,012, p=0,897$

Tabela 19. Gospodarka żelaza a palenie papierosów.

Z uwagi na istotną korelację między zespołem kruchości a odżywieniem porównano również parametry gospodarki żelaza z wynikami skal odżywienia, masą ciała oraz siłą mięśniową. U osób z większą utratą masy ciała w ciągu roku przed przyjęciem do szpitala obserwowano wyższe wartości ferrytyny i hepcydyny. Wyższy wynik w skali MNA korelował istotnie ($p<0,05$) i dodatnio ($r>0$) z żelazem i TIBC oraz istotnie ($p<0,05$) i ujemnie ($r<0$) z ferrytyną i hepcydyną.

Parametr	Utrata masy ciała w ciągu roku
	Współczynnik korelacji Spearmana
Żelazo [$\mu\text{g/dl}$]	$r=-0,045, p=0,622$
TIBC [$\mu\text{g/dl}$]	$r=-0,238, p=0,009 *$
UIBC [$\mu\text{g/dl}$]	$r=-0,157, p=0,088$
Ferrytyna [$\mu\text{g/l}$]	$r=0,198, p=0,03 *$
Hepcydyna [ng/ml]	$r=0,206, p=0,024 *$
sTfR [nmol/l]	$r=-0,012, p=0,898$

* zależność istotna statystycznie ($p<0,05$)

Tabela 20. Gospodarka żelaza a utrata masy ciała.

Wyższe wartości ferrytyny i niższe stężenia żelaza i TIBC były także związane z niższą prędkością chodu, która jest kolejnym istotnym elementem fizycznej komponenty zespołu kruchości.

Parametr	Test chodu
	Współczynnik korelacji Spearmana
Żelazo [$\mu\text{g/dl}$]	$r=-0,415, p<0,001$ *
TIBC [$\mu\text{g/dl}$]	$r=-0,258, p=0,004$ *
UIBC [$\mu\text{g/dl}$]	$r=0,046, p=0,619$
Ferrytyna [$\mu\text{g/l}$]	$r=0,205, p=0,024$ *
Hepcydyna [ng/ml]	$r=0,078, p=0,399$
sTfR [nmol/l]	$r=0,176, p=0,055$

* zależność istotna statystycznie ($p<0,05$)

Tabela 21. Gospodarka żelaza a prędkość chodu.

Nie stwierdzono istotnego związku pomiędzy parametrami gospodarki żelazem a wiekiem, spożywaniem alkoholu oraz siłą mięśniową.

Wykazano, że zarówno zespół kruchości, jak i rozpoznania mu współtowarzyszące mogą dzielić podobną patofizjologię oraz charakteryzować się podobnymi odchyleniami w profilu biochemicznym. Istotnie niższe stężenie żelaza obserwowano w grupie pacjentów z niewydolnością serca, niewydolnością nerek i niedokrwistością.

Parametr	Powód hospitalizacji						p	
	Nadciśnienie tętnicze - A	Niedokrwistość - B	Niewydolność serca - C	Udar mózgu - D	Zapalenie płuc - E	Inne - F		
Żelazo [µg/dl]	śr±SD	104,41±41,01	85,57±90,07	50±26,13	74,14±46,62	30,57±16,28	78,24±60,88	p<0,001 *
	mediana	101	37,5	41	68	25	50	
	kwartyl	82 - 120	26,25 - 115,75	36,5 - 74	37,5 - 110,5	17,5 - 43	35 - 102	A>B,F,D,C, E
TIBC [µg/dl]	śr±SD	327,08±44,91	290,36±178,24	313,2±128,32	292,43±24,51	224,29±37,69	270,94±116,74	p=0,003 *
	mediana	331	323	362,5	294	232	301	
	kwartyl	295 - 345	223,25 - 398,5	284,25	-283 - 302,5	201 - 244	216 - 343	A>F,E C>E
UIBC [µg/dl]	śr±SD	223,39±55,57	259,5±156,15	296,7±97,76	218,29±48,74	193,71±41,23	207,73±78,88	p=0,113
	mediana	222	234	320	234	204	229	
	kwartyl	181 - 260	161,5 - 374,25	250,5 - 343,5	184 - 256	180 - 221,5	150 - 253	
Ferrytyna [µg/l]	śr±SD	113,72±107,1	275,99±414,91	75,31±86,45	358,64±237,4	619,17±601,8	458,96±1092,1	p<0,001 *
	mediana	85,2	118,9	42,35	307,5	417,2	186	
	kwartyl	43,2 - 144,4	20,25 - 280,95	25,38 - 86,12	158,1 - 528,95	232,05 - 744,6	57,8 - 375	E>B,A,C E,D>A,C
Hepcydyna [ng/ml]	śr±SD	29,08±19,12	72,18±78,96	11,24±16,95	75,17±64,18	106,06±48,49	48,25±46,16	p<0,001 *
	mediana	30	65,69	2,57	82,42	88,19	32,43	
	kwartyl	15,06 - 40,33	0,33 - 101,6	0,46 - 14,78	24,5 - 88,17	76,22 - 119,04	12,03 - 72,44	E>B,F,A,C D,B,F,A>C
sTfR [nmol/l]	śr±SD	19,92±5,79	43,61±21,8	35,67±18,56	20,6±6,97	24,79±6,59	24,54±14,6	p<0,001 *
	mediana	19,12	42,7	28,59	16,57	24	19,62	
	kwartyl	15,34 - 23,94	31,73 - 55,91	22,22 - 44,06	15,48 - 25,94	20,2 - 27,64	15,87 - 24,55	B,C>F,D,A

p - test Kruskala-Wallisa + analiza post-hoc (test Dunna)

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 22. Gospodarka żelaza a przyczyny hospitalizacji.

6.3.1. Gospodarka żelaza a zespół kruchości

Kolejnym etapem była analiza gospodarki żelaza w kontekście pacjentów z zespołem kruchości. Wykazano, że stężenie żelaza korelowało istotnie (p<0,05) i ujemnie (r<0) z wynikiem łącznym Skali Edmonton oraz z takimi podskalami, jak: ogólny stan zdrowia, niezależność funkcjonalna, nastrój i wydolność funkcjonalna.

Skala Edmonton	Żelazo
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	$r=-0,397, p<0,001 *$
Zdolności poznawcze	$r=-0,162, p=0,077$
Ogólny stan zdrowia	$r=-0,283, p=0,002 *$
Niezależność funkcjonalna	$r=-0,394, p<0,001 *$
Wsparcie społeczne	$r=0,009, p=0,926$
Przyjmowanie leków	$r=0,046, p=0,62$
Odżywianie	$r=-0,075, p=0,414$
Nastroj	$r=-0,214, p=0,019 *$
Trzymanie moczu	$r=-0,152, p=0,098$
Wydolność funkcjonalna	$r=-0,422, p<0,001 *$

* zależność istotna statystycznie ($p<0,05$)

Tabela 23. Stężenie żelaza a zespół kruchości.

TIBC korelowało istotnie ($p<0,05$) i ujemnie ($r<0$) z wynikiem łącznym Skali Edmonton oraz z takimi podskalami, jak: zdolności poznawcze i wydolność funkcjonalna.

Skala Edmonton	TIBC
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	$r=-0,199, p=0,03 *$
Zdolności poznawcze	$r=-0,321, p<0,001 *$
Ogólny stan zdrowia	$r=-0,132, p=0,15$
Niezależność funkcjonalna	$r=-0,118, p=0,199$
Wsparcie społeczne	$r=0,101, p=0,271$
Przyjmowanie leków	$r=0,101, p=0,273$
Odżywianie	$r=-0,078, p=0,397$
Nastroj	$r=-0,102, p=0,265$
Trzymanie moczu	$r=-0,071, p=0,44$
Wydolność funkcjonalna	$r=-0,24, p=0,008 *$

* zależność istotna statystycznie ($p<0,05$)

Tabela 24. TIBC a zespół kruchości.

Nie stwierdzono istotności statystycznej dla UIBC. Wykazano, że wyższe wartości ferrytyny występowały u pacjentów częściej zapominających o przyjmowaniu leków, natomiast nie wpływały na łączny wynik w punktacji Edmonton. Nie stwierdzono, żeby stężenia hepcydyny i sTfR pozostawały w związku z łącznym wynikiem w Skali Edmonton.

Skala Edmonton	Hepcydyna
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	r=0,037, p=0,69
Zdolności poznawcze	r=0,101, p=0,272
Ogólny stan zdrowia	r=-0,029, p=0,755
Niezależność funkcjonalna	r=-0,001, p=0,988
Wsparcie społeczne	r=-0,15, p=0,103
Przyjmowanie leków	r=-0,222, p=0,015 *
Odżywianie	r=0,148, p=0,107
Nastroj	r=-0,001, p=0,992
Trzymanie moczu	r=0,04, p=0,668
Wydolność funkcjonalna	r=0,099, p=0,283

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 25. Hepcydyna a zespół kruchości.

Skala Edmonton	sTfR
	Współczynnik korelacji Spearmana
Skala Edmonton - wynik łączny	r=0,137, p=0,136
Zdolności poznawcze	r=-0,178, p=0,052
Ogólny stan zdrowia	r=0,1, p=0,279
Niezależność funkcjonalna	r=0,198, p=0,03 *
Wsparcie społeczne	r=-0,029, p=0,757
Przyjmowanie leków	r=-0,106, p=0,249
Odżywianie	r=0,05, p=0,591
Nastroj	r=0, p=0,998
Trzymanie moczu	r=0,143, p=0,119
Wydolność funkcjonalna	r=0,198, p=0,031 *

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 26. sTfR a zespół kruchości.

Przeprowadzono również analizę sTfR oraz hepcydyny ze stężeniem CRP. Stwierdzono, że hepcydyna i sTfR istotnie i dodatnio korelują ze stężeniem CRP.

Parametr	Hepcydyna
	Współczynnik korelacji Spearmana
CRP [mg/l]	r=0,382, p<0,001 *

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 27. Hepcydyna a stężenie CRP.

Parametr	sTfR
	Współczynnik korelacji Spearmana
CRP [mg/l]	r=0,235, p=0,01 *

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 28. sTfR a stężenie CRP.

Przeprowadzono również analizę wieloczynnikową uwzględniającą status socjoekonomiczny badanych pacjentów, biorąc pod uwagę takie czynniki, jak: wiek, płeć, zamieszkanie i wykształcenie badanych. W analizie uwzględniono dane kliniczne obejmujące najczęstsze rozpoznania chorób współistniejących, siłę mięśniową, stan odżywienia (w skład którego włączono takie parametry, jak: albumina, białko całkowite, cholesterol całkowity, HDL, LDL, MNA, NRS, WHR, BMI) oraz parametry laboratoryjne stanu zapalnego, morfologii i gospodarki żelaza (TIBC, UIBC, żelazo, hepcydyna, sTfR, ferrytyna).

Cecha		OR	95%CI		p
Wiek	[lata]	0,996	0,812	1,222	0,971
Płeć	Kobiety	1	ref.		
	Mężczyźni	0,006	0	0,229	0,006 *
Zamieszkanie	Wieś	1	ref.		
	Miasto	11,717	0,369	371,563	0,163
Wykształcenie	Wyższe	1	ref.		
	Średnie	1,578	0,098	25,333	0,747
	Zawodowe	1,815	0,077	42,608	0,711
	Podstawowe	3,386	0,216	53,075	0,385
Siła - prawa dłoń	[Lb]	1,049	0,872	1,262	0,615
Siła - lewa dłoń	[Lb]	0,827	0,602	1,136	0,241
BMI	[kg/m ²]	0,729	0,56	0,949	0,019 *
WHR	[0,1]	7,729	1,173	50,941	0,034 *
NRS		0,523	0,176	1,557	0,244
MNA		0,605	0,374	0,977	0,04 *
Powód hospitalizacji	Inne	1	ref.		
	Zapalenie płuc	< 0,0001	< 0,0001	0,79	0,044 *
	Udar mózgu	1087,582	0,8	> 10000	0,058
	Niewydolność serca	861,387	3,586	> 10000	0,016 *
	Niedokrwistość	0,005	< 0,0001	2,444	0,093
	Nadciśnienie tętnicze	1,792	0,093	34,661	0,699
CRP	[mg/l]	0,98	0,942	1,019	0,315
Ferrytyna	[μg/l]	0,999	0,997	1,001	0,254
Żelazo	[μg/dl]	0,951	0,915	0,989	0,011 *
TIBC	[μg/dl]	0,998	0,976	1,021	0,869
UIBC	[μg/dl]	1,012	0,989	1,036	0,296
Hepcydyna	[ng/ml]	1,018	0,983	1,055	0,318
sTfR	[nmol/l]	1,013	0,909	1,129	0,811
LEU	[tys/μl]	1,092	1,007	1,183	0,032 *
HGB	[g/dl]	0,745	0,379	1,465	0,393
PLT	[tys/μl]	0,997	0,986	1,009	0,664
Białko całkowite	[g/dl]	0,096	0,006	1,429	0,089
Albumina	[0,1 g/dl]	0,844	0,512	1,391	0,505
HDL	[mg/dl]	0,93	0,855	1,012	0,093
LDL	[mg/dl]	1,017	0,997	1,037	0,105
Cholesterol całkowity	[mg/dl]	0,987	0,958	1,016	0,362

p - wieloczynnikowa regresja logistyczna.

* zależność istotna statystycznie (p<0,05)

Tabela 29. Analiza wieloczynnikowa.

Stwierdzono, że czynnikiem ryzyka zwiększonej częstości występowania zespołu kruchości jest płeć żeńska. Za istotne uznano także status żywieniowy badanych pacjentów. Niższe BMI oraz WHR oraz lepszy stan odżywienia wyrażony wyższą punktacją w skali MNA wpływały na mniejszą częstość występowania kruchości. Za istotny czynnik ryzyka wystąpienia kruchości uznano także współistniejącą niewydolność serca. Ponadto stwierdzono, że występują parametry laboratoryjne związane z kruchością. Uznano, że zarówno podwyższone stężenie leukocytów jak i obniżenie stężenia żelaza zwiększa istotnie statystycznie częstość wystąpienia kruchości w badanej grupie.

7. Dyskusja

Zespół kruchości jest istotnym czynnikiem zwiększającym ryzyko nagłego pogorszenia stanu ogólnego i utraty samodzielności przez pacjentów populacji geriatrycznej. Wraz ze stale rosnącą liczbą chorych w podeszłym wieku, kompleksowe spojrzenie na czynniki ryzyka wpływające na obniżenie jakości życia oraz utratę zdrowia ma coraz większe znaczenie w opiece nad seniorami. Identyfikacja grupy kruchych pacjentów, u których istotnie zwiększa się ryzyko kolejnych hospitalizacji, a co za tym idzie - gwałtownego i nieodwracalnego pogorszenia jakości ich życia, wymaga od całego systemu opieki zdrowotnej poszukiwania czynników ryzyka jego występowania. W związku z niezaprzeczalnym faktem starzenia się polskiego społeczeństwa i rosnącymi potrzebami zdrowotnymi niezbędne jest mierzenie się z tym złożonym problemem. Aktywne badania populacji chorych >65 r.ż. pozwoliły na identyfikację wielu z czynników ryzyka, a także stworzyły możliwości terapeutyczne i profilaktyczne pozwalające na ograniczenie lub opóźnienie skutków występującego zespołu kruchości. Z uwagi na bardzo niejednorodny charakter zespołu kruchości, badanie tej populacji stwarza wiele trudności. Liczne publikacje na ten temat różnią się metodologią stosowaną do jego rozpoznania, co istotnie wpływa na wyniki i utrudnia ich porównywanie, lecz jednocześnie pozwala na szerokie spojrzenie na temat kruchości i ożywia dyskusję na temat potencjalnych zagrożeń wynikających z możliwych czynników ryzyka. Niejednorodność badanych rodzi także ogromne trudności w charakterystyce i poszukiwaniu biochemicznych markerów prowadzących do powstania zespołu kruchości, a także chroniących organizm przed nadmierną utratą funkcji wynikającą z gwałtownym pogorszeniem regulacji organizmu i utratą zdolności do utrzymania homeostazy w odpowiedzi na liczne stresory.

Charakterystyka zespołu kruchości opisana przed blisko 20 laty przez L.P. Fried i wsp. (Fried LP, 2001) jest nadal aktualna i pozwala na identyfikację szczególnej grupy pacjentów, jaką tworzą pacjenci z zespołem słabości. Pięć osiowych elementów frailty syndrome, tj.: zmniejszona siła mięśniowa, subiektywne uczucie zmęczenia, niezamierzona utrata masy ciała, spowolnienie chodu oraz mała aktywność fizyczna stanowią nadal punkt odniesienia do zróżnicowanych metod diagnostycznych pozwalających na postawienie tego rozpoznania. Stosowana w niniejszym opracowaniu Skala Kruchości Edmonton (Rolfson DB, 2006) jest bardzo użytecznym narzędziem w codziennej praktyce klinicznej, która pozwala na ocenę występowania i zaawansowania stopnia nasilenia zespołu kruchości, uwzględniając

poszczególne jej elementy. Dzięki swojej konstrukcji może być stosowana zarówno przez doświadczonych geriatrów, jak i osoby posiadające odpowiednie przeszkolenie medyczne, dostarczając w ten sposób złożonych danych na temat badanych. Edmontońska Skala Kruchości została zwalidowana na populacji pacjentów hospitalizowanych w oddziałach szpitalnych i była używana w niniejszym badaniu w celu oceny występowania zespołu kruchości w tej grupie. Dzięki adaptacji polskiej wersji przez prof. Polańską-Jankowską i wsp. (Jankowska-Polańska B, 2018), również polscy klinicyści posiadają w swoich rękach proste i skuteczne narzędzie do oceny populacji geriatrycznej pod kątem zespołu kruchości. Choć Edmontońska Skala kruchości nie jest obecnie jedynym narzędziem do oceny populacji geriatrycznej pod kątem zespołu kruchości (dalej złotym standardem diagnostycznym pozostaje klasyczna definicja opracowana przez Fried w 2001 roku), to stanowi ona bardzo dobre narzędzie do oceny przesiewowej występowania zespołu, jak i identyfikuje grupę osób zagrożonych jego wystąpieniem. Dzięki swojej konstrukcji odzwierciedla liczne domeny związane z klasyczną definicją. Częstość występowania zespołu w badanej populacji hospitalizowanych pacjentów >65 r.ż. jest porównywalna do poprzednich opracowań dotyczących tego zagadnienia. Rozpowszechnienie kruchości przy użyciu Edmontońskiej Skali Kruchości w populacji portugalskiej wyniosło 47,2% i było wyższe u kobiet (48,8%) w porównaniu do mężczyzn (41,8%). Częstsze występowanie słabości było jeszcze wyższe w starszych grupach wiekowych (41,3% między 65 a 79 rokiem życia i 65,2% w wieku 80 lub więcej) (Carneiro JA, 2017), co koreluje z badaniami przeprowadzonymi przy użyciu tej skali w Polsce zarówno w niniejszym opracowaniu, gdzie częstość występowania zespołu kruchości w badanej grupie chorych ustalono na 27,5%, jak i poprzednim badaniu przeprowadzonym w polskiej populacji (Jankowska-Polańska B, 2018). Widoczne jest także zwiększenie częstości występowania kruchości w starszych grupach wiekowych. Zidentyfikowano także dużą część hospitalizowanych pacjentów zagrożonych wystąpieniem kruchości. W przeprowadzonych dużych próbach badań, wartości określające występowanie zespołu słabości różnią się nieco, w zależności od kryteriów rozpoznania, użytej metody i grupy wiekowej. Nie bez znaczenia pozostaje także dobór charakterystyki grupy pacjentów – w szczególności dotyczy to miejsca wykonywania badań (badania środowiskowe pacjentów mieszkających we własnych domach, chorych hospitalizowanych lub pozostających w domach opieki), a także sytuacji klinicznej pacjentów (pacjenci hospitalizowani z przyczyn nagłych oraz przyjmowani planowo, a także chorzy, u których badania wykonywano w warunkach ambulatoryjnych lub w domu).

Liczne czynniki medyczne oraz pozamedyczne mogą przyczyniać się do zwiększonej częstości występowania FS. Wśród czynników socjoekonomicznych i demograficznych zidentyfikowano kilka z nich, które mogą mieć istotny wpływ na występowanie zespołu kruchości w populacji ogólnej i wśród osób hospitalizowanych. Do czynników predysponujących do wystąpienia zespołu kruchości w badanej populacji należały m.in.: wiek, niższe wykształcenie oraz brak wsparcia rodziny i samotność. Podobne czynniki socjoekonomiczne zostały już wcześniej zidentyfikowane (Carneiro JA, 2017). W poprzednich badaniach wykonanych przez Fried i wsp. (Fried, 2001) stwierdzono także, że oprócz powyższych, również niski dochód i obniżony status społeczny istotnie nasila kruchość. W odróżnieniu od niektórych opracowań (Wu C, 2018), częstsze występowanie zespołu kruchości obserwowano wśród mieszkańców miast niż wsi oraz zaobserwowano istotność statystyczną wobec płci badanych. Nie stwierdzono, aby styl życia związany z paleniem papierosów czy spożywaniem alkoholu był istotnie związany z występowaniem zespołu kruchości. Częstsze występowanie zespołu kruchości wśród osób o niższym statusie społecznym jest ciekawym zjawiskiem, które może być związane z przewlekłym stresem społecznym oraz obniżonym nastrojem w tej grupie badanych. W niektórych opracowaniach stwierdzono istotną korelację pomiędzy występowaniem obniżonego nastroju oraz depresji a FS (Soysal P, 2017). Biorąc pod uwagę fakt, że według Kanadyjskiego Instytutu Informacji Zdrowotnych (ang. *Canadian Institute of Health Information*) leki przeciwdepresyjne są jednymi z najczęściej stosowanych leków wśród seniorów w domach opieki długoterminowej (Canadian Institute of Health Information, 2012.) nie można pominąć tego zjawiska wśród osób z zespołem kruchości. Istotnie częstsze występowanie kruchości wiąże się także z innymi schorzeniami współistniejącymi, u których źródła można dopatrywać się działania czynników stresogennych, jako podstawy patofizjologii. Do tej grupy należą m.in.: nadciśnienie tętnicze, niewydolność serca, zawał mięśnia serca, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca typu 2, insulinooporność, niedokrwistość, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła choroba nerek, układowe zapalenia tkanki łącznej, reumatyczne zapalenia stawów, udar, choroby naczyń obwodowych (Weiss CO, 2011) (Stauder R, 2018) (Pérez-Tasigchana RF, 2017) (Trevisan C, 2017) (Veronese N, 2017) (Castell MV, 2015) (Soysal P, 2017). W badaniu stwierdzono, że pacjenci ze współistniejącą wielochorobowością (a zwłaszcza z niewydolnością serca oraz niedokrwistością) częściej charakteryzują się cechami zespołu słabości, co zgadza się także z obserwacjami ww. autorów. Poza wymienionymi schorzeniami przewlekłymi wykazano również istotny związek pomiędzy chorobami nowotworowymi, nieplanowanymi przyjęciami do szpitala w ciągu ostatniego roku, obwodem pasa oraz

obecnością sarkopenii, a częstością występowania zespołu słabości (Limpawattana P, 2017). Podobną charakterystyką można opisać również pacjentów niniejszego badania. Chorzy, u których rozpoznano kruchość, byli także istotnie częściej hospitalizowani z różnych przyczyn. Pobyty szpitalne zdecydowanie pogarszają funkcjonowanie chorych – prowadzą nie tylko do utraty samodzielności, zaprzestania codziennej aktywności, ale także są przyczyną unieruchomienia, które często w sposób nieodwracalny prowadzi do utraty masy mięśniowej, zmniejszenia siły mięśniowej przyspieszającej naturalny proces starzenia się organizmu. Hospitalizacja, z powodu połączenia ostrego stanu zapalnego i nieużywania mięśni, prowadzi do gwałtownego spadku masy mięśniowej i funkcji układu mięśniowo-szkieletowego (Welch C, 2018) i może prowadzić do tego, że niektóre osoby spełnią kryteria sarkopenii, w oparciu o definicję Europejskiej Grupy Roboczej do spraw Sarkopenii u Starszych Ludzi (ang. European Working Group on Sarcopenia in Older People EWGSOP). Najczęściej jest to proces nieodwracalny w pełni i może prowadzić do zwiększonego ryzyka długoterminowej sarkopenii. Zmiany te stanowią osiowe objawy zespołu kruchości, zatem pozostaje to w relacji z częstością jego występowania. W powiązaniu z pogorszeniem funkcji organizmu związanego z chorobą przewlekłą, kruchość i wynikające z niej zwiększone ryzyko hospitalizacji, jest bardzo niebezpieczne dla pacjentów w wieku podeszłym i może skutkować gwałtownym pogorszeniem stanu ogólnego pacjenta. Często jest związane także z obciążeniem rodzinnym oraz społecznym, które skutkuje nie tylko niepełnosprawnością fizyczną, ale także utratą funkcji społecznych i prowadzi do samotności osób starszych oraz instytucjonalizacji pacjentów w ośrodkach opiekuńczych lub opiekuńczo-leczniczych. Rozwój zespołu kruchości u pacjentów onkologicznych, którzy przeszli skuteczne leczenie nowotworu jest udokumentowany w badaniach, które sugerują, że najbardziej prawdopodobną przyczyną jest jatrogenne uszkodzenie organizmu oraz zaburzenia wynikające z przebytej choroby nowotworowej, które skutkują przyspieszeniem biologicznego procesu starzenia i prowadzą do klinicznej ekspresji zespołu kruchości (Pérez-Zepeda, 2016).

Bardzo istotnym w kontekście wielochorobowości jest także wpływ stosowanej polifarmakoterapii na częstsze występowanie zespołu kruchości, co również koreluje z poprzednimi badaniami, także w polskiej populacji (Jankowska-Polańska B, 2018). W przeglądzie badań przeprowadzonym przez M. Gutiérrez-Valencia i wsp. (Gutiérrez-Valencia M, 2018) szesnaście z 18 analiz przekrojowych i pięć z siedmiu badań podłużnych wykazało znaczący związek między zwiększoną liczbą leków a osłabieniem. Analiza opublikowanych

danych sugeruje, że polipragmazja może w znacznym stopniu przyczynić się do rozwoju słabości. Polifarmakoterapia znacznie utrudnia codzienne funkcjonowanie chorych. Jest ona poważnym problemem budzącym obawy związane z niekorzystnymi skutkami zdrowotnymi. Może prowadzić do zwiększonej częstości upadków, zaburzeń czynnościowych wynikających z działań niepożądanych leków, a także wiązać się z wydłużonym czasem pobytu w szpitalu, częstszymi ponownymi przyjęciami do szpitala i umieralnością (Gomez C, 2015). Wiele niekorzystnych skutków może wiązać się z czynnikami pozytywnie związanymi z polifarmakoterapią. Mogą na to wpływać interakcje lek-lek, interakcje lek-choroba lub potencjalnie nieodpowiednie recepty. Słabość może wpływać na szereg czynników, w tym na farmakokinetykę i farmakodynamikę leków, toksyczność i ich skuteczność terapeutyczną (Gutiérrez-Valencia M, 2018). Z kolei czynniki te mogą być zaangażowane w rozwój słabości lub w sposoby jej zapobiegania. W ciągu ostatnich kilku lat coraz więcej badań próbowało rozwiązać i zmierzyć związek między słabością a polifarmakoterapią i jej mechanizmami leżącymi u jej podstaw. Związek słabości i polifarmacji może być złożony i dwukierunkowy. Z jednej strony kruchość jest powiązana z niektórymi chorobami przewlekłymi i wielochorobowością samą w sobie, co w konsekwencji mogą prowadzić do polifarmakoterapii. Z drugiej strony istnieją wiarygodne mechanizmy, za pomocą których leki mogą wpływać na rozwój słabości. Gnjidic i Hilmer (Gnjidic D, 2012) wskazują kilka elementów, które można uznać za kliniczne elementy lub cechy osłabienia i które bezpośrednio mogą być związane z liczbą przyjmowanych leków. Są to utrata masy ciała, zaburzenia równowagi, zły stan odżywienia lub pogorszenie funkcjonowania. Dostępne dotychczas dowody nie pozwalają jednakże potwierdzić który z tych elementów bierze udział w patogenezie słabości związanej z polipragmazją. Jednak może być uznana za istotny czynnik przyczyniający się do rozwoju słabości. W związku z tym zaproponowano zmniejszenie polifarmakoterapii u osób starszych jako zalecany środek zarówno w zapobieganiu, jak i leczeniu słabości. W tym aspekcie należy przyjrzeć się nie tylko ilości stosowanych leków oraz wynikającego ze skomplikowanych zaleceń stopnia ich przestrzegania, ale także należy zwrócić uwagę na występujące działania niepożądane oraz interakcje lekowe, które mogłyby potencjalnie pogarszać sprawność pacjentów. Ograniczenie polifarmakoterapii może być ostrożną strategią zapobiegania słabościom i radzenia sobie z nimi. Konieczne są dalsze badania, aby potwierdzić możliwe korzyści wynikające z ograniczenia w rozwoju, nawróceniu lub opóźnieniu osłabienia.

Przewlekły proces zapalny o niskim natężeniu oraz nadmierne pobudzenie układu immunologicznego w odpowiedzi na stresogeny stanowi obecnie główny potencjalny mechanizm leżący u podstaw procesu patofizjologii zespołu kruchości. Poprzednie badania (Chen X, 2014) (Ferrucci L, 2018) (Al Saedi A, 2019) wykazały, że czynniki prozapalne, takie jak białko CRP, IL-6 oraz TNF- α są podwyższone u pacjentów z FS i mogą mieć bezpośredni związek z kaskadą aktywacji odpowiedzi układu odpornościowego, która w konsekwencji prowadzi do licznych uszkodzeń narządowych, nie powodujących utraty funkcji, lecz upośledzających proces homeostazy organizmu i jego odpowiedź na zewnętrzne i wewnętrzne czynniki potencjalnie stresowe. W badanej populacji udowodniono związek pomiędzy podwyższonymi wykładnikami stanu zapalnego a zespołem kruchości. Chorzy hospitalizowani z różnych przyczyn (w tym także ostrego stanu zapalnego) posiadali istotnie wyższe stężenie CRP niż reszta badanej populacji. Do tej pory nie udowodniono jednak, żeby pojedynczy parametr zapalny był jednoznacznie powiązany z określonym rodzajem uszkodzeń narządowych prowadzących do utraty homeostazy w przebiegu zespołu kruchości i aby wywoływał określony charakter uszkodzeń narządowych. Poszukiwania swoistych markerów kruchości doprowadziły do wniosku, że podwyższone stężenia IL-6 oraz TNF α są związane z częstszym występowaniem zespołu kruchości, a także jego komponentami tj. zmniejszoną masą mięśniową, siłą mięśniową oraz masą kostną (Al Saedi A, 2019). Niezwykle trudne jest jednak udowodnienie, że podwyższone parametry stanu zapalnego są jedynym czynnikiem wpływającym na kaskadę zdarzeń prowadzących do utraty równowagi organizmu. Z drugiej strony można podejrzewać, że stan zapalny jest jedynie skutkiem i wtórnym efektem innych uszkodzeń narządowych prowadzących do występowania zespołu kruchości. Ze względu na złożoność problemu oraz trudności w identyfikacji nadal potrzebne są badania nad innymi parametrami laboratoryjnymi, które mogą okazać się wcześniejszym ogniwem w procesie powstawania FS. Mechanizmy, które przyczyniają się do aktywacji szlaku immunologicznego i zapalnego w słabości pozostają nadal do zgłębienia. Choć związek między słabością a cząsteczkowymi i komórkowymi mediatorami zapalnymi jest dobrze udokumentowany, to ważnym pytaniem jest, czy przewlekłe zapalenie odgrywa jedyną rolę w patogenezie słabości. Poszczególne cząsteczki zapalne, takie jak IL-6, mogą bezpośrednio przyczyniać się do kruchości lub jej centralnych składników (takich jak zmniejszona masa mięśniowa, siła i moc oraz zmniejszona sprawność motoryczna) (Wilson D, 2017). Ponieważ kruchość obejmuje wieloukładowe rozregulowanie fizjologiczne, przewlekły stan zapalny może przyczyniać się do osłabienia poprzez szkodliwe działanie na liczne układy narządów, takie jak układ mięśniowo-szkieletowy i hormonalny, krwiotwórczy,

sercowo-naczyniowy oraz wpływać na zaburzenia regulacji żywienia. Liczne badania (Fried LP, 2009) (Leng SX, 2009) (Michelon E, 2006) wykazały, że podwyższone komórkowe i molekularne mediatory zapalne mają odwrotne powiązania ze stężeniami hemoglobiny, poziomem insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF) -1 i poziomem albuminy, mikroelementów i witamin. Biorąc pod uwagę te czynniki zaproponowano, że stan zapalny odgrywa kluczową rolę w patogenezie słabości bezpośrednio lub pośrednio także poprzez inne pośrednie procesy patofizjologiczne. Jednakże czynniki inne niż przewlekłe zapalenie mogą być również ważne w patogenezie słabości, ponieważ w niektórych badaniach nie zaobserwowano żadnych spójnych powiązań między podwyższonymi poziomami IL-6 a kruchością i stosowaniem leków posiadających udowodnione działanie hamujące proces zapalny, tj.: statyn (Reiner AP, 2009) (LaCroix AZ, 2008). Niemniej nadal niezbędne są dalsze badania nad stanem zapalnym oraz jego związkiem z procesem starzenia.

W badanej populacji obserwowano również istotne odchylenia w badaniu morfologii krwi obwodowej. Pacjenci z zespołem kruchości charakteryzowali się niższym poziomem hemoglobiny, limfocytów oraz wyższą liczbą neutrofilii. Wyższa liczba białych komórek krwi jest uznawana za jeden z bardziej istotnych wskaźników wtórnych do ogólnoustrojowego stanu zapalnego. Poprzednie badania (Leng SX, 2009) wykazały bezpośrednie powiązania między kruchością a zwiększoną całkowitą liczbą białych krwinek, aczkolwiek wciąż poniżej górnej granicy normalnego zakresu i liczby jej specyficznych subpopulacji, w tym neutrofilii i monocytów. W subpopulacji limfocytów T kruchość jest związana ze zwiększoną liczbą cząstek różnicowania (CD) 8 + / CD28- komórek T i komórek T CCR5 +, z których te ostatnie mają fenotyp prozapalny typu 1 (De FU, 2008). W odróżnieniu od poprzednich analiz, w badaniu przeprowadzonym przez Diego Marcos-Pérez (Marcos-Pérez D, 2018) wyniki podgrup limfocytów wykazały niewielki spadek odsetka komórek CD19 + w grupie kruchych pacjentów - zarówno w analizie jednoczynnikowej, jak i analizie regresji liniowej dostosowanej do wieku, płci, nawyku palenia i chorób współistniejących — oraz wzrost stosunku CD4 + / CD8 + u słabych pacjentów w analizie wielowymiarowej, nieistotny w analizie jednoczynnikowej, co stanowi słaby dowód na związek kruchości z subpopulacjami limfocytów. Wyniki te współgrają z otrzymanymi w trakcie badania, choć w tym przypadku nie przeprowadzono fenotypowania poszczególnych subpopulacji komórkowych. Niezwykle ważnym elementem jest także współistniejąca z kruchością niedokrwistość, najczęściej o charakterze niedokrwistości chorób przewlekłych oraz o charakterze niedoborowym, głównie związana z niedoborem żelaza. Niedokrwistość

jest wieloczynnikowa i nie jest niezależnym zjawiskiem. Starzenie się populacji, szczególnie w krajach zachodnich, powoduje wzrost częstości występowania niedokrwistości u osób starszych (CH, 2016). W badaniu stwierdzono związek pomiędzy obniżonym stężeniem hemoglobiny a stopniem nasilenia zespołu kruchości. Znaczna część tej niedokrwistości wynika z niedostatecznego spożycia żelaza, ale choroby zakaźne i inne przyczyny przewlekłego stanu zapalnego mogą również zmniejszać wchłanianie i dostępność żelaza. Zmniejszona dostępność żelaza powoduje ograniczoną przez żelazo erytropoezę w szpiku kostnym (Weiss G, 2019). Zmniejszenie dopływu tlenu do tkanek spowodowane niedokrwistością może prowadzić do osłabienia, zmęczenia i zaburzeń poznawczych (Girelli D, 2018). Istotnie, wśród badanych stwierdzono związek pomiędzy niskim stężeniem hemoglobiny a elementami Skali Edmonton w zakresie pogorszenia zdolności poznawczych, a także niezależności funkcjonalnej i wydolności funkcjonalnej. W badaniach pojawia się jednak kolejna trudność w przypisywaniu niedokrwistości wpływu na nasilenie zespołu kruchości. Z jednej strony obniżenie wydolności organizmu, związane z jego niedotlenieniem w przebiegu niedokrwistości, jest jednym z osiowych objawów zespołu. Jednakże z uwagi na bardzo niejednorodny etiologiczny charakter występowania niedokrwistości wśród osób starszych niemożliwe jest przypisanie pojedynczego schorzenia do charakterystycznych dla tej grupy pacjentów. Ponadto obniżanie się stężenia hemoglobiny należy do charakterystyki naturalnego starzenia się organizmu (Girelli D, 2018), które wszak nie jest jednoznaczne z występowaniem zespołu kruchości i niepełnosprawnością. Należy wziąć zatem pod uwagę, że niedokrwistość i zaburzenia w obrazie morfologii krwi obwodowej jako złożony wskaźnik laboratoryjny nie jest charakterystyczny wyłącznie dla kruchości i stanowi skutek pobudzenia układu immunologicznego w kierunku przewlekłego stanu zapalnego.

W przeprowadzonym badaniu poza stanem zapalnym i zaburzeniami w obrazie morfologii krwi obwodowej zidentyfikowano także inne wskaźniki biochemiczne wyraźnie związane z występowaniem i stopniem nasilenia zespołu kruchości. Niedożywienie oraz niska aktywność fizyczna stanowią ważne czynniki ryzyka jego wystąpienia (Al Saedi A, 2019). Przegląd systematyczny badań dotyczących wpływu odżywienia na FS (Lorenzo-López L, 2017) pokazuje, że odżywienie może być jednym z kluczowych punktów do wprowadzania interwencji terapeutycznych przeciwdziałających rozwojowi słabości w populacji geriatrycznej. Status odżywienia i rodzaj diety jest bardzo istotny w etiologii licznych schorzeń przewlekłych, zwłaszcza dotyczących układu sercowo-naczyniowego i mięśniowo-kostnego oraz jest związany zespołem kruchości (Roberts HC, 2019). Zmniejszenie odczuć

zapachowych i smakowych, słaby apetyt (anoreksja starzenia się) oraz zmieniony wybór i nawyki żywieniowe przyczyniają się do niewystarczającego spożycia pokarmów. Ostra choroba i leki mogą zaostrzyć anoreksję, podobnie jak złe uzębienie (takie jak utrata zębów i źle dopasowane protezy), zaburzenia widzenia i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Boban M, 2019). Na odżywianie osób starszych może mieć wpływ także życie lub jedzenie samotnie, opieka nad partnerem, dostęp do sklepów, zdolność i motywacja do gotowania, choroby i niskie dochody (Schilp J., 2011). Uznaje się także, że czynniki psychologiczne, w tym samotność, demencja i depresja, mają negatywny wpływ na dietę osób starszych we wszystkich warunkach (Bloom I., 2017). Przewlekłe niedożywienie, zarówno energetyczne jak i wynikające z niedoborów pokarmowych, może być przyczyną stresu metabolicznego prowadzącego do uwalniania wolnych rodników, zmniejszonej produkcji antyoksydantów i upośledzenia odpowiedzi immunologicznej, które są istotnie związane z utrzymaniem homeostazy. Niedożywieni pacjenci mają zwiększone ryzyko złych wyników klinicznych, częstości powikłań, przedłużonego pobytu w szpitalu, częstszych ponownych hospitalizacji i niższej jakości życia (Boban M, 2019). W badaniach statusu odżywienia stosuje się nie tylko wskaźniki BMI czy WHR, ale także pomiary antropometryczne i metody ankietowe takie jak NRS czy MNA. Obecna definicja niedożywienia z Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego i Metabolizmu (ang. *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism ESPEN*) to „stan wynikający z braku pobierania lub przyjmowania składników odżywczych, prowadzący do zmiany składu ciała (zmniejszenia masy beztłuszczowej i masy komórek ciała), co prowadzi do upośledzenia zdolności do wykonywania wysiłku fizycznego oraz upośledzenia funkcji psychicznych i pogorszenia przebiegu chorób ” (Cederholm T, 2015). ESPEN zaleca wartość 30 kcal / kg masy ciała / dzień dla osób w wieku > 65 lat, która powinna być dostosowana do płci, stanu odżywienia, stanu chorobowego i aktywności fizycznej (Volkert D., 2019). W przeprowadzonej przez Lorenzo-Lopez i wsp. analizie stwierdzono w części badań, że kruchość może być związana ze zmniejszonym spożyciem mikroelementów, tj.: kwas foliowy, witamin D, C, oraz E czy karotenoidów, niezależnie od niedożywienia energetycznego. Nie udało się jednak zidentyfikować pojedynczego niedoboru w sposób szczególny związanego z FS w innych badaniach. W badaniu przeprowadzonym przez Rahi i wsp. (Rahi B, 2016) stwierdzono za to, że wysokobiałkowa dieta może chronić przed występowaniem zespołu kruchości. Potwierdza to hipotezę, że im wyższa jakość stosowanej diety, tym mniejsze ryzyko występowania słabości. Podobne wyniki obserwowano także w innych badaniach na temat żywienia osób w wieku podeszłym. Wśród badanych, u kruchych pacjentów obserwowano niższe stężenie albuminy i białka całkowitego

oraz istotnie niższe stężenie LDL, cholesterolu całkowitego, HDL i magnezu. Uzyskane wyniki pozostają w korelacji z występowaniem niedożywienia uzyskanymi metodą ankietowania z zastosowaniem skali NRS oraz MNA. Wyniki te są zgodne z poprzednimi badaniami, które zalecają stosowanie ww. skal w ocenie odżywienia pacjentów populacji geriatrycznej w celu poszukiwania zaburzeń odżywienia, zarówno energetycznego, jak i jakościowego (Cederholm T, 2015). Kruchość była istotnie związana z występowaniem niedożywienia i nadmierną utratą masy ciała. Nieprawidłowy stan odżywienia, a zwłaszcza niedożywnienie i niskie spożycie pokarmu, jest silnie uznawane za ważny element związany z zespołem kruchości (Lorenzo-López L, 2017). Zastosowane metody pozwalają na stwierdzenie, że niedożywnienie; zarówno energetyczne jak i niedobory wynikające z braku urozmaiconej diety są istotnym składnikiem zespołu kruchości oraz mogą stanowić kluczowy punkt interwencji profilaktycznej oraz terapeutycznej u pacjentów zagrożonych wystąpieniem FS. W odróżnieniu od poprzednich publikacji (Wieczorkowska – Tobis K, 2009) (Villareal DT, 2011) nie wykazano, żeby wyższe BMI czy WHR były istotnie związane z większym ryzykiem rozwoju zespołu kruchości. Powyższe wyniki pozwalają na zastosowanie interwencji dietetycznych jako stosunkowo prostych i metod przeciwdziałania kruchości, a także stwarzają możliwości wykorzystania profilaktyki żywienia w jej zapobieganiu.

Kolejnym ważnym elementem jest obniżenie siły mięśniowej oraz zmniejszenie aktywności fizycznej chorych charakteryzujących się cechami FS. Sarkopenia została pierwotnie zaproponowana przez Irwina Rosenberga w 1989 roku, aby zdefiniować związany z wiekiem spadek masy mięśniowej. Wywodzi się z greckich słów „sarx”, co oznacza ciało, a „penia”, co oznacza stratę. W 2010 r. Europejska Grupa Robocza ds. Sarkopenii u osób starszych opublikowała definicję i kryteria diagnostyczne dotyczące sarkopenii związanej z wiekiem. Przedstawili sarkopenię jako zespół charakteryzujący się postępującą i uogólnioną utratą masy i siły mięśni szkieletowych związaną ze zwiększonym ryzykiem niekorzystnych skutków, takich jak niepełnosprawność fizyczna, zła jakość życia i śmierć (Beaudart C, 2016). Diagnoza powinna uwzględniać obecność niskiej masy mięśniowej i niskiej funkcji mięśni (siły lub wydajności), aby zdefiniować etapy koncepcyjne jako presarkopenia, sarkopenia i ciężka sarkopenia. Wykazano w niniejszym badaniu, że siła mięśniowa jest istotnie niższa u kruchych pacjentów. Biorąc pod uwagę, że obniżenie sprawności ruchowej jest osiową cechą zespołu osłabienia, sarkopenia jest kolejnym kluczowym i niezwykle złożonym czynnikiem patofizjologicznym (Wilson D, 2017). Może być dalej przyspieszana przez choroby przewlekłe, niedożywnienie i jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do

niepełnosprawności (Welch C, 2018). Jej przyczyny obejmują związane z wiekiem zmiany w neuronach α -motorycznych, włóknach mięśniowych typu I, zanikiem mięśni, złym odżywianiem, wytwarzaniem hormonu wzrostu, poziomem steroidów płciowych i aktywnością fizyczną. Sarkopenia może być uważana za fizyczną komponentę zespołu kruchości, gdyż dzieli podobną patofizjologię, prezentację kliniczną, włączając w to wpływ zarówno na mięśnie szkieletowe jak i mięśnie oddechowe (Wilson D, 2017). Siła uścisku dłoni służy do diagnozowania zarówno sarkopenii, jak i zespołu kruchości. Można ją określić ilościowo, mierząc wielkość siły statycznej, którą dłoń może ścisnąć wokół dynamometru i jest wskaźnikiem ogólnej siły mięśni. Wiek i płeć są opisywane jako najsilniejsze czynniki wpływające na siłę uścisku dłoni u zdrowych osób (Welch C, 2018). Zmniejsza się ona wraz ze wzrostem wieku, oraz przedstawia niższe wartości dla kobiet. Siła dłoni może niezależnie identyfikować zmiany stanu odżywienia, reaguje wcześniej niż pomiary antropometryczne na niedobór żywieniowy i wykazuje znaczący związek z sarkopenią i zespołem kruchości (Flood A, 2014). W niniejszym badaniu stwierdzono również, że populacja pacjentów hospitalizowanych cechująca się fenotypem kruchości posiada zmniejszoną siłę mięśniową w porównaniu do pozostałych chorych. Do pomiarów zastosowano dynamometr oraz próbę chodu. Wykazano, że pacjenci z zespołem kruchości potrzebują więcej czasu na pokonanie odpowiedniego dystansu, co jest kolejnym wskaźnikiem osłabionej wydolności funkcjonalnej będącej przejawem fizycznej komponenty zespołu kruchości. Pomiar statusu odżywienia oraz siły mięśniowej i prędkości chodu daje zatem niezwykle istotne informacje kliniczne odnoszące się do rokowania chorych. Sarkopenia i obniżona sprawność fizyczna są związane z wysokim ryzykiem upadków, utratą autonomii u osób starszych i większym ryzykiem instytucjonalizacji. Stan ten jest zatem skorelowany z wysokimi wskaźnikami zachorowalności i korzystania z opieki zdrowotnej, co potwierdzają poprzednie obserwacje (Anton SD, 2015), stąd tak ważne jest identyfikowanie tej grupy pacjentów oraz próby wprowadzania interwencji mającej na celu zapobieganie hospitalizacjom i pogłębianiu się utraty masy i siły mięśniowej.

Niedobór żelaza jest najczęstszym niedoborem żywieniowym na świecie (Camaschella C, 2015), około 25% światowej populacji cierpi na niedokrwistość z niedoboru żelaza. Znaczna część tej niedokrwistości wynika z niedostatecznego spożycia żelaza, ale choroby zakaźne, przewlekła utrata krwi, choroby reumatyczne i inne przyczyny przewlekłego stanu zapalnego mogą również zmniejszać wchłanianie i dostępność żelaza. Cytokiny indukowane przez stan zapalny i główny regulator homeostazy żelaza, hepcydyny,

blokują jelitowe wchłanianie żelaza i powodują zatrzymywanie żelaza w komórkach siateczkowo-śródbłonkowych, powodując erytropoezę ograniczoną przez żelazo. Ponadto skrócenie okresu półtrwania erytrocytów, zahamowanie odpowiedzi erytropoetyny na niedokrwistość oraz zahamowanie różnicowania komórek erytrocytów przez mediatory zapalne dodatkowo przyczyniają się do AI we wzorze specyficznym dla choroby (Weiss G, 2019). Chociaż diagnoza AI jest diagnozą wykluczenia i jest poparta charakterystycznymi zmianami w homeostazie żelaza diagnoza pacjentów z AI z współistniejącym niedoborem żelaza jest trudniejsza.

Niedokrwistość z niedoboru żelaza jest powszechna w starszym wieku, zwłaszcza po 80 r.ż. (Girelli D, 2018). Badanie przyczyn niedokrwistości i gospodarki żelaza w populacji geriatrycznej jest niezwykle trudnym zadaniem z uwagi na liczne czynniki wpływające i modyfikujące gospodarkę tego pierwiastka. Przewlekłe zapalenie jest bardzo częstym schorzeniem u osób starszych, co znacznie utrudnia pomiar statusu żelaza. Ponadto liczne schorzenia współistniejące dzieląc podobną patofizjologię mogą być przyczyną podwyższenia parametrów zapalnych (Weiss G, 2019). Przewlekłe zapalenie zmienia metabolizm żelaza i hematopoezę i może prowadzić do niedokrwistości, ale trudno jest ustalić, czy przyczyną niedokrwistości jest niewystarczające zaopatrzenie w żelazo, ponieważ wskaźniki jego statusu (zwłaszcza żelazo w surowicy, ferrytyna i transferyna) są modyfikowane przez stan zapalny. Nie ma jednocześnie dowodów sugerujących, że zmiany w zapasach żelaza są nieuniknioną konsekwencją starzenia się (Camaschella C, 2015). Z tego też powodu w ocenie gospodarki żelaza posiłkowano się dodatkowymi parametrami, jakimi są sTfR oraz hepcydyna. Zaobserwowano, że niedożywienie, nierzadkie u osób starszych, może zaostrzyć wpływ stanu zapalnego na biomarkery statusu żelaza (Jain S., 2010). Poprzednie obserwacje również potwierdzono w badaniu. Osoby charakteryzujące się niedożywieniem wyrażonym większą utratą masy ciała oraz wyższymi wynikami w skali MNA wykazywały istotnie niższe stężenie żelaza oraz wyższe stężenia ferrytyny oraz hepcydyny. Wyższe wartości ferrytyny oraz niższe stężenie żelaza i TIBC korelowały również z wydolnością funkcjonalną wyrażoną w teście prędkości chodu, choć nie stwierdzono żeby występował związek pomiędzy gospodarką żelaza a siłą mięśniową. Co ciekawe, nie stwierdzono także istotnego związku pomiędzy parametrami gospodarki żelazem a wiekiem. W badanej populacji stwierdzono, że pacjenci z zespołem kruchości charakteryzowali się obniżonym stężeniem żelaza w surowicy krwi oraz niższymi wartościami TIBC. Nie stwierdzono także, żeby stężenia hepcydyny i sTfR pozostawały w związku z łącznym wynikiem w Skali Edmonton. Powyższe wyniki skłaniają

do wniosku, że obniżenie stężenia żelaza i zaburzenia gospodarki żelaza u pacjentów z zespołem kruchości nie mają w głównej mierze charakteru wyłącznie niedoborowego, a w większości są związane z przewlekłym stanem zapalnym, który skutkuje sekwestracją zapasów żelaza. Podobne obserwacje w odniesieniu do licznych schorzeń przewlekłych, w tym głównie układu sercowo-naczyniowego zostały przeprowadzone w przeszłości (Weiss G, 2019). Należy zauważyć, że na żelazo w surowicy wpływa głównie stan zapalny, tak jak powszechnie występuje w chorobach sercowo-naczyniowych, i nie jest to dobra miara niedoboru żelaza. Choć istnieje pozytywny związek między niskim stężeniem żelaza w surowicy, chorobami sercowo-naczyniowymi a śmiertelnością z jakiegokolwiek przyczyny, nie można wnioskować o jednoznacznym związku przyczynowo - skutkowym (Lam CSP, 2018). Proponuje się w związku z tym kilka mechanizmów powiązania niedoboru żelaza z chorobami przewlekłymi, w tym także układu sercowo-naczyniowego. Po pierwsze, niedobór żelaza jest związany z nowotworami, niewydolnością nerek i przewlekłym stanem zapalnym, którym zwykle towarzyszy wyższa śmiertelność. Ponadto niedobór żelaza może odzwierciedlać niezdiagnozowane stany i uszkodzenia narządowe o niewielkim natężeniu, nieuchwytnie badaniom klinicznym. Po drugie, niedobór żelaza może być zastępczym markerem niedożywienia, dla którego istnieje związek ze śmiertelnością. Po trzecie, niedobór żelaza może sprzyjać uszkodzeniom oksydacyjnym, co ilustruje podwyższone wytwarzanie malonylodialdehydu w surowicy krwi w niedokrwistości z niedoboru żelaza. Mørkedal i wsp. (Mørkedal B., 2011) ocenili związane z płcią powiązania statusu żelaza ze śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca (CHNS) w prospektywnym badaniu z udziałem 640 798 zdrowych norweskich dorosłych. Niski poziom żelaza, szczególnie na wczesnych etapach obserwacji, był związany ze zwiększonym ryzykiem śmierci z powodu CHNS, ale ograniczony był dostęp do biomarkerów statusu żelaza (żelazo w surowicy, nasycenie transferyny i całkowita zdolność wiązania żelaza). Przeprowadzono także przekrojowe badanie z udziałem 1875 mężczyzn i kobiet w wieku 65 lat i starszych (zapisanych w 2005 Health Survey dla Anglii) w celu zbadania związku między statusem żelaza a objawami depresji (Stewart R., 2012). Niedokrwistość (Hb <130 g / L u mężczyzn, <120 g / L u kobiet) występowała w 10,8% z 1833 analizowanych próbek, niska ferrytyna (<45 µg / L) w 21,6% z 1851 analizowanych próbek, umiarkowanie podwyższony sTfR (> 2,3 g / l) był obecny w 7,6% z 1875 analizowanych próbek. Objawy depresyjne były znacznie wyższe u uczestników z niedokrwistością, niską ferrytyną i wysokim sTfR, po dostosowaniu do wieku, płci, klasy społecznej, spożycia multiwitamin, statusu palenia i BMI, ale związek ten został znacznie zmniejszony po dalszym dostosowaniu do stanu zdrowia fizycznego związanego ze

schorzeniami przewlekłymi. Istniał istotny związek między większą liczbą objawów depresyjnych a niższą Hb i wyższą sTfR, ale nie z ferrytyną, co sugeruje, że związek z niedokrwistością wynika ze stanu zdrowia fizycznego, a zatem może przede wszystkim odzwierciedlać niedokrwistość choroby przewlekłej (Stewart R., 2012). Wpływ zaburzeń gospodarki żelaza na funkcjonowanie chorych w wieku podeszłym jest widoczny także w przypadku niewydolności serca, która w niniejszym badaniu była szczególnie związana z występowaniem zespołu kruchości, i obok niedokrwistości stanowiła najczęstsze rozpoznanie w badanej populacji chorych. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca niedobór żelaza, nawet przy braku niedokrwistości, może zaostrzyć chorobę podstawową i mieć negatywny wpływ na wyniki kliniczne i jakość życia (Lam CSP, 2018). Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego z 2016 r. Dotyczące diagnozowania i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca uznają niedobór żelaza za chorobę towarzyszącą w przewlekłej niewydolności serca i zalecają badanie przesiewowe statusu żelaza u wszystkich nowo zdiagnozowanych pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca (Lam CSP, 2018). Podobnie jak w przypadku zespołu kruchości, przyczyny niedoboru żelaza mogą być wieloczynnikowe, wynikające z przewlekłego stanu zapalnego, zmniejszonego spożycia żelaza (złe odżywianie i utrata apetytu), zmniejszonego wchłaniania żelaza z przewodu pokarmowego z powodu obrzęku oraz zwiększonej utraty krwi z przewodu pokarmowego (częściowo wynikającej ze stosowania leki przeciwplatek i przeciwkrzepliwych). Szacuje się, że niedobór żelaza dotyczy 37–61% pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca i 24–85% pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (Cappellini MD, 2017), która była także trzecim co do częstości schorzeniem współistniejącym z zespołem kruchości w badanej populacji. Żelazo jest niezbędne dla każdej komórki i chociaż jego podstawowa rola w transporcie tlenu i erytropoezie jest dobrze znana, jest równie ważna dla produkcji energii i wydajnego funkcjonowania wszystkich narządów ciała. U pacjentów z przewlekłymi stanami zapalnymi jego wpływ może być szczególnie poważny i może zaostrzyć podstawowy stan chorobowy, prowadząc do przyspieszonego pogorszenia stanu klinicznego (Weiss G, 2019). Rozpoznawanie niedoboru żelaza poprawia się dzięki naszemu lepszemu zrozumieniu jego patofizjologicznej roli, niezależnej od przewlekłej niedokrwistości. Potwierdzają to ostatnie obserwacje kliniczne przeprowadzone w kontekście niewydolności serca (Lam CSP, 2018), chorób zapalnych jelit (Danese S, 2014) i ich związku między łagodzeniem zachorowalności lub śmiertelności i leczenia niedoboru żelaza, nawet poza kontekstem niedokrwistości. Jednak lekarze nie są pewni, jak zdiagnozować niedobór żelaza u pacjentów z przewlekłymi stanami zapalnymi. Wynika to częściowo z faktu, że objawy pokrywają się z chorobą podstawową i

występują niejasne progi diagnostyki laboratoryjnej. Według zaleceń Cappelini i wsp. z 2017 roku należy rozpatrywać niedobór żelaza jako osobną jednostkę chorobową i definiować niedobór żelaza jako związany ze zdrowiem stan, w którym dostępność żelaza jest niewystarczająca do zaspokojenia potrzeb organizmu i która może występować z niedokrwistością lub bez niej. Oczywiście jest, że heterogenność w definiowaniu niedoboru żelaza jest luką w wiedzy, która pogłębia brak zaufania lekarzy do rozpoznawania i diagnozowania tego stanu. Brak standardowej prostej definicji niedoboru żelaza utrudnia jego oddzielenie od niedokrwistości z niedoboru żelaza i jego akceptację jako samodzielnego stanu medycznego z wyraźnymi implikacjami klinicznymi.

Niezależnie od przyczyny, zaburzenia gospodarki żelaza i niedobór żelaza są istotnym i niezależnym czynnikiem rokowniczym zwiększonej częstości hospitalizacji oraz zgonu (Weiss G, 2019). Regulacja homeostazy żelaza przez bodźce zapalne jest ważna we wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, w tym także na infekcje i nowotwory. Zwiększenie poziomu hepcydyny podczas infekcji powoduje sekwestrację żelaza w tkankach i zmniejszenie poziomu żelaza w surowicy, skutecznie chroniąc żelazo przed atakującymi patogenami (Sangkhae V, 2017). W dłuższym okresie, na przykład podczas przewlekłego stanu zapalnego, może to skutkować zmniejszoną dostępnością żelaza do produkcji czerwonych krwinek i wynikającą z tego niedokrwistością. Uważa się, że podwyższony poziom hepcydyny jest głównym czynnikiem przyczyniającym się do niedokrwistości chorób przewlekłych, najczęstszej postaci niedokrwistości u hospitalizowanych pacjentów (Gozzelino R, 2016). Wykazano także, że hepcydyna w wątrobie jest regulowana dodatnio przez bodźce zapalne. W niniejszym badaniu nie stwierdzono jednak, żeby występowanie zespołu kruchości było istotnie związane ze stężeniem hepcydyny. Brak korelacji w zakresie tego biomarkera może być związany ze zbyt małą grupą pacjentów oraz współwystępowaniem przypadków ostrych schorzeń zapalnych, także u pacjentów bez zespołu kruchości, które w sposób znaczący mogły wpływać na korelację statystyczną. Wykazano bowiem, że podwyższone stężenie hepcydyny jest dodatnio skorelowane z innymi parametrami stanu zapalnego, w tym CRP. Dowodzi to zatem, że hepcydyna nie jest również mocno specyficznym biomarkerem zespołu kruchości, choć potwierdza to hipotezę o przyczynie zapalnej tej jednostki chorobowej. Z uwagi na niejasności w tym zakresie wskazane jest powiększenie grupy badanej. Warto również podjąć próbę wykluczenia wpływu stanu zapalnego, choć z uwagi na bardzo liczne schorzenia współistniejące, których

podłożem są często zmiany zapalne o małym nasileniu, stan pacjentów w wieku podeszłym oraz towarzyszącą polifarmakoterapię całkowite wyeliminowanie tej zmiennej może okazać się niemożliwe. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki wydaje się, że zaburzenia gospodarki żelaza są bardzo istotnym czynnikiem ryzyka występowania zespołu kruchości oraz mogą mieć znaczenie w dalszym rokowaniu chorych, jakości ich życia oraz wpływać na częstość hospitalizacji. Z uwagi na liczne trudności w diagnostyce zaburzeń gospodarki żelaza u hospitalizowanych pacjentów wskazane byłoby poszerzenie badań na populację ogólną, co pomogłoby wyeliminować część wpływających na nią czynników. Warto rozważyć poszerzenie badań o próbę suplementacji niedoborów w przypadku stwierdzenia zespołu kruchości, w szczególności w kontekście żelaza oraz zbadać możliwe dodatkowe korzyści wynikające z suplementacji żelaza u tej grupy pacjentów. Z uwagi na liczne ograniczenia wynikające z powyższych zmiennych warto także rozważyć poszerzenie diagnostyki zespołu kruchości o nowoczesne metody diagnostyczne, jakie proponuje współczesna nauka. Wraz z postępem technologii naukowej metody analityczne, które kiedyś były zbyt trudne i kosztowne do zastosowania w wielu przypadkach zostały uproszczone i są coraz częściej stosowane do diagnostyki przyczyn i charakterystyki molekularnej starzenia się i zespołu słabości. Obecnie badania nad biomarkerami wskazującymi na kruchość wkraczają w dziedzinę badań genetycznych i proteomicznych w poszukiwaniu jednolitego systemu prognozowania i diagnozowania tego złożonego zespołu.

Najnowsze doniesienia sugerują, że zmiany w proteomie pacjentów są jednoczącym patofizjologicznym procesem leżącym u podstaw przyspieszonego postępu utraty funkcji organizmu w kruchości. Naukowcy zaczęli identyfikować silne proteomiczne wskaźniki słabości w szlakach metabolicznych, w tym angiotensyny, antytrombiny, haptoglobiny, transferyny i fibrynogenu, z których wszystkie korelują z charakterystycznymi objawami tego zespołu (Lin CH, 2017). Inni podjęli jeszcze głębsze próby, próbując zidentyfikować genetyczną przyczynę aberracji w ekspresji białek. Dysregulacja genetyczna zapewnia kompleksowe wyjaśnienie zmian fenotypowych obserwowanych w rozwoju słabości. Jednak identyfikacja określonych genów pozostaje niezwykle trudnym zadaniem. Zasugerowano, że genetyczna regulacja stanu zapalnego, metabolizmu, homeostazy wapniowej, apoptozy komórkowej i interakcji nerwowo-mięśniowych powinny być zbadane, aby pomóc w wyjaśnieniu typowych zmian widocznych w słabości (Erusalimsky JD, 2016). To szeroko zakrojone podejście do identyfikacji odpowiednich celów genetycznych znalazło

odzwierciedlenie w europejskiej inicjatywie FRAILOMIC, w ramach której należy zbadać szeroki zakres markerów genetycznych i proteomicznych i dopasować je do bardziej klasycznych surowic i biomarkerów klinicznych, w celu znalezienia najlepszych korelacji i predyktorów początku i progresji fizjologicznego procesu prowadzącego do dysregulacji funkcji organizmu. W podobny sposób inni badają krążące cele miRNA, z hipotezą, że mogą one kierować zmianami w ekspresji białka i genu. Sugerowano, że miRNA jest biologicznym mechanizmem powodującym fizyczny spadek wydolności wieku średniego, co spowodowało eksplorację także tego obszaru (Ipson BR, 2018). Przeprowadzenie powyższych badań budzi nadzieję na odszukanie typowych dla zespołu kruchości cech i zaburzeń wzorców metabolicznych, które odróżniałoby fizjologiczny proces starzenia się organizmu od gwałtownie postępującego wyniszczenia układów regulujących homeostazę charakteryzujących zespół kruchości. Pomimo licznych trudności w badaniu tego zagadnienia wynikających ze złożoności problemu każde badanie pozwalające na jego bliższe poznanie pozwoli na uzyskanie dodatkowych informacji oraz stworzenie w przyszłości skutecznych metod profilaktycznych i leczniczych.

Kruchość stanowi dodatkowe istotne obciążenie utrudniające codzienne funkcjonowanie starszych osób dorosłych. Większy poziom niesprawności i niesamodzielności niż obserwowany u pacjentów w podobnym wieku, nawet w przypadku współwystępowania określonych chorób, szczególnych danych demograficznych, płci i wieku, stwarza konieczność zwiększonej opieki nad tą grupą seniorów. Dlatego też opracowanie i zatwierdzenie kryteriów diagnostycznych pomogło w zdiagnozowaniu słabości w badaniach i codziennej praktyce klinicznej. Używane dotychczas narzędzia diagnostyczne, chociaż wiarygodne, nie są jednak w sposób ścisły związane z biologicznymi zmianami słabości i mogą nie rozróżniać swoiście osób słabych lub wrażliwych na słabość od fizjologicznie osób starszych. Dlatego wciąż brakuje kompleksowego narzędzia diagnostycznego lub testu na słabość w sensie biologicznym. Wraz ze wzrostem oczekiwanej długości życia na całym świecie, gwałtowność i częstość występowania zespołu kruchości wzrosnie, co jest nieodłączną konsekwencją starzenia się demograficznego społeczeństwa. Dlatego właśnie wczesne rozpoznanie cech zespołu kruchości ma kluczowe znaczenie dla zapobiegania niepełnosprawności i negatywnym skutkom zdrowotnym oraz społecznym. Biorąc pod uwagę brak solidnych biomarkerów charakterystycznych dla słabości, istnieje rosnąca i nagląca potrzeba podjęcia dalszych badań mających na celu identyfikację nowych,

praktycznych i wiarygodnych ocen. Zmniejszy to w znaczący sposób obciążenie systemu opieki zdrowotnej dzięki mniejszej liczbie i mniej intensywnych usług oraz zapewni osobom starszym możliwość zachowania zdrowia i niezależności w społeczeństwie przez dłuższy okres. Zapewnienie wysokiej jakości życia, zwłaszcza w przypadku pacjentów ze schorzeniami przewlekłymi, co do których niemożliwe jest działanie przyczynowe i wyleczenie, powinno być priorytetem w ochronie zdrowia.

8. Wnioski

1. Zespół kruchości jest częstym rozpoznaniem wśród hospitalizowanych pacjentów i stanowi istotny problem kliniczny u chorych >65 r.ż., a jego częstość wzrasta z wiekiem. Płeć żeńska jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie zespołu kruchości.
2. Na występowanie zespołu kruchości mają wpływ zarówno czynniki socjoekonomiczne, takie jak: wiek, wykształcenie, miejsce zamieszkania, jak i kliniczne, takie jak: stan odżywienia, siła mięśniowa, prędkość chodu, wielochorobowość oraz polifarmakoterapia.
3. Zespół kruchości jest związany z podwyższonymi parametrami stanu zapalnego, a wyższa leukocytoza jest niezależnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie zespołu kruchości.
4. Niskie stężenie żelaza oraz niedokrwistość wpływa na częstsze występowanie zespołu kruchości, natomiast stężenie hepcydyny i sTfR nie wykazują takiego związku.
5. U chorych z niewydolnością krążenia częściej obserwuje się występowanie zespołu kruchości.

9. Spis rycin:

Rycina 1. Rozwój zespołu kruchości a starzenie się organizmu.....	9
Rycina 2. Schemat patofizjologii zespołu kruchości.	11
Rycina 3. Mechanizm wchłaniania żelaza.	27
Rycina 4. Kontrola stężenia żelaza w surowicy przez oś hepcydyna-ferroportyna.	29
Rycina 5. Procentowy udział mężczyzn i kobiet.....	40
Rycina 6. Struktura wieku badanych.....	40
Rycina 7. Struktura zamieszkania.	41
Rycina 8. Najczęstsze rozpoznania.	44
Rycina 9. Wykształcenie pacjentów.....	45
Rycina 10. Palenie tytoniu wśród badanych.	46
Rycina 11. Przykładowy wynik oznaczenia ilościowego hepcydyny.....	50
Rycina 12. Przykładowy wynik oznaczenia ilościowego sTfR.	51
Rycina 13. Zespół kruchości w Skali Edmonton.	54

10. Spis tabel:

Tabela 1. Kliniczne testy diagnostyczne w diagnozowaniu niedokrwistości u starszych osób dorosłych.....	20
Tabela 2. Przyczyny hospitalizacji.....	42
Tabela 3. Częstość hospitalizacji i liczba przyjmowanych leków.	43
Tabela 4. Przyjmowane leki.	43
Tabela 5. Dane socjodemograficzne.	46
Tabela 6. Zespół kruchości w Skali Edmonton.....	53
Tabela 7. Wyniki w Skali Edmonton z uwzględnieniem poszczególnych składowych.	53
Tabela 8. Zespół kruchości a wiek.	54
Tabela 9. Zespół kruchości a wykształcenie.	55
Tabela 10. Stan odżywienia a zespół kruchości - MNA.	56
Tabela 11. Stan odżywienia a zespół kruchości - NRS.....	57
Tabela 12. Skala Edmonton a najczęstsze przyczyny hospitalizacji.....	58
Tabela 13. Zespół kruchości a stężenie hemoglobiny.....	59
Tabela 14. Zespół kruchości a hematokryt.....	59
Tabela 15. Zespół kruchości a liczba limfocytów.....	60
Tabela 16. Zespół kruchości a liczba neutrofilii.	60
Tabela 17. Zespół kruchości a stężenie CRP.	61
Tabela 18. Parametry gospodarki żelaza.....	61
Tabela 19. Gospodarka żelaza a palenie papierosów.	62
Tabela 20. Gospodarka żelaza a utrata masy ciała.....	62
Tabela 21. Gospodarka żelaza a prędkość chodu.....	63
Tabela 22. Gospodarka żelaza a przyczyny hospitalizacji.....	64
Tabela 23. Stężenie żelaza a zespół kruchości.....	65
Tabela 24. TIBC a zespół kruchości.	65
Tabela 25. Hepcydyna a zespół kruchości.	66
Tabela 26. sTfR a zespół kruchości.	66
Tabela 27. Hepcydyna a stężenie CRP.....	67
Tabela 28. sTfR a stężenie CRP.....	67
Tabela 29. Analiza wieloczynnikowa.	68

11. Streszczenie w języku polskim

Wraz ze wzrostem liczby osób w populacji geriatrycznej rośnie zapotrzebowanie na obejmowanie kompleksową opieką coraz większej liczby pacjentów. Szczególną grupą chorych przewlekle są pacjenci z rozpoznaniem zespołem kruchości, zwanym także zespołem słabości (ang. frailty syndrome, FS). Amerykańskie Towarzystwo Geriatrii określa „frailty” jako zespół fizjologiczny starzejącego się organizmu, którego głównym wyznacznikiem jest zmniejszona odporność na czynniki stresogenne, zmniejszenie rezerwy adaptacyjnej organizmu na poziomie wielonarządowym, redukcja rezerwy fizjologicznej. W klasycznej definicji zespół kruchości obejmuje takie parametry jak: zmniejszona siła mięśniowa, subiektywne uczucie zmęczenia, niezamierzona utrata masy ciała, spowolnienie chodu oraz mała aktywność fizyczna. Zespół kruchości prowadzi do zwiększonej częstości występowania niekorzystnych zdarzeń, takich jak upadki, hospitalizacje, konieczność umieszczenia pacjentów w instytucjach opiekuńczo-zdrowotnych związana z utratą samodzielności oraz wpływa na zwiększoną częstość zgonów z różnych przyczyn. W krajach Europy częstość zespołu kruchości w populacji ogólnej jest szacowana na 17% i waha się od 5,8% do 27%, a częstość jego występowania zwiększa się z wiekiem. Znacznie wyższy odsetek pacjentów kruchych obserwuje się także wśród pacjentów hospitalizowanych. Na częstość występowania zespołu kruchości ma wpływ wiele czynników socjoekonomicznych (takich jak wiek, wykształcenie, styl życia), ale także medycznych.(dotyczących schorzeń współistniejących, niedożywienia czy przyjmowanych leków). Z uwagi na konsekwencje idące za rozpoznaniem zespołu słabości bardzo istotne jest nie tylko aktywne poszukiwanie tej jednostki u chorych, ale także badania mające na celu identyfikację czynników ryzyka oraz scharakteryzowanie zaburzeń współistniejących z zespołem kruchości, co pozwoli na prowadzenie skutecznej profilaktyki i leczenie tej grupy chorych.

Cel pracy: Celem niniejszej publikacji było zbadanie występowania wśród hospitalizowanych pacjentów >65 r.ż. zespołu kruchości oraz jego związku z zaburzeniami w gospodarce żelaza.

Materiały i metody: W badaniu udział wzięło 120 pacjentów >65 r.ż. hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych, Zawodowych, Nadciśnienia Tętniczego i Onkologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu (USK). W trakcie badania wykonywano pomiary antropometryczne, badania ankietowe, laboratoryjne oznaczenia

podstawowych parametrów biochemicznych oraz gospodarki żelaza. Pobierano również 5ml krwi obwodowej na EDTA w celu wykonania dalszych oznaczeń laboratoryjnych hepcydyny oraz sTfR metodą ELISA. Następnie przeprowadzono analizę statystyczną w oparciu o dane ankietowe i kliniczne.

Wyniki: Otrzymane wyniki badań wskazują, że zespół kruchości dotyczyły znacznej części chorych przyjmowanych do oddziału szpitalnego. Wśród pacjentów hospitalizowanych częstość występowania zespołu kruchości wynosiła 27,5%. Stwierdzono, że występowanie kruchości było związane z czynnikami socjoekonomicznymi, tj.: wiekiem, wykształceniem, miejscem zamieszkania, oraz klinicznymi, tj.: występowaniem niedożywienia, wielochorobowością (a w szczególności z niewydolnością serca oraz niedokrwistością), zmniejszoną siłą mięśniową i prędkością chodu oraz polifarmakoterapią. Potwierdzono związek pomiędzy obniżonym stężeniem żelaza a występowaniem zespołu kruchości.

Wnioski: Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdzono, że obniżenie stężenia żelaza jest związane z zespołem kruchości. Wskazane są dalsze badania na większej grupie chorych z uwzględnieniem terapii preparatami żelaza jako potencjalnym działaniem profilaktycznym i leczniczym zespołu kruchości.

12. Streszczenie w języku angielskim

As the number of people in the geriatric population grows, the demand for comprehensive care for a number of patients increases. A special group of patients with chronic disease are patients with diagnosed frailty syndrome (FS). The American Geriatrics Association defines "frailty" as the physiological syndrome of an aging organism, whose main determinant is reduced resistance to stressors and reduction of the organism's adaptation reserve. In the classic definition frailty syndrome includes such parameters as: reduced muscle strength, subjective feeling of fatigue, unintentional weight loss, slow gait and low physical activity. Frailty syndrome leads to an increased incidence of adverse events, such as falls, hospitalizations, the need to place patients in care and health institutions associated with the loss of independence, and affects the increased incidence of death. In European countries, the frequency of frailty syndrome in the general population is estimated at 17% and ranges from 5.8% to 27%, and its incidence increases with age. A much higher percentage of frailty patients is also observed among hospitalized patients. The incidence of frailty is influenced by many socioeconomic factors (such as age, education, lifestyle), but also medical (regarding comorbidities, malnutrition or medication). Due to the consequences following the diagnosis of frailty syndrome, it is very important not only to actively search for it, but also research to identify risk factors and characterize coexisting disorders, which will allow for effective prevention and treatment of this group of patients.

Materials and methods: 120 patients >65 years of age hospitalized in the Internal and Occupational Diseases, Hypertension and Clinical Oncology Department of University Hospital in Wrocław participated in the study. During the study, anthropometric measurements, surveys, laboratory determinations of basic biochemical parameters and iron status were investigated. 5ml of peripheral blood on EDTA was also collected for further laboratory tests of hepcidin and sTfR using ELISA. Then statistical analysis was performed based on survey and clinical data.

Results: The results of the study indicate that frailty syndrome concerned a significant proportion of patients admitted to the hospital ward. Among hospitalized patients, the

incidence of frailty was 27.5%. It was found that its occurrence was associated with socioeconomic factors, i.e. age, education, place of residence, and clinical factors, i.e.: malnutrition, multiple morbidity (in particular with heart failure and anemia), reduced muscle strength and gait speed, and polypharmacotherapy. The relationship between reduced iron concentration and the occurrence of frailty syndrome was confirmed.

Conclusions: Based on the analysis, it was found that the decrease in iron concentration is associated with frailty syndrome. Further research on a larger group of patients is needed in order to confirm that iron therapy might have a potential prophylactic and therapeutic effect of frailty syndrome.

13. Bibliografia

Abboud S Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem.* 2000, 275(26):19906-199012.

Afilalo J Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009, 103(11):1616-1621.

Al Saedi A Feehan J, Phu S, Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging.* 2019, 14: 389–398.

Anderson GJ Frazer DM. Current understanding of iron homeostasis. *Am J Clin Nutr.* 2017, 106(Suppl 6):1559S-1566S.

Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest.* 2004, 113(9):1251-3.

Anton SD Woods AJ, Ashizawa T i wsp. Successful aging: Advancing the science of physical independence in older adults. *Ageing Res Rev.* 2015 Nov; . 2015, 24(Pt B):304-327.

Baijal P Periyakoil V. Understanding Frailty in Cancer Patients. *Cancer J.* 2014, 20(5):358-366.

Beaudart C McCloskey E, Bruyère O, i wsp. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016, 16(1):170.

Bloom I. Lawrence W., Barker M., i wsp. What influences diet quality in older people? A qualitative study among community-dwelling older adults from the Hertfordshire Cohort Study, UK. *Public Health Nutr.* 2017, 20:2685–2693.

Boban M Bulj N, Kolačević Zeljković M, i wsp. Nutritional Considerations of Cardiovascular Diseases and Treatments. *Nutr Metab Insights.* 2019, 12:1178638819833705.

Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med.* 2015, 372(19):1832-1843.

Canadian Institute of Health Information.. Drug Use Among Seniors on Public Drug Programs in Canada. 2012., Revised October 2014.

Cappellini MD Comin-Colet J, de Francisco A, i wsp. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017, 92(10):1068–107.

Cappellini MD Motta I. Anemia in Clinical Practice—Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Semin Hematol.* 2015, 52(4):261-269.

Carneiro JA Cardoso RR, Durães MS. Frailty in the elderly: prevalence and associated factors. *Rev Bras Enferm.* 2017, 70(4):747-75.

Castell MV van der Pas S, Otero A i wsp. Osteoarthritis and frailty in elderly individuals across six European countries: results from the European Project on OSTeoArthritis (EPOSA). *BMC Musculoskelet Disord.* 2015, 16:359.

Cederholm T Bosaeus I, Barazzoni R, i wsp. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr.* 2015, 34(3):335-340.

CH Le. The Prevalence of Anemia and Moderate-Severe Anemia in the US Population (NHANES 2003-2012). *PLoS One.* 2016, 11 (11).

Chen X Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging.* 2014, 9: 433-441.

Clegg A Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018, 6(9):743-752.

Clegg A Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet.* 2013, 381(9868):752-762.

Coghetto Baccin A. Lauerman Lazzaretti L., Duarte Martins Brandao V., Manfredini V., Peralba M.C., Silveira Benfato M. Oxidative stress in older patients with iron deficiency anaemia. *J Nutr Health Aging.* 2009, 13(8):666-670.

Cunietti E. Chiari M.M., Monti M. i wsp. Distortion of iron status indices by acute inflammation in older hospitalized patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005, 39(1):35-42.

Danese S Hoffman C, Vel S, i wsp. Anaemia from a patient perspective in inflammatory bowel disease: results from the European Federation of Crohn's and Ulcerative Colitis Association's online survey. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014, 26:1385–1391.

De FU Wang GC, Fedarko NS, Walston JD, Casolaro V, Leng SX. T-lymphocytes expressing CC chemokine receptor-5 are increased in frail older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2008, 56(5):904-908.

Donatelli NS, Somes J. What is Frailty? *J Emerg Nurs.* 2018, 43(3):272-274.

Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood reviews.* 2006, 213–226.

Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011, 343: 6553.

Erusalimsky JD, Grillari J, Grune T, i wsp. FRAILOMIC Consortium In Search of 'Omics'-Based Biomarkers to Predict Risk of Frailty and Its Consequences in Older Individuals: The FRAILOMIC Initiative. *Gerontology.* 2016, 62(2):182–190.

Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* 2018, 15(9):505–522.

Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM i wsp. Proinflammatory state, hepcidin and anemia in older persons. *Blood.* 2010, 115(18):3810-3816.

Fleming D.J., Jacques P.F., Massaro J.M., D'Agostino R.B., Wilson P.W.F., Wood R.J. Aspirin intake and the use of serum ferritin as a measure of iron status. *Am J Clin Nutr.* 2001, 74(2):219-226.

Flood A, Chung A, Parker H, Kearns V, O'Sullivan TA. *Clin Nutr.* 2014, 33(1):106-114.

Freixenet N, Remacha A., Berlanga E. i wsp. Serum soluble transferrin receptor concentrations are increased in central obesity. Results from a screening programme for hereditary hemochromatosis in men with hyperferritinemia. *Clin Chim Acta.* 2009, 400(1-2):111-116.

Fried LP, Tangen CM, Walston J i wsp. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology.* 2001, 56(3):M146-56.

- Fried LP Xue QL, Cappola AR i wsp.** Nonlinear multisystem physiological dysregulation associated with frailty in older women: implications for etiology and treatment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009, 64(10):1049-1057.
- Ganz T.** Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood.* 2010, 117(17):4425-4433.
- Ganz T.** Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev.* 2013, 93(4):1721-1741.
- Garry P.J. Hunt W.C., Baumgartner R.N.** Effects of iron intake on iron stores in elderly men and women: longitudinal and cross-sectional results. *J Am Coll Nutr.* 2000, 19(2):262-9.
- Gershon H. Gershon D.** Altered enzyme function and premature sequestration of erythrocytes in aged individuals. *Blood Cells.* 1988, 14(1):93-101.
- Gillespie LD Robertson MC, Gillespie WJ, i wsp.** Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012, CD007146.
- Girelli D Marchi G, Camaschella C.** Anemia in the Elderly. *Hemasphere.* 2018, 2(3):40. .
- Gnjidic D Hilmer SN.** Potential contribution of medications to frailty. *J Am Geriatr Soc.* 2012, 60: 401.
- Gomez C Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F i wsp.** Polypharmacy in the elderly: a marker of increased risk of mortality in a population-based prospective study (NEDICES). . *Gerontology.* 2015, 61: 301–309.
- Gozzelino R Arosio P.** Iron Homeostasis in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2016, 7(1):130.
- Guralnik JM Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC.** Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood.* 2004, 104(8):2263-2268.
- Gutiérrez-Valencia M Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N.** The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018, 84(7):1432–1444.
- Hirsch C. Anderson M.L., Newman A. i wsp.** The association of race with frailty: the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol.* 2006, 16(7):545-53.

Hsu H.S. Li C.I., Liu C.S. i wsp. Iron deficiency is associated with increased risk for cardiovascular disease and all-cause mortality in the elderly living in long-term care facilities. *Nutrition*. 2013, 29(5):737-743.

Ipson BR Fletcher MB, Espinoza SE, Fisher AL. Identifying Exosome-Derived microRNAs as candidate biomarkers of frailty. *J Frailty Aging*. 2018, 2018;7(2):100–103.

Jain S. Narayan S., Chandra J., Sharma S., Jain S., Malhan P. Evaluation of serum transferrin receptor and sTfR ferritin indices in diagnosing and differentiating iron deficiency anemia from anemia of chronic disease. *Indian J Pediatr*. 2010, 77(2):179-183.

Jankowska-Polańska B Uchmanowicz B, Kujawska- Danecka H i wsp. Assessment of frailty syndrome using Edmonton frailty scale in Polish elderly sample. *The Aging Male*. 2018, 22(3):177-186.

Karlsson T. Sjöo F, Kedinge-Cyrus B., Bäckström B. Plasma soluble transferrin receptor assay when screening for iron-deficiency in an unselected population of elderly anaemic patients. *J Intern Med*. 2010, 267(3):331-334.

Kim C-O Lee K-R.. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013, 68(3):309-316.

Kondrup J. Rasmussen HH., Hamberg O. i wsp. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition*. 2003, 22: 321-336. .

LaCroix AZ Gray SL, Aragaki A i wsp. Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women’s Health Initiative Observational Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008, 63(4):369-75.

Lam CSP Doehner W, Comin-Colet J. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail*. 2018, 5(5):764–771.

Leng SX Hung W, Cappola AR, Yu Q, Xue QL, Fried LP. White blood cell counts, insulin-like growth factor-1 levels, and frailty in community-dwelling older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009, 64(4):499-502.

Leng SX Qu T, Semba RD i wsp. Relationship between cytomegalovirus (CMV) IgG serology, detectable CMV DNA in peripheral monocytes, and CMV pp65(495–503)-specific CD8(+) T cells in older adults. *Age (Dordr)*. 2011, 33(4):607-614.

Leng SX Tian X, Matteini A i wsp. IL-6-independent association of elevated serum neopterin levels with prevalent frailty in community-dwelling older adults. *Age Ageing*. 2011, 40(4):475-481.

Leng SX Xue QL, Tian J, Huang Y, Yeh SH, Fried LP. Association of neutrophil and monocyte counts with frailty in community-dwelling older women: results from the Women's Health and Aging Studies I. *Exp Gerontol*. 2009, 44(8):511-516.

Leng SX Xue QL, Tian J, Walston JD, Fried LP. Inflammation and frailty in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2007, 55(6):864-871.

Limpawattana P Putraveephong S, Inthasuwana P, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Chindaprasirt J. Frailty Syndrome in Ambulatory Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017, 12:1193-1198.

Lin CH Liao CC, Huang CH, i wsp. Proteomics analysis to identify and characterize the biomarkers and physical activities of Non-Frail and frail older adults. *Int J Med Sci*. 2017, 14(3):231–239.

Liu LK Lee WJ, Liu CL, i wsp. Age-related skeletal muscle mass loss and physical performance in Taiwan: implications to diagnostic strategy of sarcopenia in Asia. *Geriatr Gerontol Int*. 13, 2013, 964-971.

Liu XB Nguyen NB, Marquess KD, Yang F, Haile DJ. Regulation of hepcidin and ferroportin expression by lipopolysaccharide in splenic macrophages. *Blood Cells Mol Dis*. 2005, 35(1):47-56.

Lorenzo-López L Maseda A, de Labra C i wsp. Nutritional determinants of frailty in older adults: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2017, 17(1):108.

Lorenzo-López L Maseda A, de Labra C, Regueiro-Folgueira L, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. *BMC Geriatr*. 2017, 17(1):108.

Lorenzo-López L Maseda A, de Labra C, Regueiro-Folgueira L, Rodríguez-Villamil JL, Millán-Calenti JC. Nutritional determinants of frailty in older adults: A systematic review. . *BMC Geriatr.* 2017, 17(1):108.

Makipour S Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol.* 2008, 45(4): 250–254.

Marcos-Pérez D Sánchez-Flores M, Maseda A, i wsp. Frailty in Older Adults Is Associated With Plasma Concentrations of Inflammatory Mediators but Not With Lymphocyte Subpopulations. *Front Immunol.* 2018 , 9:1056.

Marro S Chiabrando D, Messana E i wsp. Heme controls ferroportin1 (FPN1) transcription involving Bach1, Nrf2 and a MARE/ARE sequence motif at position -7007 of the FPN1 promoter. *Haematologica.* 2010, 9(8): 1261–1268.

McLean E Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009, 12(4):444-454.

Michelon E Blaum C, Semba RD, Xue QL, Ricks MO, Fried LP. Vitamin and carotenoid status in older women: associations with the frailty syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006, 61(6):600-607.

Milman N. Pedersen A.N., Ovesen L., Schroll M. Hemoglobin concentrations in 358 apparently healthy 80-year-old Danish men and women: should the reference interval be adjusted for age? *Aging Clin Exp Res.* 2008, 20(1):8-14.

Mitnitski A Collerton J, Martin-Ruiz C i wsp. Age-related frailty and its association with biological markers of ageing. *BMC Med.* 2015, 13(1):161.

Mørkedal B. Laugsand L.E., Romundstad P.R., Vatten L.J. Mortality from ischaemic heart disease: sex-specific effects of transferrin saturation, serum iron, and total iron binding capacity. The HUNT study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011, 18(5):687-694.

Morley JE Vellas B, Van Kan GA, i wsp. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013, 392–7.

Nemeth E Valore EV, Territo M i wsp. Hepcidin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003, 101(7):2461-2463.

Nicolas G Bennoun M, Porteu A i wsp. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002, 99(7): 4596–4601.

Nikolaisen C Figenschau Y, Nossent JC. Anemia in early rheumatoid arthritis is associated with interleukin 6-mediated bone marrow suppression, but has no effect on disease course or mortality. *J Rheumatol.* 2008, 35(3):380-386.

Nilsson-Ehle H. Bengtsson B.-A., Lindstedt G., Mellström D. Insulin-like growth factor-1 is a predictor of blood haemoglobin concentration in 70-yr-old subjects. *Eur J Haematol.* 2005, 74(2):111-116.

Pantopoulos K Porwal SK, Tartakoff A, Devireddy L. Mechanisms of mammalian iron homeostasis. *Biochemistry.* 2012, 51(29):5705–5724.

Penninx B.W.J.H. Pahor M., Ceasri M. i wsp. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2004, 52:719–724.

Pérez-Tasigchana RF León-Muñoz LM, Lopez-Garcia E i wsp. Metabolic syndrome and insulin resistance are associated with frailty in older adults: a prospective cohort study. *Age an Ageing.* 2017, 46(5):807-812.

Pérez-Zepeda Mario Ulises i wsp. Cancer and Frailty in Older Adults: A Nested Case-Control Study of the Mexican Health and Aging Study. *Journal of cancer survivorship : research and practice.* 2016, 736-742.

Pietrangelo A Dierssen U, Valli L i wsp. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology.* 2007, 132(1):294-300.

Porter Starr KN McDonald SR, Bales CW. Obesity and physical frailty in older adults: a scoping review of lifestyle intervention trials. *J Am Med Dir Assoc.* 15, 2014, Tom 4, 240-250.

Price E.A. Mehra R., Holmes T.H., Schrier S.L. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood cells Mol Dis.* 2011, 46(2):159-165.

Puts MT Visser M, Twisk JW, Deeg DJ, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005, 63(4):403-411.

Solnica Bogdan. Medycyna Praktyczna. Badania laboratoryjne. Laboratoryjne wskaźniki gospodarki żelazowej. <https://www.mp.pl/medycynarodzinna/diagnostyka-kliniczna/badania-pomocnicze/58508,badania-laboratoryjne-laboratoryjne-wskazniki-gospodarki-zelazowej>. 11.04.2011.

Qu T Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine*. 2009, 46(3):319-324.

R Core Team. R Foundation for Statistical Computing. *R: A language and environment for statistical computing*. 2019, Vienna, Austria.

Rahi B Colombet Z, Gonzalez-Colaço Harmand M i wsp. Higher Protein but Not Energy Intake Is Associated With a Lower Prevalence of Frailty Among Community-Dwelling Older Adults in the French Three-City Cohort. *J Am Med Dir Assoc*. 2016, 17(7):672.

Reiner AP Aragaki AK, Gray SL i wsp. Inflammation and thrombosis biomarkers and incident frailty in postmenopausal women. *Am J Med*. 2009, 122(10):947-954.

Rimon E. Levy S., Sapir A. i wsp. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med*. 2002, 162(4):445-9.

Ripley BJ Goncalves B, Isenberg DA i wsp. Raised levels of interleukin 6 in systemic lupus erythematosus correlate with anaemia. *Ann Rheum Dis*. 2005, 849–853.

Roberts HC Lim SER, Cox NJ, Ibrahim K. The Challenge of Managing Undernutrition in Older People with Frailty. . *Nutrients*. 2019, 11(4):808.

Rolfson DB Majumdar SR, Tsuyuki RT i wsp. Validity and reliability of the Edmonton Frail Scale. *Age Ageing*. 2006, 35:526–529.

Ross SL Tran L, Winters A i wsp. Molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin internalization requires ferroportin lysines, not tyrosines or JAK-STAT. *Cell Metab*. 2012, 905–17.

Roy CN. Anemia in frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011, 27(1): 67–78.

Sangkhae V Nemeth E. Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Adv Nutr*. 2017, 8(1):126-136.

Santos-Eggimann B Cuénoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of frailty in middle-aged and older community-dwelling Europeans living in 10 countries. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009, 64(6):675-681.

Schilp J. Wijnhoven H.A., Deeg D.J., Visser M. Early determinants for the development of undernutrition in an older general population: Longitudinal Aging Study Amsterdam. . *Br. J. Nutr.* 2011, 106:708–717.

Shah K Villareal DT. Preventing frailty in obese older adults. *J Frailty Aging.* 2012, 1(2): 47–49.

Shardell M Hicks GE, Miller RR i wsp. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009, 64(1):69-75.

Silva B. Faustino P. An overview of molecular basis of iron metabolism regulation and the associated pathologies. *Biochim Biophys Acta.* 2015, 1852(7):1347-1359.

Singh NA Quine S, Clemson LM i wsp. Effects of high-intensity progressive resistance training and targeted multidisciplinary treatment of frailty on mortality and nursing home admissions after hip fracture: A randomized controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2012, 13(1):24-30.

Siriwardhana DD Hardoon S, Rait G, Weerasinghe MC, Walters KR. Prevalence of frailty and prefrailty among community-dwelling older adults in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2018, 8:e018195.

Soe-Lin S Apte SS, Andriopoulos B i wsp. Nramp1 promotes efficient macrophage recycling of iron following erythrophagocytosis in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009, 106(14):5960-5965.

Soysal P Veronese N, Thompson T, i wsp. Relationship between depression and frailty in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017, 36:78–87.

Stańczak J Szaltys D. *Regionalne zróżnicowanie procesu starzenia się ludności Polski.* Warszawa : GUS, 2017.

Stauder R Valent P, Theurl I. Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood.* 2018, 131:505-514.

Stewart R. Hirani V. Relationship between depressive symptoms, anemia, and iron status in older residents from a national survey population. *Psychosom Med.* 2012, 74(2):208-213.

Theou O Brothers TD, Rockwood MR, Haardt D, Mitnitski A, Rockwood K. Exploring the relationship between national economic indicators and relative fitness and frailty in middle-aged and older Europeans. *Age Ageing.* 42, 2013, 614–619.

Theou O Stathokostas L, Roland KP i wsp. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: A systematic review. *J Aging Res.* 2011, 569194.

Trevisan C Veronese N, Maggi S i wsp. Factors Influencing Transitions Between Frailty States in Elderly Adults: The Progetto Veneto Anziani Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc.* 2017, 65(1):179-184.

Tussing-Humphreys L.M. Nemeth E., Fantuzzi G.i wsp. Elevated systemic hepcidin and iron depletion in obese premenopausal females. *Obesity (Silver Spring).* 2010, 18(7):1449-1456.

Varadhan R Walston J, Cappola AR, Carlson MC, Wand GS, Fried LP. Higher levels and blunted diurnal variation of cortisol in frail older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008, 63: 190–95.

Vellas B. Guigoz Y.,Garry P.J. i wsp. The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999, 15(2): 116-122.

Veronese N Maggi S, Trevisan C i wsp. Pain Increases the Risk of Developing Frailty in Older Adults with Osteoarthritis. *Pain Med.* 2017, 18(3):414-427.

Villareal DT Chode S, Parimi N i wsp. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med.* 2011, 364(13):1218-1229.

Volkert D. Beck A.M., Cederholm T., i wsp. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. . *Clin. Nutr.* 2019, 38:10–47.

Wallace DF. The Regulation of Iron Absorption and Homeostasis. *Clin Biochem Rev.* 2016, 37(2): 51–62.

Wang GC Kao WH, Murakami P i wsp. Cytomegalovirus infection and the risk of mortality and frailty in older women: a prospective observational cohort study. *Am J Epidemiol.* 2010, 171(10):1144-1145.

Wang MC Li TC, Li CI. Frailty, transition in frailty status and all-cause mortality in older adults of a Taichung community-based population. *BMC Geriatr.* 2018, 19(1):26.

Weiss CO. Frailty and Chronic Diseases in Older Adults. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2011, 27(1):39-52.

Weiss G Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019, 133(1):40–50.

Welch C K Hassan-Smith Z, A Greig C, M Lord J, A Jackson T. Acute Sarcopenia Secondary to Hospitalisation - An Emerging Condition Affecting Older Adults. *Aging Dis.* 2018, 9(1):151–164.

White C Yuan X, Schmidt PJ i wsp. HRG1 is essential for heme transport from the phagolysosome of macrophages during erythrophagocytosis. *Cell Metab.* 2013, 17(2):261-270.

Wieczorkowska – Tobis K Lang PO, Schmitt K, Cankurtaran M, Giannelli S. Najważniejsze nowości w geriatricii (na podstawie 5. Kongresu EUGMS w Kopenhadze). *Geriatrics.* 2009, 3: 32-36.

Wilson D Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev.* 2017, 36:1-10.

Wojtyniak B Goryński P. *Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania.* Warszawa : Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, 2016. ISBN 978-83-89379-49-8.

Wu C Smit E, Xue QL, Odden MC. Prevalence and Correlates of Frailty Among Community-Dwelling Chinese Older Adults: The China Health and Retirement Longitudinal Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018, 73(1):102-108.

Yanoff L.B. Menzie C.M., Denkinger B. i wsp. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *Int J Obes.* 2007, 31(9): 1412–1419.

Zacharski LR Ornstein DL, Woloshin S, Schwartz LM. Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J.* 2000, 140(1):98-104.