

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM KAROLA MARCINKOWSKIEGO W POZNANIU

Sylwia Sulimiera Michalak

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

**Analiza występowania i charakterystyka niedokrwistości u pacjentów w
wieku 60 lat i powyżej**

Promotor: Dr hab. med. Lidia Gil

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku

Poznań 2016

Najserdeczniejsze podziękowania składam
mojemu Promotorowi dr hab. med. Lidii Gil
za umożliwienie rozwoju naukowego, ogromne zaangażowanie
i pomoc w powstaniu pracy

Dziękuję mojemu mężowi za wsparcie i pomoc w realizacji marzeń

Spis treści

1.	WSTĘP.....	8
1.1.	Definicja i objawy kliniczne niedokrwistości	9
1.2.	Klasyfikacja niedokrwistości	11
1.3.	Charakterystyka poszczególnych podtypów niedokrwistości z uwzględnieniem patofizjologii typowej dla pacjentów w podeszłym wieku	13
1.3.1.	Niedokrwistość z niedoboru żelaza	14
1.3.2.	Niedokrwistość z niedoboru witaminy B12.....	17
1.3.3.	Niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego.....	20
1.3.4.	Niedokrwistość pokrwotoczna	21
1.3.5.	Niedokrwistość chorób przewlekłych.....	23
1.3.6.	Niedokrwistości hemolityczne.....	25
1.3.7.	Niedokrwistość aplastyczna	31
1.3.8.	Inne przyczyny niedokrwistości.....	33
1.3.8.1.	Niedokrwistość w przebiegu chorób nerek.....	33
1.3.8.2.	Niedokrwistość w przebiegu chorób wątroby.....	35
1.3.8.3.	Niedokrwistość towarzysząca przewlekłemu nadużywaniu alkoholu.....	37
1.3.8.4.	Niedokrwistość w przebiegu chorób tarczycy	38
1.3.8.5.	Niedokrwistość w przebiegu zatrucia ołowiem.....	39
1.4.	Wpływ niedokrwistości na stan zdrowia osób w podeszłym wieku.....	41
2.	CELE BADANIA	42
3.	MATERIAŁ I METODY	43
3.1.	Pacjenci.....	43
3.2.	Metody	45
3.2.1.	Definicje i podziały.....	45
3.2.2.	Parametry analizowane w pracy	46
3.2.3.	Analiza czynników ryzyka rozwoju niedokrwistości	51
3.2.4.	Analiza przeżycia.....	51
3.3.	Zgoda Komisji Bioetycznej	52
3.4.	Analiza statystyczna	52
4.	WYNIKI.....	53
4.1.	Dystrybucja stężeń hemoglobiny w całej badanej populacji.....	54
4.2.	Częstość występowania niedokrwistości w badanej populacji z uwzględnieniem płci.....	59
4.3.	Analiza stężeń Hb w grupie pacjentów bez niedokrwistości.....	60

4.4.	Analiza niedokrwistości w odniesieniu do wieku i płci pacjentów.....	62
4.5.	Analiza ciężkości niedokrwistości.....	65
4.6.	Częstość występowania określonych podtypów niedokrwistości.....	67
4.7.	Analiza chorób współistniejących.....	71
4.7.1.	Analiza występowania chorób układu krążenia i cukrzycy.....	72
4.7.2.	Analiza rozpowszechnienia innych schorzeń współistniejących	75
4.8.	Analiza hospitalizacji.....	78
4.9.	Analiza częstości wykonywania procedur medycznych	82
4.10.	Analiza stosowanego leczenia	86
4.11.	Analiza krwawień.....	88
4.12.	Analiza czynników mających wpływ na wystąpienie niedokrwistości	90
4.12.1.	Analiza jednoczynnikowa testu regresji logistycznej.....	90
4.12.2.	Model złożony regresji logistycznej.....	92
4.13.	Analiza przeżycia.....	93
4.13.1.	Analiza jednoczynnikowa przeżycia.....	94
4.13.2.	Analiza wieloczynnikowa przeżycia	95
5.	DYSKUSJA.....	96
6.	WNIOSKI	118
7.	WYKAZ TABEL	119
8.	WYKAZ RYCIN	121
9.	STRESZCZENIE.....	122
10.	ABSTRACT	126
11.	PISMIENNICTWO	129
12.	SUPLEMENT	146
12.1.	Definicje schorzeń współistniejących.....	146
12.2.	Definicje przyczyn hospitalizacji i procedur medycznych.....	150

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AA	anemia aplastyczna (ang. aplastic anemia)
ACD	anemia chorób przewlekłych (ang. anemia of chronic disease)
AIHA	autoimmunologiczna anemia hemolityczna (ang. autoimmune hemolytic anemia)
AML	ostra białaczka szpikowa (ang. acute myeloid leukemia)
BFU-E	komórki tworzące duże, wczesne kolonie erytroidalne (ang. burst-forming unit erythroid)
BTA	bezpośredni test antyglobulinowy
CAD	choroba zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease)
CFU-E	komórki tworzące kolonie erytroidalne (ang. colony forming unit erythroid)
CMV	cytomegalowirus
CRA	anemia towarzysząca nowotworom (ang. cancer related anemia)
CRP	białko C-reaktywne
DIHA	anemia hemolityczna indukowana lekami (ang. drug induced hemolytic anemia)
ECAS	European Cancer Anemia Survey
eGFR	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate)
EPESE	Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly
EPO	erytropoetyna
EpoR	receptor dla erytropoetyny
ERA-EDTA	European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association
FLAER	inaktywowana aerolizyna znakowana fluorescencyjnie (ang. fluorescein-labeled aerolysin)
G-6-PD	dehydrogenaza glukozy-6 fosforanowa
GPI	glikozylofosfatydyloinozytol
HAA	anemia związana z hospitalizacjami (ang. hospital acquired anemia)
HAV	wirus zapalenia wątroby A (ang. hepatitis A virus)
Hb	hemoglobina
HBV	wirus zapalenia wątroby B (ang. hepatitis B virus)

HCV	wirus zapalenia wątroby C (ang. hepatitis C virus)
HIFs	czynnik indukcji transkrypcji zależny od hipoksji (ang. hypoxia-inducible transcription factors)
HoloTC	holotranskobalaminy
HT	hematokryt
tHcy	stężenie homocysteiny w osoczu (ang. plasma total homocysteine)
HR	hazard względny (ang. hazard ratio)
IDA	niedokrwistość z niedoboru żelaza (ang. iron deficiency anemia)
IF	czynnik wewnętrzny Castle'a (ang. intrinsic factor)
IL	interleukina
InCHIANTI	badanie starzenia się populacji w regionie Chianti w Toskanii (Invecchiare in Chianti; ang. Aging in the Chianti Area)
inh. ACE	inhibitory enzymu konwertującego angiotensyny
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
LCAT	acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (ang. lecithin cholesterol acyltransferase)
LDH	dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase)
MCH	średnia masa hemoglobiny w krwince czerwonej (ang. mean corpuscular hemoglobin)
MCHC	średnie stężenie hemoglobiny w krwince (ang. mean corpuscular hemoglobin concentration)
MCV	średnia objętość krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume)
MDRD	Modification of Diet in Renal Diseases
MDS	zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrom)
MGUS	gammopatia monoklonalna o nieokreślonym znaczeniu (ang. monoclonal gammopathy of undetermined significance)
MMA	kwas metylomalonowy
NHANES	narodowe badanie stanu zdrowia i odżywienia mieszkańców USA (ang. National Health and Nutrition Examination Survey)
NOAC	doustne antykoagulanty nie będące antagonistami witaminy K (ang. non VKA oral anticoagulants)
NYHA	New York Heart Association

OR	iloraz szans (ang. odds ratio)
OZW	ostry zespół wieńcowy
POCHP	przewlekła obturacyjna choroba płuc
PCHN	przewlekła choroba nerek
PNH	nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
PLT	liczba płytek krwi (ang. platelet)
PTCA	przezskórna angioplastyka wieńcowa (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty)
RARS	niedokrwistość oporna na leczenie z syderoblastami pierścieniowatymi (ang. refractory anaemia with ring sideroblasts)
Rt	retikulocyty
SD	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
sF	stężenie ferrytyny
sTfR	stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny
TIA	przemijający napad niedokrwienia mózgu (ang. transient ischemic attack)
TIBC	całkowita zdolność wiązania żelaza (ang. total iron binding capacity)
TNF	czynnik martwicy guza (ang. tumor necrosis factor)
TfS	wysycenie transferyny żelazem
tHcy	stężenie homocysteiny w osoczu (ang. plasma total homocysteine)
UIBC	utajona zdolność wiązania żelaza (ang. unsaturated iron binding capacity)
VKA	antagoniści witaminy K (ang. vitamin K antagonists)
WBC	liczba leukocytów (ang. white blood cell count)

1. WSTĘP

W ostatnich dekadach obserwuje się na świecie wzrost liczby osób w wieku powyżej 60 lat, a roczne tempo tego wzrostu wynosi 3,26%. W 2015 roku 901 milionów ludzi w powyższym wieku stanowiło 12% globalnej populacji, natomiast w Europie odsetek osób w wieku 60 lat i starszych był dwa razy wyższy. Przewiduje się, że w 2050 r. na całym świecie ludzie w omawianym wieku stanowić będą 25% populacji [1]. W Polsce od około 20 lat również obserwuje się wydłużanie przeciętnego czasu trwania życia oraz stopniowy wzrost liczby osób w podeszłym wieku. W 2050 r. osoby powyżej 65 roku życia stanowić będą co najmniej 30% całej populacji w Polsce i prognozuje się, że do tego czasu dojdzie do podwojenia liczby osób powyżej 80 r. [2].

Wraz z wiekiem rośnie rozpowszechnienie wielu chorób, zwłaszcza układu sercowo-naczyniowego, cukrzycy, nowotworów i narasta zjawisko wielochorobowości definiowanej najczęściej jako występowanie 2 lub więcej schorzeń u jednego pacjenta. Ocenia się, że wielochorobowość dotyczy około 20% pięćdziesięciolatków i aż około 70% siedemdziesięciolatków [3,4]. Wielochorobowość wiąże się z polifarmakoterapią, a niekiedy polipragmazją. W badaniu fińskim oszacowano, że 60% pacjentów powyżej 75 r. zażywa 5 lub więcej leków [5]. W Polsce pacjent mający więcej niż 65 lat pobiera średnio 4 leki przepisywane na receptę, czyli 2 razy więcej niż w wieku 55-59 lat [6]. Pacjenci w podeszłym wieku, zarówno w Polsce jak i w innych krajach, częściej niż inne grupy wiekowe wymagają hospitalizacji [7].

Niedokrwistość jest istotnym problemem zdrowotnym ludzi na całym świecie. Szacuje się, że w 2010 roku globalne rozpowszechnienie niedokrwistości wyniosło 32,9%, przy czym zarówno częstość występowania, jak i etiologia była różna w zależności od regionu świata, płci, wieku [8]. W populacji osób starszych anemia występuje często i prawdopodobieństwo jej wystąpienia wzrasta wraz z wiekiem, czemu sprzyjają procesy starzenia się organizmu, obecność licznych chorób współistniejących i stosowane leczenie [9–12]. Z drugiej strony niedokrwistość może mieć wpływ na przebieg chorób współistniejących, liczbę hospitalizacji i całkowite przeżycie pacjenta [9,13–15]. Na podstawie szacunków WHO w latach 1993-2005 na świecie 23,9% osób powyżej 60 r. miało anemię [16].

1.1. Definicja i objawy kliniczne niedokrwistości

Niedokrwistość jest stanem obniżenia stężenia hemoglobiny, liczby krwinek czerwonych oraz hematokrytu poniżej wartości referencyjnych określonych dla danej populacji, w zależności od płci i wieku [17]. W przebiegu niedokrwistości dochodzi do hipoksji, czyli niewystarczającego utlenowania tkanek, co klinicznie manifestuje się osłabieniem i pogorszeniem tolerancji wysiłku fizycznego, występowaniem bólów oraz zawrotów głowy, upośledzeniem koncentracji i uwagi, bledością skóry i błon śluzowych, tachykardią. Dodatkowo, w zależności od przyczyn anemii, obserwowane są objawy charakterystyczne dla określonego typu niedokrwistości (tab.1). Nasilenie objawów klinicznych zależy od szybkości narastania niedokrwistości, ale też od wieku, stanu ogólnego chorego, chorób współistniejących.

Tabela 1. Objawy niedokrwistości [18,19]

Ogólne objawy niedokrwistości	Typ niedokrwistości	Objawy charakterystyczne dla danego typu
<p><u>Ośrodkowy układ nerwowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zawroty głowy - przewlekłe zmęczenie - zaburzenia poznawcze - zaburzenia czucia <p><u>Układ krążenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - duszność przy wysiłku - niewydolność serca - tachykardia - szmer skurczowy - kardiomegalia - hipotermia <p><u>Przewód pokarmowy</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nudności - utrata apetytu - zaburzenia trawienia <p><u>Zaburzenia funkcji makrofażów i limfocytów</u></p>	z niedoboru żelaza	rozszlane lub plackowate łysienie atroficzne zapalenie języka zespół niespokojnych nóg sucha skóra suche łamliwe włosy skóra marmurkowata zaburzenia poznawcze koilonychia zespół Plummera-Vinsona
	z niedoboru wit. B12	zaburzenia odczuwania smaku zapalenie języka z pieczeniem, wygładzeniem i zmianą barwy na ciemnoczerwoną (język bawoli) pogorszenie łaknienia polineuropatia czuciowa objaw Lhermitte'a utrata czucia wibracji i czucia głębokiego przedwczesne siwienie włosów odcień cytrynowy skóry w chorobie Addisona-Biermera. zaburzenia psychiatryczne (zaburzenia poznawcze, zaburzenia nastroju, otępienie, depresja, a niekiedy mania czy urojenia)
	z niedoboru kwasu foliowego	ogniska hiperpigmentacji skóry i błon śluzowych zapalenie języka przedwczesne siwienie włosów
	hemolityczna	zażółcenie skóry i spojówek oddawanie ciemnego moczu i stolca powiększenie śledziony (czasem wątroby)
	aplasytyczna	gorączka nawracające infekcje objawy związane z małopłytkowością: wybroczyny, krwawienia bladość skóry

Pomimo trwającej od wielu lat dyskusji, powszechnie stosuje się kryteria rozpoznawania niedokrwistości ustalone przez WHO w 1968r, zgodnie z którymi anemię u kobiet rozpoznaje się przy spadku stężenia hemoglobiny (Hb) poniżej 12 g/dl, a u mężczyzn

poniżej 13 g/dl, również w populacji geriatrycznej [20]. Stopień ciężkości niedokrwistości ustala się na podstawie stężenia Hb, wyróżniając niedokrwistość łagodną, umiarkowaną, ciężką i bardzo ciężką.

1.2. Klasyfikacja niedokrwistości

Istnieją różne sposoby klasyfikacji niedokrwistości, spośród których największe znaczenie mają klasyfikacja morfologiczna (oparta o ocenę średniej objętości krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume - MCV)), patofizjologiczna oraz przyczynowa. Biorąc pod uwagę wielkość krwinki czerwonej wyróżnia się trzy rodzaje anemii: mikrocytową, normocytową oraz makrocytową (tab.2). Klasyfikacja patofizjologiczna (tab.3) ułatwia zrozumienie przyczyny niedokrwistości i obejmuje trzy duże grupy: niedokrwistość związaną z zaburzeniami wytwarzania krwinek czerwonych w szpiku, niedokrwistość zależną od utraty krwi oraz niedokrwistość związaną ze skróceniem czasu przeżycia krwinek czerwonych [21]. Z praktycznego punktu widzenia najczęściej stosuje się podział w zależności od przyczyny, rozróżniając: niedokrwistości niedoborowe (w tym z niedoboru żelaza, witaminy B12, kwasu foliowego), niedokrwistości chorób przewlekłych, niedokrwistości pokrwotoczne, niedokrwistości hemolityczne, aplastyczne. W analizach dotyczących populacji geriatrycznej często wyodrębnia się niedokrwistości mające wspólną etiologię, lecz złożoną, charakterystyczną dla różnych niedokrwistości patogenezę i wyróżnia się: niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek, w przebiegu chorób wątroby, przewlekłego alkoholizmu, zaburzeń endokrynologicznych (zwłaszcza chorób tarczycy), niedokrwistości będące skutkiem chemio-, radioterapii i inne. U osób w podeszłym wieku niejednokrotnie występują trudności w znalezieniu przyczyny niedokrwistości, stąd interesujące są rzadkie etiologie anemii, np. związane z zatruciem ołowiem.

Tabela 2. Klasyfikacja morfologiczna niedokrwistości [17]

Niedokrwistość	
Mikrocytowa MCV < 80 fl	<ul style="list-style-type: none"> - z niedoboru żelaza - hemoglobinopatie (zwłaszcza talasemie) - chorób przewlekłych (niektóre przypadki) - syderoblastyczna - z zatrucia ołowiem
Normocytowa MCV 80-100 fl	<p>z niską liczbą retikulocytów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - chorób przewlekłych - w przebiegu niewydolności szpiku: niedokrwistość aplastyczna, samoistne włóknienie szpiku, zespół Blackfana i Diamonda - w przebiegu niewydolności nerek - w przebiegu zaburzeń endokrynologicznych: niedoczynności tarczycy, przysadki, hipogonadyzmu <p>z retikulocytozą:</p> <ul style="list-style-type: none"> - hemolityczna - pokrwotoczna
Makrocytowa MCV > 100 fl	<ul style="list-style-type: none"> - z niedoboru wit. B12 - z niedoboru kwasu foliowego - zespół mielodysplastyczny - polekowa: cyklofosamid, metotreksat, hydroksymocznik, metformina, trimetoprim, triamteren, fenytoina, kwas walproinowy, sulfasalazyna - w przebiegu choroby wątroby (poalkoholowej i niealkoholowej) - w przebiegu niedoczynności tarczycy

MCV - średnia objętość krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume)

Tabela 3. Klasyfikacja patofizjologiczna niedokrwistości [21]

Patomechanizm	Rodzaj	Typ niedokrwistości
Niedokrwistość związana z zaburzeniami wytwarzania erytrocytów	niedoborowa	z niedoboru żelaza
		z niedoboru wit. B12
		z niedoboru kw. foliowego
	inne	aplastyczna
		syderoblastyczna
		chorób przewlekłych
		hemoglobinopatie
		w wyniku naciekania szpiku w przebiegu zespołów mielo- i limfoproliferacyjnych lub przerzutów nowotworowych
Niedokrwistość związana z utratą krwi		pokrwotoczna
Niedokrwistość związana ze skróceniem czasu przeżycia erytrocytów	wrodzone defekty wewnątrzkrwinkowe	enzymopatie (niedobór kinazy pirogronianowej, niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej)
		defekty błonowe (sferocytoza wrodzona)
		hemoglobinopatie (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa)
		talasemia
	defekty zewnętrzkrwinkowe	immunochemoliza (auto- i alloimmunologiczna)
		mikroangiopatie
		sekwestracja krwinek czerwonych (hipersplenizm)

1.3. Charakterystyka poszczególnych podtypów niedokrwistości z uwzględnieniem patofizjologii typowej dla pacjentów w podeszłym wieku

Etiologia niedokrwistości w podeszłym wieku zwykle jest złożona. Niekiedy u jednego pacjenta obserwowane są równocześnie lub w odstępach czasowych różne typy niedokrwistości. W powstawaniu anemii w populacji geriatrycznej, oprócz czynników występujących także w młodszych grupach wiekowych, istotne znaczenie mają patofizjologiczne zmiany organizmu związane ze starzeniem się, takie jak: zaburzenia hematopoezy, wzrost stężenia czynników prozapalnych, wzrost aktywności katabolicznej, gorsza wydolność nerek, zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym, ale także liczne choroby współistniejące oraz stosowane leczenie [18].

1.3.1. Niedokrwistość z niedoboru żelaza

Epidemiologia

Niedokrwistość z niedoboru żelaza, nazywana również anemią sideropeniczną (ang. iron deficiency anemia - IDA) jest najczęstszą postacią niedokrwistości na świecie. Występuje we wszystkich szerokościach geograficznych, choć największe rozpowszechnienie IDA stwierdza się obecnie w południowej Azji oraz we wschodniej i centralnej części Afryki. Anemia z niedoboru żelaza występuje najczęściej u kobiet i dzieci poniżej 5 rż., ale jest też jedną z najważniejszych postaci niedokrwistości osób w podeszłym wieku na całym świecie [8].

Etiologia i patogeneza

IDA jest związana z niedoborem żelaza, co prowadzi do zahamowania wytwarzania hemoglobiny i obniżenia parametrów morfologicznych układu erytrocytarnego. Niedobór żelaza oprócz zaburzeń w transporcie tlenu (związanych z niskimi stężeniami Hb) prowadzi do zakłóceń wielu procesów metabolicznych (syntezy DNA, transportu elektronów w łańcuchu oddechowym, regulacji cyklu komórkowego) [22]. Etiologia IDA jest odmienna w różnym wieku. W dzieciństwie, w ciąży i podczas karmienia piersią dominuje zwiększone zapotrzebowanie na żelazo oraz niedobory dietetyczne; u dziewcząt i kobiet miesiączkujących utrata krwi. Przyczyną niedoboru żelaza w każdym wieku mogą być zaburzenia wchłaniania, do których dochodzi w stanach obniżenia kwasowości soku żołądkowego, po resekcji żołądka, w zanikowym czy autoimmunologicznym zapaleniu żołądka, w przebiegu zakażeń *Helicobacter pylori*, chorób zapalnych jelit, przewlekłych biegunek, celiakii. Także dieta bogata w fityniany i herbatę, szczawiany, fosforany, ubogobiałkowa sprzyja wystąpieniu IDA. W przypadku osób starszych niedobory pokarmowe mogą wynikać z warunków socjoekonomicznych, ale też niedołążności i braku opieki, trybu życia, nawyków żywieniowych, demencji. Jedną z głównych przyczyn niedoborów żelaza u pacjentów w podeszłym wieku są krwawienia z przewodu pokarmowego [23–25], ale też krwawienia z dróg rodnych u kobiet (krwawienia pomenopauzalne), z dróg moczowych czy oddechowych, co wymaga diagnostyki w kierunku procesu nowotworowego. Czynnikiem sprzyjającym występowaniu niedoborów żelaza są stosowane leki: inhibitory pompy protonowej, antagoniści receptora H₂ (obie grupy zmniejszają wchłanianie żelaza),

niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i leki przeciwkrzepliwe, które mogą być przyczyną krwawień, zwłaszcza z przewodu pokarmowego. Coraz częściej zwraca się uwagę na utratę krwi spowodowaną procedurami medycznymi; zabiegi operacyjne mogą sprzyjać powstawaniu IDA [26]. Anemia z niedoboru żelaza towarzyszy wielu chorobom, często występującym w populacji osób starszych takim, jak: nieswoiste zapalenia jelit, przewlekła niewydolność krążenia, przewlekła choroba nerek, nowotwory, reumatoidalne zapalenie stawów, otyłość [19]. Genetycznie uwarunkowaną i rzadką postacią IDA jest niedokrwistość z niedoboru żelaza oporna na leczenie żelazem (IRIDA), związana z mutacją genu matryptazy-2 (MT-2), biorącej udział w regulacji hepcydyny [27].

Obraz kliniczny

W przebiegu IDA obserwuje się ogólne objawy niedokrwistości związane z niedotlenieniem narządów, zwłaszcza serca i centralnego układu nerwowego, objawy długotrwałego niedoboru żelaza (tab.1), a także objawy choroby podstawowej, stanowiącej przyczynę tego niedoboru. Występowanie dolegliwości zależy od ciężkości anemii, wieku, chorób towarzyszących, a także tempa spadku stężenia Hb. Dla chorego w podeszłym wieku nawet niewielki spadek Hb może manifestować się znacznym nasileniem dolegliwości i doprowadzać do hemodynamicznej niestabilności. Z drugiej strony brak wysiłku fizycznego w podeszłym wieku, może maskować objawy anemii. Charakterystyczną manifestacją IDA u pacjentów w podeszłym wieku są zaburzenia poznawcze i związek anemii z występowaniem demencji [28].

Diagnostyka

Niedokrwistość z niedoboru żelaza ma charakter anemii hipochromicznej, mikrocytowej. W rozmazie krwi obwodowej stwierdza się anizocytozę, poikilocytozę, eliptycytozę, niekiedy obecność krwinek czerwonych w kształcie cygara. W przypadku dużego niedoboru żelaza u około 10% chorych stwierdzana jest leukopenia, liczba płytek krwi zwykle nie zmienia się, choć czasem może ulec zwiększeniu. W rozpoznaniu IDA podstawowe znaczenie ma badanie gospodarki żelazowej: stężenia ferrytyny w surowicy (sF), żelaza, transferyny, wysycenia transferyny żelazem (TfS), utajonej zdolności wiązania żelaza (UIBC), całkowitej zdolności wiązania żelaza (TIBC) i rzadziej dostępnego - stężenia rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR). Przy braku stanu zapalnego stężenie ferrytyny jest

najbardziej specyficznym testem określającym całkowitą pulę magazynową żelaza i najefektywniejszym testem wykrywającym IDA. Zgodnie z rekomendacjami WHO stężenia ferrytyny poniżej 15 µg/l wskazuje na IDA [29], choć część badaczy sugeruje, że graniczną wartością stężenia ferrytyny powinno być 30 µg/l [30,31]. W przypadku wielu chorób, częstych w populacji osób starszych, takich jak ostre i przewlekłe infekcje, nowotwory, choroby wątroby, stężenie ferrytyny wzrasta i pomimo, że wynosi 50 µg/l lub więcej, występuje niedobór żelaza. W IDA zmniejsza się stężenie żelaza w surowicy, natomiast wzrasta TIBC, co prowadzi do redukcji saturacji transferyny poniżej 16%. W przypadku obecności stanu zapalnego za wartość graniczną saturacji transferyny uznaje się 20% [19]. W IDA wzrasta sTfR i chociaż ocena sTfR nie jest niezbędna w rutynowej diagnostyce niedoboru żelaza, ale umożliwia ona rozróżnienie IDA od niedokrwistości stanu zapalnego, zwłaszcza razem z oceną stężenia ferrytyny [32]. Do innych badań pomocniczych w rozpoznaniu IDA, które nie są stosowane w codziennej praktyce należą: zmniejszone stężenie hepcydyny w surowicy, wzrost stężenia proto-porfiryny cynkowej, procent krążących hipochromicznych erytrocytów. Z kolei zmniejszenie stężenia hemoglobiny w retikulocytach (poniżej 27,2 pg) oraz podwyższenie rozkładu objętości erytrocytów (powyżej 15%) zaliczane są do wczesnych, ale niestandardowych wskaźników niedoboru żelaza [19]. Ocena morfologii szpiku za pomocą biopsji aspiracyjnej szpiku, pomimo wysokiej specyficzności, nie jest konieczna do ustalenia rozpoznania. Wskazaniem do biopsji szpiku w IDA są wyjątkowe sytuacje, gdy inne metody nie pozwoliły na rozpoznanie przyczyny niedokrwistości. W niedokrwistości z niedoboru żelaza szpik jest bogatokomórkowy, z cechami zahamowania odnowy erytroblastycznej na etapie erytroblasta zasadochłonnego.

W niedokrwistości sideropenicznej kluczowe jest ustalenie przyczyny niedoboru. Diagnostyka obejmuje badanie endoskopowe przewodu pokarmowego, zalecane u każdego mężczyzny, kobiet w wieku pomenopauzalnym lub niezależnie od wieku w przypadku wywiadu w kierunku raka jelita grubego lub braku poprawy po leczeniu. U kobiet konieczne jest badanie ginekologiczne, a w zależności od objawów klinicznych diagnostyka może być poszerzona o inne badania (ultrasonografia jamy brzusznej i miednicy, badanie radiologiczne klatki piersiowej, cystoskopia, bronchoskopia). Badanie krzywej wchłaniania żelaza pozwala wykluczyć zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Niekiedy diagnostykę IDA poszerza się o badanie poziomu przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej

i przeciwciał endomyszjalnych (w celu wykrycia celiakii), testy w kierunku zakażenia *Helicobacter pylori*, rzadziej stężenie gastryny w surowicy, endoskopię jelita cienkiego [33].

1.3.2. Niedokrwistość z niedoboru witaminy B12

Epidemiologia

Częstość występowania niedoborów witaminy B12 nie jest do końca oszacowana i w zależności od badanej populacji i metody ustalania rozpoznania waha się między 0,6% a 46% [34]. Zapadalność w Europie Północnej na najczęstszą postać niedokrwistości z niedoboru witaminy B12, czyli chorobę Addisona i Biermera, wynosi 9-17 osób na 100 tys. na rok, natomiast rozpowszechnienie wynosi 54 na 100 tys. osób [35]. Choroba Addisona i Biermera dotyczy szczególnie osób w podeszłym wieku, z medianą zachorowań na poziomie 70-80 lat [27].

Etiologia i patogeneza

Niedokrwistość z niedoboru witaminy B12, podobnie jak niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego, należy do anemii megaloblastycznych. Upośledzenie syntezy DNA w komórkach układu krwiotwórczego doprowadza do zaburzeń hematopoezy, przedwczesnego ich niszczenia w szpiku oraz skrócenia czasu przeżycia nieprawidłowych erytrocytów w krwi obwodowej. Przyczyną niedokrwistości Addisona i Biermera są zaburzenia wchłaniania wit. B12 spowodowane obecnością przeciwciał przeciw czynnikowi wewnętrznemu Castle'a (ang. intrinsic factor - IF), a także zanikowym zapaleniem żołądka, związanym z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko ATP-azie H-K komórek okładzinowych żołądka. Postać wrodzona, związana ze zmniejszeniem wychwyty kompleksu IF-witamina B12, jest rzadka [27]. Częstą przyczyną niedoboru witaminy B12 u osób starszych są zaburzenia wchłaniania, głównie związane z zanikowym zapaleniem żołądka. Objawy kliniczne są wówczas słabiej wyrażone w porównaniu do niedokrwistości Addisona Biermera i pojawiają się po kilku latach trwania niedoboru. Zanikowe zapalenie żołądka, którego częstość wzrasta wraz z wiekiem, prowadzi do achlorhydrii, co zaburza rozdzielanie witaminy od białek pokarmowych, a także sprzyja rozplemowi bakterii w jelicie. Wystąpieniu zanikowego zapalenia żołądka sprzyja infekcja *Helicobacter pylori*, długotrwałe stosowanie inhibitorów

pompy protonowej, blokerów receptora H₂, biguanidów [36]. Przyczynami niedoboru wit. B12 niezależnie od wieku są także infekcje (*Helicobacter pylori*, *Giardia lamblia*, zespoły rozrostu bakteryjnego), zaburzenia wchłaniania będące następstwem resekcji żołądka, operacji bariatrycznych, zapaleń jelita cienkiego związanych z chorobą Crohna, spruce tropikalną, celiakią, nieadekwatne dostarczanie w pokarmach (dieta wegetariańska, wegańska). Przewlekłe zapalenie trzustki, zespół Zollingera i Ellisona, zwiększone zapotrzebowanie, związane z obecnością chorób zapalnych i nowotworowych - to kolejne przyczyny niedoboru witaminy B12. Genetyczne przyczyny niedoboru wit. B12, mają mniejsze znaczenie w podeszłym wieku, ponieważ najczęściej rozpoznawane są w dzieciństwie. Są nimi: niedobór transkobalaminy II, zespół Imerslund i Gräsbeck, dziedziczny autosomalnie recesywnie, związany ze zmniejszeniem wychwytu kompleksu IF-witamina B12 [37,38].

Obraz kliniczny

Objawy niedokrwistości z niedoboru witaminy B12 zostały wymienione w tabeli 1. Część dolegliwości nie od razu jest kojarzona z niedoborem wit. B12, ponieważ mogą one występować w przebiegu innych schorzeń lub być efektem procesów starzenia. Przykładem mogą być zaburzenia chodu, zaburzenia mikcji, nietrzymanie moczu, hipotensja ortostatyczna, impotencja albo stwierdzone w ciężkich postaciach zaburzenia odruchów ścięgnistych, pogorszenie wzroku i słuchu, hipotonia mięśniowa. Hiperhomocysteinemia towarzysząca niedoborowi witaminy B12, zwłaszcza w obecności innych czynników ryzyka, może być przyczyną zakrzepicy, ale też wzrostu ryzyka choroby niedokrwiennej serca i udarów [39]. Wzrost stężenia homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego (MMA) wiąże się u osób w podeszłym wieku ze zwiększonym ryzykiem osteoporozy [40]. Objawy neurologiczne związane z niedoborem witaminy B12, mogą być nasilone nawet przy nieznacznej niedokrwistości albo zanim dojdzie do rozwoju anemii. Najczęstsza jest polineuropatia czuciowa, pod postacią parestezji w obrębie rąk i stóp, drętwień kończyn. Bardzo charakterystyczne są zaburzenia psychiatryczne towarzyszące niedoborowi wit. B12, mające postać zaburzeń poznawczych, zaburzeń nastroju, otępień, depresji, a niekiedy manii, urojeń [41–43].

Diagnostyka

Rozpoznanie niedokrwistości z niedoboru wit. B12 ustala się w oparciu o analizę obrazu klinicznego oraz stwierdzenie spadku stężenia witaminy B12 w osoczu $< 148 \text{ pmol/l}$ (lub $< 200 \text{ ng/l}$). Podwyższone stężenie kwasu metylomalonowego w surowicy (MMA $> 400 \text{ nmol/l}$) oraz zwiększone stężenie homocysteiny w osoczu (tHcy $> 21 \text{ } \mu\text{mol/l}$) zaliczane są do testów drugiego wyboru. Hiperhomocysteinemia jest obecna także w przypadku niedoboru kwasu foliowego oraz w przebiegu niewydolności nerek. Potencjalnym testem pierwszego wyboru w przyszłości może być stężenie holotranskobalaminy (HoloTC), ponieważ cechuje się większą czułością w stosunku do stężenia kobalaminy i większą specyficznością w porównaniu do osoczowego MMA [38]. Do badań pomocniczych zalicza się morfologię krwi obwodowej, z obecnością makrocytozy, normochromii. Makrocytoza jest często obecna zanim wystąpi niedokrwistość, ale jej brak nie wyklucza niedoboru kobalaminy. Nawet u 25% chorych z niedoborem wit. B12 i objawami neurologicznymi MCV jest w normie [44]. W morfologii krwi obwodowej stwierdzana jest anizocytoza, poikilocytoza oraz makrocytoza lub megalocytoza, ponadto retikulocytopenia, leukopenia z neutropenią, nadmierna segmentacja jąder granulocytów, małopłytkowość, niekiedy płytki olbrzymie. Spośród innych badań laboratoryjnych może występować nieznaczny wzrost stężenia żelaza w surowicy, a także wzrost aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy, zmniejszenie stężenia haptoglobiny, nieznaczny wzrost bilirubiny niesprężonej, czyli parametry wskazujące na umiarkowaną hemolizę. Szpik w niedokrwistości z niedoboru wit. B12 jest wybitnie bogatokomórkowy, ze zwiększoną liczbą prekursorów linii erytropoetycznej, megaloblastyczną odnową i cechami dyserytropoezy. Ponadto w szpiku obecne są liczne olbrzymie metamielocyty, olbrzymie granulocyty o jądrze pałeczkowatym, hipersegmentowane granulocyty, duże megakariocyty o wielopłatowym jądrze.

W diagnostyce niedokrwistości z niedoboru wit. B12 istotne jest ustalenie przyczyny niedoboru witaminy B12. Ocenia się przede wszystkim obecność autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi wewnętrznemu Castle'a. Rutynowo nie wykonuje się oceny obecności przeciwciał przeciwko komórkom okładzinowym żołądka, ze względu na mniejszą czułość i swoistość badania w stosunku do IF oraz to, że przeciwciała te są obecne u 15% osób w podeszłym wieku, a także w zanikowym zapaleniu żołądka niezwiązanym z niedoborem wit. B12. Obecność choroby Addisona-Biermera jest wskazaniem do diagnostyki w kierunku współistniejących chorób autoimmunologicznych oraz wykonania badania endoskopowego

górnego odcinka przewodu pokarmowego, ze względu na zwiększone ryzyko raka żołądka. W niedokrwistości z niedoboru wit. B12 konieczne jest także wykluczenie równoczesnego niedoboru kwasu foliowego [27].

1.3.3. Niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego

Epidemiologia

Częstość występowania niedokrwistości z niedoboru kwasu foliowego narasta z wiekiem i jest stwierdzana u około 5% osób w wieku 65-75 lat i u 10% powyżej 75 rż. Niedobór kwasu foliowego rzadko występuje w formie izolowanej i najczęściej związany jest niedoborami innych składników, zwłaszcza witaminy B12 [45].

Etiologia i patogeneza

Anemia zależna od niedoboru kwasu foliowego najczęściej jest skutkiem nieprawidłowej diety (ubogiej w świeże, zielone warzywa, długotrwałe spożywanie koziego mleka), alkoholizmu (alkohol upośledza wchłanianie kwasu foliowego i zaburza cykl jelitowo-wątrobowy), chorób układu pokarmowego, zwłaszcza celiakii. Do innych przyczyn niedoboru kwasu foliowego należą: zaburzenia wchłaniania w przebiegu choroby Leśniowskiego-Crohna, przewlekłe choroby wątroby, zwłaszcza marskość wątroby, stosowanie leków: fenytoiny (inhibitor wchłaniania), sulfasalazyny, antagonistów kwasu foliowego (metotrexat, trimetoprim). Zmniejszone stężenia kwasu foliowego obserwuje się także u chorych przewlekle dializowanych, w przewlekłych niedokrwistościach hemolitycznych, w przebiegu chorób zapalnych i nowotworowych [46].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny jest podobny jak w przypadku niedoboru wit. B12 (tab.1), przy czym nie występują zaburzenia neurologiczne, natomiast na skórze, głównie na grzbietowych powierzchniach palców i błonach śluzowych, mogą występować ogniska przebarwień.

Diagnostyka

Kryteriami niezbędnymi do rozpoznania są obraz kliniczny oraz niskie stężenie kwasu foliowego w surowicy ($< 7 \text{ nmol/l}$ lub $< 3 \text{ } \mu\text{g/l}$). Ocena stężenia kwasu foliowego w erytrocytach, mimo większej wiarygodności, nie jest rutynowo stosowana. Morfologia krwi obwodowej oraz szpiku są takie, jak w niedokrwistości z niedoboru wit. B12, podobnie wzrasta w surowicy stężenie żelaza oraz homocysteiny ($> 15 \text{ } \mu\text{mol/l}$), a także czasem stwierdzone są wykładniki umiarkowanej hemolizy, natomiast prawidłowe jest stężenie MMA (19-76 ng/ml) [27].

1.3.4. Niedokrwistość pokrwotoczna

Epidemiologia

Niedokrwistość pokrwotoczna (ang. haemorrhagic anemia) jest efektem ostrej lub przewlekłej utraty krwi, najczęściej w następstwie urazów lub krwawień z przewodu pokarmowego [47]. Krwotoki z przewodu pokarmowego są jedną z głównych przyczyn hospitalizacji w USA i w przypadku krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego występują z częstością 40-150 epizodów na 100 tys. osób, a z dolnego odcinka przewodu pokarmowego 20-27 epizodów na 100 tys. osób [48]. Ostre krwawienia z przewodu pokarmowego częściej występują u mężczyzn, a ich częstość wzrasta z wiekiem [48,49].

Etiologia i patogeneza

Ostro przebiegająca niedokrwistość pokrwotoczna jest najczęściej związana z krwotokiem towarzyszącym urazom, ostrym krwawieniem z przewodu pokarmowego, dróg rodnych czy ciążą pozamaciczną. Do głównych przyczyn ostrego, jawnego krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego należą wrzody żołądka i dwunastnicy, gastropatia krwotoczna oraz żylaki przełyku i wpustu, przy czym do czynników ryzyka zalicza się: wiek powyżej 50 lat, wcześniej przebyte krwawienia, zakażenia *Helicobacter pylori*, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych oraz leków przeciwkrzepliwych. Z kolei najczęstszą przyczyną krwawień z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, niezależnie od wieku, są żylaki odbytu. U pacjentów w podeszłym wieku w etiologii krwawień z dolnego odcinka

przewodu pokarmowego istotne znaczenie mają krwawiące uchyłki okrężnicy, niedokrwienne zapalenia jelit oraz nowotwory jelita grubego [50]. Krwawienia z przewodu pokarmowego są najczęstszą przyczyną przewlekłej utraty krwi i zwykle doprowadzają do wystąpienia objawów niedoboru żelaza.

Utrata 20% i więcej objętości krwi skutkuje niedokrwistością i reakcją układu krążenia, m.in. skurczem naczyń krwionośnych, przyspieszeniem czynności serca. Duży krwotok, przekraczający zdolności adaptacyjne organizmu, prowadzi do wstrząsu hipowolemicznego. W przypadku mniejszych krwotoków oligowolemia prowadzi do wyrównania objętości krwi krążącej, a następnie dochodzi do stymulacji układu krwiotwórczego i uzupełnienia elementów morfotycznych krwi [27].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy od miejsca krwawienia, ale też od ilości utraconej krwi, czasu trwania krwawienia, stanu zdrowia i wieku pacjenta. Pacjent zgłasza nagłe osłabienie, zawroty głowy, silne pragnienie, ma bladą, pokrytą zimnym potem skórę, słabe i szybkie tętno, niskie ciśnienie tętnicze. Przy dużych krwotokach dochodzi do zaburzeń świadomości i zgonu.

Diagnostyka

Zmiany w morfologii zwykle nie są widoczne tuż po utracie krwi, dopiero po kilku godzinach zmniejsza się stężenie Hb, hematokryt i liczba erytrocytów. Niedokrwistość pokrwotoczna ma postać niedokrwistości normocytowej, normochromicznej, charakterystyczny dla niej jest wzrost liczby retykulocytów (ze szczytem między 7 a 10 dniem po krwawieniu), a niekiedy także obecność erytroblastów we krwi obwodowej. Wzrasta też liczba leukocytów (od 10 000/ μ l do 30 000/ μ l), obecna jest neutrofilia, a w masywnym krwotoku we krwi obwodowej mogą być obecne metamielocyty i mielocyty. W przypadku przewlekłej utraty krwi może pojawić się nadpłytkowość, z kolei małopłytkowość w przebiegu ostrej utraty krwi może być efektem przetoczeń. Badanie szpiku, wykonywane wyjątkowo - w przypadku konieczności różnicowania innych przyczyn anemii, ujawnia zwiększony odsetek erytroblastów polichromatofilnych i ortochromatofilnych. W niedokrwistości pokrwotocznej wzrasta stężenie erytropoetyny we krwi, niekiedy obserwowana są zaburzenia w układzie krzepnięcia.

W celu ustalenia źródła krwawienia zaleca się szereg badań pomocniczych, do których należy np. endoskopia wykonywana w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego [27].

1.3.5. Niedokrwistość chorób przewlekłych

Epidemiologia

Niedokrwistość chorób przewlekłych, nazywana inaczej niedokrwistością stanu zapalnego (ang. anemia of chronic disease - ACD) jest częsta w populacji osób starszych i stanowi w tej grupie wiekowej od 6% do 62,1% przyczyn anemii [23,51–55]. Globalne rozpowszechnienie ACD nie jest znane [8].

Etiologia i patogeneza

ACD występuje w przebiegu zakażeń (bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, pasożytniczych), nowotworów złośliwych, chorób autoimmunologicznych (zwłaszcza reumatoidalnego zapalenia stawów, układowego toczenia rumieniowatego, układowego zapalenia naczyń). Choroby z obecnością stanu zapalnego o łagodnym przebiegu, takie jak przewlekła choroba nerek, przewlekła niewydolność serca, otyłość mogą także prowadzić do rozwoju ACD. Patofizjologia tej niedokrwistości jest złożona i związana ze spadkiem wytwarzania krwinek czerwonych i skróceniem ich czasu przeżycia. Pod wpływem cytokin prozapalnych, zwłaszcza interleukiny 6 (IL-6) i interleukiny 1 (IL-1), interferonów, czynnika wzrostu martwicy nowotworów α (ang. tumor necrosis factor - TNF α) dochodzi do spadku dostępności żelaza dla erytropoezy (czynnościowego niedoboru żelaza), osłabienia reakcji na erytropoetynę (EPO), zmniejszenia syntezy EPO, a także zahamowania proliferacji i różnicowania komórek progenitorowych erytropoezy oraz niszczenia erytrocytów przez makrofagi. W obniżeniu biodostępności żelaza istotną rolę odgrywają hepcydyna, białka wiążące żelazo w makrofagach (np. laktoferyna, apoferrytyna) oraz zaburzenia mechanizmów związanych ze wzrostem wychwyty żelaza przez makrofagi. Hepcydyna zmniejsza wchłanianie żelaza w jelitach i hamuje jego uwalnianie z makrofagów [27,56,57].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny ACD jest związany z chorobą podstawową i objawami niedokrwistości, przy czym stopień nasilenia choroby podstawowej ma wpływ na nasilenie anemii.

Diagnostyka

Najczęściej ACD ma postać anemii normocytowej i normochromicznej, rzadziej mikrocytowej i hipochromicznej. W większości przypadków niedokrwistość jest łagodna lub umiarkowana. W morfologii krwi obwodowej stwierdza się umiarkowaną retikulocytopenię ($Rt < 20\ 000/\mu l$) oraz wykładniki zapalenia: neutrofilie, monocytosę, nadpłytkowość. Przyspieszone OB oraz zwiększone stężenie białek ostrej fazy (CRP, fibrynogen) oraz cytokin prozapalnych (zwłaszcza IL-6) potwierdzają obecność stanu zapalnego. W diagnostyce ACD istotna jest analiza gospodarki żelazowej, z charakterystycznym niskim stężeniem żelaza w surowicy, zmniejszonym lub prawidłowym stężeniem transferyny w surowicy, spadkiem TIBC i spadkiem wysycenia transferyny żelazem, natomiast prawidłowym lub zwiększonym stężeniem ferrytyny. Parametrami, które nie są rutynowo stosowane, ale mogą być pomocne w diagnostyce i różnicowaniu ACD, a także w rozpoznaniu towarzyszącego niedoboru żelaza (tab.4) są: stężenie rozpuszczalnego receptora transferyny w surowicy (sTfR), stężenie w surowicy hepcydyny oraz iloraz stężenia rozpuszczalnego receptora transferyny do logarytmu stężenia ferrytyny (sTfR/log sF). Dla ACD charakterystyczne jest prawidłowe sTfR oraz zwiększone stężenie hepcydyny, natomiast sTfR/log sF wynoszące poniżej 0,8 [58], a wg innych autorów poniżej 1,03 [30]. W przypadku niedoboru żelaza w przebiegu ACD sTfR/log sF wzrasta powyżej 1,5 [58], a stężenie hepcydyny pozostaje prawidłowe. Przy spadku Hb poniżej 10 g/dl w przebiegu ACD zmniejsza się stężenia erytropoetyny w surowicy. Innym niestandardowym badaniem wskazującym na towarzyszący niedobór żelaza jest niska zawartość hemoglobiny w retikulocytach [59]. W diagnostyce ACD rutynowo nie wykonuje się badania szpiku, aczkolwiek morfologia szpiku ujawnia prawidłową lub zwiększoną ilość złogów żelaza, szczególnie w makrofagach i zmniejszoną liczbę syderoblastów [27].

Tabela 4. Różnicowanie niedokrwistości z niedoboru żelaza i niedokrwistości chorób przewlekłych [22,27]

Parametr	IDA	ACD	IDA+ ACD
MCV	↓	N / ↓	↓
żelazo w osoczu	↓	↓	↓
wysycenie transferyny	↓	↓	↓/N
TIBC	↑	↓	N / ↑
ferrytyna (sF)	↓	N / ↑	N / ↑
OB, CRP	N	↑	↑
stężeniem rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR)	↑	N	N / ↑
sTfR/log sF	↑	↓	↓
hepcydyna	↓	↑	N / ↑
erytopoetyna	↑	N / ↓	↑/ N / ↓

IDA - niedokrwistość z niedoboru żelaza

ACD - niedokrwistość stanu zapalnego

MCV - średnia objętość krwinki czerwonej

TIBC - całkowita zdolność wiązania żelaza

N - norma

↓ - spadek poniżej normy

↑ - wzrost powyżej normy

1.3.6. Niedokrwistości hemolityczne

Niedokrwistości hemolityczne (ang. haemolytic anemia) to grupa chorób o różnej etiologii, cechującą się zwiększonym rozpadem krwinek czerwonych i skróceniem ich czasu przeżycia. Właściwe rozpoznanie i leczenie tej niejednorodnej grupy niedokrwistości wymaga potwierdzenia obecności hemolizy oraz znalezienia jej przyczyny.

Epidemiologia

Rozpowszechnienie niedokrwistości hemolitycznych jest zależne od jej podłoża. Sferocytoza wrodzona jest najczęstszą wrodzoną niedokrwistością hemolityczną w Europie Północnej i występuje u 1 dziecka na 1000 urodzeń. Niedobór dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej (G-6-PD), będący najczęstszym defektem metabolicznym erytrocytów, w Polsce stwierdzany jest u 1 na 100 tys. osób [27]. Autoimmunologiczna anemia hemolityczna (ang. autoimmune hemolytic anemia - AIHA) jest jedną z częstszych nabytych anemii

hemolitycznych i szacuje się, że jej rozpowszechnienie wynosi 17 na 100 tys. osób [35], natomiast wskaźnik zachorowań wynosi 0,8 na 100 tys. na rok [60]. Indukowana lekami immunologiczna hemoliza (ang. drug induced hemolytic anemia - DIHA) jest rzadkim schorzeniem i szacuje się, że występuje u 1 na 1 mln populacji [61].

Etiologia i patogeneza

Klasyfikacja, którą zaproponowali Petz i Garratty (tab.5) dzieli niedokrwistości hemolityczne na wrodzone i nabyte oraz uwzględnia trzy główne przyczyny hemolizy: defekt wewnątrzkomórkowy, defekt błony komórkowej oraz czynniki zewnątrzkomórkowe, co jednocześnie dobrze opisuje etiologię niedokrwistości hemolitycznych [62,63].

Tabela 5. Klasyfikacja niedokrwistości hemolitycznych według Petz i Garratty [62,63]

Defekt wewnątrzkomórkowy	Defekt błony komórkowej	Czynniki zewnątrzkomórkowe
Wrodzone		
<u>Defekty enzymatyczne</u> - niedobór G6PD - kinazy pirogronianowej <u>Defekt globiny</u> • strukturalne - krwinki sierpowate - hemoglobinopatie S-C, S-D • ilościowe - talasemie <u>Porfirie</u> - erytropoetyczne	Wrodzona sferocytoza Wrodzona owalocytoza Wrodzona stomatocytoza Dystrofie mięśniowe Niedokrwistości dysertropoetyczne	Zaburzenia gospodarki lipidowej - z betalipoproteinemia (acantocytoza) - niedobór LCAT
Nabyte		
Hypofosfatemia Ciężki niedobór żelaza Mocznicza	Nocna napadowa hemoglobinuria Nieprawidłowości lipidów błony komórkowej Choroby wątroby Zakażenia <i>Clostridium difficile</i> Anoreksja Niedobór witaminy E Zatrucie ołowiem	<u>Niedokrwistości immunologiczne</u> • autoimmunologiczne - z ciepłymi przeciwciałami - z zimnymi przeciwciałami - napadowa zimna hemoglobinuria - z ujemnym testem BTA - mieszana - ciepłe/zimne p/c • alloimmunologiczne - AIHA płodu i noworodków - potransfuzyjna • polekowa <u>Niedokrwistości polekowe nieimmunologiczne</u> <u>Niedokrwistości mechaniczne</u> - protezy naczyniowe - hemoglobinuria marszowa <u>Niedokrwistości mikroangiopatyczne</u> - zakrzepowa plamica małopłytkowa - zespół hemolityczno-mocznicowy - hemangioma

BTA - test Coombsa: bezpośredni test antyglobulinowy

LCAT - acylotransferaza lecytynowo-cholesterolowa (ang. lecithin cholesterol acyltransferase)

G6PD – dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa, AIHA – niedokrwistość autoimmunohemolityczna

W ustalaniu etiologii niedokrwistości hemolitycznej szczególnie istotny jest wywiad rodzinny pacjenta, zwłaszcza występowania anemii, żółtaczki, splenektomii oraz przeszłość chorobowa pacjenta (w tym przebyte infekcje, zabiegi operacyjne). Ważne są także przyjmowane leki, narażenie na substancje chemiczne, obecność chorób tkanki łącznej, chorób wątroby, choroby nowotworowej, kamicy żółciowej. Pomocne są również obserwacje chorego dotyczące zmiany koloru moczu po długotrwałym wysiłku czy narażeniu na zimno.

W większości przypadków u osób w podeszłym wieku mamy do czynienia z nabytą anemią hemolityczną lub wiele lat wcześniej rozpoznaną wrodzoną. Liczne choroby współistniejące i polifarmakoterapia sprawiają, że wiele czynników może wywoływać hemolizę. Najczęściej można się spotkać z AIHA wywołaną autoprzeciwciałami typu ciepłego (głównie IgG, rzadziej IgA lub IgM), ponieważ stanowią one około 80% niedokrwistości autohemolitycznych. Ich wykrycie wskazuje na konieczność wykluczenia wtórnych przyczyn hemolizy, takich jak: infekcje wirusowe, powikłania polekowe, choroby autoimmunologiczne, nowotwory limfoproliferacyjne oraz inne choroby nowotworowe. W niedokrwistości hemolitycznej z przeciwciałami typu zimnego, inaczej nazywaną chorobą zimnych aglutynin (ang. cold agglutinin disease - CAD) obecne są przeciwciała skierowane przeciwko erytrocytom głównie klasy IgM, rzadziej IgA, prowadzące do aktywacji komplementu, zwłaszcza w temperaturze 4°C; stanowią one około 15% AIHA. U osób dorosłych przeciwciała typu zimnego mają najczęściej charakter monoklonalny i występują w przebiegu nowotworów limfoproliferacyjnych, zwłaszcza w chłoniaku limfoplazmocytowym, ale również w przewlekłej białaczce limfocytowej. Przeciwciała poliklonalne występują najczęściej w mononukleozie zakaźnej i w infekcjach wywołanych przez *Mycoplasma pneumoniae*, natomiast w pojedynczych doniesieniach stwierdzono je w zakażeniach wirusami *Herpes zoster* i grypy [64]. Zimne aglutyniny występują u 0,8% do 4% osób poddawanych zabiegom kardiochirurgicznym, a w toku operacji przeprowadzanych w warunkach obniżonej temperatury mogą prowadzić do hemolizy, powikłań zakrzepowozatorowych, a nawet zgonu [65–67]. Mechaniczne uszkodzenia erytrocytów mogą być przyczyną hemolizy po zabiegach operacyjnych z wszczepieniem zastawek serca czy protez naczyniowych. Szacuje się, że u 14,8% pacjentów, u których przeprowadza się zabieg implantacji zastawki aortalnej dochodzi do wystąpienia hemolizy [68]. Inną postacią hemolizy jest indukowana lekami immunologiczna hemoliza, którą najczęściej wywołują antybiotyki cefalosporynowe (cefotetan, ceftriakson), inhibitory beta-laktamazy oraz

metyldopa [61,69]. Pojedyncze przypadki DIHA stwierdzono także po innych lekach, np. trimetoprimie, sulfametoksazolu [70]. Leki stosowane w trakcie procedur transplantacyjnych oraz chemioterapii nowotworów, np. karboplatyna, oksaliplatyna, także mogą wywoływać hemolizę immunologiczną [69]. Niektóre leki mające zastosowanie w terapii nowotworów, np. mitomycyna C, pochodne platyny, mogą ponadto wywoływać hemolizę w mechanizmie nieimmunologicznym. W przebiegu leczenia, jak i samej choroby nowotworowej, dochodzić może także do wystąpienia zespołu hemolityczno-mocznicowego (ang. hemolyticuremic syndrome - HUS) [71,72]. U osób w podeszłym wieku, tak jak w innych grupach wiekowych, etiologia HUS jest najczęściej związana z werotoksyną enterokrwotocznego szczepu *Escherichia coli* czy *Shigella*. Przeszczepianie narządów, twardzina układowa, toczeń rumieniowaty, infekcje wirusowe, stosowanie takich leków jak: takrolimus, tiklopidyna, interferon, chinidyna, klopidoogrel - może być również przyczyną zespołu hemolityczno-mocznicowego [73]. Do nabytych niedokrwistości hemolitycznych należy też nocna napadowa hemoglobinuria (ang. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - PNH), w przebiegu której występuje hemoliza wewnątrznaczyniowa oraz epizody hemoglobinurii. PNH może wystąpić w każdym wieku, a jej rozpowszechnienie, zwłaszcza w Polsce, jest niedoszacowane. Choroba jest związana z obecnością klonu komórek, w których doszło do mutacji genu PIG-A, prowadzącej do niedoboru lub braku białek błonowych kotwiczących glikozylofosfatydyloinozytol (GPI), a w efekcie do braku białek CD55 i CD59 hamujących dopełniacz [74]. PNH może występować w przebiegu zespołów mielodysplastycznych i stanach niewydolności szpiku w 20-35% [75–77]. Spośród wrodzonych niedokrwistości hemolitycznych w Polsce najczęściej występują sferocytoza oraz niedobór dehydrogenazy glukozy-6 fosforanowej (G-6-PD). Sferocytoza wrodzona w większości przypadków jest dziedziczna jako cecha autosomalna dominująca i związana jest z mutacjami genów kodujących białka szkieletowe krwinek czerwonych. Rozpoznawana jest najczęściej w dzieciństwie lub u młodych dorosłych, choć zdarzają się diagnozy w podeszłym wieku. Nasilenie hemolizy w przypadku sferocytozy związane jest zazwyczaj z infekcjami wirusowymi, ale występuje też w niedoborach pokarmowych (np. niedoborach kwasu foliowego, w czasie diet niskokalorycznych), w przebiegu ciężkich infekcji bakteryjnych. W przypadku niedoboru G-6-PD, najczęstszego zaburzenia enzymatycznego związanego z mutacjami genu znajdującego się na chromosomie Xq28, hemolizę mogą wywoływać, oprócz zakażeń i składników bobu, takie substancje jak: nitrofurantoina, witamina C w dużych

dawkach, doksorubicyna, sulfacetamid, sulfametoksazol, sulfapirydyna, fenazopirydyna, naftalen, błękit metylenowy, prymachina. Polifarmakoterapia osób w podeszłym wieku może sprzyjać wystąpieniu hemolizy i na problem bezpiecznego leczenia chorych w podeszłym wieku z niedoborem G-6-PD zwracają uwagę niektórzy autorzy [78].

Obraz kliniczny

W przypadku niewielkiej, zwłaszcza długotrwałej hemolizy objawy są nieznaczne (głównie w postaci niewielkiego zażółcenia skóry) lub jest ich brak. Przy nasilonej hemolizie dominują objawy niedokrwistości oraz żółtaczka. Niekiedy występuje powiększenie śledziony i wątroby. W postaciach wrodzonych dochodzi do zaburzenia rozwoju i wzrostu dzieci, a w niektórych postaciach widoczne są charakterystyczne zmiany fenotypowe (np. czaszka wieżowata i podniebienie gotyckie w sferocytocie wrodzonej).

Diagnostyka

Niedokrwistość hemolityczna ma postać anemii normocytowej, normochromicznej, niekiedy makrocytowej (np. w przewlekłej hemolizie), a w talasemii mikrocytowej. W morfologii krwi obwodowej w przebiegu niedokrwistości hemolitycznych obserwowane jest nieznaczne podwyższenie liczby płytek krwi, może też wzrastać liczba granulocytów, a następstwem nasilonej aktywności szpiku może być obecność metamielocytów we krwi obwodowej. Retikulocytoza, ze wzrostem bezwzględnej liczby retikulocytów oraz wzrost stężenia bilirubiny niesprzężonej w surowicy są wstępnymi badaniami wskazującymi na hemolizę. Spadek lub nieobecność haptoglobiny w osoczu, wzrost aktywności LDH oraz zwiększone wydalanie urobilinogenu z moczem i sterkobilinogenu z kałem potwierdzają obecność hemolizy. Ocena czasu przeżycia erytrocytów znakowanych chromem (Cr51) wykonywana jest w przypadku wątpliwości co do obecności hemolizy oraz do oceny miejsca i wielkości hemolizy. Kolejnym krokiem w diagnostyce jest ustalenie czy hemoliza ma miejsce wewnątrznaczyniowo, czy pozanaczyniowo. W pierwszym przypadku we krwi stwierdza się obecność wolnej hemoglobiny, która wydalana jest przez nerki i jej obecna w moczu, podobnie jak hemosyderyna; natomiast spada stężenie ferrytyny. W hemolizie pozanaczyniowej, nie stwierdza się wolnej hemoglobiny ani we krwi ani w moczu, a stężenie ferrytyny w surowicy pozostaje w normie lub ulega podwyższeniu. Ocena rozmazu krwi obwodowej jest przydatna we wstępnej diagnostyce przyczyn hemolizy, ponieważ obecność

erytrocytów o zmienionym kształcie sugeruje anemię wywołaną defektami błony komórkowej krwinek czerwonych, natomiast występowanie schistocytów wskazuje na mechaniczne uszkodzenia erytrocytów. Charakterystyczne zmiany kształtu krwinek czerwonych kierunkują dalszą diagnostykę, do której należą testy autohemolizy (test EMA ze znakowanymi erytrocytami przy użyciu cytometrii przepływowej w diagnostyce sferocytozy), obecność defektów enzymatycznych (m.in. G6PD, kinazy pirogronianowej), wykluczenie hemoglobinopatii, nadmiernej aktywności komplementu (w diagnostyce PNH). W celu oceny podłoża immunologicznego niedokrwistości wykonuje się bezpośredni test antyglobulinowy (BTA - test Coombsa). W celu oceny i charakterystyki przeciwciał wykonuje się elektroforezę białek surowicy oraz obecność przeciwciał przeciwko *Mycoplasma pneumoniae* i wirusowi *Epsteina-Barr*, ewentualnie innych patogenów. Niskie miano zimnych przeciwciał, przy obecności hemolizy wewnątrznaczyniowej powinno skłaniać do wykonania testu Donatha-Landsteinerja, który potwierdza występowanie nocnej napadowej hemoglobinurii, obecnej głównie u dzieci po przebytej infekcji wirusowej [27,63]. Obecność hemolizy wewnątrznaczyniowej i ujemnego wyniku bezpośredniego testu antyglobulinowego, zwłaszcza przy obecności niewyjaśnionej cytopenii lub rozpoznaniu niedokrwistości aplastycznej lub MDS powinno skłaniać do diagnostyki w kierunku PNH, czyli obecnie do wykonania cytometrii przepływowej, po to by stwierdzić niedobór lub brak GPI na dwóch i więcej liniach komórkowych. Nowym testem przesiewowym PNH jest użycie inaktywowanej aerolizyny znakowanej fluorescencyjnie (ang. fluorescein-labeled aerolysin - FLAER), która wiąże się z GPI na leukocytach. Dzięki temu wykrywa się granulocyty i monocyty FLAER ujemne, czyli takie, które nie mają kotwic GPI [74]. Ocena morfologii szpiku wskazana jest tylko w przypadku potrzeby wykluczenia innych chorób i ujawnia wzmożoną erytropoezę, niekiedy z odnową megaloblastyczną.

1.3.7. Niedokrwistość aplastyczna

Niedokrwistość aplastyczna (ang. aplastic anemia - AA) jest to stan niewydolności szpiku w następstwie jego hipoplazji lub aplazji, z towarzyszącą pancytopenią krwi obwodowej.

Epidemiologia

AA występuje rzadko, w Europie i Ameryce Północnej zapadalność wynosi 1-2 osoby na 1 mln mieszkańców na rok, w Azji częściej (5-6 osób na 1 mln mieszkańców na rok) [27,79]. Szczyt zachorowań przypada na 30 rż., aczkolwiek postaci nabyte stwierdzone są najczęściej między 15 a 25 rż. oraz u osób powyżej 60 rż., z jednakową częstością u obu płci.

Obraz kliniczny

W przebiegu AA występują objawy wynikające z niedokrwistości i niedotlenienia tkanek; infekcje, będące skutkiem neutropenii oraz objawy małopłytkowości, zwłaszcza skaza krwotoczna skórno-śluzówkowa (wybroczyny, samoistnie siniaczenie się).

Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza postaci nabytej nie jest całkowicie wyjaśniona. Uważa się, że największe znaczenie w postaci nabytej mają mechanizmy autoimmunologiczne, z nadmierną aktywacją limfocytów T i przy udziale szeregu cytokin (zwłaszcza IFN- γ , INF- α , IL-2). Do pozostałych przyczyn nabytej AA należą: narażenie przypadkowe lub lecznicze na promieniowanie jonizujące, kontakt z substancjami mielotoksycznymi, takimi jak benzen i inne rozpuszczalniki organiczne, trinitrotoluen, środki owadobójcze i chwastobójcze, stosowanie leków o odwracalnym lub rzadko występującym efekcie mielosupresyjnym (fenylobutazon, metotreksat, chloramfenikol, sulfonamidy, związki złota, chlorochina, fenytoina, allopurynol, tiazidy), zakażenia wirusowe (retrowirusy, HBV, HCV, HIV, wirusy Herpes, parwovirus B19, wirus Dengi), układowe choroby tkanki łącznej, grasiczak. Aplazja szpiku może być obserwowana w przebiegu nocnej napadowej hemoglobinurii. Badania immunofenotypowe komórek krwi na obecność klonu PNH, wykonane przy pomocy cytometrii przepływowej, ujawniają, że w 40% do 60% przypadków współistnieje AA i PNH [80,81]. Przełomy aplastyczne mogą występować także w przebiegu niedokrwistości hemolitycznej. AA może wystąpić w przebiegu MDS, jak również AA może ewoluować w MDS, ale także w ostrą białaczkę czy PNH [27]. Postacie wrodzone stanowią ok. 20% przypadków i w większości przypadków rozpoznawane są przed 16 rokiem życia. Niedokrwistość Fanconiego jest najczęstszą postacią wrodzoną, występuje u 1 dziecka na 100 tys. urodzeń, dziedziczona jest jako cecha autosomalna recesywna i predysponuje do rozwoju zespołu mielodysplastycznego, białaczki i innych nowotworów. Inne dziedziczne

niedokrwistości aplastyczne to: zespół Diamonda Blackfana, zespół Dubowitza, rodzinna niedokrwistość aplastyczna, dyskeratoza wrodzona.

Diagnostyka

Niedokrwistość aplastyczna rozpoznawana jest na podstawie obecności niedokrwistości z towarzyszącą neutropenią (zwykle $< 1\,500/\mu\text{l}$), małopłytkowością (w ciężkich postaciach $< 10\,000/\mu\text{l}$), zmniejszoną liczbą retikulocytów ($< 10\,000/\mu\text{l}$ lub $< 2\%$) oraz na podstawie morfologii i histologii szpiku. W trepanobiopsji stwierdza się znaczne zmniejszenie komórkowości szpiku ($< 30\%$), zwiększenie komórek tłuszczowych, brak zmian nowotworowych. W rozpoznaniu oprócz stwierdzenia cytopenii, ubogokomórkowego szpiku, konieczne jest wykluczenie innych przyczyn. Wskazane jest wykonanie stężenia wit. B12 i kwasu foliowego oraz badań wykluczających infekcje wirusowe HAV, HBV, HCV, EBV, HIV, CMV, ewentualnie chorób tkanki łącznej. AA różnicuje się z hipoplastyczną postacią zespołu mielodysplastycznego, w czym pomocne są badanie cytologiczne i patomorfologiczne szpiku oraz badania cytogenetyczne [79]. W rozpoznaniu różnicowym uwzględnia się także inne choroby przebiegające z cytopenią krwi obwodowej, takie jak: ostre białaczki, nowotwory z zajęciem szpiku, chłoniaki, ale także nacieczenie szpiku przez nieprawidłową tkankę (zwłóknienie, skrobiawicę), ciężką niedokrwistość megaloblastyczną. Wyklucza się również choroby związane z powiększeniem śledziony i następowym hipersplenizmem [27].

1.3.8. Inne przyczyny niedokrwistości

1.3.8.1. Niedokrwistość w przebiegu chorób nerek

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (PCHN) niedokrwistość definiuje się zgodnie z kryteriami WHO, wymienionymi wcześniej, ale na podstawie stanowiska Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego, opartego na rekomendacjach ekspertów Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) oraz European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), zaleca się rozpoczęcie diagnostyki w kierunku niedokrwistości, gdy stężenie Hb spada poniżej 13,5 g/dl u mężczyzn w wieku do 70 lat, a

poniżej 13,2 g/dl u starszych, natomiast u dorosłych kobiet, niezależnie od wieku, jeśli Hb jest niższa niż 12 g/dl [82].

Epidemiologia

Szacuje się, że PCHN występuje u 11% osób dorosłych i około 30% osób w wieku 65 lat i starszych [83]. Wraz z wiekiem pogarsza się funkcja nerek [84], spada też stężenia EPO [85,86]. Niedokrwistość występuje często w przewlekłej chorobie nerek i jej rozpowszechnienie wzrasta wraz ze stopniem nasilenia PCHN [86,87]. Na podstawie przeprowadzonego w latach 1988-1994 wielośrodkowego badania mieszkańców USA (NHANES III), ustalono, że u 4% osób dorosłych występuje obniżona funkcja nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (ang. estimated glomerular filtration rate - eGFR) od 15 ml/min/1,73m² do 60 ml/min/1,73m², a niedokrwistość w tej grupie wynosi 17% [87].

Etiologia i patogeneza

Anemia w PCHN ma wieloczynnikowe podłoże, choć najistotniejsze są zaburzenia wytwarzania erytropoetyny lub jej względny niedobór. Ponadto może występować upośledzona absorpcja żelaza (zależna od zwiększonego stężenia hepcydyny), niedobory wit. B12 i kwasu foliowego, utraty krwi (będące następstwem zaburzeń funkcji płytek krwi i komórek śródbłonna), hemoliza, zaburzenia funkcji szpiku. Istotne są również ubytki krwi związane z procedurami medycznymi, takimi jak pobieranie krwi, utraty krwi w trakcie dializ [26].

Obraz kliniczny

Objawy wynikają z nakładania się objawów niedokrwistości, dolegliwości związanych z PCHN (zależnych od stopnia zaawansowania), a także choroby podstawowej, będącej przyczyną zaburzeń funkcji nerek.

Diagnostyka

Niedokrwistość w PCHN ma najczęściej charakter anemii normochromicznej i normocytowej, podobnie jak w innych chorobach przewlekłych. Wystąpienie makrocytozy nasuwa podejrzenie niedoboru wit. B12, występującego u ok. 10% hemodializowanych

pacjentów lub niedoboru kwasu foliowego. Obecność leukopenii i trombocytopenii może wskazywać na zaburzenia hematopoezy [82]. W niedokrwistości w przebiegu PCHN niezbędna jest ocena gospodarki żelaza, przy czym w przewlekłej chorobie nerek sugeruje się, aby wyznaczyć stężenia ferrytyny wynoszące 100 µg/l, a w przypadku hemodializy 200 µg/l, jako wartość graniczną występowania niedoborów żelaza [19]. Istotne jest wykluczenie jawnej lub utajonej utraty krwi, zwłaszcza ze strony układu moczowego, ale też przewodu pokarmowego, dróg rodnych. Stężenie erytropoetyny nie jest rutynowo oznaczane, aczkolwiek przy stężeniu Hb < 10 g/dl może być zmniejszone [27]. Wstępnymi badaniami niezbędnymi do rozpoznania PCHN są: badanie ogólne moczu (z oceną albuminurii i osadu moczu), stężenie kreatyniny (wraz z oszacowaniem GFR), stężenie w surowicy sodu, potasu, chlorków, wodorowęglanów, ocena ultrasonograficzna nerek. Diagnostykę następnie poszerza się o szereg badań laboratoryjnych i obrazowych w celu ustalenia przyczyny, zaawansowania i ewentualnych powikłań PCHN.

1.3.8.2. Niedokrwistość w przebiegu chorób wątroby

Epidemiologia

Anemia jest częstym objawem chorób wątroby i występuje u około 75% pacjentów z jej przewlekłymi schorzeniami [88].

Etiologia i patogeneza

Etiologia niedokrwistości w chorobach wątroby jest różnorodna, a najczęstszą przyczyną są krwawienia, zwłaszcza z przewodu pokarmowego, związane z obecnością żylaków przełyku, gastropatii wrotnej. Powolna utrata krwi prowadzi do anemii z niedoboru żelaza, natomiast pęknięcie żylaków przełyku może skutkować ciężką anemią pokrwotoczną, niekiedy z zagrażającą życiu hypowolemią. W ciężkich chorobach wątroby zaburzona jest synteza czynników krzepnięcia (II, VII, IX i X), dochodzi do trombocytopenii, a także zaburzeń funkcji płytek, co zwiększa ryzyko krwawień. Splenomegalia związana z nadciśnieniem wrotnym może prowadzić do wtórnej hemolizy, a destrukcji krwinek czerwonych w śledzionie mogą towarzyszyć uszkodzenia leukocytów i trombocytów z następującą leukopenią i trombocytopenią. W ostrym wirusowym zapaleniu wątroby stwierdzana jest

leukopenia, limfocytoza, trombocytopenia oraz zwykle łagodna anemia z makrocytozą i zmniejszeniem liczby retikulocytów, a także skróceniem czasu przeżycia erytrocytów. W przebiegu zapaleń wątroby, zwłaszcza wywołanych przez HBV lub HCV, może wystąpić anemia aplastyczna. U pacjentów z marskością wątroby często stwierdzany jest niedobór kwasu foliowego i witaminy B12, co może wynikać z nieprawidłowego odżywiania, zaburzeń wchłaniania, ale także nadmiernego spożywania alkoholu, będącego nierzadko przyczyną choroby wątroby [88]. Niedokrwistość w chorobach wątroby czasem jest następstwem jej leczenia. Anemia była częstym objawem niepożądanym stosowanej w przeszłości terapii ribawiryną i interferonem wirusowego zapalenia wątroby typu C, ale także nowe leki, takie jak teleprewir czy boceprewir mogą powodować anemię [89].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny niedokrwistości w przebiegu chorób wątroby, jest efektem nakładania się objawów patologii wątroby oraz zmniejszenia stężenia Hb na różnym tle i może być różnorodny - od postaci bezobjawowych, poprzez subkliniczne, pełnoobjawowe, aż do postaci ciężkich, zagrażających życiu (np. w przebiegu niektórych ostrych wirusowych zapaleń wątroby).

Diagnostyka

Diagnostyka niedokrwistości w przebiegu chorób wątroby powinna obejmować wykluczenie rzeczywistych i funkcjonalnych niedoborów żelaza, niedoborów kwasu foliowego, witaminy B12, także hemolizę, a w przypadku pancytopenii zaburzeń funkcji szpiku. Rutynowo wykonuje się badania biochemiczne wątroby, w tym aktywność aminotransferaz asparaginianowej (ASPAT) i alaninowej (ALAT), aktywność gamma glutamylotranspeptydazy (GGTP), stężenie bilirubiny, ocenę parametrów krzepnięcia krwi. Konieczne jest wykluczenie zakażeń wirusami hepatotropowymi, a także innych możliwych przyczyn uszkodzenia wątroby.

1.3.8.3. Niedokrwistość towarzysząca przewlekłemu nadużywaniu alkoholu

Nadmierne spożywanie alkoholu wiąże się z ryzykiem wystąpienia lub zaostrzenia szeregu schorzeń, a pacjenci w podeszłym wieku są grupą, w której szkodliwe może być nawet niewielkie lub umiarkowane spożycie alkoholu [90]. Nadmierna konsumpcja alkoholu jest związana również z większym prawdopodobieństwem występowania nieprawidłowości hematologicznych, w tym anemii [91].

Etiologia i patogeneza

Nadmierne spożycie alkoholu może prowadzić do hipoplazji szpiku, przy czym efekt ten jest zwykle odwracalny po odstawieniu alkoholu [92]. W grupie pacjentów z makrocytozą nadużywających alkohol stwierdza się obecność przeciwciał klasy IgM oraz IgA skierowanych przeciwko połączeniu acetaldehydu (metabolitu alkoholu) z białkami i strukturami komórkowymi. Uważa się, że mechanizm ten może tłumaczyć wpływ alkoholu na procesy hematopoezy [93,94]. Nadużywanie alkoholu może prowadzić do anemii w następstwie wielu innych czynników, zwłaszcza zaburzeń odżywiania, schorzeń towarzyszących alkoholizmowi. Krwawienia z przewodu pokarmowego, związane z obecnością żylaków przełyku czy zapaleń żołądka, mogą prowadzić do niedokrwistości z niedoboru żelaza lub pokrwotocznej. Towarzyszący alkoholizmowi niedobór kwasu foliowego czy witaminy B12 prowadzi do anemii megaloblastycznej. Hipersplenizm, obecny w alkoholowej marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym, może być przyczyną anemii hemolitycznej. Przewlekłe infekcje (np. gruźlica), stwierdzane nierzadko w alkoholizmie, sprzyjają wystąpieniu anemii chorób zapalnych. Wpływ alkoholu na metabolizm pirydoksyny powoduje powstawanie anemii syderoblastycznej [95].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny jest różnorodny, dominują objawy choroby alkoholowej oraz dolegliwości związane z patologią wątroby. Objawy niedokrwistości zależą od etiologii i stopnia ciężkości anemii.

Diagnostyka

W przebiegu nadużywania alkoholu najczęściej występuje makrocytoza, trombocytopenia lub złożona cytopenia. Zwykle wzrasta stężenie żelaza, a niekiedy również ferrytyny. Badanie szpiku ujawnia u części pacjentów obecność charakterystycznych wakuoli w komórkach prekursorowych, zwłaszcza w pronormoblastach [91]. Dodatkowo najczęściej stwierdza się cechy zaburzeń funkcji wątroby: zwiększenie aktywności ASPAT, ALAT, GGTP, niekiedy wzrost stężenia bilirubiny. W badaniu USG występuje wzmożona echogeniczność wątroby, niekiedy jej powiększenie.

1.3.8.4. Niedokrwistość w przebiegu chorób tarczycy

Epidemiologia

Choroby tarczycy, zarówno niedoczynność jak i nadczynność, mogą prowadzić do wystąpienia anemii, aczkolwiek większość osób z przewlekłymi chorobami tarczycy ma prawidłowe wartości Hb [96,97]. W przypadku tyreotoksykozy anemia jest stwierdzana u 10-25% pacjentów [98], natomiast w niedoczynności tarczycy u 20-60% [99].

Etiologia i patogeneza

Wpływ zaburzeń funkcji tarczycy na występowanie nieprawidłowości hematologicznych jest dobrze udokumentowany, aczkolwiek mechanizmy tego zjawiska nie są do końca wyjaśnione [96,100,101]. Uważa się, że anemia w przebiegu tyreotoksykozy wynika z nieefektywnej erytropoezy, zwiększonego zapotrzebowania i związanych z tym niedoborów żelaza, witaminy B12, kwasu foliowego. Dodatkowo skraca się czas przeżycia erytrocytów, a na skutek zwiększenia objętości osocza - spada hematokryt (HT), niekiedy obserwuje się obniżenie liczby płytek krwi, choć rzadko dochodzi do klinicznej manifestacji trombocytopenii. W przebiegu choroby Gravesa-Basedowa u 1-3% chorych stwierdza się anemię Addisona i Biermera, może też wystąpić ciężka pancytopenia [98,102]. Wraz z procesem starzenia obserwuje się pogarszanie funkcji tarczycy. Dodatkowo choroby autoimmunologiczne, nowotwory głowy i szyi i ich leczenie, stosowanie pewnych grup leków (amiodaron, lit, jod) w wieku podeszłym prowadzą do niedoczynności tarczycy. Długotrwała, nieleczona niedoczynność tarczycy może prowadzić do niedokrwistości głównie w związku z

zaburzeniami wchłaniania, upośledzeniem erytropoezy, czasem hemolizą. U kobiet miesiączkujących największe znaczenie ma zwiększona utrata krwi w przebiegu nadmiernych krwawień miesięcznych [98].

Obraz kliniczny

W obrazie klinicznym dominują objawy związane z chorobą tarczycy, a obecność niedokrwistości może niektóre z nich nasilać, co dotyczy zwłaszcza objawów ze strony układu krążenia.

Diagnostyka

Anemia w przebiegu chorób tarczycy może być makro-, mikro- lub normocytowa, zwykle jest łagodna lub umiarkowana. W przypadku nadczynności tarczycy często obserwuje się wzrost liczby granulocytów obojętnochłonnych, czasem monocytów i eozynofików, a zmniejsza się liczba płytek krwi. Z kolei w niedoczynności tarczycy może wystąpić niewielka leukopenia z neutropenią oraz trombocytopenia. Rozpoznanie chorób tarczycy oparte jest o podstawowe badania laboratoryjne, zwłaszcza, stężenia TSH, wolnych hormonów tarczycy (fT3, fT4) oraz badania obrazowe (głównie USG, rzadziej scyntyografię) i biopsję [97,98,103].

1.3.8.5. Niedokrwistość w przebiegu zatrucia ołowiem

Epidemiologia

Na podstawie badania NHANES III obejmującego lata 1999-2002, stwierdzono, że najwyższe stężenie ołowiu we krwi występuje u osób w wieku ≥ 60 lat i procentowo najwięcej osób w tym wieku ma potencjalnie toksyczne stężenie tego metalu we krwi. Drugą grupą wiekową o najwyższym narażeniu na ołów są dzieci w wieku 1-5 lat [104].

Etiologia i patogeneza

Do zatrucia ołowiem dochodzi w przypadku ekspozycji związanej z pracą zawodową lub w efekcie narażenia środowiskowego. Znaczenie mają zanieczyszczenie powietrza, wody, farby i materiały budowlane, glazurowane (z dodatkiem ołowiu) naczynia ceramiczne, kosmetyki oraz suplementy diety pochodzenia roślinnego [105].

Patofizjologia niedokrwistości w przebiegu zatrucia ołowiem, wynika zwłaszcza z wpływu ołowiu na syntezę hemu. Ołów hamuje dehydratazę kwasu δ aminolewulinowego oraz ferrochelatazę, w wyniku czego dochodzi do zahamowania włączania jonu żelaza do pierścienia protoporfirynowego. Wzrost stężenia kwasu δ aminolewulinowego we krwi jest jednym z czynników wpływających na wzrost wolnych rodników, które odpowiadają także za efekt mutagenny. Znaczenie ma również inhibicja aktywności pirymidyno-5'-nukleotydu, co prowadzi do skrócenia czasu przeżycia erytrocytów [106]. Ołów hamuje też wchłanianie żelaza z przewodu pokarmowego [107,108], a z drugiej strony, w przypadku niedoboru żelaza, wzrasta stężenie ołowiu we krwi u osób narażonych [108].

Obraz kliniczny

Obok objawów niedokrwistości obserwuje się symptomy kliniczne zależne od stężenia ołowiu we krwi, ale też wieku i ogólnego stanu zdrowia pacjenta. Długotrwała ekspozycja na ołów może prowadzić do wzrostu ciśnienia krwi (zwłaszcza w populacji osób w podeszłym wieku), spadku filtracji kłębuszkowej, predysponuje do osteoporozy, zaburzeń hormonalnych, w tym hormonów tarczycy, płciowych, spadku aktywnej formy witaminy D, zaburzeń funkcji układu immunologicznego (zwłaszcza leukocytów i limfocytów T), zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów (zwłaszcza płuc, pęcherza moczowego i żołądka), prowadzi do zaburzeń neurologicznych, ale także do wzrostu śmiertelności z powodu chorób sercowo-naczyniowych. W przebiegu niewielkiej ekspozycji na ołów mogą występować takie objawy jak: drażliwość, bóle głowy, bóle brzucha, zaburzenia funkcji poznawczych [109].

Diagnostyka

W przebiegu zatrucia ołowiem najczęściej występuje niedokrwistość mikrocytowa, hipochromiczna. Rozpoznanie potwierdza wzrost stężenia ołowiu we krwi (powyżej 25 $\mu\text{g}/\text{dl}$ u osób dorosłych), w krwinkach czerwonych wzrost stężenia wolnej i cynkowej protoporfiryny. Pomocne może być także oznaczenie stężenia kwasu δ aminolewulinowego w moczu [110].

1.4. Wpływ niedokrwistości na stan zdrowia osób w podeszłym wieku

Niedokrwistość pogarsza sprawność fizyczną [111] oraz osłabia siłę mięśniową pacjentów w podeszłym wieku [112]. Obecność anemii nawet dwukrotnie zwiększa prawdopodobieństwo urazów [113], a w ich konsekwencji złamań kostnych, niesprawności oraz wzrostu śmiertelności [114]. Potwierdzono związek anemii z częstszym występowaniem depresji [115]. Dodatkowo w przebiegu niedokrwistości dochodzi do pogorszenia funkcji poznawczych [116], a skuteczne i szybko rozpoczęte leczenie anemii poprawia jakość życia [117]. Pojedyncze doniesienia wskazują na zwiększone ryzyko chorób układu krążenia i śmiertelności u pacjentów w podeszłym wieku z niedokrwistością [9,13–15,118]. Niedokrwistość jest też niezależnym czynnikiem pogarszającym przeżycie, nawet u pacjentów bez stwierdzonych chorób towarzyszących [13].

Istnieje szereg badań dotyczących niedokrwistości, ale najczęściej dotyczą one wybranych populacji czy określonych typów anemii, rzadziej całościowej oceny stanu zdrowia badanej populacji. Wiele zagadnień dotyczących anemii w podeszłym wieku pozostaje niewyjaśnionych. W 16% - 43% przypadków anemii u osób starszych nie udaje się określić jej przyczyny [119]. Wydaje się, że analiza występowania i charakterystyka niedokrwistości w populacji pacjentów w wieku lat 60 i powyżej, zwłaszcza w odniesieniu do chorób współistniejących, stosowanej farmakoterapii wraz z analizą hospitalizacji, może przyczynić się do poprawy stanu zdrowia i lepszej jakości życia w tej grupie chorych.

2. CELE BADANIA

Celem pracy była charakterystyka niedokrwistości w populacji osób w wieku 60 lat i więcej, z uwzględnieniem chorób współistniejących, hospitalizacji oraz stosowanego leczenia. Szczegółowe cele obejmowały:

1. Ocenę częstości występowania niedokrwistości w wieku ≥ 60 lat, wraz z analizą ciężkości i podziałem na podtypy, w odniesieniu do płci i przedziałów wiekowych.
2. Charakterystykę pacjentów w wieku ≥ 60 rż. z niedokrwistością w porównaniu do pacjentów bez anemii w odniesieniu do
 - chorób współistniejących
 - hospitalizacji
 - konieczności wykonywania procedur medycznych
 - leczenia stosowanego przewlekle
 - krwawień
3. Analizę zależności pomiędzy niedokrwistością a chorobami współistniejącymi, hospitalizacjami i procedurami medycznymi, z uwzględnieniem wieku pacjentów.
4. Analizę czynników ryzyka wystąpienia niedokrwistości u pacjentów w wieku ≥ 60 rż.
5. Analizę przeżycia badanej populacji.

3. MATERIAŁ I METODY

Badanie miało charakter retrospektywny i dotyczyło wszystkich pacjentów w wieku 60 lat i starszych objętych w latach 2013-2014 opieką poradni Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) MEDKOL w Zielonej Górze. Populację pacjentów w podanym powyżej wieku tworzyły 1 152 osoby (w tym 663 kobiety i 489 mężczyzn), zamieszkałe w Zielonej Górze i Czerwieńsku i stanowiące 3,68% osób w wieku 60 lat i starszych zameldowanych w 2013 roku w gminie Zielona Góra i Czerwieńsk [120]. Dane na temat pacjentów pochodziły z dokumentacji medycznej (kartotek) poradni POZ oraz dokumentacji będącej w posiadaniu pacjentów, w tym z kart informacyjnych pobytów szpitalnych oraz otrzymanych w czasie konsultacji specjalistycznych. Szereg wyników laboratoryjnych pozyskano bezpośrednio z Laboratorium Medycznego SYNEVO (wyniki badań z lat 2012-2014) lub Laboratorium Analiz Medycznych MEDICA (wyniki badań z 2014 roku). Informacje na temat zgonów pacjentów czerpano ze sprawozdań Narodowego Funduszu Zdrowia, dotyczących aktualnej listy pacjentów zapisanych do poradni POZ MEDKOL.

3.1. Pacjenci

Kryteria włączenia

Do badania włączono pacjentów, którzy co najmniej 1 raz byli konsultowani w poradni POZ MEDKOL w latach 2013-2014 i u których co najmniej 1 raz wykonywane były w latach 2012-2014 podstawowe badania laboratoryjne. U pacjentów z niedokrwistością analizowano wynik morfologii w momencie rozpoznania niedokrwistości, a u pacjentów bez niedokrwistości ostatni wynik morfologii wykonywany w latach 2012-2014. Badanie dotyczyło pacjentów zapisanych do poradni MEDKOL w latach 2013-2014, mających co najmniej 60 lat, ale analizowano także dane z lat wcześniejszych, jeśli anemię rozpoznano wcześniej niż w latach 2013-2014 (od roku 2001).

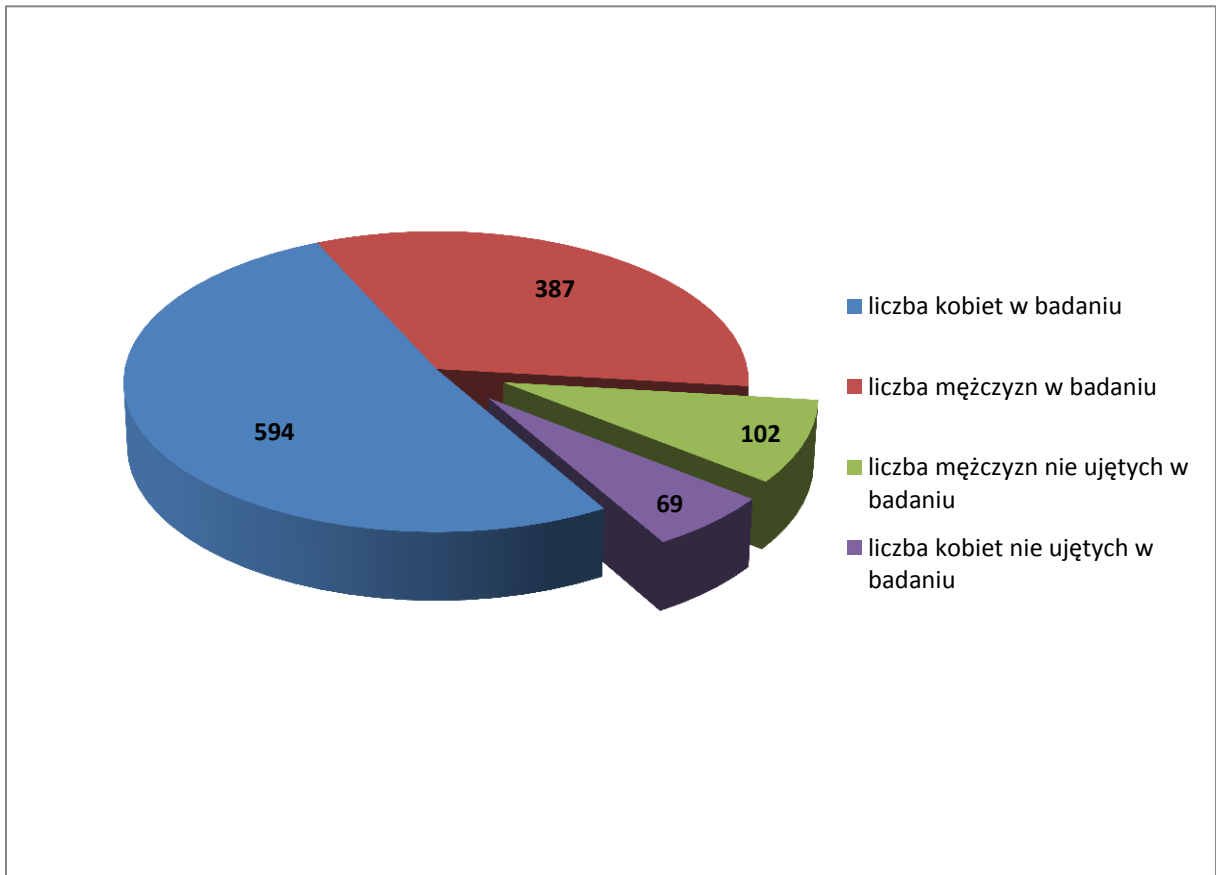
Kryteria wyłączenia

Z analizy wyłączono pacjentów, u których w latach 2012-2014 nie wykonywano podstawowych badań laboratoryjnych, w tym morfologii krwi. Na podstawie pojedynczego

wyniku morfologii z obniżonym stężeniem Hb, niepowtarzającego się w kolejnych badaniach i bez danych klinicznych wskazujących na niedokrwistość, nie rozpoznawano anemii.

Za koniec obserwacji uznawano u osób żyjących datę 31.12.2014, a w przypadku śmierci pacjenta datę zgonu.

Ostateczna analiza objęła 981 pacjentów, w tym 594 kobiet i 387 mężczyzn (ryc.1).



Rycina 1. Populacja pacjentów w wieku 60 i więcej lat w poradni MEDKOL w latach 2013-2014

3.2. Metody

3.2.1. Definicje i podziały

Niedokrwistość

Niedokrwistość rozpoznawano zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia, jeśli stężenie Hb było niższe niż 12 g/dl u kobiet, a 13 g/dl u mężczyzn. Stwierdzenie obecności anemii w wieku 60 i więcej lat, powodowało zaliczenie pacjenta do grupy z niedokrwistością.

Pacjenci z niedokrwistością zostali podzieleni na podgrupy według podtypu anemii oraz jej ciężkości zgodnie z podziałami przedstawionymi poniżej.

Podział niedokrwistości według typu

- niedokrwistość niedoborowa
 - ✓ z niedoboru żelaza
 - ✓ z niedoboru witaminy B12
 - ✓ z niedoboru kwasu foliowego,
 - ✓ złożone niedobory
- niedokrwistość pokrwotoczna
- niedokrwistość chorób przewlekłych
- niedokrwistość hemolityczna
- niedokrwistość aplastyczna
- niedokrwistość związana z przewlekłą chorobą nerek (PCHN)
- niedokrwistość w przebiegu chemio i/lub radioterapii nowotworów
- inne: w przebiegu chorób wątroby, choroby alkoholowej, chorób tarczycy
- niedokrwistość nieokreślona

Podział niedokrwistości według ciężkości

- niedokrwistość łagodna: 10-12 g/dl u kobiet, 10-13 g/dl u mężczyzn
- niedokrwistość umiarkowana: 8-9,9 g/dl
- niedokrwistość ciężka: 6,5-7,9 g/dl
- niedokrwistość bardzo ciężka: poniżej 6,5 g/dl

Stopień ciężkości niedokrwistości ustalono na podstawie stężenia Hb w momencie rozpoznania anemii.

3.2.2. Parametry analizowane w pracy

Na podstawie danych uzyskanych z dokumentacji medycznej analizowano następujące parametry:

- płeć
- wiek
- stężenie Hb
- podtypy niedokrwistości
- obecność chorób współistniejących
- częstość i przyczyny hospitalizacji
- częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych
- stosowane leczenie przewlekłe
- występowanie krwawień

Wiek i płeć

Całą badaną populację oraz grupy pacjentów z i bez niedokrwistości poddano analizie pod kątem płci oraz wieku. Wyznaczono następujące przedziały wiekowe: 60-69, 70-79 oraz 80 i więcej lat.

Stężenia Hb

W całej badanej populacji oraz w grupie pacjentów z i bez niedokrwistości zbadano stężenia Hb.

Rozpoznanie niedokrwistości według typu

Zakwalifikowanie niedokrwistości do określonego typu ustalano na podstawie rozpoznań uzyskanych z kart wypisów szpitalnych, konsultacji specjalistycznych (hematologicznych i innych) oraz rozpoznań postawionych przez lekarzy poradni MEDKOL. W

przypadku występowania w czasie różnych typów niedokrwistości u jednego pacjenta - analizowano typ niedokrwistości, który był zdiagnozowany jako pierwszy. Niedokrwistość u poszczególnych pacjentów rozpoznana była w latach 2001-2014 i podtypy niedokrwistości definiowane były zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w momencie rozpoznania niedokrwistości.

W przypadku niedokrwistości związanej z przewlekłą chorobą nerek, do analizy kwalifikowano chorych z PCHN (zgodnie z definicją KDIGO 2012; Suplement rozdz. 12.1), ale z eGFR poniżej $30\text{ml/m}^2/\text{min}/1,73\text{m}^2$ i przy prawidłowych parametrach stanu zapalnego.

Niedokrwistość definiowano jako nieokreśloną, jeśli na podstawie posiadanych danych klinicznych i badań laboratoryjnych nie udało się zakwalifikować anemii do jednego z wcześniej wymienianych typów. Niedokrwistość nieokreśloną scharakteryzowano pod kątem występowania makro-, mikro- lub normocytozy, oceniając średnią wielkość krwinki czerwonej, uzyskaną przy pomocy automatycznego analizatora hematologicznego. Makrocytozę rozpoznawano przy $\text{MCV} > 100 \text{ fl}$, normocytozę $\text{MCV} 80\text{-}100 \text{ fl}$, mikrocytozę $\text{MCV} < 80 \text{ fl}$. Oceniono częstość towarzyszącej leukopenii ($\text{WBC} < 4000/\mu\text{l}$) i/lub trombocytopenii ($\text{PLT} < 140\ 000/\mu\text{l}$) oraz makrocytozy. Zbadano również, jak często rozpoznanie niedokrwistości nieokreślonej wynikało z braku pełnej diagnostyki hematologicznej (w tym oceniono częstość badania szpiku i stężenia witaminy B12) oraz jakie były średnie stężenia Hb w przypadku niedokrwistości nieokreślonej. Sprawdzone też, czy w ciągu 3 miesięcy przed rozpoznaniem anemii nieokreślonej, pacjent przeszedł zabieg operacyjny.

Choroby współistniejące

W całej badanej populacji oraz w grupie pacjentów z niedokrwistością oraz bez niedokrwistości dokonano analizy częstości występowania następujących chorób współistniejących:

- nadciśnienia tętniczego, w tym nadciśnienie tętniczego powikłanego
- choroby niedokrwiennej serca
- niewydolności serca
- migotania przedsionków
- żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej
- cukrzycy, w tym cukrzycy powikłanej

- chorób płuc, w tym astmy oskrzelowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POCHP)
- przewlekłej choroby nerek (PCHN)
- choroby nowotworowej
- chorób tarczycy, w tym niedoczynności i nadczynności tarczycy
- chorób wątroby
- chorób reumatycznych

W analizie uwzględniono choroby przewlekłe, należące do grupy schorzeń cywilizacyjnych, istotne pod kątem zagrożenia powikłaniami i zwiększoną śmiertelnością, wymagające przewlekłego leczenia, a także mogące wykazywać współzależności z anemią.

Zbadano też, czy istnieją różnice w liczbie chorób współistniejących w grupie z i bez niedokrwistości, a także częstość występowania schorzeń współistniejących w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Obecność określonych chorób współistniejących została ustalona na podstawie wywiadu, badania podmiotowego i przedmiotowego, niezbędnych badań pomocniczych, ale także korzystając z konsultacji specjalistycznych, danych z kart wypisów szpitalnych oraz adnotacji innych lekarzy zawartych w dokumentacji medycznej pacjenta. Źródłem informacji było również stosowane leczenie. Szczegółowe informacje na temat identyfikacji chorób współistniejących zawarte zostały w załączniku (Suplement; rozdział 12.1).

Hospitalizacje

Całą badaną populację, jak również odrębnie pacjentów z i bez niedokrwistości, zbadano pod kątem:

- częstości hospitalizacji z powodu chorób naczyniowych, takich jak;
 - ✓ ostry zespół wieńcowy
 - ✓ niewydolność serca
 - ✓ udar niedokrwieny mózgu
 - ✓ przemijający napad niedokrwienia mózgu (ang. transient ischemic attack-TIA)

- częstość hospitalizacji z innych powodów
 - ✓ zaburzeń rytmu serca
 - ✓ infekcji
 - ✓ cukrzycy
 - ✓ utraty przytomności

Częstość hospitalizacji z powodu wybranych przyczyn zbadano w poszczególnych przedziałach wiekowych. Dokonano także porównania obu grup (pacjentów z i bez niedokrwistości) pod kątem liczby hospitalizacji.

Przyczynę hospitalizacji ustalano na podstawie kart wypisów szpitalnych, a w przypadku braku kart wypisów szpitalnych korzystano z adnotacji dotyczących hospitalizacji zawartych w kartotekach przychodni MEDKOL. Tylko jedna najważniejsza przyczyna hospitalizacji - jedno rozpoznanie i było brane pod uwagę do analizy hospitalizacji. Analiza liczby wszystkich hospitalizacji nie dotyczyła hospitalizacji z powodu zabiegów operacyjnych, rehabilitacji, a w przypadku chorób nowotworowych kolejnych przyjęć do szpitala w przebiegu chemioterapii/radioterapii. W przypadku liczby hospitalizacji, uwzględniano możliwość więcej niż jednej hospitalizacji z powodu danej przyczyny u badanego pacjenta. Ponieważ rozpoznania zawarte na kartach wypisów szpitalnych pochodzą z różnych lat i istnieją różnice w definiowaniu chorób, przyjęto nomenklaturę zgodną z wytycznymi obowiązującymi w 2016 roku. Informacje uzupełniające na temat hospitalizacji umieszczono w suplemencie (rozdział 12.2).

Procedury specjalistyczne

W całej badanej populacji sprawdzono częstość wykonywania procedur medycznych, a następnie zbadano, czy istnieją różnice częstości wykonywania określonych procedur medycznych w grupie pacjentów z i bez niedokrwistości oraz w poszczególnych przedziałach wiekowych. Podobnie jak w przypadku liczby hospitalizacji, brano pod uwagę całkowitą liczbę procedur medycznych, uwzględniając, że jeden pacjent mógł mieć więcej niż jedną, określoną procedurę. Definicje procedur medycznych umieszczono w suplemencie (rozdział 12.2).

Analizowano następujące sytuacje medyczne:

- koronarografię

- przezskórną angioplastykę wieńcową (ang. percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA)
- pomostowanie aortalno-wieńcowe
- arteriografię tętnic kończyn dolnych
- leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych
- amputację kończyn z dolnych z powodu niedokrwienia
- wszczepienie stymulatora lub kardiowertera - defibrylatora

Cukrzyca jest znanym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia, dlatego odrębnie zbadano pacjentów z cukrzycą, dzieląc ich na chorych z cukrzycą i niedokrwistością oraz z cukrzycą bez niedokrwistości i oceniono częstość wykonywania procedur medycznych w obu grupach. O wyborze procedur medycznych decydowały te same czynniki, co w przypadku hospitalizacji.

Stosowane leczenie

Całą badaną populację scharakteryzowano pod kątem stosowanego leczenia, jak również porównano leczenie w obu grupach: z i bez niedokrwistości.

Uwzględniono następujące grupy leków:

- leki przeciwplatekcyjne: aspiryna (ASA), klopidoogrel
- przeciwkrzepliwce:
 - ✓ antagoniści witaminy K (ang. vitamin K antagonists - VKA): acenokumarol, warfaryna
 - ✓ doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (ang. non VKA oral anticoagulants - NOAC): dabigatran, rywaroksaban, apiksaban
 - ✓ heparyny drobnocząsteczkowe: nadroparyna, enoksaparyna, dalteparyna
- przeciwcukrzycowe: metformina, insulina
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensyny (inh. ACE)

W badaniu nie uwzględniono czasu przyjmowania leków, ani dawek leków. W przypadku aspiryny analizowano tylko przypadki stosowania profilaktycznych dawek (75-150mg).

Zbadano również częstość stosowania w całej populacji podwójnej terapii przeciwkrzepliwej, czyli równoczesnego stosowania ASA oraz kłopidogrelu, a także częstość potrójnej terapii przeciwkrzepliwej, polegającej na równoczesnym stosowaniu ASA, kłopidogrelu i VKA.

Krwawienia

Zbadano częstość występowania krwawień w grupie pacjentów z i bez niedokrwistości, analizując zarówno liczbę epizodów krwawień, jak i liczbę pacjentów, u których doszło do krwawienia. Brano pod uwagę krwawienia z przewodu pokarmowego, dróg moczowych dróg rodnych, nosa i inne wymagające hospitalizacji lub leczone ambulatoryjnie. Dodatkowo sprawdzono, czy pomiędzy grupą z niedokrwistością a bez niedokrwistości występują różnice w częstotliwości krwawień przy stosowaniu wybranych leków przeciwplatekcyjnych lub przeciwkrzepliwych.

3.2.3. Analiza czynników ryzyka rozwoju niedokrwistości

Przy pomocy testu regresji logistycznej zbadano czynniki zwiększające prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości. Uwzględniono następujące parametry: płeć, wiek, funkcję nerek (określoną na podstawie eGFR), liczbę chorób współistniejących, wybrane choroby współistniejące (chorobę niedokrwinną serca, cukrzycę, cukrzycę insulinozależną, PCHN, niewydolność serca, POCHP, choroby tarczycy, chorobę nowotworową, choroby wątroby), liczbę hospitalizacji, wybrane leki (przeciwkrzepliwe, ASA).

3.2.4. Analiza przeżycia

Sprawdzono liczbę zgonów w obu grupach pacjentów (z i bez stwierdzonej niedokrwistości) w okresie obserwacji i oszacowano skumulowane przeżycie, w tym po 12 miesiącach, 19 miesiącach oraz na koniec badania (31.12.2014). Przeanalizowano również czynniki wpływające na przeżycie. Brano pod uwagę: płeć, wiek, funkcję nerek (określoną na podstawie eGFR), występowanie cukrzycy, w tym także cukrzycy powikłanej, niewydolności

serca, choroby nowotworowej, niedokrwistości, przebyte OZW, udaru mózgu. Sprawdzono zależność pomiędzy ryzykiem zgonu a określonym podtypem niedokrwistości.

3.3. Zgoda Komisji Bioetycznej

Badanie, jako analiza retrospektywna bez cech eksperymentu medycznego, w dniu 20.01.2015 roku uzyskało pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

3.4. Analiza statystyczna

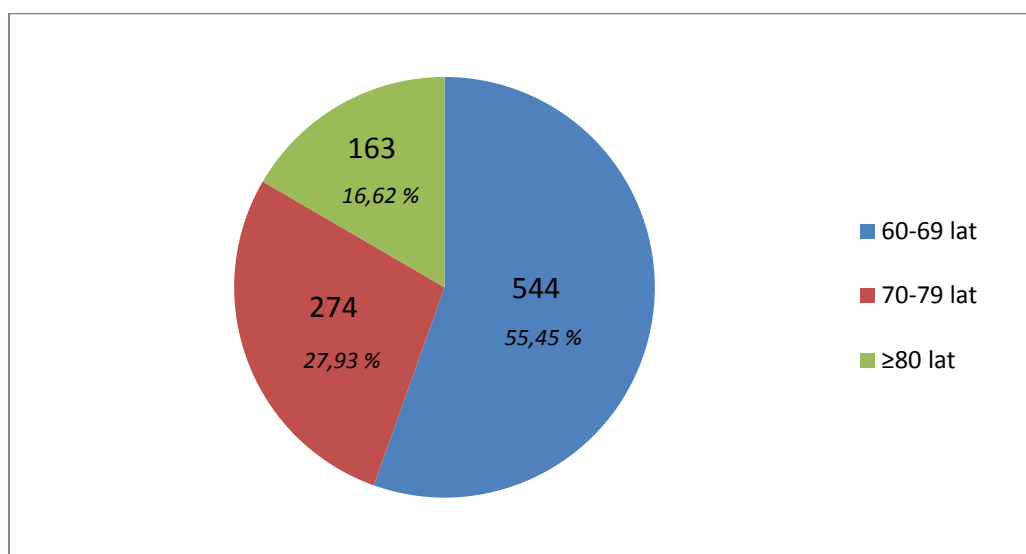
Uzyskane wyniki badań poddane zostały analizie statystycznej. Analizowane dane pochodziły ze skali interwałowej bądź nominalnej. Dane ze skali interwałowej, ze względu na brak zgodności z rozkładem normalnym, analizowano przy pomocy testów nieparametrycznych. Założenie zgodności danych z rozkładem normalnym obliczano przy użyciu testu Shapiro-Wilka. Do porównania dwóch grup zastosowano test nieparametryczny Manna-Whitney'a, w przypadku porównywania więcej niż dwóch grup jednocześnie test Kruskala-Wallisa, z testem post-hoc Dunn'a. Dane ze skali nominalnej analizowano przy pomocy testu niezależności chi-kwadrat lub dokładnego testu Fishera-Freemana-Haltona. Różnice w proporcjach między analizowanymi grupami porównywano przy pomocy testu wskaźnika struktury. Analizę przeżycia wykonano przy pomocy krzywych Kaplana-Meiera, gdzie różnice przeżycia pomiędzy badanymi grupami analizowano za pomocą testu log-rank. W celu wyznaczenia czynników wpływających na przeżycie zastosowano model proporcjonalnego hazardu Coxa. Wyniki przedstawiano jako hazard względny (ang. hazard ratio - HR) wraz z 95% przedziałem ufności. W celu określenia prawdopodobieństwa wystąpienia jednego z dwóch możliwych zdarzeń zastosowano model prognostyczny regresji logistycznej, a prawdopodobieństwo wyrażono ilorazem szans (ang. odds ratio - OR). Model złożony regresji logistycznej uzyskano w wyniku regresji krokowej wstecznej.

Analizę statystyczną przeprowadzono przy pomocy pakietu statystycznego Statistica 10 PL (StatSoft), we współpracy z Katedrą Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu.

Wszystkie testy analizowano na poziomie istotności $p=0,05$.

4. WYNIKI

Analizie poddano 981 pacjentów, w tym 594 kobiety i 387 mężczyzn, w wieku od 60 lat do 99 lat (mediana 68,17 lat); średnia wieku 70,67 lat (SD ± 8,45 lat). Największą grupę stanowili pacjenci w przedziale wiekowym 60-69 lat – 544 osoby (55,45% badanej populacji); najmniejszą chorzy w wieku 80 i więcej lat – 163 osoby (16,62% badanej populacji). Dane przedstawiono na rycinie 2 oraz w tabeli 6.



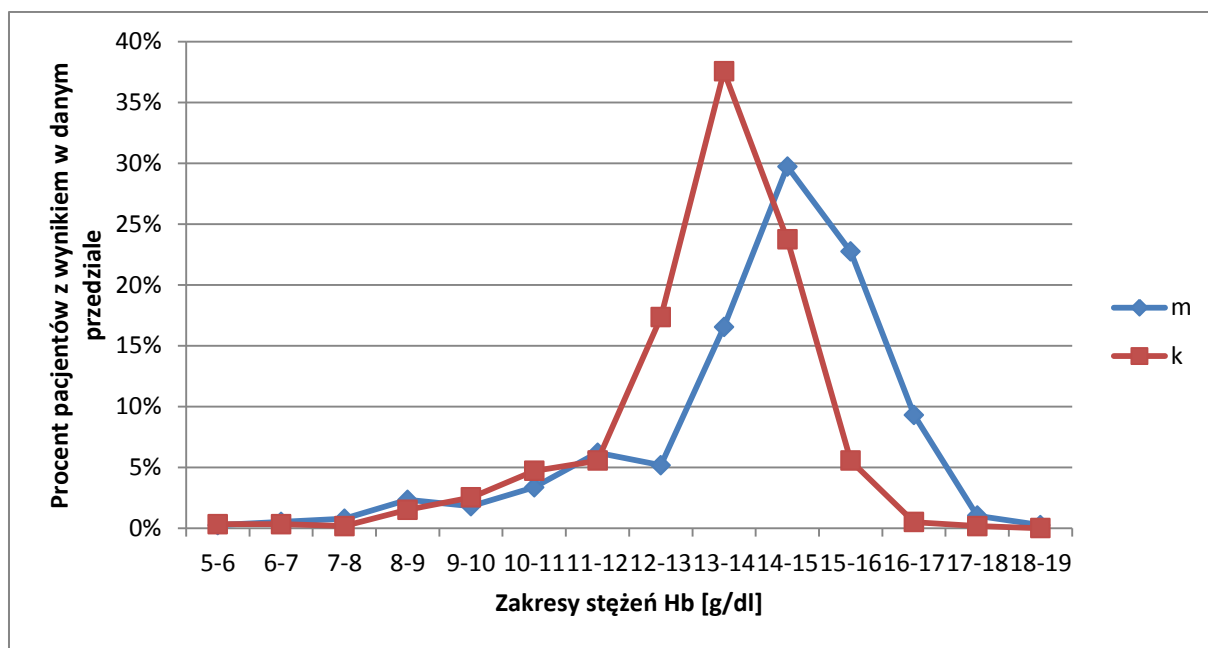
Rycina 2. Liczba i odsetek pacjentów w badaniu, z uwzględnieniem przedziałów wiekowych

Tabela 6. Dane dotyczące badanej populacji z uwzględnieniem płci i przedziałów wiekowych

	liczba	%	60-69 lat		70-79 lat		≥80 lat	
			liczba	% w przedziale wiekowym	liczba	% w przedziale wiekowym	liczba	% w przedziale wiekowym
cała populacja	981	100,0%	544		274		163	
kobiety	594	60,6%	306	56,3%	172	62,8%	116	71,2%
mężczyźni	387	39,4%	238	43,8%	102	37,2%	47	28,8%

4.1. Dystrybucja stężeń hemoglobiny w całej badanej populacji

Dystrybucję stężeń hemoglobiny w całej badanej populacji przedstawiono na rycinie 3. Dystrybucja ta była zbliżona do rozkładu normalnego.



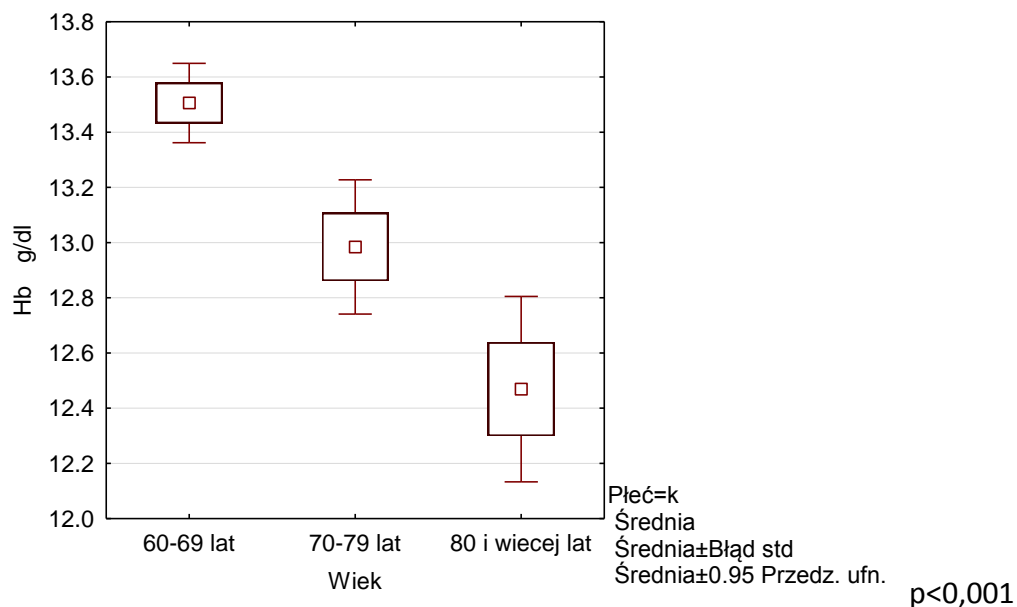
Rycina 3. Procentowy rozkład stężenia Hb u kobiet i mężczyzn w wieku 60 lat i więcej

Analizując całą badaną populację średnie stężenie Hb u kobiet wyniosło 13,15 g/dl natomiast u mężczyzn było wyższe i wyniosło 13,95 g/dl, i różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$). Wyliczono średnie stężenia Hb u kobiet i mężczyzn w poszczególnych przedziałach wiekowych i wyniosło ono w wieku 60-69 lat: u kobiet 13,51 g/dl, u mężczyzn 14,31 g/dl, w wieku 70-79 lat odpowiednio 12,98 g/dl vs 13,65 g/dl, natomiast w wieku 80 i więcej lat odpowiednio 12,47 g/dl vs 12,76 g/dl. Dane umieszczono w tabeli 7.

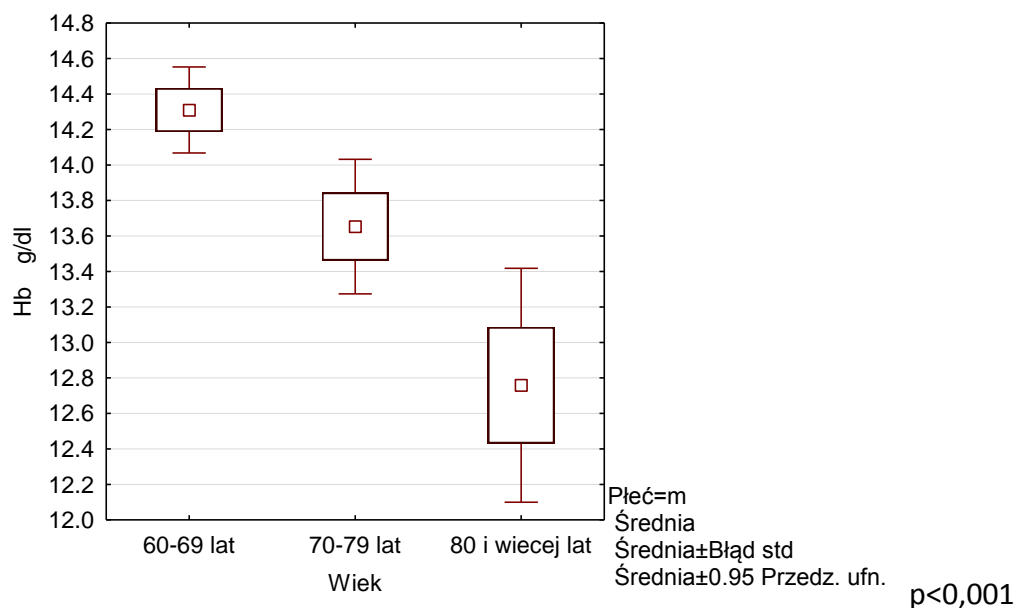
Tabela 7. Stężenia Hb w całej badanej populacji

Grupa badana	Płeć	Hb [g/dl]		
		średnia	SD	mediana
wszyscy	k	13,15	1,55	13,40
	m	13,95	2,02	14,30
60-69 lat	k	13,51	1,28	13,60
	m	14,31	1,90	14,70
70-79 lat	k	12,98	1,62	13,20
	m	13,65	1,93	14,05
≥80 lat	k	12,47	1,83	13,00
	m	12,76	2,24	13,40

Przy użyciu test Kruskala-Wallisa wykazano, że występują istotne różnice stężeń Hb u kobiet w poszczególnych przedziałach wiekowych ($p < 0,001$), co przedstawiono na rycinie 4. W teście post-hoc Dunn'a potwierdzono istotną różnicę stężeń Hb u kobiet w przedziałach wieku 60-69 lat w stosunku do 70-79 lat ($p < 0,001$) oraz 60-69 lat do 80 i więcej lat ($p < 0,001$). Natomiast nie wykazano różnicy w stężeniach Hb u kobiet w przedziale wieku 70-79 lat w stosunku do 80 i więcej lat ($p = 0,14$). Podobne wyniki uzyskano u mężczyzn. W teście Kruskala-Wallisa u mężczyzn występowały istotne różnice stężeń Hb ($p < 0,001$) pomiędzy poszczególnymi przedziałami wiekowymi (ryc.5), natomiast w teście post-hoc Dunn'a potwierdzono tę istotność w dwóch przedziałach wiekowych: pomiędzy 60-69 lat a 70-79 lat ($p < 0,001$) oraz pomiędzy 60-69 lat a 80 i więcej lat ($p < 0,001$). Pomędzy przedziałami wiekowymi: 70-79 lat a 80 i więcej lat różnica stężeń Hb u mężczyzn nie była istotna ($p = 0,061$).



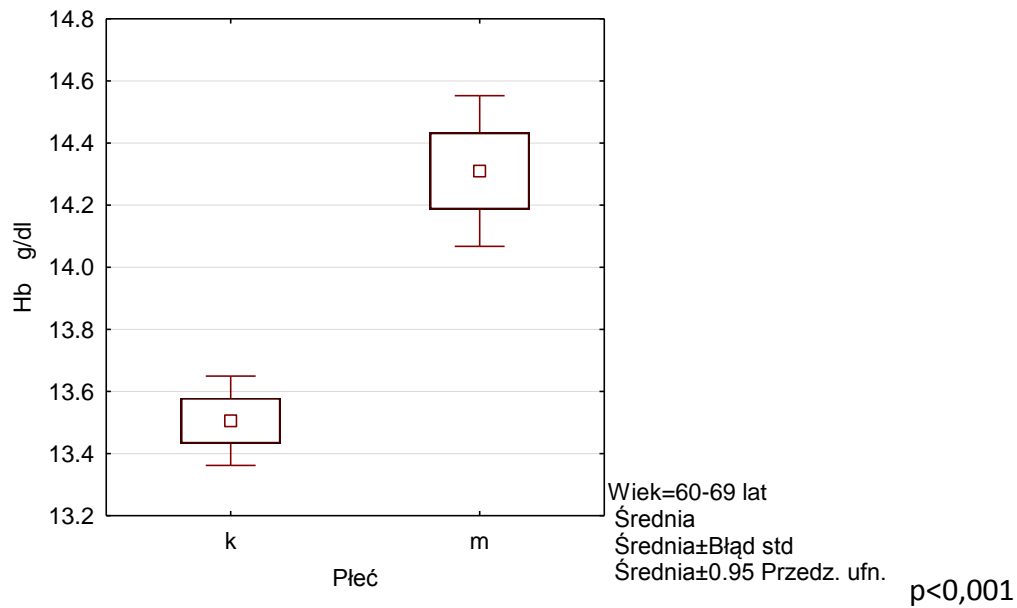
Rycina 4. Stężenie Hb u wszystkich kobiet w badaniu w przedziałach wiekowych: 60-69 lat, 70-79 lat oraz ≥ 80 lat



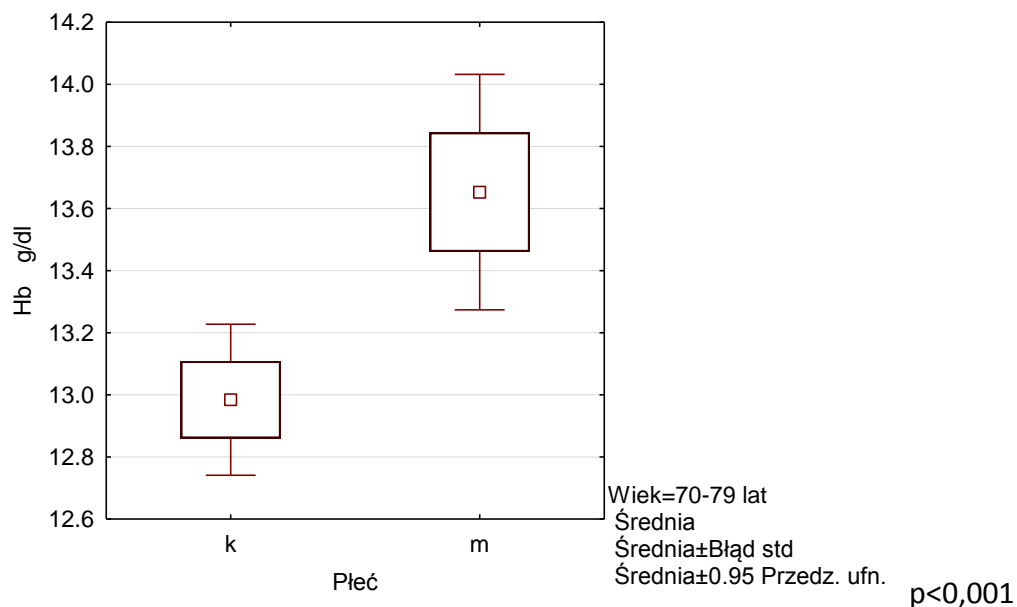
Rycina 5. Stężenie Hb u wszystkich mężczyzn w badaniu w przedziałach wiekowych: 60-69 lat, 70-79 lat oraz ≥ 80 lat

Przy pomocy testu U Manna-Whitneya zbadano różnicę stężeń Hb pomiędzy kobietami a mężczyznami w poszczególnych przedziałach wiekowych (ryc.6, 7, 8) i stwierdzono istotną różnicę stężeń Hb pomiędzy kobietami i mężczyznami w wieku 60-69 lat ($p < 0,001$), oraz w

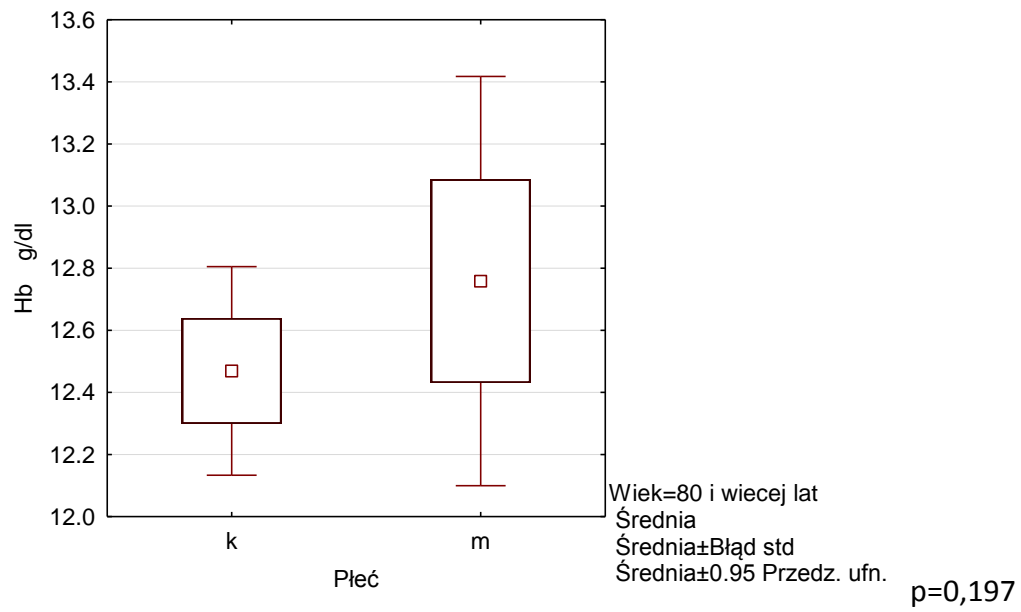
przedziale 70-79 lat ($p < 0,001$), natomiast nie wykazano istotnej różnicy w najstarszej grupie ($p = 0,197$).



Rycina 6. Stężenie Hb u kobiet i mężczyzn w wieku 60-69 lat (analiza całej badanej populacji)



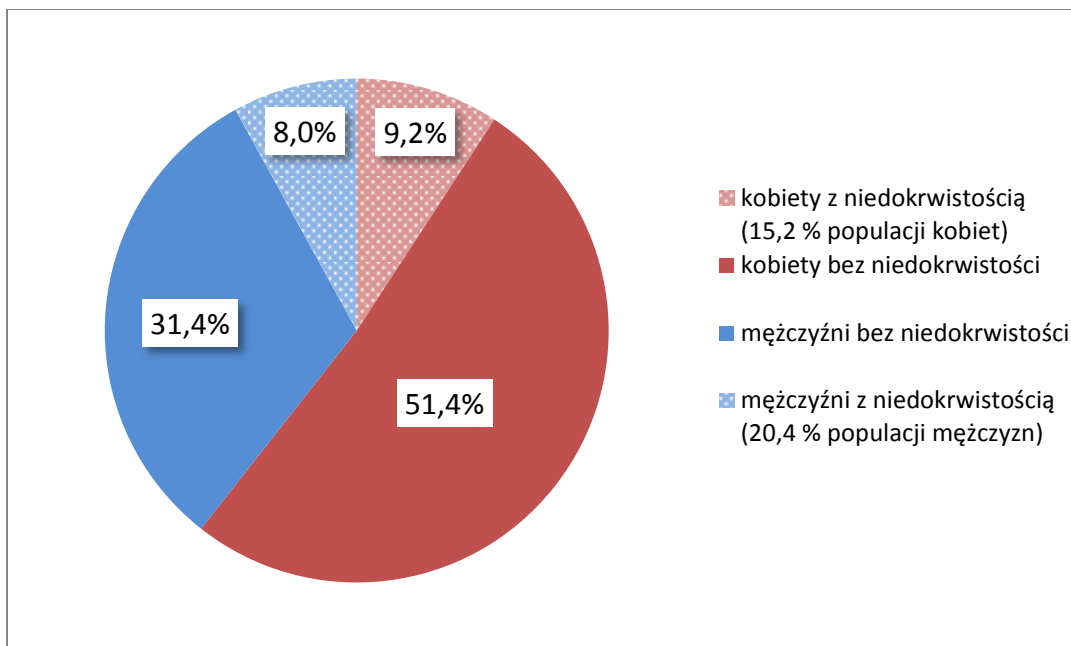
Rycina 7. Stężenie Hb u kobiet i mężczyzn w wieku 70-79 lat (analiza całej badanej populacji)



Rycina 8. Stężenia Hb u kobiet i mężczyzn w wieku ≥ 80 lat (analiza całej badanej populacji)

4.2. Częstość występowania niedokrwistości w badanej populacji z uwzględnieniem płci

W badanej populacji niedokrwistość stwierdzono u 169 osób (17,2%), w tym u 90 kobiet (9,2%) oraz 79 mężczyzn (8,0%). Na rycinie 9 przedstawiono dane dotyczące badanej populacji z uwzględnieniem płci i częstości występowania niedokrwistości. Analizując rozpowszechnienie anemii odrębnie w grupie mężczyzn i kobiet, stwierdzono, że niedokrwistość wystąpiła w 20,4% populacji mężczyzn i 15,2% wszystkich kobiet. Wykazano istotną statystycznie większą częstość rozpowszechnienia anemii u mężczyzn (test chi kwadrat $p=0,038$).



Rycina 9. Analiza występowania niedokrwistości w zależności od płci

4.3. Analiza stężeń Hb w grupie pacjentów bez niedokrwistości

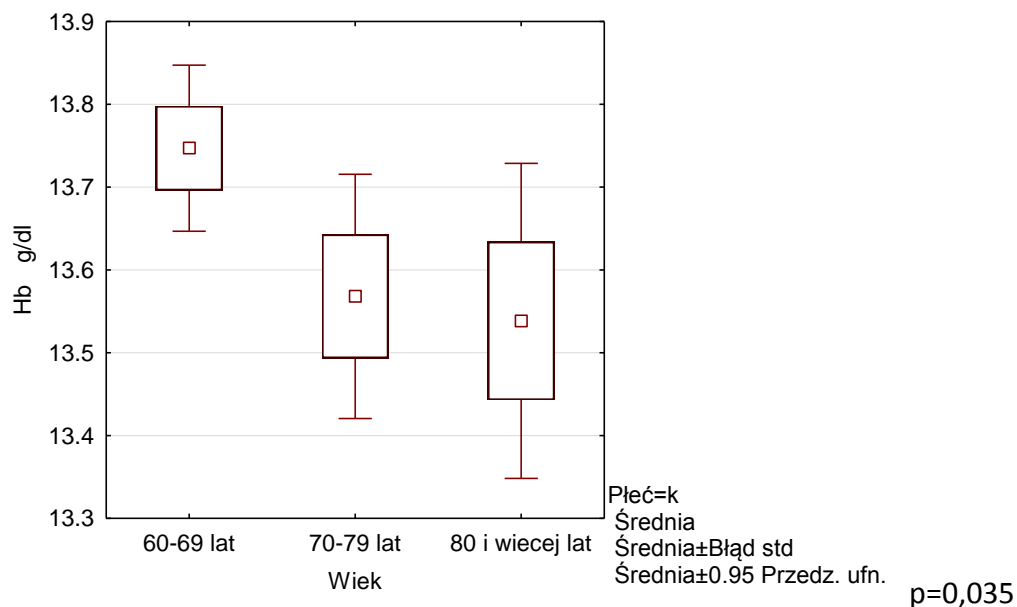
W grupie osób bez niedokrwistości średnie stężenie Hb u kobiet wyniosło 13,66 g/dl, natomiast u mężczyzn 14,78 g/dl. W tabeli 8 podane zostały stężenia Hb u kobiet i mężczyzn, z uwzględnieniem poszczególnych przedziałach wiekowych.

Tabela 8. Stężenie Hb u osób bez niedokrwistości z uwzględnieniem płci i przedziałów wiekowych

Grupa badana	Płeć	Hb [g/dl]		
		średnia	SD	mediana
wszyscy	k	13,66	0,87	13,60
	m	14,78	0,99	14,70
60-69 lat	k	13,75	0,86	13,70
	m	14,95	0,98	14,90
70-79 lat	k	13,57	0,89	13,40
	m	14,49	0,91	14,30
≥80 lat	k	13,54	0,84	13,60
	m	14,28	0,88	14,30

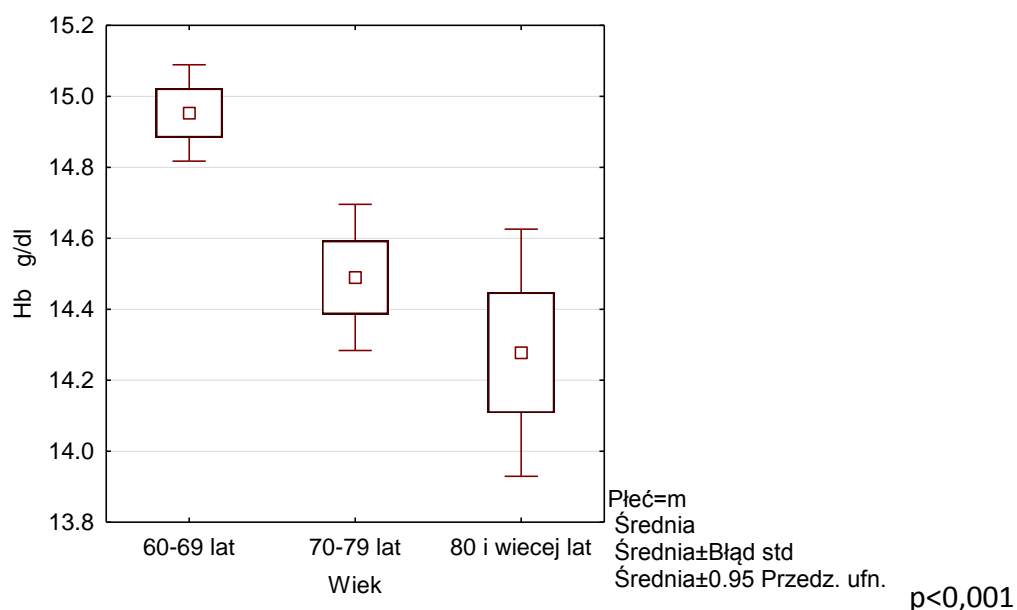
Podobnie, jak w przypadku analizy całej populacji zbadano, czy występują istotne różnice stężeń Hb u kobiet i mężczyzn pomiędzy poszczególnymi przedziałami wiekowymi (test Kruskala-Wallisa, test post-hoc Dunn'a).

Analiza wariancji przy pomocy testu Kruskala-Wallisa wykazała, że u kobiet bez niedokrwistości istnieją istotne różnice stężeń Hb pomiędzy poszczególnymi przedziałami wiekowymi ($p=0,035$), ale przeprowadzone porównania wielokrotne, z uwzględnieniem poprawki na liczbę przeprowadzanych porównań (test post-hoc Dunn'a), nie wykazały żadnych istotnych statystycznie różnic: 60-69 lat vs 70-79 lat ($p=0,066$), 60-69 lat vs 80 i więcej lat ($p=0,232$), 70-79 lat vs 80 i więcej lat ($p=1$) (ryc.10).



Rycina 10. Stężenie Hb u kobiet bez niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych

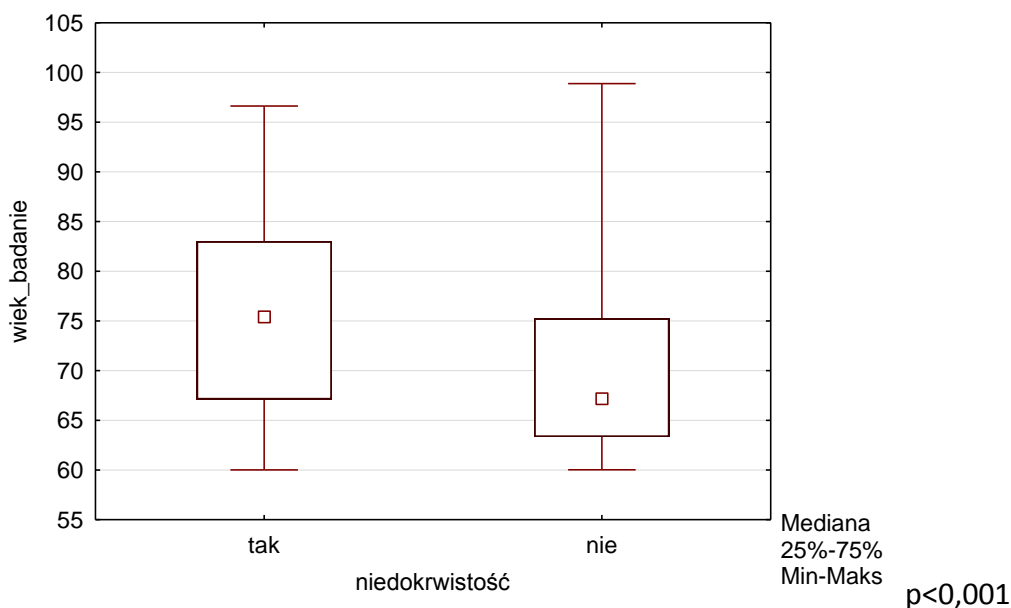
Natomiast u mężczyzn bez niedokrwistości w teście Kruskala-Wallisa (ryc.11) wykazano istotny statystycznie spadek stężenia Hb obserwowany w kolejnych przedziałach wiekowych ($p < 0,001$) i potwierdzono to w testach post-hoc Dunn'a, przy porównywaniu następujących przedziałów wiekowych: 60-69 lat vs 70-79 lat ($p = 0,002$), 60-69 lat vs 80 i więcej lat ($p = 0,002$). Nie było istotnej różnicy stężeń Hb u mężczyzn bez niedokrwistości pomiędzy przedziałami 70-79 lat a 80 i więcej lat ($p = 0,77$).



Rycina 11. Stężenie Hb u mężczyzn bez niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych

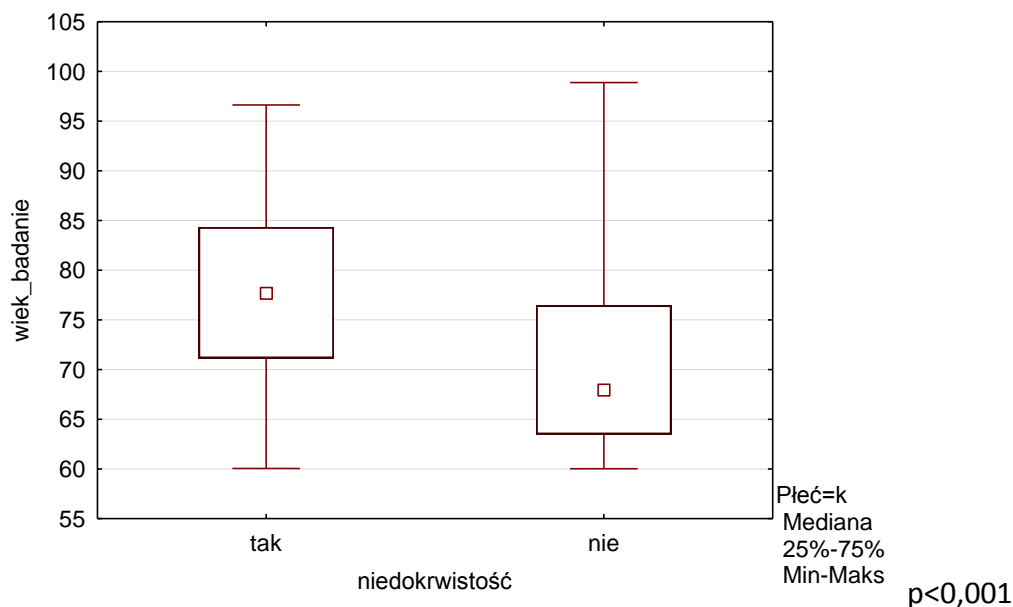
4.4. Analiza niedokrwistości w odniesieniu do wieku i płci pacjentów

Pacjenci z niedokrwistością byli starsi w porównaniu do grupy bez anemii, ich średnia wieku wyniosła 75,04 lat ($SD \pm 9,25$ lat; mediana 75,4 lat), w porównaniu do 69,76 lat ($SD \pm 7,99$ lat; mediana 68,17 lat) u osób bez niedokrwistości. Przy pomocy testu U Manna-Whitneya, użytego z powodu braku rozkładu normalnego, wykazano istotną różnicę wieku pomiędzy obiema grupami ($p < 0,001$) (ryc.12).

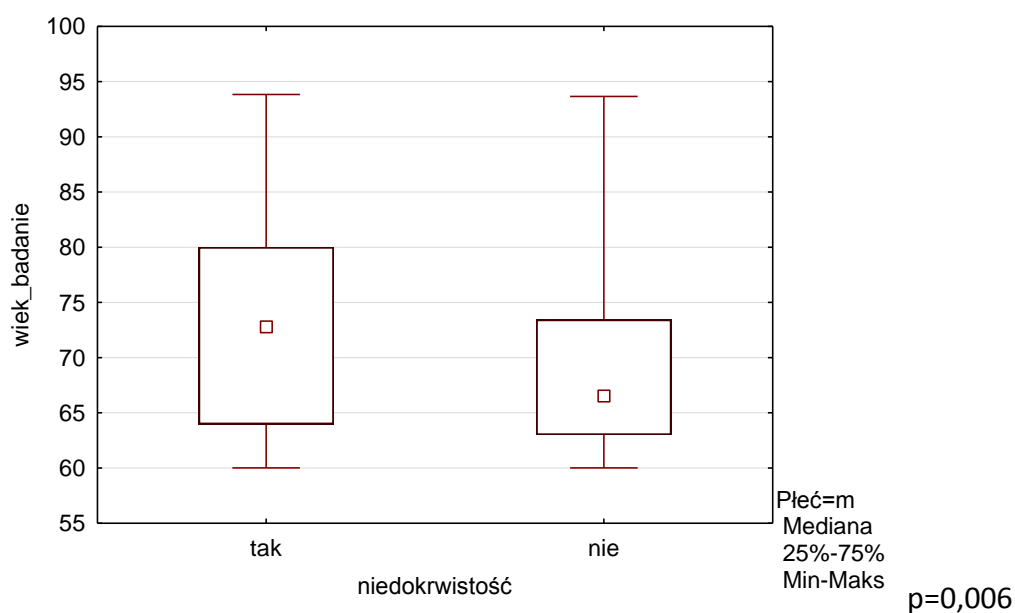


Rycina 12. Występowanie niedokrwistości w zależności od wieku.

Podobnie, przy pomocy tego samego testu, stwierdzono istotną różnicę wieku odrębnie dla mężczyzn i kobiet z niedokrwistością w stosunku do grupy bez niedokrwistości (ryc. 13, 14). Zarówno kobiety z niedokrwistością, jak i mężczyźni z niedokrwistością byli starsi w porównaniu do pacjentów bez anemii (odpowiednio $p < 0,001$ dla kobiet i $p = 0,006$ dla mężczyzn). Kobiety z anemią miały średnio 76,97 lat ($SD \pm 8,92$ lat), ich mediana wieku wyniosła 77,67 lata; średni wiek kobiet bez anemii wyniósł 70,36 lat ($SD \pm 8,30$ lat), mediana 67,93 lata. Średnia wieku mężczyzn z niedokrwistością wyniosła 72,84 lat ($SD \pm 9,19$ lat; mediana 72,81 lat), natomiast mężczyzn bez niedokrwistości 68,77 lat ($SD \pm 7,35$ lat; mediana 66,54 lat).



Rycina 13. Występowanie niedokrwistości u kobiet w zależności od wieku.



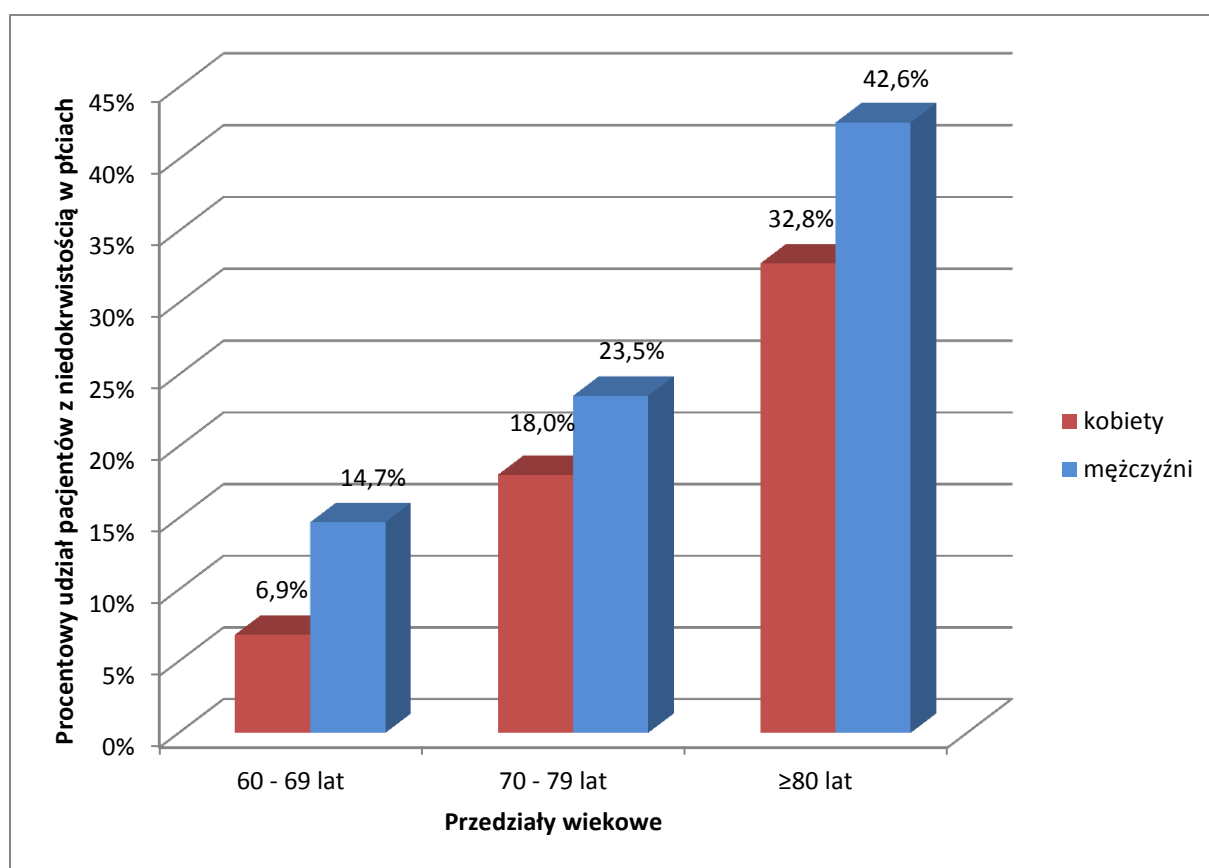
Rycina 14. Występowanie niedokrwistości u mężczyzn w zależności od wieku.

Analiza rozpowszechnienia niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych wykazała, że w wieku 60-69 lat 56 (10,3%) osób miało niedokrwistość (w tym 6,9% kobiet i 14,7% mężczyzn), w przedziale 70-79 lat 55 (20,1%) osób (w tym 18% kobiet i 23,5% mężczyzn), natomiast w wieku 80 lat i więcej 58 (35,6%) osób (w tym 32,8% kobiet i 42,6% mężczyzn). Powyższe dane zawarto w tabeli 9, natomiast na rycinie 15 przedstawiono

częstość rozpowszechnienia niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych z uwzględnieniem płci.

Tabela 9. Analiza rozpowszechnienia niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych, z uwzględnieniem płci

Pacjenci z niedokrwistością	60-69 lat		70-79 lat		≥80 lat		p		
	liczba	%	liczba	%	liczba	%	60-69 vs 70-79	60-69 vs ≥80	70-79 vs ≥80
wszyscy	56	10,3%	55	20,1%	58	35,6%	<0,001	<0,001	<0,001
kobiety	21	6,9%	31	18,0%	38	32,8%	<0,001	<0,001	<0,001
mężczyźni	35	14,7%	24	23,5%	20	42,6%	0,225	0,015	0,238



Rycina 15. Częstość występowania niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych, z uwzględnieniem płci

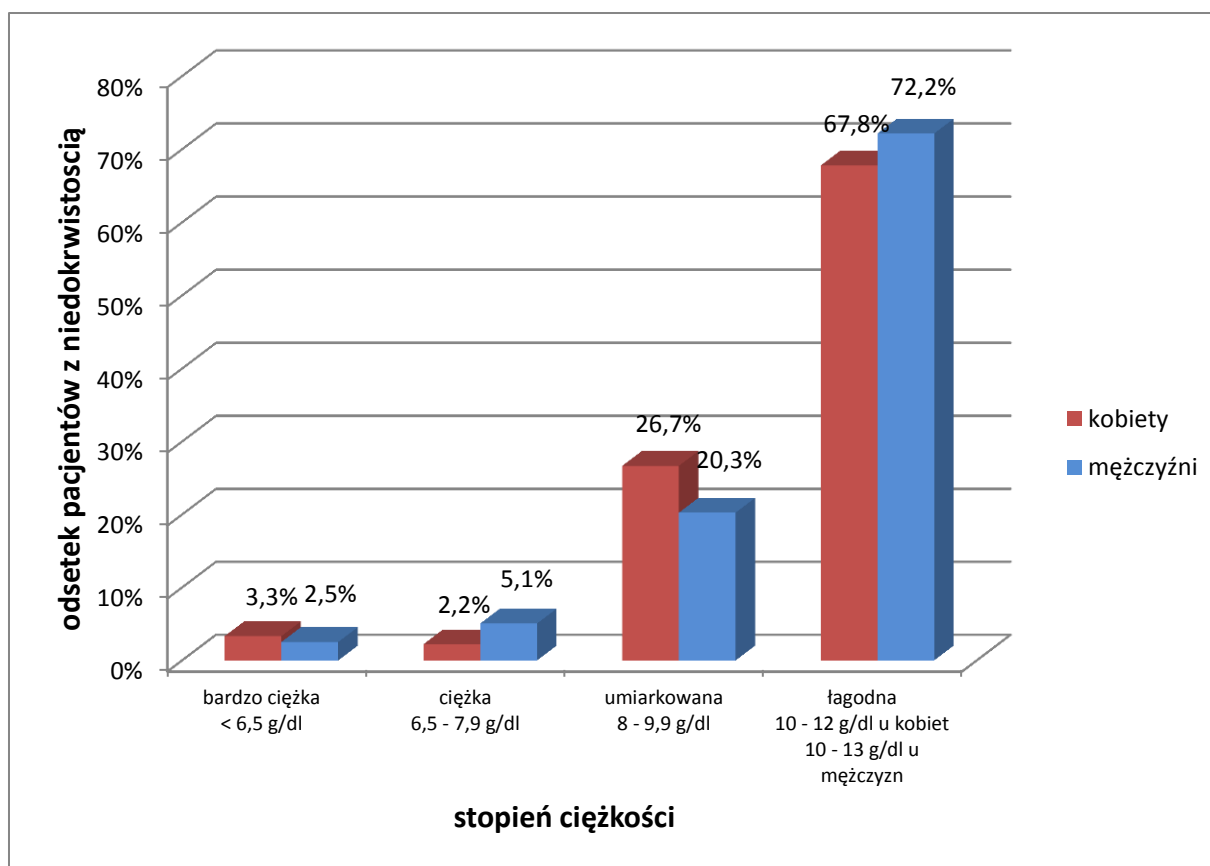
Stwierdzono istotne statystycznie narastanie częstości występowania niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych (60-69 lat vs. 70-79 lat $p < 0,001$, 60-69 lat vs 80 i więcej lat $p < 0,001$, 70-79 lat vs. 80 i więcej lat $p < 0,001$) przy analizie wszystkich pacjentów

(tab.9). Narastanie niedokrwistości z wiekiem było istotne statystycznie we wszystkich przedziałach wiekowych w grupie kobiet (60-69 lat vs. 70-79 lat $p<0,001$; 60-69 lat vs 80 i więcej lat $p<0,001$; 70-79 lat vs. 80 i więcej lat $p<0,001$). U mężczyzn istotne narastanie częstości niedokrwistości wykazano porównując przedziały: 60-69 lat z 80 i więcej lat ($p=0,015$), natomiast różnica w rozpowszechnieniu niedokrwistości u osób w wieku 60-69 lat vs 70-79 lat ($p=0,225$), a także 70-79 lat vs 80 i więcej lat ($p=0,238$) nie była istotna statystycznie.

Wcześniej wykazano, że biorąc pod uwagę całą populację, niedokrwistość występuje częściej u mężczyzn w stosunku do kobiet. Sprawdzone, czy taka zależność występuje w poszczególnych przedziałach wiekowych i ustalono, że tylko w przedziale 60-69 lat niedokrwistość występuje istotnie częściej u mężczyzn (test chi kwadrat, $p=0,003$). W pozostałych przedziałach nie wykazano różnicy częstości rozpowszechnienia anemii w zależności od płci ($p=0,271$ w przedziale 70-79 lat, $p=0,237$ w wieku 80 i więcej lat)

4.5. Analiza ciężkości niedokrwistości

U 118 pacjentów (69,8%) z niedokrwistością stwierdzono anemię łagodną, u 40 osób (23,7%) umiarkowaną, u 6 osób (3,6%) ciężką, natomiast 5 osób (3,0%) bardzo ciężką. Na rycinie 16 przedstawiono częstość występowania określonych stopni ciężkości niedokrwistości z uwzględnieniem płci, natomiast w tabeli 10 stopnie ciężkości anemii dodatkowo z uwzględnieniem przedziałów wiekowych.



Rycina 16. Analiza ciężkości niedokrwistości w całej badanej populacji z uwzględnieniem płci

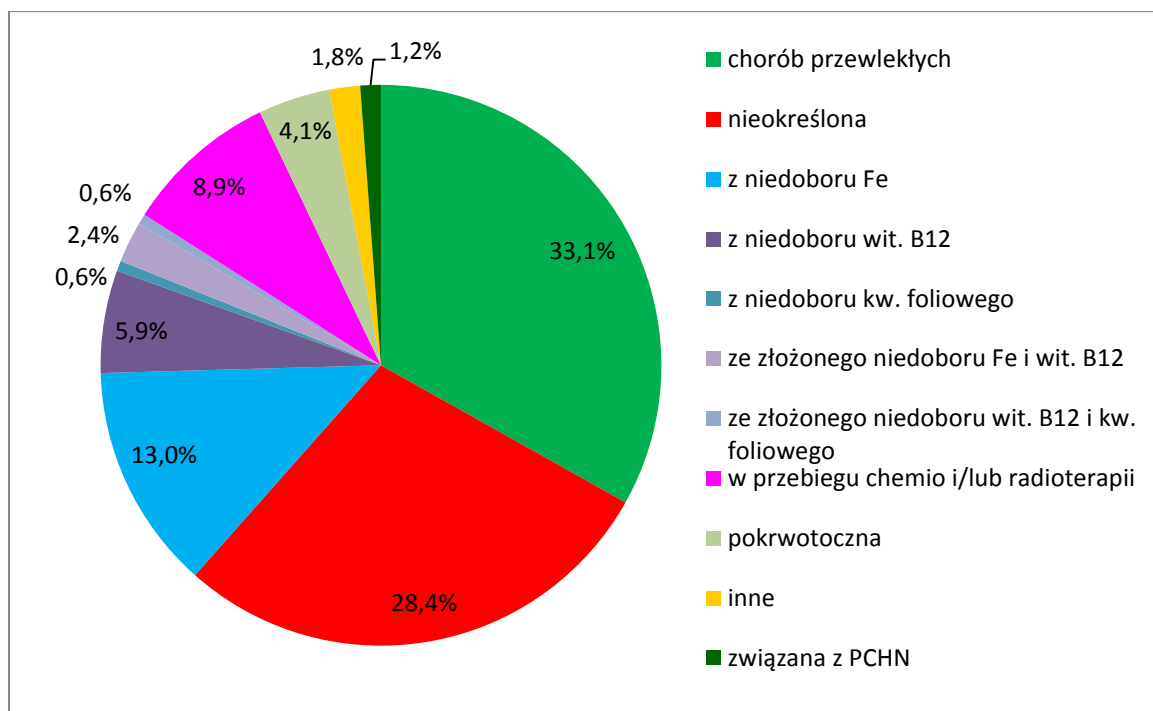
Tabela 10. Analiza ciężkości niedokrwistości z uwzględnieniem płci i przedziałów wiekowych

Przedział	Płeć	bardzo ciężka		ciężka		umiarkowana		łagodna		p
		liczba	%	liczba	%	liczba	%	liczba	%	
60-69 lat	k	1	4,8%	1	4,8%	5	23,8%	14	66,7%	0,558
	m	1	2,9%	0	0,0%	11	31,4%	23	65,7%	
70-79 lat	k	1	3,2%	1	3,2%	7	22,6%	22	71,0%	0,815
	m	1	4,2%	1	4,2%	3	12,5%	19	79,2%	
≥80 lat	k	1	2,6%	0	0,0%	12	31,6%	25	65,8%	0,03
	m	0	0,0%	3	15,0%	2	10,0%	15	75,0%	

Sprawdzono, czy w poszczególnych przedziałach wiekowych istnieje zależność występowania określonego stopnia ciężkości niedokrwistości w zależności od płci. Ustalono, że tylko u mężczyzn w wieku 80 i więcej lat istotnie częściej obecna jest niedokrwistość ciężka (test Fishera-Freemana-Haltona $p=0,03$).

4.6. Częstość występowania określonych podtypów niedokrwistości

W populacji osób w wieku 60 lat i więcej najczęstszą przyczyną anemii była niedokrwistość chorób przewlekłych, która wystąpiła u 56 osób, stanowiąc 33,1% niedokrwistości. Niedokrwistość nieokreśloną wykazano u 48 osób (28,4% niedokrwistości). Niedokrwistości niedoborowe stanowiły 22,5% niedokrwistości, w tym najczęstsza była anemia z niedoboru żelaza, którą rozpoznano u 22 osób (13% niedokrwistości). Anemia z niedoboru witaminy B12 wystąpiła u 10 osób (5,9% niedokrwistości), anemia z niedoboru kwasu foliowego u 1 osoby (0,6% niedokrwistości), złożone niedobory stwierdzono u 5 pacjentów, w tym u 4 (2,4% niedokrwistości) równocześnie niedokrwistość z niedoboru żelaza i witaminy B12, natomiast u 1 osoby (0,6% niedokrwistości) niedokrwistość z niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego. W badanej populacji u 15 osób (8,9% niedokrwistości) anemia była efektem prowadzonej terapii przeciwnowotworowej. Niedokrwistość pokrwotoczną stwierdzono u 7 osób (4,1% niedokrwistości), natomiast u 2 osób (1,2% niedokrwistości) anemię związaną z przewlekłą chorobą nerek. Do niedokrwistości innych zaliczono przypadki anemii obecne u 3 osób (1,8% niedokrwistości). W analizowanej populacji nie rozpoznano żadnego przypadku anemii aplastycznej, ani anemii hemolitycznej. Powyższe dane przedstawiono na rycinie 17.



Rycina 17. Częstość występowania określonych podtypów niedokrwistości

Przeanalizowano rozpowszechnienie określonych podtypów anemii w poszczególnych przedziałach wiekowych (tab.11) i wykazano istotną różnicę w częstości rozpowszechnienia anemii chorób przewlekłych oraz anemii w przebiegu chemio i/lub radioterapii. Niedokrwistość chorób przewlekłych stanowiła 21,4% przypadków niedokrwistości w wieku 60-69 lat; 41,8% w wieku 70-79 lat; natomiast 36,2% w wieku 80 i więcej lat. Stwierdzono istotne narastanie częstości rozpowszechnienia ACD w przedziałach wiekowych 60-69 lat vs 70-79 lat ($p=0,021$), natomiast nie wykazano różnicy w wieku 60-69 lat vs 80 i więcej lat ($p=0,082$) pomiędzy 70-79 lat vs 80 i więcej lat ($p=0,541$). Niedokrwistość w przebiegu chemio i/lub radioterapii stanowiła 19,6% przypadków w przedziale wieku 60-69 lat, natomiast tylko 5,5% w wieku 70-79 lat i jeszcze mniej w wieku 80 i więcej lat (1,7%). Niedokrwistość w przebiegu chemio i/lub radioterapii istotnie częściej stwierdzono u osób w przedziale wieku 60-69 lat vs 70-79 lat ($p=0,024$), oraz w wieku 60-69 lat vs 80 i więcej lat ($p=0,002$), natomiast nie wykazano różnicy pomiędzy przedziałami wiekowymi 70-79 lat vs 80 i więcej lat ($p=0,283$).

Tabela 11. Częstość występowania określonych podtypów niedokrwistości w przedziałach wiekowych

Typy niedokrwistości	Przedziały wiekowe						P		
	60-69 lat		70-79 lat		≥80 lat		60-69 vs 70-79	60-69 vs ≥80	70-79 vs ≥80
	liczba	%	liczba	%	liczba	%			
z niedoboru Fe	11	19,6%	4	7,3%	7	12,1%	0,057	0,268	0,390
z niedoboru wit B12	2	3,6%	4	7,3%	4	6,9%	0,389	0,427	0,938
z niedoboru kw. foliowego	0	0,0%	1	1,8%	0	0,0%	0,311	-	0,302
ze złożonego niedoboru Fe i wit. B12	1	1,8%	2	3,6%	1	1,7%	0,548	0,98	0,527
ze złożonego niedoboru wit. B12 i kw. foliowego	0	0,0%	1	1,8%	0	0,0%	0,311	-	0,302
chorób przewlekłych	12	21,4%	23	41,8%	21	36,2%	0,021	0,082	0,541
związana z PCHN	0	0,0%	1	1,8%	1	1,7%	0,311	0,324	0,969
hemolityczna	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-
aplastyczna	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-
pokrwtoczną	3	5,4%	1	1,8%	3	5,2%	0,317	0,965	0,335
w przebiegu chemio i/lub radioterapii	11	19,6%	3	5,5%	1	1,7%	0,024	0,002	0,283
inne	2	3,6%	1	1,8%	0	0,0%	0,569	0,147	0,302
nieokreślona	14	25,0%	14	25,5%	20	34,5%	0,956	0,269	0,296

PCHN - przewlekła choroba nerek

Niedokrwistość nieokreślona stanowiła drugą pod względem częstości przyczynę anemii (28,4%), dlatego sprawdzono jakie czynniki mogły zadecydować o tym, że nie udało się ustalić przyczyny niedokrwistości lub jakie czynniki mogłyby stanowić wskazówkę co do etiologii tej niedokrwistości. U jednego pacjenta z niedokrwistością nieokreśloną mógł wystąpić więcej niż 1 z podanych czynników, a dane zestawiono w tabeli 12.

U 39 pacjentów z 48 (81,3%) nie była wykonana pełna diagnostyka hematologiczna, w tym u żadnego chorego nie wykonano badania szpiku, a oznaczenie stężenia witaminy B12 wykonano tylko u 6 chorych (12,5%). U 8 osób (16,7%) w ciągu 3 miesięcy przed rozpoznaniem niedokrwistości miał miejsce zabieg operacyjny. Sprawdzone, czy niedokrwistości towarzyszyły inne zaburzenia hematologiczne i u 7 pacjentów (14,6%) stwierdzono liczbę leukocytów poniżej 4 000/ μ l lub liczbę płytek krwi poniżej 140 000/ μ l, natomiast u 2 chorych (4,2%) makrocytozę (MCV > 100 fl). U żadnego pacjenta z niedokrwistością nieokreśloną nie stwierdzono równoczesnego występowania makrocytozy, zmniejszenia liczby leukocytów i płytek krwi.

Tabela 12. Zestawienie czynników o potencjalnym znaczeniu przyczynowym w niedokrwistości nieokreślonej

Czynnik	liczba	%
brak pełnej diagnostyki	39	81,3%
<i>badanie szpiku</i>	0	0,0%
<i>stężenie wit. B12</i>	6	12,5%
zabieg operacyjny do 3 m-cy przed rozpoznaniem niedokrwistości	8	16,7%
towarzyszące zmiany w morfologii krwi:		
<i>WBC < 4000/μl lub PLT < 140 000/μl</i>	7	14,6%
<i>MCV > 100 fl</i>	2	4,2%
<i>WBC < 4000/μl lub PLT < 140 000/μl i MCV > 100 fl</i>	0	0,0%

MCV - średnią objętość krwinki czerwonej

PLT - liczba płytek krwi

WBC - liczba leukocytów

Średnie stężenie Hb u kobiet z niedokrwistością nieokreśloną wyniosło 10,71 g/dl (SD \pm 1,2 g/dl), natomiast u mężczyzn 11,88 g/dl (SD \pm 0,8 g/dl). Niedokrwistość łagodną miało 100% mężczyzn, 85% kobiet i nie wykazano, by różnica ta była istotna statystycznie ($p=0,064$).

Niedokrwistość nieokreśloną przeanalizowano również pod kątem MCV (tab.13) i ustalono, że u 34 pacjentów (70,8%) występowała normocytoza, u 2 (4,2%) makrocytoza, natomiast u 1 (2,1% mikrocytoza). U 11 chorych (22,9%) brakowało danych na temat MCV.

Tabela 13. Analiza niedokrwistości nieokreślonej pod kątem MCV

MCV	liczba	%
mikrocytoza	1	2,1%
normocytoza	34	70,8%
makrocytoza	2	4,2%
brak danych o MCV	11	22,9%

MCV - średnią objętość krwinki czerwonej

4.7. Analiza chorób współistniejących

Całą badaną populację scharakteryzowano pod kątem częstości występowania chorób towarzyszących (tab.14).

Tabela 14. Występowanie chorób współistniejących w całej badanej populacji

Choroby współistniejące	Liczba	%
nadciśnienie tętnicze	772	78,7%
<i>nadciśnienie tętnicze powikłane</i>	475	48,4%
choroba niedokrwienna serca	319	32,5%
niewydolność serca	106	10,8%
migotanie przedsionków	102	10,4%
choroba zakrzepowo-zatorowa	34	3,5%
cukrzyca	245	25,0%
<i>cukrzyca powikłana</i>	143	14,6%
choroby tarczycy	182	18,6%
<i>niedoczynność tarczycy</i>	122	12,4%
<i>nadczynność tarczycy</i>	19	1,9%
choroby płuc	118	12,0%
<i>astma</i>	51	5,2%
<i>POCHP</i>	39	4,0%
PCHN	102	10,4%
choroby nowotworowe	101	10,3%
choroby wątroby	33	3,4%
RZS lub inna choroba reumatyczna	11	1,1%

nadciśnienie tętnicze powikłane - obecność subklinicznych lub klinicznych cech uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego (Suplement)

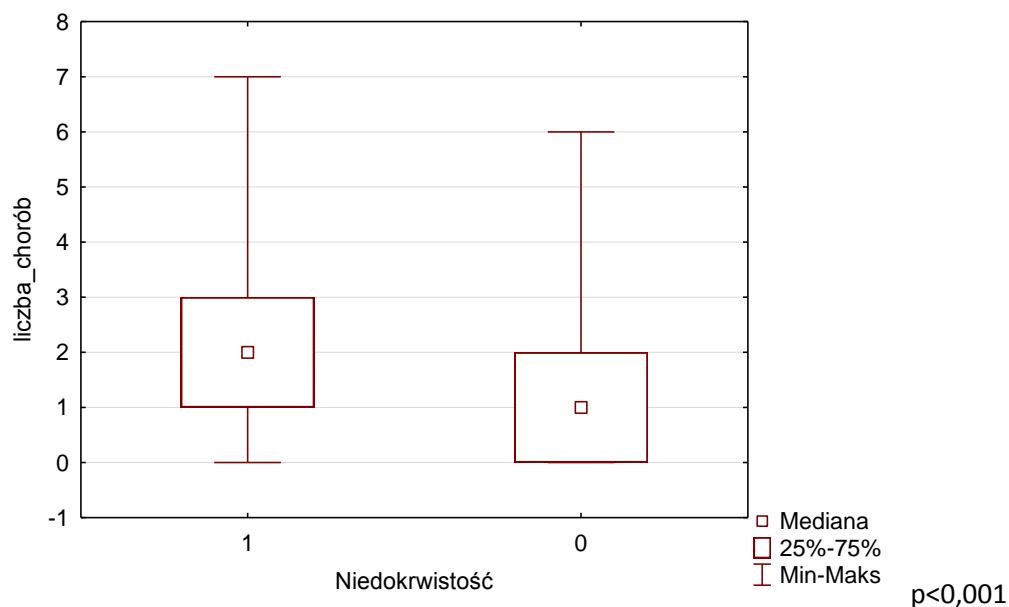
cukrzyca powikłana - cukrzyca z obecnością powikłań makro i mikroangiopatycznych (Suplement)

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PCHN - przewlekła choroba nerek

U pacjentów z niedokrwistością mediana liczby chorób współistniejących wyniosła 2 (minimum 0, maksimum 7), natomiast w grupie bez niedokrwistości 1 (minimum 0, maksimum 6) i różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$) (ryc.18).



Rycina 18. Ilość chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości

4.7.1. Analiza występowania chorób układu krążenia i cukrzycy

U pacjentów z anemią wykazano istotne statystycznie, częstsze w stosunku do grupy bez anemii, występowanie nadciśnienia tętniczego ($p=0,007$), w tym nadciśnienia tętniczego powikłanego ($p<0,001$), choroby niedokrwiennej serca ($p<0,001$), niewydolności serca ($p<0,001$), migotania przedsionków ($p<0,001$), cukrzycy ($p=0,035$), jak również cukrzycy powikłanej ($p=0,001$). Dane zebrano w tabeli 15.

Tabela 15. Analiza występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 60 i więcej lat

Choroby współistniejące	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
nadciśnienie tętnicze	146	86,4%	626	77,1%	0,007
<i>nadciśnienie tętnicze powikłane</i>	128	75,7%	347	42,7%	<0,001
choroba niedokrwienna serca	76	45,0%	243	29,9%	<0,001
niewydolność serca	43	25,4%	63	7,8%	<0,001
migotanie przedsionków	35	20,7%	67	8,3%	<0,001
choroba zakrzepowo-zatorowa	14	8,3%	24	3,0%	0,001
cukrzyca	53	31,4%	192	23,6%	0,035
<i>cukrzyca powikłana</i>	40	23,7%	103	12,7%	<0,001

nadciśnienie tętnicze powikłane - obecność subklinicznych lub klinicznych cech uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego (Suplement)

cukrzyca powikłana - cukrzyca z obecnością powikłań makro i mikroangiopatycznych (Suplement)

Wcześniej wykazano, że pacjenci, u których stwierdzana była niedokrwistość byli starsi, a występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego jest zależne od wieku, dlatego zbadano różnice w rozpowszechnieniu schorzeń współistniejących w poszczególnych przedziałach wiekowych (tab.16,17,18). Wykazano, że w przedziale wieku 60-69 lat u pacjentów, u których stwierdzana była niedokrwistość, częściej niż w grupie bez anemii, występowało nadciśnienie tętnicze powikłane ($p=0,003$), niewydolność serca ($p=0,002$), choroba zakrzepowo-zatorowa ($p=0,002$), cukrzyca ($p=0,005$), w tym także cukrzyca powikłana ($p=0,002$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, a także migotania przedsionków pomiędzy grupami w tym przedziale wiekowym (tab.16).

Tabela 16. Analiza występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 60-69 lat

Choroby współistniejące	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
nadciśnienie tętnicze	38	67,9%	345	70,7%	0,659
<i>nadciśnienie tętnicze powikłane</i>	27	48,2%	141	28,9%	0,003
choroba niedokrwienna serca	14	25,0%	110	22,5%	0,678
niewydolność serca	7	12,5%	17	3,5%	0,002
migotanie przedsionków	4	7,1%	21	4,3%	0,337
choroba zakrzepowo-zatorowa	5	8,9%	9	1,8%	0,002
cukrzyca	21	37,5%	102	20,9%	0,005
<i>cukrzyca powikłana</i>	13	23,2%	47	9,6%	0,002

nadciśnienie tętnicze powikłane - obecność subklinicznych lub klinicznych cech uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego (Suplement)

cukrzyca powikłana - cukrzyca z obecnością powikłań makro i mikroangiopatycznych (Suplement)

W przedziale wieku 70-79 lat w grupie pacjentów z niedokrwistością stwierdzono istotną różnicę w częstości występowania nadciśnienia tętniczego ($p=0,037$) nadciśnienia tętniczego powikłanego ($p<0,001$), niewydolności serca ($p=0,018$), migotania przedsionków ($p=0,018$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w częstości rozpowszechnienia choroby niedokrwiennej serca, choroby zakrzepowo-zatorowej, ani cukrzycy, w tym także cukrzycy powikłanej, w podanym powyżej przedziale wieku (tab.17).

Tabela 17. Analiza występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 70-79 lat

Choroby współistniejące	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	Liczba	%	
nadciśnienie tętnicze	52	94,5%	183	83,6%	0,037
<i>nadciśnienie tętnicze powikłane</i>	49	89,1%	120	54,8%	<0,001
choroba niedokrwienna serca	25	45,5%	77	35,2%	0,158
niewydolność serca	12	21,8%	22	10,0%	0,018
migotanie przedsionków	12	21,8%	22	10,0%	0,018
choroba zakrzepowo-zatorowa	5	9,1%	8	3,7%	0,09
cukrzyca	16	29,1%	57	26,0%	0,646
<i>cukrzyca powikłana</i>	14	25,5%	34	15,5%	0,083

nadciśnienie tętnicze powikłane - obecność subklinicznych lub klinicznych cech uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego (Suplement)

cukrzyca powikłana - cukrzyca z obecnością powikłań makro i mikroangiopatycznych (Suplement)

W najstarszej grupie (≥ 80 lat) tylko niewydolność serca istotnie częściej występowała w grupie pacjentów z niedokrwistością ($p=0,013$) (tab.18).

Tabela 18. Analiza występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 80 i więcej lat

Choroby współistniejące	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
nadciśnienie	56	96,6%	98	93,3%	0,389
<i>nadciśnienie powikłane</i>	52	89,7%	86	81,9%	0,189
choroba niedokrwienności serca	37	63,8%	56	53,3%	0,197
niewydolność serca	24	41,4%	24	22,9%	0,013
migotanie przedsionków	19	32,8%	24	22,9%	0,17
choroba zakrzepowo-zatorowa	3	5,2%	4	3,8%	0,681
cukrzyca	16	27,6%	33	31,4%	0,609
<i>cukrzyca powikłana</i>	13	22,4%	22	21,0%	0,828

nadciśnienie tętnicze powikłane - obecność subklinicznych lub klinicznych cech uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego (Suplement)

cukrzyca powikłana - cukrzyca z obecnością powikłań makro i mikroangiopatycznych (Suplement)

4.7.2. Analiza rozpowszechnienia innych schorzeń współistniejących

Analizując całą populację osób w wieku ≥ 60 lat, w grupie z niedokrwistością wykazano częstsze występowanie PCHN ($p<0,001$), nowotworów ($p<0,001$), chorób wątroby ($p<0,001$), reumatoidalnego zapalenia stawów i innych chorób reumatycznych ($p<0,001$). W grupie chorych z anemią stwierdzono, że choroby tarczycy analizowane wspólnie występują częściej ($p=0,02$), ale nie wykazano istotnej statystycznie różnicy rozpowszechnienia niedoczynności tarczycy ($p=0,445$) czy nadczynności tarczycy ($p=0,289$). Analiza występowania chorób płuc wskazuje na większą częstość schorzeń płuc w grupie z anemią ($p<0,001$), ale dotyczy to POCHP ($p=0,022$), natomiast nie wykazano takiej zależności w przypadku astmy oskrzelowej ($p=0,765$). Dane umieszczono w tabeli 19.

Tabela 19. Analiza występowania chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 60 lat i więcej

Choroby współistniejące	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
choroby tarczycy wspólnie	42	24,9%	140	17,2%	0,02
<i>niedoczynność tarczycy</i>	24	14,2%	98	12,1%	0,445
<i>nadczynność tarczycy</i>	5	3,0%	14	1,7%	0,289
choroby płuc	34	20,1%	84	10,3%	<0,001
<i>astma</i>	8	4,7%	43	5,3%	0,765
<i>POCHP</i>	12	7,1%	27	3,3%	0,022
PCHN	49	29,0%	53	6,5%	<0,001
choroby nowotworowe	44	26,0%	57	7,0%	<0,001
choroby wątroby	19	11,2%	14	1,7%	<0,001
RZS lub inna choroba reumatyczna	7	4,1%	4	0,5%	<0,001

POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PCHN - przewlekła choroba nerek

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

Dodatkowo zbadano częstość występowania poprzednio wymienionych schorzeń współistniejących w poszczególnych przedziałach wiekowych. W przedziale wieku 60-69 lat (tab.20), w grupie pacjentów z niedokrwistością istotnie częściej stwierdzano chorobę nowotworową ($p < 0,001$), choroby wątroby ($p < 0,001$), choroby płuc ($p < 0,001$), w tym POCHP ($p = 0,002$), PCHN ($p = 0,013$).

Tabela 20. Analiza występowania chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 60-69 lat

Choroby współistniejące	niedokrwistość		bez niedokrwistości		P
	liczba	%	liczba	%	
choroby tarczycy wspólnie	12	21,4%	74	15,2%	0,224
<i>niedoczynność tarczycy</i>	7	12,5%	52	10,7%	0,674
<i>nadczynność tarczycy</i>	2	3,6%	6	1,2%	0,168
choroby płuc	14	25,0%	49	10,0%	<0,001
<i>astma</i>	4	7,1%	27	5,5%	0,623
<i>POCHP</i>	6	10,7%	13	2,7%	0,002
PCHN	5	8,9%	13	2,7%	0,013
choroby nowotworowe	21	37,5%	31	6,4%	<0,001
choroby wątroby	8	14,3%	9	1,8%	<0,001
RZS lub inna choroba reumatyczna	1	1,8%	1	0,2%	0,064

POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PCHN - przewlekła choroba nerek

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

W wieku 70-79 lat w grupie chorych ze stwierdzoną niedokrwistością istotnie częściej występowała PCHN ($p < 0,001$), RZS lub inna choroba reumatyczna ($p < 0,001$), choroba nowotworowa ($p < 0,001$) oraz choroby wątroby ($p = 0,013$). W przypadku pozostałych schorzeń nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania (tab.21).

Tabela 21. Analiza występowania chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 70-79 lat

Choroby współistniejące	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
choroby tarczycy wspólnie	12	21,8%	42	19,2%	0,66
<i>niedoczynność tarczycy</i>	6	10,9%	28	12,8%	0,706
<i>nadczynność tarczycy</i>	1	1,8%	7	3,2%	0,587
choroby płuc	9	16,4%	25	11,4%	0,32
<i>astma</i>	2	3,6%	12	5,5%	0,579
<i>POCHP</i>	4	7,3%	11	5,0%	0,512
PCHN	22	40,0%	19	8,7%	<0,001
choroby nowotworowe	15	27,3%	18	8,2%	<0,001
choroby wątroby	4	7,3%	3	1,4%	0,013
RZS lub inna choroba reumatyczna	5	9,1%	0	0,0%	<0,001

POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PCHN - przewlekła choroba nerek

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

U pacjentów w wieku 80 i więcej lat z niedokrwistością istotnie częściej stwierdzono choroby wątroby ($p = 0,007$) i PCHN ($p = 0,013$). Nie wykazano istotności w przypadku częstości występowania pozostałych schorzeń (tab.22).

Tabela 22. Analiza występowania chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 80 i więcej lat

Choroby współistniejące	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
choroby tarczycy wspólnie	18	31,0%	24	22,9%	0,253
<i>niedoczynność tarczycy</i>	11	19,0%	18	17,1%	0,771
<i>nadczynność tarczycy</i>	2	3,4%	1	1,0%	0,256
choroby płuc	11	19,0%	10	9,5%	0,085
<i>astma</i>	2	3,4%	4	3,8%	0,907
<i>POCHP</i>	2	3,4%	3	2,9%	0,834
PCHN	22	37,9%	21	20,0%	0,013
choroby nowotworowe	8	13,8%	8	7,6%	0,205
choroby wątroby	7	12,1%	2	1,9%	0,007
RZS lub inna choroba reumatyczna	1	1,7%	3	2,9%	0,654

POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PCHN - przewlekła choroba nerek

RZS - reumatoidalne zapalenie stawów

4.8. Analiza hospitalizacji

Całą badaną populację zbadano pod kątem częstości hospitalizacji z powodu wybranych przyczyn (tab.23) i stwierdzono, że schorzenia sercowo-naczyniowe stanowiły najczęstszą przyczynę hospitalizacji, w tym liczba hospitalizacji z powodu zaburzeń rytmu serca wyniosła 95 (9,7% osób całej populacji), OZW 92 (9,4%), niewydolności serca co najmniej III stopnia NYHA 51 (5,2%), udaru mózgu 56 (5,7%), TIA 20 (2,0%). Liczba pozostałych hospitalizacji wynosiła: z powodu infekcji 60 (6,1%), cukrzycy 44 (4,5%), utraty przytomności 17 (1,7%).

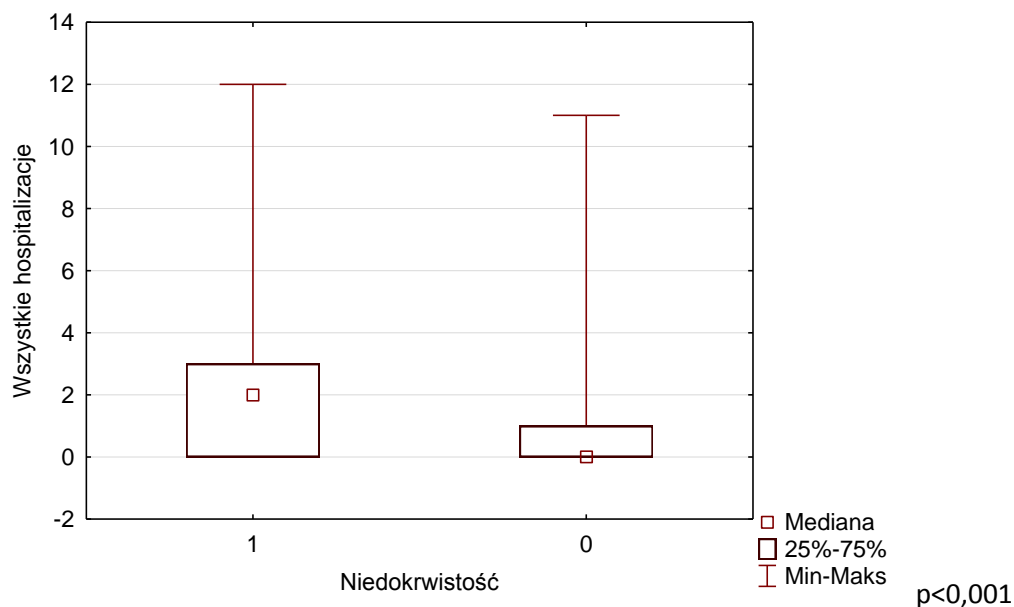
Tabela 23. Liczba hospitalizacji z powodu wybranych przyczyn w całej badanej populacji

Przyczyna hospitalizacji	liczba	% populacji
zaburzenia rytmu serca	95	9,7%
OZW	92	9,4%
niewydolność serca co najmniej III NYHA	51	5,2%
udar mózgu	56	5,7%
TIA	20	2,0%
infekcje	60	6,1%
układu oddechowego	21	2,1%
układu moczowego	18	1,8%
sepsa	6	0,6%
róża	3	0,3%
inne, w tym gorączka o niejasnej przyczynie	12	1,2%
cukrzyca	44	4,5%
utrata przytomności	17	1,7%

OZW - ostry zespół wieńcowy

TIA - przemijający napad niedokrwienia mózgu

U pacjentów z niedokrwistością mediana liczby hospitalizacji wyniosła 2 (minimum 0, maksimum 12), natomiast w grupie bez niedokrwistości 0 (minimum 0, maksimum 11) i różnica ta była istotna statystycznie ($p < 0,001$) (ryc.19).



Rycina 19. Całkowita liczba hospitalizacji w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości

Obie grupy pacjentów (z i bez niedokrwistości) porównano pod kątem częstości hospitalizacji z powodu wybranych przyczyn (tab.24).

Tabela 24. Analiza hospitalizacji z powodu wybranych przyczyn w grupie pacjentów z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez niedokrwistości

Przyczyna hospitalizacji	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
zaburzenia rytmu serca	40	23,7%	55	6,8%	<0,001
OZW	37	21,9%	55	6,8%	<0,001
niewydolność serca co najmniej NYHA III	23	13,6%	28	3,4%	<0,001
udar mózgu	21	12,4%	35	4,3%	<0,001
TIA	8	4,7%	12	1,5%	0,006
infekcje	39	23,1%	21	2,6%	<0,001
<i>układu oddechowego</i>	13	7,7%	8	1,0%	<0,001
<i>układu moczowego</i>	11	6,5%	7	0,9%	<0,001
<i>sepsa</i>	5	3,0%	1	0,1%	<0,001
<i>róża</i>	2	1,2%	1	0,1%	0,023
<i>inne, w tym gorączka o niejasnej przyczynie</i>	8	4,7%	4	0,5%	<0,001
cukrzyca	13	7,7%	31	3,8%	0,027
utrata przytomności	9	5,3%	8	1,0%	<0,001

OZW - ostry zespół wieńcowy

TIA - przemijający napad niedokrwienia mózgu

Pacjenci w wieku ≥ 60 lat z niedokrwistością, istotnie częściej hospitalizowani byli z powodu wszystkich wybranych przyczyn, tj. z powodu zaburzeń rytmu serca ($p < 0,001$), OZW ($p < 0,001$), niewydolności serca co najmniej NYHA III ($p < 0,001$), udaru mózgu ($p < 0,001$), TIA ($p = 0,006$), infekcji ($p < 0,001$), w tym z powodu schorzeń układu oddechowego ($p < 0,001$), układu moczowego ($p < 0,001$), sepsy ($p < 0,001$), róży ($p = 0,023$), a także cukrzycy ($p = 0,027$) i utraty przytomności ($p < 0,001$).

Podobnie jak w przypadku chorób współistniejących sprawdzono częstość hospitalizacji w poszczególnych przedziałach wiekowych (tab.25,26,27).

Tabela 25. Analiza hospitalizacji pacjentów w wieku 60-69 lat z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez niedokrwistości

Przyczyna hospitalizacji	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
zaburzenia rytmu serca	2	3,6%	10	2,0%	0,463
OZW	5	8,9%	20	4,1%	0,102
niewydolność serca co najmniej III NYHA	4	7,1%	3	0,6%	<0,001
udar mózgu	3	5,4%	14	2,9%	0,311
TIA	1	1,8%	7	1,4%	0,836
infekcje	4	7,1%	9	1,8%	0,014
cukrzyca	3	5,4%	18	3,7%	0,539
utrata przytomności	4	7,1%	3	0,6%	<0,001

OZW - ostry zespół wieńcowy

TIA - przemijający napad niedokrwienia mózgu

Pacjenci w wieku 60-69 lat z niedokrwistością istotnie częściej hospitalizowani byli z powodu niewydolności serca z co najmniej NYHA III ($p<0,001$), infekcji ($p=0,014$) oraz utraty przytomności ($p<0,001$) w porównaniu do pacjentów bez niedokrwistości w tym samym przedziale wiekowym (tab.25).

Tabela 26. Analiza hospitalizacji pacjentów w wieku 70-79 lat z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez niedokrwistości

Przyczyna hospitalizacji	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
zaburzenia rytmu serca	22	40,0%	24	11,0%	<0,001
OZW	16	29,1%	24	11,0%	<0,001
niewydolność serca co najmniej III NYHA	6	10,9%	9	4,1%	0,048
udar mózgu	5	9,1%	12	5,5%	0,321
TIA	3	5,5%	1	0,5%	0,006
Infekcje	13	23,6%	8	3,7%	<0,001
cukrzyca	9	16,4%	7	3,2%	<0,001
utrata przytomności	3	5,5%	3	1,4%	0,064

OZW - ostry zespół wieńcowy

TIA - przemijający napad niedokrwienia mózgu

Pacjenci w wieku 70-79 lat z anemią istotnie częściej hospitalizowani byli z powodu: zaburzeń rytmu serca ($p<0,001$), OZW ($p<0,001$), niewydolności serca z co najmniej NYHA III ($p=0,048$), TIA ($p=0,006$), infekcji ($p<0,001$), cukrzycy ($<0,001$) w porównaniu do pacjentów bez anemii w tym samym wieku (tab.26).

Tabela 27. Analiza hospitalizacji pacjentów w wieku 80 i więcej: z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez niedokrwistości

Przyczyna hospitalizacji	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
zaburzenia rytmu serca	16	27,6%	21	20,0%	0,268
OZW	16	27,6%	11	10,5%	0,005
niewydolność serca co najmniej III NYHA	13	22,4%	16	15,2%	0,251
udar mózgu	13	22,4%	9	8,6%	0,013
TIA	4	6,9%	4	3,8%	0,382
infekcje	22	37,9%	4	3,8%	<0,001
cukrzyca	1	1,7%	6	5,7%	0,229
utrata przytomności	2	3,4%	2	1,9%	0,542

OZW - ostry zespół wieńcowy

TIA - przemijający napad niedokrwienia mózgu

W wieku 80 i więcej lat pacjenci z niedokrwistością, w porównaniu do grupy bez niedokrwistości, istotnie częściej hospitalizowani byli z powodu infekcji ($p < 0,001$), OZW ($p = 0,005$), udaru mózgu ($p = 0,013$) (tab.27).

4.9. Analiza częstości wykonywania procedur medycznych

Częstość wykonywania wybranych specjalistycznych procedur medycznych w całej badanej populacji przedstawiono w tabeli 28, natomiast różnice częstości pomiędzy grupą pacjentów ze stwierdzoną anemią a grupą bez niedokrwistości w tabeli 29.

Tabela 28. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w całej badanej populacji

Procedura medyczna	liczba	%
koronarografia	140	14,3%
PTCA	84	8,6%
pomostowanie aortalno-wieńcowe	19	1,9%
arteriografia	23	2,3%
leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych	13	1,3%
amputacje kończyn z dolnych z powodu niedokrwienia	2	0,2%
wszczepienie stymulatora lub kardiowertera defibrylatora	32	3,3%

PTCA - przezskórna angioplastyka wieńcowa

Tabela 29. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w całej badanej populacji

Procedura medyczna	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
koronarografia	53	31,4%	87	10,7%	<0,001
PTCA	35	20,7%	49	6,0%	<0,001
pomostowanie aortalno-wieńcowe	10	5,9%	9	1,1%	<0,001
arteriografia	12	7,1%	11	1,4%	<0,001
leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych	11	6,5%	2	0,2%	<0,001
amputacje kończyn z dolnych z powodu niedokrwienia	1	0,6%	1	0,1%	0,219
wszczepienie stymulatora lub kardiowertera defibrylatora	12	7,1%	20	2,5%	0,002

PTCA - przezskórna angioplastyka wieńcowa

W grupie ze stwierdzoną niedokrwistością wykazano statystycznie istotną, większą częstość wykonywania następujących procedur medycznych: koronarografii ($p < 0,001$), PTCA ($p < 0,001$), pomostowania aortalno-wieńcowego ($p < 0,001$), arteriografii ($p < 0,001$), leczenia inwazyjnego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych ($p < 0,001$), wszczepienia stymulatora lub kardiowertera serca ($p = 0,002$). Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości amputacji kończyn dolnych z powodu niedokrwienia.

Następnie sprawdzono częstość wykonywania wcześniej wymienianych procedur w poszczególnych przedziałach wiekowych.

Tabela 30. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 60-69 lat

Procedura medyczna	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
koronarografia	12	21,4%	46	9,4%	0,006
PTCA	8	14,3%	28	5,7%	0,015
pomostowanie aortalno-wieńcowe	3	5,4%	4	0,8%	0,004
arteriografia	9	16,1%	8	1,6%	<0,001
leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych	8	14,3%	1	0,2%	<0,001
amputacje kończyn z dolnych z powodu niedokrwienia	0	0,0%	0	0,0%	-
wszczepienie stymulatora lub kardiowertera defibrylatora	2	3,6%	2	0,4%	0,009

PTCA - przezskórna angioplastyka wieńcowa

W grupie najmłodszych pacjentów (60-69 lat) nie wykonano żadnej amputacji kończyny dolnej, natomiast wszystkie pozostałe procedury medyczne były istotnie częściej wykonywane w grupie pacjentów z niedokrwistością tj. koronarografia ($p=0,006$), PTCA ($p=0,015$), pomostowanie aortalno wieńcowe ($p=0,004$), arteriografia ($p<0,001$), leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych ($p<0,001$), wszczepienie stymulatora serca lub kardiowertera defibrylatora ($p=0,009$). Dane umieszczono w tabeli 30.

Tabela 31. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 70-79 lat

Procedura medyczna	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
koronarografia	22	40,0%	34	15,5%	<0,001
PTCA	13	23,6%	17	7,8%	<0,001
pomostowanie aortalno-wieńcowe	4	7,3%	2	0,9%	0,004
arteriografia	2	3,6%	2	0,9%	0,132
leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych	2	3,6%	1	0,5%	0,043
amputacje kończyn z dolnych z powodu niedokrwienia	0	0,0%	1	0,5%	0,616
wszczepienie stymulatora lub kardiowertera defibrylatora	3	5,5%	11	5,0%	0,897

PTCA - przeszłorna angioplastyka wieńcowa

W wieku 70-79 lat w grupie pacjentów z niedokrwistością istotnie częściej wykonywano koronarografię ($p<0,001$), PTCA ($p<0,001$), pomostowanie aortalno-wieńcowe ($p=0,004$) oraz leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych ($p=0,043$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości: arteriografii ($p=0,132$), amputacjach kończyn z dolnych z powodu niedokrwienia ($p=0,616$), a także wszczępien stymulatora lub kardiowertera defibrylatora ($p=0,897$) pomiędzy badanymi grupami w wieku 70-79 lat (tab.31).

Tabela 32. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 80 i więcej lat

Procedura medyczna	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
koronarografia	19	32,8%	7	6,7%	<0,001
PTCA	14	24,1%	4	3,8%	<0,001
pomostowania aortalno-wieńcowe	3	5,2%	3	2,9%	0,452
arteriografia	1	1,7%	1	1,0%	0,668
leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych	1	1,7%	0	0,0%	0,177
amputacje kończyn z dolnych z powodu niedokrwienia	1	1,7%	0	0,0%	0,177
wszczepienie stymulatora lub kardiowertera defibrylatora	7	12,1%	7	6,7%	0,237

PTCA - przezskórna angioplastyka wieńcowa

W najstarszej grupie (≥ 80 lat) pacjenci z niedokrwistością istotnie częściej mieli wykonywaną koronarografię ($p < 0,001$) oraz przezskórną angioplastykę wieńcową ($p < 0,001$). Nie wykazano istotnych różnic pomiędzy grupami w przypadku pozostałych procedur (tab.32).

Cukrzyca jest znanym czynnikiem rozwoju schorzeń sercowo-naczyniowych, dlatego sprawdzono, czy konieczność stosowania powyższych procedur nie była efektem cukrzycy. W tym celu pacjentów z cukrzycą (245 osób) podzielono na dwie grupy: z cukrzycą i anemią (53 osoby) oraz z cukrzycą i bez anemii (192 osoby) i zbadano częstość stosowania powyższych procedur w obu grupach. Dane zebrano w tabeli 33. Wykazano, że u pacjentów z cukrzycą i anemią, w stosunku do grupy tylko z cukrzycą, istotnie częściej wykonywana była koronarografia ($p < 0,001$), PTCA ($p = 0,028$) oraz arteriografia ($p = 0,008$). Nie wykazano różnic w częstości zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego, leczenia inwazyjnego przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, amputacji kończyn dolnych, ani wszczepień stymulatora lub kardiowertera defibrylatora pomiędzy grupami.

Tabela 33. Analiza częstości wykonywania specjalistycznych procedur medycznych u pacjentów z cukrzycą

Procedura medyczna	niedokrwistość i cukrzyca		bez niedokrwistości i cukrzyca		p
	liczba	%	liczba	%	
koronarografia	20	37,7%	28	14,6%	<0,001
PTCA	10	18,9%	16	8,3%	0,028
pomostowanie aortalno-wieńcowe	5	9,4%	13	6,8%	0,511
arteriografia	7	13,2%	7	3,6%	0,008
leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych	3	5,7%	3	1,6%	0,088
amputacje kończyn z dolnych z powodu niedokrwienia	1	1,9%	1	0,5%	0,328
wszczepienie stymulatora lub kardiowertera defibrylatora	3	5,7%	6	3,1%	0,385

PTCA - przezskórna angioplastyka wieńcowa

4.10. Analiza stosowanego leczenia

Częstość stosowania wybranych grup leków w całej badanej populacji przedstawiono w tabeli 34.

Tabela 34. Stosowanie wybranych grup leków w całej badanej populacji

Grupy leków	Liczba	%
inhibitory ACE	303	30,9%
ASA	259	26,4%
metformina	91	9,3%
insulina	62	6,3%
VKA	78	8,0%
NOAC	25	2,5%
klopidogrel - zarówno pojedynczo jak i w terapii podwójnej i potrójnej	68	6,9%
<i>klopidogrel monoterapia</i>	9	0,9%
<i>ASA plus klopidogrel</i>	56	5,7%
<i>ASA plus klopidogrel plus VKA</i>	3	0,3%
heparyna	18	1,8%

inhibitory ACE - inhibitory enzymu konwertującego angiotensyny

ASA - aspiryna

VKA - antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol)

NOAC - doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban)

Zbadano również różnice w częstości stosowania wybranych leków w grupie ze stwierdzaną niedokrwistością w stosunku do grupy bez niedokrwistości, a dane umieszczono w tabeli 35.

Tabela 35. Analiza częstości stosowania wybranych grup leków w populacji osób ze stwierdzaną niedokrwistością i bez niedokrwistości

Grupy leków	niedokrwistość		bez niedokrwistości		p
	liczba	%	liczba	%	
inh ACE	86	50,9%	217	26,7%	<0,001
ASA	82	48,5%	177	21,8%	<0,001
metformina	20	11,8%	71	8,7%	0,208
insulina	21	12,4%	41	5,0%	<0,001
VKA	30	17,8%	48	5,9%	<0,001
NOAC	10	5,9%	15	1,8%	0,002
klopidogrel- zarówno pojedynczo jak i w terapii podwójnej i potrójnej	27	16,0%	41	5,0%	<0,001
<i>klopidogrel monoterapia</i>	2	1,2%	7	0,9%	0,69
<i>ASA plus klopidogrel</i>	22	13,0%	34	4,2%	<0,001
<i>ASA plus klopidogrel plus VKA</i>	3	1,8%	0	0,0%	<0,001
heparyna	15	8,9%	3	0,4%	<0,001

inhibitory ACE - inhibitory enzymu konwertującego angiotensyny

ASA - aspiryna

VKA - antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol)

NOAC - doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban)

Pacjenci z niedokrwistością istotnie częściej stosowali następujące leki: inhibitory ACE ($p<0,001$), aspirynę (ASA) w dawkach 75 mg - 150 mg ($p<0,001$), heparynę ($p<0,001$), tiklopidynę ($p<0,001$), insulinę ($p<0,001$), leki przeciwkrzepliwe, w tym VKA ($p<0,001$), NOAC ($p=0,002$), klopidogrel zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu z ASA lub ASA plus VKA ($p<0,001$). Odrębnie zbadano różnice w stosowaniu klopidogrelu w monoterapii i nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami ($p=0,69$), natomiast stosowanie klopidogrelu w skojarzeniu z ASA ($p<0,001$), a także terapia potrójna: ASA plus klopidogrel plus VKA ($p<0,001$) różniło się istotnie pomiędzy grupą z niedokrwistością w stosunku do grupy bez niedokrwistości. Nie wykazano różnic w stosowaniu metforminy pomiędzy grupami ($p=0,208$).

4.11. Analiza krwawień

W populacji osób z niedokrwistością stwierdzono 46 epizodów krwawień, które wystąpiły u 38 osób (22% pacjentów z anemią). U 4 chorych z niedokrwistością wystąpił więcej niż 1 epizod krwawień. W grupie bez niedokrwistości miało miejsce 9 epizodów krwawień u 9 pacjentów (1,1% pacjentów bez niedokrwistości). Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania epizodów krwawień ($p < 0,001$), jak i liczby pacjentów u których doszło do krwawień ($p < 0,001$) pomiędzy grupą ze stwierdzaną anemią a grupą bez anemii.

Sprawdzono, czy pomiędzy grupą z niedokrwistością i bez niedokrwistości wystąpiły różnice w częstotliwości krwawień przy stosowaniu wybranych leków i dane te przedstawiono w tabeli 36. Stwierdzono istotną statystycznie większą częstość epizodów krwawień w grupie z niedokrwistością podczas przyjmowania ASA ($p < 0,001$), VKA ($p < 0,001$), NOAC ($p = 0,041$), kłopidogrelu plus ASA ($p = 0,026$). Nie wykazano różnic w częstości krwawień w obu grupach w przypadku przyjmowania heparyny ($p = 0,396$), tiklopidyny ($p = 0,428$) oraz terapii łącznej ASA plus kłopidogrel plus VKA ($p = 1$).

Tabela 36. Analiza występowanie epizodów krwawień podczas stosowania wybranych grup leków w populacji ze stwierdzoną w wieku 60 i więcej lat niedokrwistością i bez niedokrwistości

Grupy leków	niedokrwistość			bez niedokrwistości			p
	liczba pacjentów stosujących lek	liczba pacjentów u których doszło do krwawienia	%	liczba pacjentów stosujących lek	liczba pacjentów u których doszło do krwawienia	%	
ASA	82	22	26,8%	177	3	1,7%	<0,001
VKA	30	10	33,3%	48	0	0,0%	<0,001
NOAC	10	4	40,0%	15	1	6,7%	0,041
klopidogrel monoterapia	2	0	0,0%	7	0	0,0%	-
ASA plus klopidogrel	22	6	27,3%	34	2	5,9%	0,026
ASA plus klopidogrel plus VKA	3	1	33,3%	0	0	-	1
heparyna	15	3	20,0%	3	0	0,0%	0,396
tiklopidyna	7	1	14,3%	4	0	0,0%	0,428

inhibitory ACE - inhibitory enzymu konwertującego angiotensyny

ASA - aspiryna

VKA - antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol)

NOAC - doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (dabigatran, apixaban, edoxaban, rivaroxaban)

4.12. Analiza czynników mających wpływ na wystąpienie niedokrwistości

4.12.1. Analiza jednoczynnikowa testu regresji logistycznej

W celu oceny prawdopodobieństwa wystąpienia niedokrwistości, przy obecności wybranych czynników, zastosowano test regresji logistycznej. W analizie jednoczynnikowej (tab.37) do zmiennych, które istotnie statystycznie zwiększały iloraz szans (OR) wystąpienia niedokrwistości należały: płeć męska (OR=1,436; $p=0,033$), wiek 70-79 lat (OR=2,189; $p<0,001$), wiek 80 i więcej lat (OR=4,814; $p<0,001$), funkcja nerek określona za pomocą eGFR. Przy eGFR wynoszącym 30-59 ml/min/1,73m² OR wyniósł 3,438 ($p<0,001$), a przy eGFR wynoszącym 15-29 ml/min/1,73m² OR wyniósł 7,847 ($p=0,003$). W przypadku chorób towarzyszących znaczenia miała zarówno liczba chorób, jak i rodzaj schorzenia. Schorzenia towarzyszące, które w istotny sposób zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości to: choroby wątroby (OR=7,220; $p<0,001$), PCHN (OR=5,986; $p<0,001$), choroba nowotworowa (OR=4,662; $p<0,001$), niewydolność serca (OR=4,057; $p<0,001$), cukrzyca insulinozależna (OR=2,668; $p=0,001$), POCHP (OR=2,222; $p=0,026$), choroba niedokrwienności serca (OR=1,914; $p<0,001$), choroby tarczycy (OR=1,587; $p=0,021$), cukrzyca (OR=1,475; $p=0,036$). Wzrastająca liczba chorób towarzyszących w sposób istotny statystycznie zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości i tak OR od 1 do 5 chorób towarzyszących wynosiły odpowiednio: 2,144 ($p=0,005$); 4,375 ($p<0,001$); 10,921 ($p<0,001$); 13,216 ($p<0,001$); 14,042 ($p=0,002$). Dodatkowo każda hospitalizacja pacjenta związana była z jednostkowym ilorazem szans wystąpienia niedokrwistości wynoszącym 1,462 ($p<0,001$).

Wykazano także, że prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości zwiększa stosowanie leków przeciwkrzepliwych (OR=3,577; $p<0,001$) i ASA (OR=3,381; $p=0,001$)

Tabela 37. Analiza czynników mających wpływ na wystąpienie niedokrwistości (test regresji logistycznej)

Czynnik	Iloraz szans (OR)	95% PU OR dolna	95% PU OR górna	p
płeć (m)	1,436	1,029	2,005	0,033
wiek				
70-79 lat	2,189	1,460	3,281	<0,001
≥80 lat	4,814	3,152	7,351	<0,001
zakres eGFR (ml/min/1,73m ²)				
<15	1,000	-	-	-
15-29	7,847	2,012	30,605	0,003
30-59	3,438	2,079	5,685	<0,001
60-89	0,991	0,635	1,546	0,969
choroba niedokrwienna serca	1,914	1,364	2,684	<0,001
cukrzyca	1,475	1,026	2,121	0,036
cukrzyca insulinozależna	2,668	1,532	4,646	0,001
PCHN	5,986	3,846	9,317	<0,001
niewydolność serca	4,057	2,636	6,245	<0,001
POCHP	2,222	1,102	4,481	0,026
choroby tarczycy	1,587	1,071	2,353	0,021
choroba nowotworowa	4,662	3,013	7,214	<0,001
choroby wątroby	7,220	3,542	14,715	<0,001
liczba chorób współistniejących				
1	2,144	1,260	3,646	0,005
2	4,375	2,557	7,487	<0,001
3	10,921	6,127	19,466	<0,001
4	13,216	5,947	29,366	<0,001
5	14,042	2,689	73,335	0,002
hospitalizacje (jednostkowy iloraz szans)	1,462	1,277	1,674	<0,001
leki				
leki przeciwkrzepliwe (VKA/NOAC)	3,577	2,279	5,614	<0,001
ASA	3,381	2,396	4,773	<0,001

POCHP - przewlekła obturacyjna choroba płuc

PCHN - przewlekła choroba nerek

ASA - aspiryna

VKA - antagoniści witaminy K (warfaryna, acenokumarol)

NOAC - doustne antykoagulanty niebędące antagonistami witaminy K (dabigatran, apixaban,

4.12.2. Model złożony regresji logistycznej

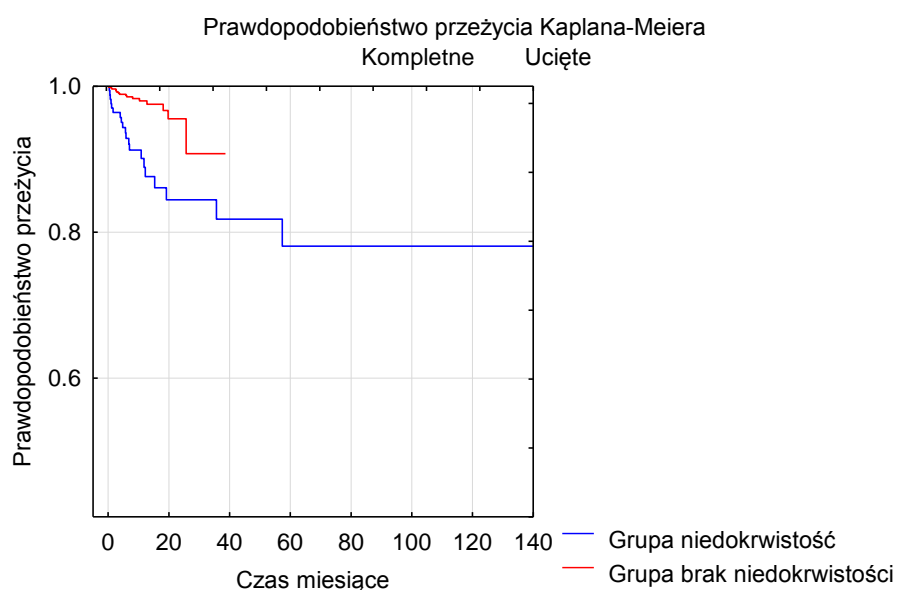
W analizie regresji krokowej wstecznej uzyskano model złożony regresji logistycznej (tab.38). Do czynników o największym stopniu dopasowania i istotnym prawdopodobieństwie wystąpienia niedokrwistości należą: wiek ≥ 80 lat (OR=2,293; $p=0,013$), hospitalizacje (OR=1,336; $p=0,001$), liczba chorób współistniejących: odpowiednio przy 2 chorobach (OR=2,852; $p=0,029$), przy 3 (OR=6,282; $p=0,001$), przy 4 (OR=4,638; $p=0,021$).

Tabela 38. Model złożony regresji logistycznej

Czynnik	Iloraz szans (OR)	95% PU OR dolna	95% PU OR górna	p
wiek w podanym przedziale				
<i>70-79 lat</i>	1,354	0,728	2,516	0,338
<i>≥ 80 lat</i>	2,293	1,188	4,424	0,013
liczba chorób współistniejących				
<i>1</i>	1,417	0,569	3,527	0,454
<i>2</i>	2,852	1,115	7,296	0,029
<i>3</i>	6,282	2,222	17,759	0,001
<i>4</i>	4,638	1,265	17,006	0,021
<i>5</i>	1,372	0,130	14,522	0,793
hospitalizacje (jednostkowy iloraz szans)	1,336	1,129	1,579	0,001

4.13. Analiza przeżycia

W czasie obserwacji zmarło 40 pacjentów, w tym 21 (12,4%) w grupie z niedokrwistością oraz 19 (2,34%) w grupie bez niedokrwistości. Wykazano istotną statystycznie różnicę przeżycia pacjentów bez niedokrwistości w stosunku do chorych z niedokrwistością ($p < 0,001$). Na rycinie 20 przedstawiono krzywe przeżycia Kaplana-Meiera.



Rycina 20. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie z niedokrwistością w stosunku do grupy bez niedokrwistości

Prawdopodobieństwo przeżycia 1 roku chorych z anemią w stosunku do grupy bez anemii wyniosło 87,63% vs 97,54%, natomiast prawdopodobieństwo przeżycia 19 miesięcy 84,44% vs 95,53%. Na koniec obserwacji skumulowane przeżycie w wymienianych grupach wyniosło odpowiednio 90,76% (błąd standardowy $\pm 0,049$) vs 78,08% (błąd standardowy $\pm 0,055$).

4.13.1. Analiza jednoczynnikowa przeżycia

Całą badaną populację przeanalizowano pod kątem wybranych czynników o potencjalnym wpływie na przeżycie. Wyniki przedstawiono w tabeli 39.

Tabela 39. Ryzyko zgonu pacjentów w wieku 60 i więcej lat - analiza jednowariantowa czynników

Czynnik	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna	p
płeć (m vs k)	1,034	0,533	2,008	0,921
wiek w podanym przedziale vs 60-69 lat				
70-79 lat	1,285	0,457	3,613	0,635
≥80 lat	7,603	3,473	16,645	<0,001
zakres eGFR vs >90 ml/min/1,73m ²				
<15	1,99E-19	-	-	-
15-29	1,08E-17	-	-	-
30-59	0,875	0,288	2,647	0,811
60-89	0,952	0,417	2,177	0,908
cukrzyca vs brak cukrzycy	0,599	0,249	1,439	0,252
cukrzyca powikłana vs brak cukrzycy powikłanej	0,852	0,330	2,197	0,740
niewydolność serca vs brak niewydolności serca	5,011	2,562	9,801	<0,001
choroba nowotworowa vs brak choroby nowotworowej	4,824	2,441	9,535	<0,001
niedokrwistość vs bez niedokrwistości	4,318	2,178	8,560	<0,001
OZW vs brak OZW	1,755	0,765	4,026	0,184
udar vs brak udaru	1,284	0,393	4,197	0,679

OZW - ostry zespół wieńcowy

eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej

W analizie jednoczynnikowej wpływ na przeżycie, przez wzrost ryzyka zgonu, wykazano w przypadku wieku 80 i więcej lat ($p < 0,001$; HR=7,603; 95% PU 3,473-16,645), niedokrwistości ($p < 0,001$; HR=4,318; 95% PU 2,178-8,560) niewydolności serca ($p < 0,001$; HR=5,011; 95% PU 2,562-9,535) oraz choroby nowotworowej ($p < 0,001$; HR=4,824; 95% PU 2,441-9,535). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w przeżyciu chorych w zależności od płci ($p=0,921$), funkcji nerek ocenianej na podstawie eGFR ($p=0,811$ dla eGFR 30-59 ml/min/1,73m², natomiast $p=0,908$ dla eGFR 60-69 ml/min/1,73m²), cukrzycy ($p=0,252$), w tym także cukrzycy powikłanej ($p=0,74$). Na przeżycie nie miało wpływu przebiecie OZW ($p=0,184$) lub udaru mózgu ($p=0,679$) ani wiek 70-79 lat ($p=0,635$).

Sprawdzono też, czy określony podtyp niedokrwistości wiązał się z większym ryzykiem zgonu. Nie wykazano zależności pomiędzy określonymi podtypami niedokrwistości, a zwiększonym ryzykiem zgonu (tab.40).

Tabela 40. Analiza wpływu określonych podtypów niedokrwistości na ryzyko zgonu

Podtyp niedokrwistości vs niedokrwistość	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna	P
<i>z niedoboru Fe</i>	0,276	0,037	2,060	0,209
<i>z niedoboru wit. B12</i>	0,823	0,190	3,571	0,795
<i>z niedoboru kw. foliowego</i>	6,14E-16	0,000	-	1,000
<i>z niedoboru Fe i wit. B12</i>	8,14E-15	0,000	-	1,000
<i>z niedoboru Fe i kw. foliowego</i>	1,25E-15	0,000	-	1,000
<i>pokrwotoczna</i>	1,137	0,151	8,535	0,901
<i>chorób przewlekłych</i>	1,535	0,625	3,770	0,350
<i>w przebiegu PChN</i>	6,21E-16	0,000	-	1,000
<i>w przebiegu chemio lub radio terapii</i>	1,887	0,551	6,465	0,312
<i>inne</i>	2,18E-16	0,000	-	1,000
<i>nieokreślona</i>	0,869	0,315	2,392	0,785

PChN - przewlekła choroba nerek

4.13.2. Analiza wieloczynnikowa przeżycia

Zastosowanie modelu wielowymiarowego (tab.41) dla całej badanej populacji wykazało, że statystycznie na ryzyko zgonu miały wpływ trzy czynniki: choroba nowotworowa ($p=0,004$), niedokrwistość ($p=0,005$) oraz niewydolność serca ($p=0,008$).

Tabela 41. Zastosowanie modelu wielowymiarowego do oceny ryzyka zgonu pacjentów w wieku 60 lat i więcej

Czynnik	Hazard względny (HR)	95% PU HR dolna	95% PU HR górna	p
niedokrwistość	3,331	1,433	7,742	0,005
niewydolność serca	2,943	1,331	6,508	0,008
choroba nowotworowa	3,313	1,466	7,487	0,004

5. DYSKUSJA

W badaniu obejmującym 981 osób w wieku 60 lat i starszych niedokrwistość rozpoznano u 169 osób (17,2%), w tym u 9,2% kobiet oraz 8,0% mężczyzn. Uzyskane wyniki potwierdzają obserwacje innych autorów dotyczące rozpowszechnienia anemii w wieku podeszłym, również w populacji polskiej. W badaniu PolSenior, oceniającym stan zdrowia w Polsce, niedokrwistość rozpoznano u 17,4% osób powyżej 65 rż. [121]. W przeprowadzonej w 2004 roku metaanalizie badań pacjentów w wieku ponad 60 lat, oszacowano, że rozpowszechnienie niedokrwistości (definiowanej w większości zgodnie z kryteriami WHO) u mężczyzn waha się od 2,9% do 61%, natomiast u kobiet od 3,3% do 41% [11]. Na podstawie opublikowanego 4 lata później przeglądu 34 badań, również w oparciu o definicję niedokrwistości zgodną z kryteriami WHO, ustalono, że anemia dotyczy średnio około 17% osób powyżej 65 rż., a prawdopodobieństwo jej wystąpienia jest znacząco wyższe w domach opieki (47%) oraz szpitalach (40%) [12]. W innych, późniejszych analizach, w których stosowano definicję anemii wg WHO, rozpowszechnienie niedokrwistości w wieku powyżej 65 lat oszacowano na 4,3% w populacji niemieckiej [122], 7,3% w populacji tureckiej [123], 9,6% amerykańskiej [55], 14,2% włoskiej [124] oraz 21% w populacji austriackiej [51]. Pewne różnice dotyczące występowania i rozpowszechnienia anemii u osób starszych zależą od zastosowanej metodyki badań (w tym definicji anemii, kryteriów włączenia i wyłączenia z badania) oraz badanej populacji, w tym rasy, kraju, wieku, płci, obecności chorób towarzyszących. Zwykle najmniejsze rozpowszechnienie anemii występuje, jeśli analiza obejmuje wszystkich mieszkańców określonego regionu, wyższe - gdy dotyczy chorych hospitalizowanych, a najwyższe - pacjentów zakładów opiekuńczych [12]. W badaniu własnym brano pod uwagę anemię występującą zarówno u pacjentów ambulatoryjnych (w tym także przewlekle leżących w domu), jak i stwierdzaną w przebiegu hospitalizacji. Badano występowanie niedokrwistości w grupie pacjentów w wieku 60 lat i więcej, zapisanych do poradni MEDKOL w latach 2013-2014, a nie tylko wybranego odcinka czasu, co również mogło wpłynąć na uzyskane wyniki.

W badaniu oszacowano, że niedokrwistość występuje u 10,3% osób w wieku 60-69 lat, u 20,1% w wieku 70-79 lat, a u 35,6% osób w wieku 80 i więcej lat, a narastanie częstości niedokrwistości było istotne statystycznie. Wiek należał do czynników, które zwiększały ryzyko wystąpienia niedokrwistości w badanej grupie. W analizie jednoczynnikowej

prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości w wieku 70-79 lat było dwukrotnie wyższe w stosunku do przedziału 60-69 lat, a w wieku ≥ 80 lat prawie pięciokrotnie wyższe. W modelu złożonym regresji logistycznej wiek 80 i więcej lat, obok liczby chorób towarzyszących i liczby hospitalizacji w największym stopniu zwiększał ryzyko powstania niedokrwistości. Wzrost częstości występowania anemii wraz z wiekiem stwierdzano również w innych badaniach obejmujących populację osób w podeszłym wieku [12,13,121,125]. W wielośrodkowym badaniu amerykańskim NHANES III stwierdzono, że w zależności od płci, wieku i rasy, anemię ma 5%- 8% osób w wieku 60-69 lat, 12%-15% osób w wieku ≥ 70 lat, natomiast 22% osób powyżej 85 roku życia. Ustalono też, że rozpowszechnienie anemii u Afroamerykanów jest wyższe w stosunku do populacji rasy białej w tym samym wieku [23,126]. W polskim badaniu PolSenior stwierdzono także narastanie rozpowszechnienia anemii wraz z wiekiem, we wczesnej starości (65-79 lat) anemia występowała u 9% badanych, w późnej starości (od 80 rż.) u 26,9% [121].

W badaniu własnym anemię miało 20,4% populacji mężczyzn i 15,2% wszystkich kobiet i różnica ta była istotna statystycznie. Wyższe wskaźniki występowania niedokrwistości u mężczyzn stwierdzono także w innych badaniach: polskim PolSenior, amerykańskim NHANES III, w pracy Gaskell i wsp. oraz w analizie obejmującej mieszkańców Leiden w Holandii [12,23,121,127].

Analiza dystrybucji stężenia hemoglobiny w całej badanej populacji wykazała postępujący z wiekiem spadek Hb zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Wykazano zwiększenie częstości występowania anemii wraz z wiekiem, ale także, co wydaje się interesujące, u pacjentów bez niedokrwistości stwierdzono spadek średniego stężenia Hb wraz z wiekiem, przy czym u mężczyzn był on istotny statystycznie (u kobiet bez niedokrwistości w testach post-hoc nie potwierdzono istotności statystycznej wykazanej w teście Kruskala-Wallisa). Spadek stężeń Hb wraz z wiekiem, zarówno w całej badanej populacji, odrębnie względem płci, jak i w grupie bez anemii stwierdzili Tettamanti i wsp. w badaniu obejmującym 8 744 osób w podeszłym wieku, przy czym przyjęto przedziały wiekowe: 65-74 lata, 75-84 oraz 85 lat i więcej [124]. Spadek stężenia Hb oraz wzrost rozpowszechnienia anemii wraz z wiekiem w populacji osób starszych potwierdzają także inne badania [124,128–130]. Etiologia tych zjawisk jest złożona i nie do końca wyjaśniona. Niewątpliwie znaczenie ma starzenie się organizmu, w przebiegu którego dochodzi do zmian w szpiku. Z wiekiem obserwowany jest spadek liczby komórek hematopoetycznych, natomiast wzrost adipocytów i fibroblastów

oraz włóknienia [131], przy czym do największych zmian dochodzi powyżej 80 rż. Zmniejsza się wówczas w sposób istotny liczba komórek prekursorowych dla erytropoezy, narasta w nich zjawisko apoptozy. Dodatkowo obserwuje się zmiany w mikrośrodowisku szpiku, biorącym udział w regulacji hematopoezy, zwłaszcza dochodzi do spadku liczby limfocytów i makrofagów [132]. W procesie starzenia się organizmu pogarsza się funkcja nerek i nawet bez klinicznie rozpoznanej choroby nerek - często obserwuje się obniżenie stężenia lub nieadekwatną sekrecję erytropoetyny, która jest jednym z ważniejszych czynników stymulujących krwiotworzenie [86,133]. Niektórzy autorzy sugerują występowanie z wiekiem zjawiska oporności komórek progenitorowych na erytropoetynę [134], przypuszcza się również, że w podeszłym wieku dochodzi do pogorszenia regulacji poziomu i wydzielania erytropoetyny przez zmniejszenie wrażliwości tkanek na niedotlenienie [133]. Jedną z przyczyn spadku stężenia Hb u pacjentów w podeszłym wieku może być obniżenie wydzielania hormonów płciowych oraz hormonu wzrostu. Uważa się, że mechanizm działania androgenów oraz hormonu wzrostu jest przynajmniej częściowo związany z wydzielaniem erytropoetyny [135]. Zarówno u mężczyzn, jak i kobiet istnieje linearna korelacja pomiędzy stężeniem Hb a poziomem testosteronu. Udowodniono, że spadek stężenia testosteronu wiąże się ze zmniejszeniem masy erytrocytarnej [136], a spadek stężenia estradiolu u mężczyzn wiąże się ze spadkiem Hb [137]. Wraz z wiekiem obserwuje się ponadto wzrost stężeń czynników prozapalnych, zwłaszcza IL-6 i TNF- α , IL-18, receptora dla antagonisty IL-1 oraz wzrost CRP (C-reactive protein) i stężenia fibrynogenu [138–140]. W badaniu InCHIANTI dotyczącym u osób powyżej 85 rż. (zamieszkujących region Chianti w Toskanii) stwierdzono istotnie wyższe stężenia CRP i IL-6 w porównaniu do osób młodszych [140]. Także w badaniu EPESE (Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly) u osób powyżej 70 rż. zaobserwowano narastający z wiekiem wzrost IL-6 [141]. Interleukina 6 stymuluje syntezę hepcydyny, która jest regulatorem metabolizmu żelaza i równocześnie mediatorem procesów zapalnych, ale też ma wpływ na występowanie anemii w innych mechanizmach - poprzez zmniejszenie liczby receptorów błonowych dla EPO oraz upośledzenie proliferacji i dojrzewania komórek linii erytroidalnej [142]. Inne cytokiny prozapalne, zwłaszcza IL-1, TNF- α , interferon γ hamują proliferację komórek progenitorowych układu czerwono krwinkowego [143,144]. Wzrost czynników prozapalnych z równoczesnym spadkiem stężenia Hb powiązано z występowaniem zespołu słabości, a zwłaszcza sarkopenii. Według jednej z hipotez spadek masy mięśniowej w sarkopenii może

przyczyniać się do spadku masy erythrocytarnej [145]. W procesach starzenia znaczenie ma również stres oksydacyjny, ze zwiększeniem obecności wolnych rodników tlenowych, które doprowadzają, poprzez między innymi aktywację sygnałowego czynnika jądrowego NF- κ B, do inicjacji procesów zapalnych i apoptozy. Estrogeny i testosteron hamują szlak sygnałowy NF- κ B, dlatego andropauza i menopauza mogą sprzyjać wzrostowi wydzielania czynników prozapalnych [146]. W wyniku stresu oksydacyjnego dochodzi do uszkodzeń błon komórkowych, białek i DNA. W następstwie tego procesu skraca się czas życia krwinek czerwonych [138]. Istnieje szereg enzymów wewnątrzkomórkowych o potencjale antyoksydacyjnym, a ich niedobór może być jednym z czynników sprzyjających anemii. Obserwowano spadek liczby erytrocytów przy niedoborze glutationu i innych antyoksydacyjnych enzymów uczestniczących w procesie peroksydacji lipidów [147]. W 2000 roku Franceschi wprowadził określenie „inflammaging”, czyli związany z wiekiem stan zapalny, mogący odpowiadać za wiele schorzeń i dolegliwości występujących w podeszłym wieku [148]. Nadal jednak trwa dyskusja, co ma większy wpływ na aktywność procesów zapalnych w podeszłym wieku: obecność chorób towarzyszących czy sam proces starzenia się organizmu [140,149].

Wielu autorów w swoich badaniach wykazało, że u mężczyzn wraz z wiekiem spada stężenie Hb, ale pomimo tego średnie stężenie Hb jest u nich wyższe w porównaniu do kobiet [23,124,130]. Obserwowany u starszych mężczyzn spadek stężenia Hb, który wiązano przede wszystkim z niedoborem androgenów był powodem, dla którego w przeszłości sugerowano potrzebę zmiany normy stężenia Hb u mężczyzn do wartości takich jak u kobiet (12,0g/dl) i stosowania kryteriów geriatrycznych diagnozowania anemii w podeszłym wieku [150]. Sugerowano też, że większe rozpowszechnienie anemii u mężczyzn wynika z różnic definicji anemii u mężczyzn i kobiet [151]. Na podstawie własnych obserwacji i innych prac wydaje się, że punkty odcięcia norm stężeń Hb powinny być różne dla kobiet i mężczyzn, także u pacjentów w podeszłym wieku. Natomiast pozostaje pytanie, jakie powinny być referencyjne wartości stężeń Hb zwłaszcza, że w niektórych badaniach powiązano niskie, ale prawidłowe stężenia Hb z negatywnym wpływem na stan zdrowia pacjentów w podeszłym wieku [14].

Podtypy niedokrwistości

W badanej populacji trzy podtypy niedokrwistości występowały najczęściej: niedokrwistość chorób przewlekłych (33,1%), nieokreślona (28,4%) oraz niedokrwistości niedoborowe (22,5%). W grupie niedokrwistości niedoborowych, niedobór żelaza stanowił 13%, niedobór witaminy B12 5,9%, kwasu foliowego 0,6%, a złożone niedobory wystąpiły u 3% pacjentów.

Podobną do badań własnych częstość występowania ACD w wieku podeszłym (33,1%) stwierdzono w jednej z największych analiz populacji osób starszych - NHANES III, w której ACD stanowiło 36,5% osób z anemią (w tym u 6,5% osób stwierdzano równocześnie ACD oraz niedokrwistość związaną z niewydolnością nerek) [23]. Na podstawie szeregu badań [23,51–55], szacuje się, że ACD stanowi od 6% do 62,1% przyczyn anemii, a istniejące różnice w jej rozpowszechnieniu w różnych analizach wynikać mogą z kilku przyczyn. Podstawowe znaczenie wydaje się mieć niedoszacowanie występowania ACD, w tym także niedokrwistości związanej z nowotworami i HIV, na co zwrócono uwagę w opublikowanej w 2014 roku globalnej analizie rozpowszechnienia niedokrwistości obejmującej lata 1990-2010 [8]. W krajach wysoko rozwiniętych obserwuje się wydłużanie życia ludzi, osoby w podeszłym wieku cierpią z powodu wielu schorzeń. Narasta też problem niedoborów witaminy D3, który powiązano z częstszym występowaniem niedokrwistości, zwłaszcza chorób przewlekłych (uważa się, że witamina D jest potencjalnym regulatorem osi hepcydyna-ferroportyna) [152,153]. Analiza polskiej populacji osób powyżej 60 rż. wykazała niedobór 25-hydroksywitaminy D u 75% badanych, a wielochorobowość, otyłość lub nadwaga zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia tego niedoboru [154]. Natomiast w USA niedobór witaminy D dotyczy więcej niż połowy kobiet w średnim i podeszłym wieku oraz więcej niż jednej trzeciej mężczyzn [152]. Wielu badaczy zwraca uwagę na trudności diagnostyczne związane z rozróżnieniem, a niekiedy współwystępowaniem ACD i IDA, zwłaszcza w populacji osób starszych. Stosunek stężenia sTfR do logarytmu stężenia ferrytyny (sTfR/log sF) wydaje się być najlepszym parametrem oceny gospodarki żelaza stosowanym w różnicowaniu IDA i ACD, choć nie jest to badanie rutynowo stosowane.

Drugą co do częstości przyczyną niedokrwistości w badanej populacji była niedokrwistość nieokreślona (28,4%). Problem występowania niedokrwistości o nieznanym przyczynie jest powszechny w badaniach populacji osób w podeszłym wieku i w zależności od analizy dotyczy od kilkunastu procent do ponad 40% chorych z anemią [23,51–55,125,155].

W odrębnych analizach Anía i wsp. oraz Joosten i wsp. UA występowała odpowiednio u 16% i 17% osób powyżej 65 rż. z anemią [125,155]. W NHANES III aż w 33% przypadkach niedokrwistości nie udało się określić przyczyny [23]. Najwyższe wskaźniki rozpowszechnienia anemii (48%) i równocześnie występowania anemii nieokreślonej (43%) stwierdzili Artz i wsp. u osób przebywających w domach opiekuńczych [10]. W większości wcześniejszych badań UA miała charakter anemii normocytowej, hypoproliferatywnej, a pod względem ciężkości łagodnej do umiarkowanej [156–158]. W badaniu własnym u większości pacjentów z UA stwierdzano anemię łagodną i normocytową. W tej grupie aż u 81,3% pacjentów nie przeprowadzono pełnej diagnostyki hematologicznej, u żadnego chorego nie wykonano badania szpiku. Na problem niewystarczającej diagnostyki niedokrwistości i zaburzeń hematologicznych u osób starszych zwracali uwagę również inni badacze [159]. W analizie Beloosesky i wsp., spośród 247 pacjentów z zaburzeniami hematologicznymi obecnymi przy przyjęciu do szpitala, tylko 9 było skierowanych celem diagnostyki hematologicznej, a pozostałych kierowano z powodu innych schorzeń: infekcyjnych, kardiologicznych, neurologicznych [160]. W badaniu Artz i wsp., spośród pacjentów z niedokrwistością nieokreśloną i towarzyszącymi innymi zaburzeniami hematologicznym tylko u 31% wykonano badanie szpiku, a w efekcie nowotwory hematologiczne rozpoznano u 7,5% chorych z anemią, w tym u 5% MDS lub ostrą białaczkę szpikową (ang. acute myeloid leukemia - AML) [54]. Wielu badaczy uważa, że część przypadków UA to niezdiagnozowane MDS, tym bardziej, że prawdopodobieństwo zachorowania na MDS wzrasta wraz z wiekiem i początkowo, poza anemią, mogą nie występować inne zaburzenia hematologiczne [161,162]. Obecność makrocytozy, zwłaszcza z towarzyszącą leukopenią i/lub trombocytopenią, po wykluczeniu niedoborów witaminy B12 i kwasu foliowego, powinno skłaniać do diagnostyki w kierunku MDS, zwłaszcza w populacji osób starszych. Rozpoznanie MDS jest istotne, ponieważ obecnie możliwe jest skuteczne leczenie np. za pomocą lenalidomidu oraz leków demetylujących, które uniezależniają chorych od przetoczeń krwi, są dobrze tolerowane i wydłużają całkowite przeżycie. Inne stany związane z UA obejmują zależne od wieku zmiany szpiku kostnego, pogarszanie się funkcji nerek, zaburzenia regulacji wydzielania cytokin prozapalnych, niedobór hormonów płciowych. Na podstawie analizy badań laboratoryjnych 964 osób w wieku 65 lat i więcej z regionu Chianti w Toskanii, anemię nieokreśloną stwierdzono u 124 osób (36,8%) i chorzy ci mieli znacząco wyższe CRP w stosunku do grupy bez anemii, a także obniżone stężenie EPO oraz zmniejszoną liczbę

limfocytów [158]. Z kolei badanie na małej, aczkolwiek dobrze zdefiniowanej pod kątem chorób towarzyszących i parametrów laboratoryjnych grupie, wykazało korelację pomiędzy występowaniem UA a niskimi wartościami eGFR oraz podwyższonym stężeniem neopteryny. Autorzy badania postulowali, że wysokie stężenie neopteryny może świadczyć o obecności niemych klinicznie uszkodzeń tkanek lub szpiku [157]. W badaniu Waalen i wsp. stwierdzono, że stężenie testosteronu było szczególnie niskie w grupie chorych z anemią o nieznanym przyczynie, ponadto niewystarczająca było wytwarzanie EPO [156]. Jedną z wielu hipotez tłumaczącą powstanie UA jest występowanie nadmiernego stresu oksydacyjnego i jego wpływ na erytropoezę [163]. Znaczenie może mieć również obecność wielu schorzeń współistniejących, polifarmakoterapia oraz nierozpoznane nadużywanie alkoholu. Niektórzy autorzy sugerują, że część przypadków UA, to niezdiagnozowana talasemia, zwłaszcza w regionach częstszego występowania tej niedokrwistości [54,124]. Potencjalną przyczyną anemii w podeszłym wieku może być niedobór cynku, co zasugerowali badacze japońscy, którzy stwierdzili postępujący z wiekiem spadek stężenia cynku w surowicy i jego istotnie niższe stężenie u chorych z anemią [164]. W opublikowanej w 2016 roku pracy dotyczącej hospitalizowanych pacjentów w zaawansowanym wieku (średni wiek wynosił ponad 80 lat) ustalono, że w 90% przypadków anemii nieokreślonej występowało niskie stężenie albumin, a przyczyną UA mogło być niedożywienie [165]. Być może nie jedna przyczyna, a szereg nakładających się czynników doprowadza w efekcie do wystąpienia niedokrwistości nieokreślonej u osób w podeszłym wieku.

W przedstawionej pracy anemia z niedoboru żelaza była najczęstszą przyczyną niedokrwistości niedoborowych i stanowiła 13% wszystkich anemii. Obserwacje te są zgodne z innymi badaniami - szacuje się, że IDA stanowi od 12% do 25,3% wszystkich niedokrwistości [23,51–55]. W analizie rozpowszechnienia niedokrwistości obejmującej cały świat oszacowano, że niedokrwistości niedoborowe oraz związane z PCHN są dominującymi przyczynami anemii osób w podeszłym wieku, ale równocześnie zauważono, że nie jest znane globalne rozpowszechnienie ACD, anemii związanej z HIV i nowotworami [8]. Wydaje się, że w krajach wysoko rozwiniętych niedobór żelaza przestaje być najczęstszą przyczyną niedokrwistości populacji geriatrycznej, a większe znaczenie mają niedokrwistości związane z procesami starzenia i obecnością chorób przewlekłych. Wystąpienie niedoborów żelaza w populacji osób w podeszłym wieku ma przede wszystkim związek z patologią przewodu pokarmowego, w tym obecnością nowotworów [24,25]. Znaczenie mają także zaburzenia

odżywiania i zarówno niedowagę, jak i otyłość powiązano z wystąpieniem anemii. U pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza przy obecności wielu schorzeń, występuje kacheksja, niektórzy badacze zaobserwowali też tendencję do zmniejszania przyjmowania pokarmów. W obu przypadkach stwierdzany jest niedobór mikroelementów i witamin, co może sprzyjać wystąpieniu anemii [166,167]. Z kolei nadwagę i otyłość powiązano z niskim poziomem żelaza i ferrytyny, co tłumaczy się wzrostem czynników prozapalnych (zwłaszcza IL-6) towarzyszącym nadmiarowi tkanki tłuszczowej oraz wytwarzaniem przez tkankę tłuszczową szeregu adipokin, substancji o działaniu endokrynnym. Udowodniono, że leptyna, pierwsza odkryta adipokina, reguluje ekspresję hepcydyny [168].

W przedstawionym badaniu niedokrwistość z niedoboru witaminy B12 stwierdzono u 5,9% osób z anemią, niedokrwistość z niedoboru kwasu foliowego u 0,6%, złożony niedobór kwasu foliowego i witaminy B12 u 0,6%, natomiast złożony niedobór Fe i wit. B12 u 2,4% chorych z anemią. Wartości te potwierdzają obserwacje innych autorów, w których łączny niedobór wit. B12 i kwasu foliowego wyniósł od 4,6% do 10,4% [23,51–55,169]. Wraz z wiekiem wzrasta ryzyko niedoboru witaminy B12 i kwasu foliowego, a z drugiej strony niska jest rozpoznawalność tych niedoborów [45]. W badaniu fińskim, dotyczącym pacjentów powyżej 65 rż., niedobór witaminy B12 stwierdzono u 6,1% populacji, a u 32% występowały graniczne stężenia [170]. Niedoborowi witaminy B12 czy kwasu foliowego nie zawsze towarzyszy anemia, a różnorodna manifestacja kliniczna niekiedy utrudnia i opóźnia rozpoznanie tego zaburzenia. Część autorów uważa, że niektóre objawy przypisywane procesom starzenia mogą być efektem niedoboru witaminy B12 i zalecają skryningową ocenę stężenia tej witaminy w populacji osób w podeszłym wieku [34,37].

Niedokrwistość towarzysząca chemio i/lub radioterapii stanowiła 8,9% anemii w badanej populacji. W wielu opublikowanych analizach ta przyczyna niedokrwistości nie jest wymieniana lub, jak w badaniu Artz i wsp., pacjenci z rozpoznanymi nowotworami hematologicznymi i/lub przeprowadzaną w ciągu ostatnich miesięcy chemio- czy radioterapią byli wyłączeni z analiz [54]. Chorzy w trakcie leczenia onkologicznego z niedokrwistością mogą być przez część badaczy kwalifikowani do grupy z ACD. Niedokrwistość występująca w przebiegu terapii nowotworów jest istotnym problemem. W The European Cancer Anemia Survey (ECAS), prospektywnym europejskim badaniu ankietowym obejmującym chorych na nowotwory, anemię stwierdzono u 39% badanych i aż u 67% chorych w trakcie chemioterapii [171]. Szczególnie wysoki odsetek anemii wykazano

w trakcie leczenia cisplatyną [172]. Anemia jest obecna u około 50% chorych poddawanych radioterapii, przy czym u części pacjentów rozpoznaje się ją jeszcze przed rozpoczęciem terapii [173].

W badanej grupie niedokrwistość związaną z PCHN stanowiła 1,2% przypadków anemii. Zgodnie z danymi literaturowymi ten podtyp niedokrwistości obserwuje się w 3,4-15% przypadków [23,51–55,169]. W porównaniu do innych badań, w analizie własnej uzyskano nieco niższy wskaźnik rozpowszechnienia anemii związanej z PCHN, co może wynikać z różnic metodyce badań, zwłaszcza przyjętej granicznej wartości eGFR na podstawie której rozpoznawano ten typ niedokrwistości (w większości prac przyjęto $30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, ale w niektórych $60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$). W omawianym badaniu, do niedokrwistości związanej z PCHN zaliczano tylko przypadki z udokumentowaną chorobą nerek i $\text{eGFR} < 30\text{ml}/\text{min}/1,75\text{m}^2$, przy prawidłowych wartościach OB, CRP, bez współistnienia niedokrwistości chorób zapalnych. Pacjenci z zaawansowanymi postaciami PCHN, zwłaszcza przewlekle dializowani, mogli znajdować się pod ścisłą opieką nefrologów i ze względu na brak wizyt i/lub badań w dokumentacji przychodni, mogli nie zostać objęci badaniem.

W badaniu własnym niedokrwistość pokrwotoczna stanowiła 4,1% przypadków anemii. Dane na temat częstości występowania niedokrwistości pokrwotocznych zwykle nie dotyczą analiz niedokrwistości populacji osób w podeszłym wieku i nawet pacjenci zagrożeni wystąpieniem krwawień są wyłączeni z badania [55]. Najczęściej informacje dotyczące tego typu anemii pochodzą z analiz przyjęć do szpitala i dotyczą urazów oraz krwawień z przewodu pokarmowego [47,48]. Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie narażeni na wystąpienie niedokrwistości pokrwotocznej związanej z krwawieniem z przewodu pokarmowego, ponieważ prawdopodobieństwo tego krwawienia jest 200 razy większe niż u osoby 20 letniej [174]. W badaniu ankietowym przeprowadzonym na grupie 1 235 osób z przebyłym krwawieniem z przewodu pokarmowego ustalono, że 78,8% miało anemię, w tym u 60,9% stężenie Hb było niższe niż 10 g/dl [49]. W badaniu własnym krwawienia, zarówno masywne, doprowadzające do wystąpienia niedokrwistości pokrwotocznej, jak i mniejsze stwierdzono u 22% chorych z anemią i zarówno liczba epizodów krwawień, jak i liczba osób, u których doszło do krwawień były wyższe w grupie ze stwierdzoną anemią w porównaniu do grupy bez niedokrwistości. Pacjenci z niedokrwistością częściej stosowali też ASA, heparynę, VKA, NOAC, kłopidogrel w skojarzeniu z ASA, a także terapię trójlekową (kłopidogrel plus ASA plus VKA). Wykazano większą częstość krwawień w grupie z niedokrwistością podczas

przyjmowania ASA, VKA, NOAC oraz równoczesnego przyjmowania kłopidogrelu i ASA. Takiej statystycznej zależności nie wykazano w przypadku potrójnej terapii przeciwkrzepliwej (ASA, VKA, kłopidogrel), co mogło wynikać z tego, że w grupie bez anemii żaden pacjent nie przyjmował terapii potrójnej. W teście regresji logistycznej w analizie jednoczynnikowej wykazano ponad trzykrotny wzrost ilorazu szans wystąpienia niedokrwistości przy stosowaniu zarówno ASA, jak i leków przeciwkrzepliwych (VKA i NOAC). Krwawienia, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego są częstą przyczyną anemii w podeszłym wieku, a znaczna część krwawień występuje u chorych przyjmujących NLPZ lub terapię przeciwkrzepliwą [175]. W analizie Peura ustalono, że anemia jest obecna u około 80% osób z krwawieniami z przewodu pokarmowego, chorzy ci są starsi, częściej są to mężczyźni palący papierosy, pijący alkohol, stosujący aspirynę, NLPZ, leki przeciwkrzepliwe [49]. Aspiryna będąca lekiem przeciwplatekarnym rutynowo zalecanym w chorobach naczyniowych wpływa na zwiększenie ryzyka krwawień, zwłaszcza z przewodu pokarmowego [176] i w większości badań ryzyko to jest wyższe w stosunku do doustnych antykoagulantów [177]. Stosowanie VKA i NOAC wiąże się ze zwiększonym prawdopodobieństwem występowania krwawień i ryzyko to wzrasta wraz z wiekiem [178,179]. Zagrożenie krwawieniami jest zależne od stosowanej terapii, wielkości dawek, wieku pacjenta, długości terapii, istniejących schorzeń współistniejących [180]. Przyjmowanie terapii podwójnej lub potrójnej, zawierającej ASA, kłopidogrel, NOAC lub VKA dodatkowo zwiększa ryzyko krwawień [181,182]. Stosowanie heparyn zarówno niefrakcjonowanych, jak i drobnocząsteczkowych również wiąże się z możliwością wystąpienia krwawień [180].

Do niedokrwistości innych w prezentowanej pracy zakwalifikowano 3 osoby z przewlekłymi schorzeniami wątroby (1,8% anemii), przy czym u 1 z nich stwierdzono udokumentowane alkoholowe uszkodzenie wątroby. Dla porównania w pracy Artz i wsp. spośród 182 osób z anemią u 3 przyczyną było nadmierne spożycie alkoholu [54]. W badaniu własnym wykazano, że choroby wątroby istotnie częściej występowały u osób z niedokrwistością i to we wszystkich przedziałach wiekowych, a także ponad siedmiokrotnie zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości w analizie jednoczynnikowej testu regresji logistycznej. Występowanie anemii w przebiegu chorób wątroby jest częste, a patofizjologię tego zjawiska, jak również wpływ alkoholu na organizm omówiono we wstępie.

W badanej populacji osób w wieku ≥ 60 lat nie stwierdzono żadnego przypadku niedokrwistości aplastycznej ani hemolitycznej. Z badania wyłączone zostały 171 osoby, które nie zgłosiły się do poradni w latach 2013-2014 lub nie były u nich wykonywane badania. W grupie tych osób mogą znajdować się pacjenci pod ścisłą opieką specjalistyczną, np. z anemią aplastyczną czy hemolityczną. Anemia aplastyczna jest rzadka i szacuje się, że w Europie i Ameryce Północnej zapadalność wynosi 1-2 osoby na 1 mln mieszkańców na rok. W badaniach populacji geriatrycznej anemia hemolityczna jest sporadycznie wymieniana. W analizie Artz i wsp. stwierdzono 4 przypadki niedokrwistości hemolitycznej na 182 osoby [54]. Wydaje się też, że niewielka hemoliza, z nieznacznym spadkiem stężenia Hb, może nie być rozpoznawana.

W przeprowadzonej analizie stwierdzono, że rozpowszechnienie niedokrwistości chorób przewlekłych jest częstsze w wieku 70-79 lat, niż w wieku 60 i 69 lat, co potwierdza obserwacje o wzroście częstości występowania wraz z wiekiem dodatkowych schorzeń i stanów przebiegających ze zwiększoną aktywnością czynników prozapalnych [146,148]. W badaniu własnym wykazano, że anemia związana z terapią nowotworów występuje częściej w wieku 60-69 lat w porównaniu do wieku 70-79 lat oraz 80 lat i więcej lat, co wydaje się zaskakujące, ponieważ z wiekiem wzrasta częstość nowotworów, jak również prawdopodobieństwo wystąpienia anemii w przebiegu choroby nowotworowej i jej leczenia. [183,184]. Być może, ze względu na stan zdrowia i współistnienie szeregu schorzeń, starsi pacjenci nie byli kwalifikowani do chemio i/lub radioterapii lub ich leczenie było mniej intensywne. Rozpowszechnienia pozostałych podtypów niedokrwistości w kolejnych przedziałach wiekowych (60-69 lat, 70-79 lat oraz 80 i więcej lat) były podobne.

Niedokrwistość a choroby towarzyszące

W przedstawionej pracy wykazano, że pacjenci z anemią mają więcej schorzeń współistniejących, w tym częstsze jest występowanie nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza powikłanego, choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, migotania przedsionków, choroby zakrzepowo-zatorowej, cukrzycy (w tym także cukrzycy powikłanej), PCHN, chorób nowotworowych, chorób reumatycznych, chorób wątroby, chorób płuc. Wzrost liczby schorzeń współistniejących zwiększał prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości, co wykazano w teście regresji logistycznej. W modelu jednoczynnikowym wzrost miał charakter liniowy i przy obecności 1 schorzenia towarzyszącego ryzyko anemii wzrastało dwukrotnie, a

przy 5 schorzeniach czternastokrotnie. W modelu złożonym istotny statystycznie wzrost ilorazu szans wystąpienia niedokrwistości wykazano przy obecności od 2 (prawie 3-krotny wzrost ryzyka anemii) do 4 chorób współistniejących (ponad 4,5-krotny wzrost ryzyka anemii), natomiast wynik nie miał istotności statystycznej przy 5 chorobach, prawdopodobnie z powodu mniejszej liczebności grupy z taką liczbą schorzeń. W badaniu własnym pacjenci z anemią byli starsi, co wykazano także w innych pracach [185,186], ale dzięki analizie w poszczególnych przedziałach wiekowych można stwierdzić, że częstsze występowanie określonych schorzeń współistniejących w grupie z niedokrwistością nie wynika jedynie z wieku. We wszystkich przedziałach wiekowych niewydolność serca, PCHN oraz schorzenia wątroby istotnie częściej występowały w grupie chorych z niedokrwistością. Nadciśnienie tętnicze powikłane i chorobę nowotworową istotnie częściej stwierdzono w grupie pacjentów z niedokrwistością w przedziałach wieku 60-69 i 70-79 lat. Największe różnice w rozpowszechnieniu chorób współistniejących wykazano w dwóch pierwszych przedziałach wiekowych, natomiast w grupie ≥ 80 lat analiza ujawniła tylko różnicę w częstości występowania niewydolności serca, PCHN i chorób wątroby, które częściej stwierdzano u chorych z niedokrwistością. Częstsze występowanie chorób współistniejących u osób z anemią potwierdzają liczne badania [23,185,186]. W pracy Penninx i wsp. pacjenci z anemią w porównaniu do grupy bez niedokrwistości częściej chorowali równocześnie na chorobę niedokrwinną serca, niewydolność serca, cukrzycę, nowotwory, POCHP, choroby nerek [13]. Z kolei w analizie Riva i wsp. u chorych z niedokrwistością częściej niż w grupie bez niedokrwistości stwierdzana była niewydolność serca, cukrzyca, niewydolność nerek, niewydolność układu oddechowego, choroby neurologiczne [14]. Związek występowania niedokrwistości z różnymi schorzeniami współistniejącymi jest interesującym tematem i wymaga osobnego omówienia.

W badaniu własnym schorzenia układu krążenia oraz cukrzyca częściej występowały u pacjentów z niedokrwistością, zwiększały także prawdopodobieństwo wystąpienia anemii - niewydolność serca czterokrotnie, choroba niedokrwiennej serca prawie dwukrotnie, cukrzyca insulinozależna ponad dwu- i półkrotnie. Od dawna wiadomo, że przedłużająca się niedokrwistość prowadzi do przerostu lewej komory serca [187], nasilenia objawów choroby niedokrwiennej serca oraz niewydolności serca [188,189]. Obniżone wartości Hb stwierdzane są u 4-55% pacjentów z niewydolnością serca [190], a niższe stężenia Hb u pacjentów z niewydolnością serca związane są z cięższym przebiegiem tego schorzenia, częstszymi

hospitalizacjami i większą śmiertelnością [191]. Nie tylko anemia pogarsza stan układu krążenia, ale też niewydolność serca predysponuje do wystąpienia anemii. Istnieją wzajemne powiązania pomiędzy funkcją nerek, niewydolnością serca i niedokrwistością określane pojęciem zespołu niedokrwistości sercowo-nerkowej [192]. Anemia obok tachyarytmii, nadczynności tarczycy, gorączki czy nadciśnienia tętniczego odpowiada za powstawanie typu 2 zawału, który w odróżnieniu od typu 1 (związanego z uszkodzeniem blaszki miażdżycowej), wynika z zaburzenia równowagi pomiędzy zapotrzebowaniem na tlen a jego dostarczaniem [193]. Niedobór kwasu foliowego lub witaminy B12 prowadzi do wzrostu stężenia homocysteiny, a hiperhomocysteinemia może przyspieszać rozwój miażdżycy i sprzyja zakrzepicy. Współwystępowanie chorób układu krążenia i niedokrwistości może być związane ze stosowanym leczeniem. W badaniu własnym wykazano, że pacjenci z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez anemii częściej przyjmowali leki o potencjale sprzyjającym występowaniu niedokrwistości: inhibitory ACE oraz wcześniej omówione leki przeciwkrzepliwie i przeciwplatekcyjne. Inhibitory enzymu konwertującego angiotensyny, stosowane powszechnie w leczeniu nadciśnienia tętniczego, pomimo ogólnie dość dobrej tolerancji i stosunkowo niewielu działań niepożądanych, mogą hamować erythropoezę i prowadzić do niedokrwistości [194].

W przedstawionej pracy u chorych ze stwierdzoną niedokrwistością częściej występowała cukrzyca (w tym także cukrzyca powikłana), chorzy ci częściej stosowali insulinę, a obecność cukrzycy, zwłaszcza cukrzycy insulinozależnej, zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości. Współwystępowanie cukrzycy, zwłaszcza powikłanej, i anemii stwierdzono także w innych analizach [195,196]. Rozpowszechnienie anemii u pacjentów z cukrzycą powyżej 65 rż. wynosi około 20% [197], powyżej 75 rż. nawet 59% cukrzyków ma anemię [198]. Patogeneza niedokrwistości w przebiegu cukrzycy jest wieloczynnikowa i związana z nefropatią cukrzycową, przewlekłym zapaleniem, niedoborami kwasu foliowego, witaminy B12, a także niedoborem i opornością na erytropoetynę [124,199]. Niedokrwistość powoduje fałszywie niskie wartości Hb glikozylowanej, co może prowadzić do niewłaściwego leczenia cukrzycy i wystąpienia powikłań [200]. Ponadto cukrzyca typu 1 mogą towarzyszyć inne choroby autoimmunologiczne, zwłaszcza celiakia oraz niedokrwistość Addisona Biermera, niedoczynność tarczycy [201]. W przebiegu celiakii dochodzi do upośledzenia przyswajania żelaza w górnej części jelita cienkiego, kwasu foliowego w środkowym odcinku, a witaminy B12 w terminalnym odcinku ileum [202]. W

przypadku autoimmunologicznego zapalenia żołądka początkowo pojawia się anemia z niedoboru żelaza, co jest związane z uszkodzeniem przez przeciwciała żołądkowej pompy protonowej, z następową redukcją wydzielania kwasów żołądka i pogorszeniem wchłaniania żelaza, a dopiero późnym efektem jest anemia megaloblastyczna [203]. Kwasica cukrzycowa sprzyja wystąpieniu anemii hemolitycznej u pacjentów z wrodzonym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej lub w anemii sierpowatokrwinkowej [204]. Negatywny wpływ anemii na występowanie powikłań cukrzycy wykazano w szeregu wcześniejszych badań. W badaniu japońskim potwierdzono nie tylko większą częstość występowania anemii u chorych na cukrzycę typu 2, ale także wzrost częstości mikro- i makroangiopatii w przypadku współistnienia obu tych chorób [196]. Niskie wartości hematokrytu powiązane z progresją retinopatii cukrzycowej, zwiększonym ryzykiem wystąpienia postaci proliferacyjnej retinopatii oraz utraty wzroku [205]. Związek pomiędzy anemią a cukrzycą i jej powikłaniami częściowo można tłumaczyć oddziaływaniem erytropoetyny, która poza wpływem na procesy krwiotworzenia wykazuje szereg innych działań o charakterze metabolicznym, a receptory dla EPO wykryto w różnych tkankach, zwłaszcza w tkance tłuszczowej, trzustce, tkance mózgowej, siatkówce. Uważa się, że obecność receptorów EPO w obszarze podwzgórza ma wpływ na regulacje metabolizmu glukozy, natomiast w tkance tłuszczowej daje efekt przeciwwzpalny i zwiększa wrażliwość na insulinę [206]. Oddziaływanie przeciwwzpalnie i cytoprotekcyjnie EPO na trzustkę może mieć znaczenie w zapobieganiu występowania cukrzycy typu 1 i 2. Stwierdzono cytoprotekcyjny wpływ EPO na siatkówkę, co wyjaśnia związek anemii ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia retinopatii cukrzycowej i może mieć znaczenie w leczeniu tego powikłania [207]. Opisywany jest także neuroprotekcyjny efekt EPO - podejrzewa się, że niedobór EPO odpowiada za większą częstość występowania udarów u pacjentów z anemią [208]. Leczenie cukrzycy może sprzyjać wystąpieniu niedokrwistości. Stosowanie biguanidów oraz tiazolidinedionów w leczeniu cukrzycy może wiązać się z wystąpieniem anemii. W badanej populacji nie stwierdzono istotnej różnicy w stosowaniu metforminy pomiędzy grupami z niedokrwistością i bez, ale metformina, będąca biguanidem, może zmniejszać absorpcję witaminy B12 oraz kwasu foliowego, co prowadzi do niedokrwistości, a także do wzrostu stężenia homocysteiny, która jest znanym czynnikiem ryzyka chorób układu krążenia [209]. W pracy nie badano stosowania innych leków przeciwcukrzycowych o potencjalnym wpływie na parametry hematologiczne, np. tiazolidinedionów czy akarbozy. Tiazolidinediony kumulują

się w szpiku kostnym i hamują różnicowanie i proliferację komórek prekursorowych układu erytrocytarnego [210], przyjmowanie rosiglitazonu oraz pioglitazonu powiązано ze spadkiem stężenia Hb [211], stosowania akarbozy w leczeniu cukrzycy może u około 1% pacjentów prowadzić do niedokrwistości mikrocytowej, będącej następstwem zaburzeń wchłaniania żelaza [212].

W analizowanej pracy u pacjentów z niedokrwistością częściej niż w grupie bez niedokrwistości występowała przewlekła choroba nerek, a w analizie jednoczynnikowej testu regresji logistycznej obecność PCHN zwiększała prawie sześciokrotnie prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości. Także pogorszenie funkcji nerek określone za pomocą eGFR, powiązано ze wzrostem ilorazu szans wystąpienia anemii. Wartości eGFR 30-59ml/min/1,73m² zwiększały ponad trzykrotnie, a eGFR 15-29ml/min/1,73m² prawie ośmiokrotnie zwiększały prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości. Na podstawie wcześniejszych prac można stwierdzić, że niedokrwistość występuje często w przewlekłej chorobie nerek i jej rozpowszechnienie wzrasta wraz z jej stopniem nasilenia. W analizie NHANES III stwierdzono zależność pomiędzy nasileniem anemii a spadkiem przesączania kłębuszkowego - przy eGFR<15ml/min/1,73m² ponad 90% pacjentów miało anemię [87] Natomiast w badaniu InCHANTI istotny wzrost rozpowszechnienia anemii dotyczył pacjentów z eGFR<30ml/min/1,73m². Ustalono też, że pacjenci z eGFR<30ml/min/1,73m² byli starsi i mieli niższe stężenie erytropoetyny [86]. Na podstawie badania NHANES III Guralnik i wsp. przeprowadzili analizę pacjentów powyżej 65 rż. i ustalili, że 8% chorych z anemią miało niewydolność nerek z wartościami eGFR < 30ml/min/1,73m², a u kolejnych 4% występowała równocześnie ACD i niewydolność nerek z eGFR < 30ml/min/1,73m² [23].

Niewątpliwie niektóre schorzenia są silnie skorelowane z ryzykiem wystąpienia anemii, dotyczy to chorób nowotworowych, reumatoidalnych, wątroby i schorzenia te istotnie częściej występowały w grupie z niedokrwistością w badaniu własnym. Obecność choroby nowotworowej w badanej populacji zwiększała ryzyko zgonu pacjenta (prawie pięciokrotnie w analizie jednowariantowej, a ponad 3 krotnie w analizie wieloczynnikowej), ale także ponad 4,5 razy zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości w analizie jednoczynnikowej testu regresji logistycznej. Na podstawie przeglądu literatury szacuje się, że niedokrwistość obecna jest u 30%-90% chorych z nowotworem [213]. Patofizjologia anemii w chorobie nowotworowej jest złożona i obejmuje utraty krwi, zwiększoną destrukcję czerwonych krwinek, jak i upośledzenie wytwarzania erytrocytów pod wpływem czynników

humoralnych lub w związku z nacieczeniem albo aplazją szpiku, włóknieniem szpiku, martwicą podścieliska szpiku. Znaczenie mają: obecność chorób towarzyszących, zaburzenia krzepnięcia, hemoliza, zaburzenia funkcji nerek, zły stan odżywienia organizmu, mielotoksyczny wpływ chemio- i radioterapii. W przebiegu choroby nowotworowej może wystąpić anemia związana tylko z niedoborem żelaza czy witaminy B12 (np. po gastrektomii lub w związku ze zwiększonym zapotrzebowaniem w przebiegu choroby nowotworowej), jak i stosowanym leczeniem. Wytwarzanie przez komórki nowotworowe szeregu cytokin, a także zaburzenia funkcji układu immunologicznego doprowadzają do wzrostu wydzielania interleukin (zwłaszcza IL-6, IL-1, IL-10), TNF α , interferonu γ , neopteryny, co wpływa na zahamowanie erytropoezy (zmniejszenie liczby komórek tworzących kolonie erytroidalne BFU-E i CFU-E), zmniejszenie wydzielania EPO, zmniejszenie dostępności żelaza oraz, przy udziale hepcydyny, zahamowania wchłaniania żelaza [214]. Anemia występująca w przebiegu choroby nowotworowej związana z nadmiernym wytwarzaniem cytokin nazywana jest anemią towarzyszącą nowotworom (ang. cancer related anemia - CRA) i uznawana jest za odmianę ACD. Niedokrwistość zwiększa ryzyko zgonu pacjenta z chorobą nowotworową od 19% do 75%, w zależności od typu nowotworu [215]. Ponadto wystąpienie niedokrwistości w tej grupie w sposób najistotniejszy wpływa na upośledzenie tolerancji wysiłku, pogorszenie sprawności fizycznej i psychicznej chorych oraz pogorszenie jakości życia [216,217].

W badaniu własnym schorzenia reumatyczne istotnie częściej występowały w grupie pacjentów ze stwierdzaną niedokrwistością. Anemia często towarzyszy chorobom reumatycznym i w większości jest anemią chorób zapalnych. Na podstawie analizy 19 prac oszacowano, że rozpowszechnienie anemii u pacjentów chorujących na RZS wynosi od 33% do nawet 60%. W większości publikacji powiązano poprawę parametrów układu czerwonokrwinkowego z poprawą jakości życia oraz zmniejszeniem dolegliwości stawowych [218].

W przedstawionej pracy pacjenci z niedokrwistością mieli częściej stwierdzone choroby płuc w porównaniu do osób bez niedokrwistości. Dotyczyło to jednak tylko POCHP, natomiast nie wykazano takiej zależności w przypadku astmy oskrzelowej. W przebiegu POCHP, oprócz typowo powiązanej z nią polycytemii, u części chorych stwierdzana jest anemia. Częstsze występowanie POCHP w grupie pacjentów z anemią jest istotnym klinicznie problemem, ponieważ nasila duszność i zmniejsza zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego [219], jak również pogarsza rokowanie chorych [220]. U podłoża anemii w

przebiegu POCHP leżą procesy zapalne, ale także stres oksydacyjny związany z paleniem tytoniu, towarzyszące niedożywienie, niedobory witamin i składników mineralnych, zwłaszcza żelaza. Coraz więcej autorów zwraca uwagę na niedoceniające przez lekarzy problemu anemii u chorych z POCHP [221,222].

W prezentowanej pracy choroby tarczycy częściej stwierdzano w grupie z anemią i ich obecność zwiększała o prawie 60% prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości. Współistnienie schorzeń tarczycy i niedokrwistości jest opisywane w wielu badaniach [96,99,223], wykazano również, że skuteczne leczenie schorzeń tarczycy wpływa korzystnie na leczenie anemii [224,225].

Niedokrwistość a hospitalizacje

W badaniu własnym pacjenci w wieku ≥ 60 lat z niedokrwistością byli częściej hospitalizowani, w stosunku do grupy bez niedokrwistości, zarówno w analizie łącznej wszystkich hospitalizacji, jak i z powodu takich przyczyn jak: zaburzenia rytmu serca, OZW, niewydolność serca, TIA, infekcje, cukrzyca, utraty przytomności. W pracy analizowano przyczyny hospitalizacji, które są częste w podeszłym wieku, mają związek z chorobami przewlekłymi i mogą mieć wpływ na śmiertelność. Pacjenci z niedokrwistością byli starsi, co można by uznać za przyczynę częstszych hospitalizacji, ale w analizie statystycznej wykazano, że z powodu infekcji pacjenci z anemią hospitalizowani byli częściej we wszystkich przedziałach wiekowych, natomiast z powodu niewydolności serca w wieku 60-69 lat oraz 70-79 lat. Starszy wiek pacjentów z niedokrwistością nie był więc jedyną przyczyną częstszych hospitalizacji. Dodatkowo w teście regresji logistycznej, zarówno w modelu jednoczynnikowym, jak i złożonym wykazano, że każda kolejna hospitalizacja pacjenta zwiększała prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości. Związek anemii z częstością hospitalizacji wykazano w wielu wcześniejszych pracach. W badaniu Culleton i wsp. częstość hospitalizacji z wszystkich przyczyn była wyższa w grupie chorych z anemią [9]. Czteroletnia obserwacja badania EPESE przeprowadzona w USA w latach 80-tych ujawniła, że niedokrwistość definiowana zgodnie z kryteriami WHO wiąże się ze znaczącym wzrostem hospitalizacji oraz z wydłużeniem pobytu w szpitalu. Pacjenci z anemią częściej niż grupa bez anemii przebyli co najmniej jedną hospitalizację w przeciągu roku przed rozpoczęciem obserwacji, a w czasie 4 letniej obserwacji częściej wymagali hospitalizacji, zwłaszcza z przyczyn sercowo-naczyniowych (w tym szczególnie z powodu niewydolności serca), z

powodu krwawień z przewodu pokarmowego, nowotworów, schorzeń infekcyjnych [13]. W innym badaniu, w czasie 3 letniej obserwacji, pacjenci z łagodną anemią mieli wyższe ryzyko hospitalizacji niż ci bez anemii. Najczęstszymi przyczynami hospitalizacji były schorzenia sercowo-naczyniowe oraz choroby nowotworowe [14]. Analiza 48 tys. chorych hospitalizowanych z powodu niewydolności serca wykazała, że obecność anemii wiąże się z większą śmiertelnością oraz dłuższym pobytem w szpitalu w tej grupie chorych [185]. Anemia występuje często u pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji, dotyczy to zarówno infekcji pierwotnie pozaszpitalnych [226,227], jak i związanych z pobytem w szpitalu [228]. Obecność anemii w przebiegu infekcji pogarsza rokowanie, zwłaszcza chorych powyżej 65 rż. [227,228]. Współwystępowanie niedokrwistości i infekcji wynika z wielu czynników związanych zwłaszcza ze wzrostem wydzielania cytokin prozapalnych, nieadekwatnym wytwarzaniem erytropoetyny i opornością na erytropoetynę, zaburzeniami erythropoezy, skróceniem czasu życia erytrocytów. Patofizjologia tych zjawisk została opisana w rozdziale dotyczącym niedokrwistości stanu zapalnego. Dodatkowo znaczenie mają hemodilucja w wyniku podaży płynów, utraty krwi związane procedurami chirurgicznymi, pobierania krwi do badań, krwawienia z przewodu pokarmowego związane z nadżerkami przewodu pokarmowego powstałymi w przebiegu ciężkich, ogólnoustrojowych infekcji [229]. Występowanie infekcji powiązано również z zaburzeniami gospodarki żelaza i anemią z niedoboru żelaza. Żelazo pełni istotną rolę w interakcji pomiędzy patogenami (bakteriami, wirusami, pasożytami), a organizmem gospodarza [230]. Optymalny poziom żelaza w organizmie ma wpływ na prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego oraz ochronę przeciwnieinfekcyjną [231], a zarówno niedobór, jak i nadmiar żelaza mogą sprzyjać występowaniu infekcji [232]. Inne podtypy niedokrwistości także powiązано z występowaniem infekcji. W dużym, retrospektywnym badaniu, obejmującym kilkadziesiąt tysięcy osób wykazano, że obecność niedokrwistości Addisona Biermera zwiększała prawdopodobieństwo pozaszpitalnego zapalenia płuc [233]. Występowanie niedokrwistości hemolitycznych i aplastycznej w przebiegu infekcji opisano we wstępie. Negatywny wpływ niedokrwistości na szereg schorzeń oraz konieczność hospitalizacji i gorsze rokowanie pacjentów hospitalizowanych z różnych przyczyn, u których stwierdzana była anemia, wykazano w wielu badaniach, podobnie jak to, że skuteczne leczenie anemii miało korzystny wpływ na przebieg hospitalizacji i rokowanie pacjentów [155,185,186,191,234].

Niedokrwistość a procedury medyczne

W przeprowadzonym badaniu pacjenci z niedokrwistością byli nie tylko częściej hospitalizowani, ale też częściej byli u nich wykonywane różnorodne procedury medyczne, takie jak: koronarografie, PTCA, pomostowanie aortalno-wieńcowe, arteriografia, leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych, wszczepienia stymulatora lub kardiowertera - defibrylatora. W grupie osób z niedokrwistością koronarografia oraz PTCA były istotnie częściej wykonywane we wszystkich przedziałach wiekowych. Poza amputacjami kończyn dolnych z powodu niedokrwienia, wszystkie analizowane procedury medyczne istotnie częściej wykonywane były w najmłodszej grupie (60-69 lat) pacjentów z niedokrwistością. Podobnie jak w przypadku hospitalizacji wykazano zależność pomiędzy obecnością anemii a częstszym wykonywaniem procedur medycznych, a starszy wiek pacjentów z niedokrwistością nie jest jedyną tego przyczyną. Inwazyjne procedury medyczne, wykonywanie nadmiernej ilości testów, nowoczesne leczenie, zwłaszcza trombolityczne, przeciwkrzepliwe, przeciwplateletowe są wymieniane jako jedna z przyczyn anemii związanej z hospitalizacjami (ang. hospital acquired anemia - HAA). Rozpowszechnienie HAA w zależności od badanej populacji i powodów hospitalizacji (np. OZW, chorób nerek) waha się od 25% do 74% [235]. Jedną z ważnych przyczyn HAA jest zbyt częste pobieranie krwi do badań [236]. Oszacowano, że nawet 74% pacjentów, którzy przy przyjęciu nie mieli anemii, w trakcie pobytu rozwija niedokrwistość i wiąże się to ze wzrostem ryzyka śmierci [237]. U 1 na 3 pacjentów po OZW anemia stwierdzana jest po upływie 1 miesiąca od wypisania ze szpitala [238]. W polskim badaniu analizującym współwystępowanie niedokrwistości u pacjentów po przebytych zabiegach angioplastyki naczyniowej wykazano, że chorzy z anemią częściej przebyli zawał mięśnia sercowego, pomostowanie aortalno-wieńcowe, mieli chorobę wielonaczyniową w badaniu angiografii i większe ryzyko śmierci w obserwacji jednorocznej [195]. W wielu analizach obserwowano, że obecność niedokrwistości przed zabiegami operacyjnymi, jak również utraty krwi towarzyszące procedurom chirurgicznym zwiększają ryzyko związane z zabiegiem. Niedokrwistość pogarsza rokowanie pacjentów, u których wykonywane są zabiegi kardiologiczne [239], w tym PTCA [240,241] oraz pomostowanie aortalno-wieńcowe [242]. Anemia pogarsza rokowanie także w przypadku innych zabiegów operacyjnych i jest przyczyną wystąpienia w ich przebiegu powikłań kardiologicznych [243]. Niedokrwistość ma udowodniony negatywny wpływ na układ krążenia, w tym także na powstawanie zmian w

naczyniach wieńcowych [244]. Procedury medyczne mogą być jedną z przyczyn powstawania lub pogłębiania niedokrwistości, z kolei anemia poprzez nasilanie objawów ze strony układu krążenia może wpływać na decyzje o konieczności przeprowadzenia niektórych procedur np. koronarografii i angioplastyki naczyń wieńcowych. Nasuwa się pytanie, czy skuteczne leczenie lub profilaktyka anemii zmniejszyłyby potrzebę przeprowadzenia przynajmniej części drogich i obciążonych powikłaniami zabiegów. Innym problemem jest brak wypracowanego postępowania w przypadku obecności anemii i konieczności wykonywania zabiegów angioplastyki naczyń wieńcowych, na co zwrócili uwagę autorzy opublikowanej w 2016 roku metaanalizy [241]. W badaniu własnym u pacjentów z anemią częściej współwystępowała cukrzyca, w tym powikłana, stąd sprawdzono, czy obecność cukrzycy nie jest głównym powodem częstości wykonywania szeregu procedur medycznych. W wyniku porównania grupy pacjentów z anemią i cukrzycą w stosunku do chorych tylko z cukrzycą wykazano, że pierwsza z wymienianych grup cechuje się większą częstością wykonywanych koronarografii, arteriografii i zabiegów przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Negatywny wpływ równoczesnego występowania anemii i cukrzycy zaobserwowali inni badacze. Obecność makroangiopatii cukrzycowej i anemii wiąże się ze wzrostem hospitalizacji oraz śmiertelności [245], a równoczesne występowanie anemii, chorób sercowo-naczyniowych w większym stopniu pogarsza rokowanie, niż obecność jednego z tych schorzeń w przebiegu cukrzycy [246]. Z kolei skuteczne leczenie niedokrwistości poprawia funkcję serca, nerek i zmniejsza potrzebę hospitalizacji u chorych z cukrzycą [247].

Analiza przeżycia

W prezentowanej pracy w czasie obserwacji zmarło 2,34% pacjentów z grupy bez niedokrwistości i 12,4% z grupy z niedokrwistością. Skumulowane przeżycie na koniec badania wyniosło odpowiednio 90,8% i 78%. W analizie jednowariantowej do czynników, które istotnie zwiększały ryzyko zgonu należały: wiek ≥ 80 lat, niewydolność serca, choroba nowotworowa, niedokrwistość. Analiza wieloczynnikowa przeżycia wykazała statystycznie znamienne zwiększone ryzyko zgonu dla niedokrwistości, choroby nowotworowej oraz niewydolności serca. Na podstawie badania własnego, ale też wcześniejszych prac można stwierdzić, że niedokrwistość zwiększa ryzyko zgonu u pacjentów w podeszłym wieku [9,13–15]. W wielu analizach wykazano negatywny wpływ anemii na przeżycie pacjentów z chorobami układu krążenia. W dużym retrospektywnym badaniu dotyczącym osób 65 letnich

i starszych wykazano, że niedokrwistość pogarsza rokowanie w przypadku zawału mięśnia serca, a zastosowanie transfuzji krwi powoduje zmniejszenie śmiertelności [234]. Podobnie analiza 34 badań z udziałem ponad 150 tysięcy pacjentów wykazała, że anemia zwiększa śmiertelność osób z niewydolnością serca [118]. Pacjenci z anemią, u których wykonywane są PTCA mają wyższe ryzyko zarówno incydentów niedokrwienych, jak i krwawień, a także podwyższone ryzyko śmierci [248]. Anemia jest niezależnym czynnikiem powodującym wzrost śmiertelności, nawet u pacjentów bez chorób towarzyszących [13]. Badanie mieszkańców regionu Biella we Włoszech (w wieku 65-84 lat) wykazało, że nie tylko łagodna anemia (definiowana zgodnie z kryteriami WHO) w obserwacji 3 letniej stanowi większe zagrożenie pobytem w szpitalu i zgonem, ale niskie prawidłowe wartości Hb, rzędu 12,2g/dl u kobiet oraz 13,2g/dl u mężczyzn, dają podobne efekty [14]. Nie potwierdzono takiej zależności dla prawidłowych, niskich wartości Hb w badaniu obejmującym osoby w wieku 71 lat i więcej, natomiast anemia definiowana zgodnie z kryteriami WHO, w obserwacji 8 letniej zwiększała ryzyko śmierci [249]. W niektórych pracach obserwowano, że w populacji osób w podeszłym wieku istnieje związek w kształcie odwróconej linii J pomiędzy stężeniem Hb a śmiertelnością. Niskie stężenia Hb wiązały się z wysokim ryzykiem zgonu, wzrost stężeń Hb zmniejszał to ryzyko, lecz ponownie zwiększał się przy wzroście stężeń Hb [9,127]. Na tej podstawie w analizie Culletona najmniejsze ryzyko śmierci wykazano przy stężeniach Hb 13-15g/dl u kobiet a 14-17g/dl u mężczyzn [9].

W badaniu własnym nie wykazano różnic dotyczących ryzyka zgonu w zależności od podtypu niedokrwistości. Zagadnienie to nie było dotychczas szeroko badane i temat podjęto w zaledwie dwóch publikacjach. W analizie Riva i wsp. niedokrwistość chorób przewlekłych wiązała się ze znacznym ryzykiem zgonu, w odróżnieniu od wrodzonej, bezobjawowej beta-talasemii minor, która nie zwiększała tego ryzyka [14]. Natomiast na podstawie analizy badania obejmującego tylko kobiety w wieku ≥ 65 lat wykazano wzrost ryzyka zgonu w przypadku obecności niedokrwistości chorób przewlekłych oraz związanej z PCHN [250].

Przedstawiona praca niesie ze sobą szereg ograniczeń, wynikających przede wszystkim z jej retrospektywnego charakteru. W analizie nie uwzględniono niektórych czynników, które mogą mieć znaczenie w powstawaniu niedokrwistości u osób w podeszłym wieku np. liczby przyjmowanych leków, częstości przyjmowania takich leków jak: NLPZ, inhibitory pompy protonowej i innych. Tylko w grupie z anemią nieokreśloną zbadano częstość wykonywania

zabiegów operacyjnych, natomiast zabrakło takiej analizy dla całej badanej populacji. W pracy nie rozróżniono procedur medycznych i hospitalizacji przed i po rozpoznaniu niedokrwistości, a być może dzięki takiej analizie udałoby się ustalić wpływ niedokrwistości na konieczność hospitalizacji i procedur medycznych, a nie tylko ich wzajemną zależność. Więcej wniosków można by uzyskać porównując osoby, u których stwierdzone są choroby współistniejące do zdrowej populacji, aczkolwiek znalezienie grupy seniorów bez chorób towarzyszących jest trudne i problem ten dotyczy większości analiz osób w podeszłym wieku. Ciekawa byłaby również analiza występowania niedokrwistości w zależności od statusu socjalno-ekonomicznego pacjentów oraz stanu psychicznego i stanu ogólnego, określonych na podstawie skal geriatrycznych – wymagałoby to jednak badania prospektywnego.

Należy podkreślić, że prezentowana praca dotyczy dużej, dobrze zdefiniowanej grupy pacjentów w zaawansowanym wieku, z analizą wielu czynników wpływających na ich stan zdrowia i na jej podstawie można stwierdzić, że niedokrwistość zwiększa ryzyko zgonu pacjentów w podeszłym wieku oraz występuje zależność pomiędzy anemią a chorobami współistniejącymi, procedurami medycznymi, hospitalizacjami. Opierając się na uzyskanych wynikach nie można jednak określić, co ma większy wpływ: anemia na choroby współistniejące, procedury, hospitalizacje czy odwrotnie choroby współistniejące, procedury, hospitalizacje na wystąpienie anemii. Wydaje się, że istnieje wzajemne sprzężenie zwrotne: obecność schorzeń współistniejących, stosowane leczenie, sprzyjają wystąpieniu anemii, anemia pogarsza przebieg szeregu schorzeń i może być jednym z czynników, które przyczyniają się do konieczności wykonywania pewnych procedur medycznych (np. koronarografii) lub hospitalizacji (zwłaszcza z powodu niewydolności serca), a zarówno procedury, jak i hospitalizacje mogą sprzyjać powstawaniu niedokrwistości. Dzięki przedstawionej pracy można wyodrębnić grupę podwyższonego ryzyka występowania niedokrwistości, którą tworzą osoby w wieku ≥ 80 lat, z obecnością dwóch lub więcej schorzeń towarzyszących, wymagające kolejnych hospitalizacji. Występowanie u prawie jednej trzeciej pacjentów niedokrwistości nieokreślonej wskazuje na konieczność z jednej strony intensywniejszego diagnozowania, a z drugiej prowadzenia dalszych badań w celu poznania przyczyn powstawania niedokrwistości w tej grupie wiekowej. Wyniki przeprowadzonej analizy mogą pomóc w ustaleniu standardów zapobiegania i szybkiego wykrywania niedokrwistości, a przez to przyczynić się do poprawy jakości życia, zmniejszenia chorobowości i śmiertelności osób w wieku 60 lat i starszych.

6. WNIOSKI

1. Niedokrwistość w populacji osób w wieku 60 i więcej lat występuje często (17,2%), jej rozpowszechnienie jest większe u mężczyzn i narasta wraz wiekiem. Wysoki odsetek niedokrwistości nieokreślonej (28,4%) wskazuje na potrzebę pogłębiania diagnostyki u osób w podeszłym wieku.
2. Pacjenci w wieku ≥ 60 lat z niedokrwistością, w porównaniu do osób bez anemii, mają więcej schorzeń współistniejących, są częściej hospitalizowani, mają częściej wykonywane procedury medyczne, częściej występują u nich krwawienia, ale także częściej stosują leki, które mogą mieć wpływ na wystąpienie anemii.
3. Pacjenci w wieku ≥ 60 lat z niedokrwistością są starsi w stosunku do grupy bez niedokrwistości, ale niezależnie od wieku, we wszystkich przedziałach wiekowych, istnieje zależność pomiędzy występowaniem niedokrwistości, a większą częstością niewydolności serca, chorób wątroby, PCHN, jak również częstszymi hospitalizacjami z powodu infekcji oraz częstszym wykonywaniem koronarografii i przezskórnej angioplastyki wieńcowej.
4. Czynnikiem, które w największym stopniu zwiększają ryzyko wystąpienia niedokrwistości w badanej populacji są: wiek 80 lat i więcej, liczba chorób współistniejących oraz częstość hospitalizacji. Pacjent w wieku ≥ 80 lat, z dwoma lub więcej schorzeniami towarzyszącymi, który wymaga kolejnych hospitalizacji, należy do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości i wymaga częstszego profilaktycznego wykonywania badania morfologii krwi.
5. Wystąpienie niedokrwistości u osób w wieku ≥ 60 lat ma negatywny wpływ na przeżycie. Do czynników zwiększających ryzyko zgonu w tej populacji należą niedokrwistość, choroba nowotworowa oraz niewydolność serca.

7. WYKAZ TABEL

Tabela 1. Objawy niedokrwistości [18,19]	10
Tabela 2. Klasyfikacja morfologiczna niedokrwistości [17]	12
Tabela 3. Klasyfikacja patofizjologiczna niedokrwistości [21]	13
Tabela 4. Różnicowanie niedokrwistości z niedoboru żelaza i niedokrwistości chorób przewlekłych [22,27]	25
Tabela 5. Klasyfikacja niedokrwistości hemolitycznych według Petz i Garratty [62,63]	27
Tabela 6. Dane dotyczące badanej populacji z uwzględnieniem płci i przedziałów wiekowych.....	53
Tabela 7. Stężenia Hb w całej badanej populacji	55
Tabela 8. Stężenie Hb u osób bez niedokrwistości z uwzględnieniem płci i przedziałów wiekowych..	60
Tabela 9. Analiza rozpowszechnienia niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych, z uwzględnieniem płci.....	64
Tabela 10. Analiza ciężkości niedokrwistości z uwzględnieniem płci i przedziałów wiekowych.....	66
Tabela 11. Częstość występowania określonych podtypów niedokrwistości w przedziałach wiekowych	68
Tabela 12. Zestawienie czynników o potencjalnym znaczeniu przyczynowym w niedokrwistości nieokreślonej	69
Tabela 13. Analiza niedokrwistości nieokreślonej pod kątem MCV.....	70
Tabela 14. Występowanie chorób współistniejących w całej badanej populacji.....	71
Tabela 15. Analiza występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 60 i więcej lat	73
Tabela 16. Analiza występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 60-69 lat	74
Tabela 17. Analiza występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 70-79 lat	74
Tabela 18. Analiza występowania chorób układu sercowo-naczyniowego i cukrzycy w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 80 i więcej lat	75
Tabela 19. Analiza występowania chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 60 lat i więcej	76
Tabela 20. Analiza występowania chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 60-69 lat	76
Tabela 21. Analiza występowania chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 70-79 lat	77
Tabela 22. Analiza występowania chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w populacji osób w wieku 80 i więcej lat	78
Tabela 23. Liczba hospitalizacji z powodu wybranych przyczyn w całej badanej populacji.....	79
Tabela 24. Analiza hospitalizacji z powodu wybranych przyczyn w grupie pacjentów z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez niedokrwistości	80
Tabela 25. Analiza hospitalizacji pacjentów w wieku 60-69 lat z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez niedokrwistości	81
Tabela 26. Analiza hospitalizacji pacjentów w wieku 70-79 lat z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez niedokrwistości	81

Tabela 27. Analiza hospitalizacji pacjentów w wieku 80 i więcej: z niedokrwistością w porównaniu do grupy bez niedokrwistości.....	82
Tabela 28. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w całej badanej populacji	82
Tabela 29. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w całej badanej populacji	83
Tabela 30. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 60-69 lat.....	83
Tabela 31. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 70-79 lat.....	84
Tabela 32. Częstość wykonywania specjalistycznych procedur medycznych w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości w wieku 80 i więcej lat.....	85
Tabela 33. Analiza częstości wykonywania specjalistycznych procedur medycznych u pacjentów z cukrzycą.....	86
Tabela 34. Stosowanie wybranych grup leków w całej badanej populacji	86
Tabela 35. Analiza częstości stosowania wybranych grup leków w populacji osób ze stwierdzoną niedokrwistością i bez niedokrwistości	87
Tabela 36. Analiza występowanie epizodów krwawień podczas stosowania wybranych grup leków w populacji ze stwierdzoną w wieku 60 i więcej lat niedokrwistością i bez niedokrwistości	89
Tabela 37. Analiza czynników mających wpływ na wystąpienie niedokrwistości (test regresji logistycznej).....	91
Tabela 38. Model złożony regresji logistycznej	92
Tabela 39. Ryzyko zgonu pacjentów w wieku 60 i więcej lat - analiza jednowariantowa czynników... ..	94
Tabela 40. Analiza wpływu określonych podtypów niedokrwistości na ryzyko zgonu	95
Tabela 41. Zastosowanie modelu wielowymiarowego do oceny ryzyka zgonu pacjentów w wieku 60 lat i więcej.....	95

8. WYKAZ RYCIN

Rycina 1. Populacja pacjentów w wieku 60 i więcej lat w poradni MEDKOL w latach 2013-2014	44
Rycina 2. Liczba i odsetek pacjentów w badaniu, z uwzględnieniem przedziałów wiekowych	53
Rycina 3. Procentowy rozkład stężenia Hb u kobiet i mężczyzn w wieku 60 lat i więcej.....	54
Rycina 4. Stężenie Hb u wszystkich kobiet w badaniu w przedziałach wiekowych: 60-69 lat, 70-79 lat oraz ≥ 80 lat	56
Rycina 5. Stężenie Hb u wszystkich mężczyzn w badaniu w przedziałach wiekowych: 60-69 lat, 70-79 lat oraz ≥ 80 lat	56
Rycina 6. Stężenie Hb u kobiet i mężczyzn w wieku 60-69 lat (analiza całej badanej populacji)	57
Rycina 7. Stężenie Hb u kobiet i mężczyzn w wieku 70-79 lat (analiza całej badanej populacji)	57
Rycina 8. Stężenia Hb u kobiet i mężczyzn w wieku ≥ 80 lat (analiza całej badanej populacji)	58
Rycina 9. Analiza występowania niedokrwistości w zależności od płci	59
Rycina 10. Stężenie Hb u kobiet bez niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych	61
Rycina 11. Stężenie Hb u mężczyzn bez niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych	61
Rycina 12. Występowanie niedokrwistości w zależności od wieku.	62
Rycina 13. Występowanie niedokrwistości u kobiet w zależności od wieku.	63
Rycina 14. Występowanie niedokrwistości u mężczyzn w zależności od wieku.	63
Rycina 15. Częstość występowania niedokrwistości w poszczególnych przedziałach wiekowych, z uwzględnieniem płci	64
Rycina 16. Analiza ciężkości niedokrwistości w całej badanej populacji z uwzględnieniem płci	66
Rycina 17. Częstość występowania określonych podtypów niedokrwistości	67
Rycina 18. Ilość chorób współistniejących w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości	72
Rycina 19. Całkowita liczba hospitalizacji w grupie pacjentów z niedokrwistością i bez niedokrwistości	79
Rycina 20. Prawdopodobieństwo przeżycia w grupie z niedokrwistością w stosunku do grupy bez niedokrwistości	93

9. STRESZCZENIE

Wstęp

Populacja osób w wieku powyżej 60 lat wzrasta rokrocznie o 3,26% i przewiduje się, że w 2050 roku stanowić będzie 25% populacji ogólnej. Wielochorobowość, polifarmakoterapia oraz konieczność hospitalizacji to częste zjawiska obserwowane w tej grupie osób. Niedokrwistość jest powszechnym objawem występującym u pacjentów w podeszłym wieku (23,9% wg WHO) i prawdopodobieństwo jej wystąpienia narasta wraz z wiekiem. Etiologia niedokrwistości w tej grupie wiekowej jest złożona, a u części pacjentów nie zawsze do końca wyjaśniona. Badania obejmujące niedokrwistości dotyczą najczęściej określonych typów anemii, rzadziej całościowej oceny stanu zdrowia badanej populacji. Wydaje się, że analiza występowania i charakterystyka niedokrwistości w populacji pacjentów w wieku lat 60 i starszych, zwłaszcza w odniesieniu do schorzeń współistniejących, stosowanej farmakoterapii wraz z analizą hospitalizacji, może przyczynić się do poprawy stanu zdrowia i lepszej jakości życia w tej grupie chorych.

Cel pracy

Celem pracy jest analiza występowania i charakterystyka niedokrwistości w populacji pacjentów w wieku 60 lat i więcej wraz z analizą ciężkości i podziałem na podtypy, w odniesieniu do schorzeń współistniejących, hospitalizacji, konieczności wykonywania procedur medycznych, stosowanego leczenia i krwawień. Cele szczegółowe obejmują ponadto analizę czynników ryzyka wystąpienia niedokrwistości w badanej populacji oraz analizę przeżycia pacjentów z niedokrwistością i bez anemii.

Materiał i metody

Analiza retrospektywna obejmuje 981 osób (w tym 594 kobiety oraz 387 mężczyzn) w wieku od 60 do 99 (mediana 68,17) lat, zapisanych w latach 2013-2014 do poradni MEDKOL w Zielonej Górze. W badanej populacji oceniono częstość występowania niedokrwistości definiowanej zgodnie z kryteriami WHO ($Hb < 13$ g/dl u mężczyzn, i $Hb < 12$ g/dl u kobiet), z uwzględnieniem płci i trzech przedziałów wiekowych: 60-69 lat, 70-79 lat oraz 80 i więcej lat. Niedokrwistość scharakteryzowano pod kątem typów oraz stopni ciężkości, dzieląc na niedokrwistość łagodną: 10-12 g/dl u kobiet, 10-13 g/dl u mężczyzn; niedokrwistość

umiarkowaną: 8-9,9 g/dl; ciężką: 6,5-7,9 g/dl i bardzo ciężką: poniżej 6,5 g/dl. W grupach pacjentów z niedokrwistością oraz bez niedokrwistości dokonano analizy częstości występowania chorób współistniejących, hospitalizacji, konieczności wykonywania procedur medycznych, stosowanego leczenia i częstości krwawień. Do oceny prawdopodobieństwa wystąpienia niedokrwistości, przy obecności wybranych czynników, zastosowano model prognostyczny regresji logistycznej oraz złożony model regresji logistycznej. Przeżycie w obu grupach pacjentów oszacowano za pomocą analizy Kaplana-Meiera oraz testu log-rank, natomiast przy użyciu modelu proporcjonalnego hazardu Coxa ustalono czynniki mające wpływ na ryzyko zgonu pacjenta.

Wyniki

Rzeczony niedokrwistości w badanej populacji wyniosło 17,2% i było wyższe u mężczyzn w porównaniu do kobiet (20,4% vs 15,2%; $p=0,038$). Niedokrwistość występowała u 10,3% pacjentów w wieku 60-69 lat, u 20,1% w wieku 70-79 lat i u 35,6% w wieku ≥ 80 lat i narastanie częstości niedokrwistości wraz z wiekiem było istotne statystycznie (60-69 lat vs. 70-79 lat $p<0,001$, 60-69 lat vs 80 i więcej lat $p<0,001$, 70-79 lat vs. 80 i więcej lat $p<0,001$). U 69,8% chorych z niedokrwistością stwierdzono łagodną anemię, a postać ciężka niedokrwistości istotnie częściej występowała u mężczyzn w wieku ≥ 80 lat ($p=0,03$). Analiza podtypów niedokrwistości wykazała, że dominujące są trzy przyczyny: niedokrwistość chorób przewlekłych (33,1%), nieokreślona (28,4%) oraz niedokrwistości niedoborowe (22,5%). Pacjenci z niedokrwistością byli starsi ($p<0,001$), ich mediana wieku wyniosła 75,4 lata, mieli więcej schorzeń współistniejących ($p<0,001$), częściej wymagali hospitalizacji ($p<0,001$). We wszystkich przedziałach wiekowych w grupie z niedokrwistością istotnie częściej występowała niewydolność serca ($p=0,002$ w wieku 60-69 lat, $p=0,018$ w wieku 70-79 lat, $p=0,013$ w wieku ≥ 80 lat), przewlekła choroba nerek ($p=0,013$ w wieku 60-69 lat; $p<0,001$ w wieku 70-79 lat; $p=0,013$ w wieku 80 i więcej lat) i choroby wątroby ($p<0,001$ w wieku 60-69 lat, $p=0,013$ w wieku 70-79 lat, $p=0,007$ w wieku 80 i więcej lat). We wszystkich przedziałach wiekowych pacjenci w wieku ≥ 60 lat z niedokrwistością istotnie częściej hospitalizowani byli z powodu infekcji ($p=0,014$ w wieku 60-69 lat, natomiast $p<0,001$ w wieku 70-79 lat oraz w wieku 80 i więcej lat). W grupie osób z niedokrwistością we wszystkich przedziałach wiekowych istotnie częściej wykonywane były koronarografia ($p=0,006$ w wieku 60-69 lat; $p<0,001$ w wieku 70-79 lat oraz w wieku 80 i więcej lat) oraz

przezkórna angioplastyka wieńcowa ($p=0,015$ w wieku 60-69 lat; $p<0,001$ w wieku 70-79 lat oraz ≥ 80 lat). W grupie z niedokrwistością chorzy częściej leczeni byli inhibitorami ACE ($p<0,001$), insuliną ($p<0,001$), ale także aspiryną w dawkach profilaktycznych ($p<0,001$), antagonistami witaminy K ($p<0,001$), doustnymi antykoagulantami niebędącymi antagonistami witaminy K ($p=0,002$), kłopidogrelem zarówno w monoterapii, jak i w terapii podwójnej lub potrójnej ($p<0,001$), heparyną ($p<0,001$). W grupie z niedokrwistością było więcej epizodów krwawień ($p<0,001$) i krwawienia te wystąpiły u większej liczby osób z tej grupy ($p<0,001$). Na podstawie złożonego modelu regresji logistycznej ustalono, że czynnikami w największym stopniu zwiększającymi prawdopodobieństwo wystąpienia niedokrwistości były: wiek ≥ 80 lat (OR=2,293; 95% PU 1,188-4,424; $p=0,013$), liczba chorób współistniejących (przy obecności 2 chorób OR=2,852; 95% PU 1,115-7,296; $p=0,029$, przy 3 chorobach współistniejących OR=6,282; 95% PU 2,222-17,759; $p=0,001$, przy 4 chorobach współistniejących OR=4,638; 95% PU 1,265-17,006; $p=0,021$) oraz liczba hospitalizacji (OR=1,336; 95% PU 1,129-1,579; $p=0,001$). Na koniec obserwacji (31.12.2014) skumulowane przeżycie w grupie bez niedokrwistości w stosunku do grupy z niedokrwistością wyniosło odpowiednio 90,76% vs 78,08% i różnica ta była istotna statystycznie ($p<0,001$). Zastosowanie modelu wielowymiarowego wykazało, że czynnikami w największym stopniu zwiększającymi ryzyko zgonu w badanej populacji były: niedokrwistość (HR=3,331; 95%PU 1,433-7,742; $p=0,005$), choroba nowotworowa (HR=3,313; 95% PU 1,466-7,487; $p=0,004$), niewydolność serca (HR=2,943; 95% PU 1,331-6,508; $p=0,008$).

Wnioski

Niedokrwistość w populacji osób w wieku 60 i więcej lat występuje często (17,2%), jej rozpowszechnienie jest większe u mężczyzn i narasta wraz z wiekiem. Wysoki odsetek niedokrwistości nieokreślonej (28,4%) wskazuje na potrzebę pogłębiania diagnostyki niedokrwistości w podeszłym wieku. Pacjenci w wieku ≥ 60 lat z niedokrwistością, w porównaniu do osób bez anemii, mają więcej schorzeń współistniejących, są oni częściej hospitalizowani, mają częściej wykonywane procedury medyczne, częściej występują u nich krwawienia, ale także częściej stosują leki, które mogą mieć wpływ na wystąpienie anemii. Pacjenci w wieku ≥ 60 lat z niedokrwistością są starsi w stosunku do grupy bez niedokrwistości, ale niezależnie od wieku, we wszystkich przedziałach wiekowych, istnieje zależność pomiędzy występowaniem niedokrwistości, a większą częstością niewydolności

serca, chorób wątroby, PCHN, jak również częstszymi hospitalizacjami z powodu infekcji oraz częstszym wykonywaniem koronarografii i przezskórnej angioplastyki wieńcowej. Czynniki, które w największym stopniu zwiększają ryzyko wystąpienia niedokrwistości w badanej populacji są: liczba chorób współistniejących, wiek 80 lat i więcej oraz częstość hospitalizacji. Pacjent w wieku ≥ 80 lat, z dwoma lub więcej schorzeniami towarzyszącymi, który wymaga kolejnych hospitalizacji, należy do grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia niedokrwistości i wymaga częstszego profilaktycznego wykonywania badania morfologii krwi. Wystąpienie niedokrwistości u osób w wieku ≥ 60 lat ma negatywny wpływ na przeżycie. Do czynników zwiększających ryzyko zgonu w tej populacji należą: niedokrwistość, choroba nowotworowa oraz niewydolności serca.

10. ABSTRACT

Background

The population of people older than 60 years is increasing by 3,26% annually and it is predicted that in 2050 it will constitute 25% of the global population. High frequency of comorbidities, polypharmacotherapy and hospitalization is commonly seen in this group of people. Anemia is a common condition among the elderly (23,9% according to WHO) and is increasing with age. The etiology of anemia within this age group is complex and not always fully explained. Published studies are usually focused on anemia subtype, not comprehensive analysis of selected population. Therefore, an analysis of the population aged 60 years and over, with the assessment of the prevalence and characteristics of anemia and with respect to comorbidity, pharmacotherapy, hospitalization, may contribute to the improvement of health among the elderly.

Purpose

The aim of the study is to analyse the population aged 60 years and over regarding the prevalence of anemia, with the analysis of severity and with division into subtypes, taking into account concomitant diseases, hospitalization, necessity of medical procedures, medical treatment and bleeding. Specific objectives included also analysis of risk factors for anemia in the population studied and the analysis of survival of patients with anemia and without anemia.

Material and methods

The retrospective analysis includes 981 patients (594 women and 387 men) with median age 68,17 (range 60-99) years, recorded in 2013-2014 to the outpatient clinic MEDKOL in Zielona Gora. Within the studied population prevalence of anemia, defined according to World Health Organization (WHO) criteria (Hb < 13 g/dl in men, and Hb < 12 g/dl in women), by gender and age groups (60-69 years, 70-79 years and 80 and more years) was estimated. Anemia was characterized in terms of the types and degrees of severity, dividing into: mild 10-12 g/dl in women, 10-13 g/dl in men; moderate: 8-9,9 g/dl; severe: 6,5-7,9 g/dl and very severe anemia under 6,5 g/dl. The analysis of comorbidities, hospitalizations, including need for some medical procedures, used medications, bleeding

was done in patients with anemia and without anemia. To assess the likelihood of anemia in the presence of selected factors, prognostic model in logistic regression and multivariable logistic regression model was used. Survival in both groups of patients was estimated using the Kaplan-Meier analysis and log-rank test, while using the Cox proportional hazard model was determined factors affecting the risk of death of the patient.

Results

The prevalence of anemia in the studied population was 17,2% and was higher in men (20,4% vs 15,2%; $p=0,038$). Anemia was present in 10,3% of patients aged 60-69 years, 20,1% of those aged 70-79 years and in 35,6% of patients ≥ 80 years and incidence rates of anemia increased significantly with age (60-69 years vs 70-79 years $p<0,001$, 60-69 years vs ≥ 80 years $p<0,001$, 70-79 years vs. ≥ 80 years $p<0,001$). In 69,8% of patients anemia was mild, a severe form of anemia was found significantly more often among men aged ≥ 80 years ($p=0,03$). Subtypes anemia analysis showed three predominant reasons: anemia of chronic disease (33,1%), unexplained anemia (28,4%), deficiency anemia (22,5%). Patients with anemia were older ($p<0,001$), their median age was 75,4 years, they had higher prevalence of comorbidities ($p<0,001$) and were more often hospitalized ($p<0,001$). Patients with diagnosed anemia, in all age groups, have significantly more likely heart failure ($p=0,002$ at the age of 60-69 years; $p=0,018$ at the age of 70-79 years, $p=0,013$ at the age ≥ 80 years), chronic kidney disease ($p=0,013$ at the age of 60-69 years; $p<0,001$ at the age of 70-79 years; $p=0,013$ at the age ≥ 80 years) liver diseases ($p<0,001$ at the age of 60-69 years, $p=0,013$ at the age of 70-79 years; $p=0,007$ at the age ≥ 80 years). In all age groups patients aged ≥ 60 years with anemia were significantly more often hospitalized because of infection ($p=0,014$ at the age of 60-69 years; $p<0,001$ at the age of 70-79 years and ≥ 80 years) and significantly more often underwent coronary angiography ($p=0,006$ at the age of 60-69 years; $p<0,001$ at the age of 70-79 years and ≥ 80 years) and percutaneous transluminal coronary angioplasty ($p=0,015$ at the age of 60-69 years; $p<0,001$ at the age of 70-79 years and ≥ 80 years). In the group of patients with anemia, treatment with ACE inhibitors ($p<0,001$), insulin ($p<0,001$), but also aspirin ($p<0,001$), vitamin K antagonists ($p<0,001$), non VKA oral anticoagulants ($p=0,002$), clopidogrel either alone or in combination ($p<0,001$), heparin ($p<0,001$) were statistically given more often. In the group with anemia more bleeding episodes occurred ($p<0,001$) and hemorrhages were seen in more people in this group ($p<0,001$). On the basis

of a complex logistic regression model, factors increasing the likelihood of anemia are: age ≥ 80 years (OR=2,293; 95% PU 1,188-4,424; $p=0,013$), the number of comorbidities (the presence of 2 diseases OR=2,852; 95% PU 1,115-7,296; $p=0,029$, the presence of 3 diseases OR=6,282; 95% PU 2,222-17,759; $p=0,001$, the presence of 4 diseases OR=4,638; 95% PU 1,265-17,006; $p=0,021$) and the number of hospitalization (OR=1,336; 95% PU 1,129-1,579; $p=0,001$). At the end of a follow-up (31.12.2014), the cumulative survival among patients without anemia in relation to the group with anemia was 90,76% vs 78,08% and the difference was statistically significant ($p<0,001$). In multivariate model, factors that significantly increase the risk of death in the study population are: anemia (HR=3,331; 95% PU 1,433-7,742; $p=0,005$), cancer (HR=3,313; 95% PU 1,466-7,487; $p=0,004$), heart failure (HR=2,943; 95% PU 1,331-6,508; $p=0,008$).

Conclusions

Anemia within the population of people aged 60 years and over is frequently present (17,2%), its prevalence is higher in men and increases with age. High rate of unexplained anemia (28,4%) indicates the need for detailed diagnosis in older population. The patients aged ≥ 60 years with anemia, compared to those without anemia, have more comorbidities, more frequently require hospitalization, are exposed to more medical procedures, more often are presented with bleedings, but also are more likely to use drugs, that can influence the occurrence of anemia. Patients aged ≥ 60 years with anemia are older compared to the group without anemia, but regardless of age, within all age groups, there is an association between anemia and a higher frequency of heart failure, liver disease, chronic kidney disease, as well as more frequent hospitalizations because of infection and frequent procedures of coronary angiography and percutaneous transluminal coronary angioplasty. The factors which mostly increase the risk of anemia within this population include: age ≥ 80 years, the number of comorbidities and the frequency of hospitalization. Patients aged ≥ 80 years, with 2 or more comorbidities, that require subsequent hospitalization, belong to the group with increased risk of anemia and require more detailed prophylactic assessment of blood counts. The occurrence of anemia among people aged ≥ 60 years has negative impact on survival. Factors increasing the risk of death in this population include anemia, cancer and heart failure.

11. PISMIENICTWO

1. Department of Economic, and Social Affairs. United Nations Department of Economic and Social Affairs/Population Division 5 World Population Prospects: The 2015 Revision . ESA/P/WP.241 Department of Economic and Social Affairs Population Division World Population Prospects The 2015 Revision Key Findings and Advance Tables United Nations; 2015. Dostępne na: https://esa.un.org/unpd/wpp/Publications/Files/Key_Findings_WPP_2015.pdf
2. Główny Urząd Statystyczny / Obszary tematyczne / Ludność / Prognoza ludności / Prognoza ludności na lata 2014-2050 (opracowana 2014 r.). Dostępne na: <http://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosc/prognoza-ludnosc-na-lata-2014-2050-opracowana-2014-r-,1,5.html>
3. Salisbury C, Johnson L, Purdy S, Valderas JM, Montgomery AA. Epidemiology and impact of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2011;61(582):e12-21.
4. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet Lond Engl.* 2012;380(9836):37-43.
5. Jyrkkä J, Vartiainen L, Hartikainen S, Sulkava R, Enlund H. Increasing use of medicines in elderly persons: a five-year follow-up of the Kuopio 75+Study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(2):151-8.
6. Rajska-Neumann A, Wieczorowska-Tobis N, Mossakowska M, Skalska A, Ślusarczyk P, Świech M i wsp. Farmakoterapia u osób starszych w Polsce. W: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P, red *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce.* Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2012. s. 379-90.
7. Gowin E, Michalak M, Horst-Sikorska W. Hospitalization of patients aged 65 and over in Poland - analysis of frequency and causes. *Geriatrics.* 2013;7(2):73-7.
8. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R i wsp. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014;123(5):615-24.
9. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood.* 2006;107(10):3841-6.
10. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, Gerald M, Bidentbender R, Lechich A i wsp. Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(3):423-7.
11. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116 Suppl 7A:3S-10S.
12. Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:1.
13. Penninx BWJH, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(5):474-9.

14. Riva E, Tettamanti M, Mosconi P, Apolone G, Gandini F, Nobili A i wsp. Association of mild anemia with hospitalization and mortality in the elderly: the Health and Anemia population-based study. *Haematologica*. 2009;94(1):22–8.
15. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PHM, Newman AB i wsp. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(19):2214–20.
16. de Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Glob Database Anaemia. 2008;
17. Nowak W, Skotnicki A. *Podstawy Hematologii*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2011.
18. Witkowska M, Smolewski P. Problemy diagnostyczne i terapeutyczne w niedokrwistości u osób starszych. *Med Po Dyplomie*. 2014;23(11–12):45–52.
19. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet Lond Engl*. 2016;387(10021):907–16.
20. Blanc B, Finch C, Hallberg L, Herbert V. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1968;405:5–37.
21. Chełstowska M, Warzocha K. Objawy kliniczne i zmiany laboratoryjne w diagnostyce różnicowej niedokrwistości. *Onkol W Prakt Klin*. 2006;2(3):105–16.
22. Grzybowska-Izydorczyk O. Niedokrwistość z niedoboru żelaza. W: Robak T, Warzocha K red *Hematologia*. Gdańsk: Via Medica; 2016. s. 525–40.
23. 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):2263–8.
24. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 1993;329(23):1691–5.
25. Coban E, Timuragaoglu A, Meriç M. Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. *Acta Haematol*. 2003;110(1):25–8.
26. Shemin D. Anemia and bone disease of chronic kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and management. *R I Med J* 2013. 2014;97(12):24–7.
27. Podolak-Dawidziak M. Niedokrwistości. W: Gajewski P red *Interna Szczeklika* 2015. *Medycyna Praktyczna*; 2015. s. 1697–9.
28. Andro M, Le Squere P, Estivin S, Gentric A. Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol*. 2013;20(9):1234–40.
29. World Health Organization Dept of Nutrition for Health and Development. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. 2001 [cytowane 12 lipiec 2016]; Dostępne na: <http://www.who.int/iris/handle/10665/66914>

30. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH i wsp. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol.* 2011;86(11):923–7.
31. Ludwig H, Evsatiev R, Kornek G, Aapro M, Bauernhofer T, Buxhofer-Ausch V i wsp. Iron metabolism and iron supplementation in cancer patients. *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(23–24):907–19.
32. Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med.* 1992;119(4):385–90.
33. Rostami-Nejad M, Aldulaimi D, Livett H, Rostami K. H.pylori associated with iron deficiency anemia even in celiac disease patients; strongly evidence based but weakly reflected in practice. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2015;8(3):178–82.
34. Chatthanawaree W. Biomarkers of cobalamin (vitamin B12) deficiency and its application. *J Nutr Health Aging.* 2011;15(3):227–31.
35. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pedersen MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun.* 2007;29(1):1–9.
36. Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. *JAMA.* 2013;310(22):2435–42.
37. Zabrocka J, Wojszel ZB. Niedobór witaminy B12 w wieku podeszłym – przyczyny, następstwa, podejście terapeutyczne. *Geriatrics.* 2013;7:24–32.
38. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014;166(4):496–513.
39. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(16):2015–22.
40. Bailey RL, Looker AC, Lu Z, Fan R, Eicher-Miller HA, Fakhouri TH i wsp. B-vitamin status and bone mineral density and risk of lumbar osteoporosis in older females in the United States. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(3):687–94.
41. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, Meijer J, Kiliaan AJ, Breteler MMB. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry.* 2002;159(12):2099–101.
42. Hin H, Clarke R, Sherliker P, Atoyebi W, Emmens K, Birks J i wsp. Clinical relevance of low serum vitamin B12 concentrations in older people: the Banbury B12 study. *Age Ageing.* 2006;35(4):416–22.
43. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:357–77.
44. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER i wsp. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med.* 1988;318(26):1720–8.

45. Clarke R, Grimley Evans J, Schneede J, Nexo E, Bates C, Fletcher A i wsp. Vitamin B12 and folate deficiency in later life. *Age Ageing*. 2004;33(1):34–41.
46. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S20-34-37.
47. Corwin HL, Carson JL. Blood transfusion--when is more really less? *N Engl J Med*. 2007;356(16):1667–9.
48. Kim BSM, Li BT, Engel A, Samra JS, Clarke S, Norton ID i wsp. Diagnosis of gastrointestinal bleeding: A practical guide for clinicians. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2014;5(4):467–78.
49. Peura DA, Lanza FL, Gostout CJ, Foutch PG. The American College of Gastroenterology Bleeding Registry: preliminary findings. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(6):924–8.
50. Gąsiorowska A. Objawy chorób układu pokarmowego. Krwawienia z przewodu pokarmowego. W: Gajewski P red Interna Szczeklika 2015. *Medycyna Praktyczna*; 2015. s. 870–1.
51. Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalence and possible causes of anemia in the elderly: a cross-sectional analysis of a large European university hospital cohort. *Clin Interv Aging*. 2014;9:1187–96.
52. Shavelle RM, MacKenzie R, Paculdo DR. Anemia and mortality in older persons: does the type of anemia affect survival? *Int J Hematol*. 2012;95(3):248–56.
53. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis*. 2011;46(2):159–65.
54. Artz AS, Thirman MJ. Unexplained anemia predominates despite an intensive evaluation in a racially diverse cohort of older adults from a referral anemia clinic. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(8):925–32.
55. Ferrucci L, Semba RD, Guralnik JM, Ershler WB, Bandinelli S, Patel KV i wsp. Proinflammatory state, hepcidin, and anemia in older persons. *Blood*. 2010;115(18):3810–6.
56. Styszyński A. Niedokrwistość stanu zapalnego u osób starszych Część I. Znaczenie kliniczne, kluczowa rola hepcydyny w patogenezie. *Geriatrics*. 2013;7(1):33–42.
57. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I i wsp. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;161(5):639–48.
58. Roy CN. Anemia of inflammation. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:276–80.
59. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem*. 2002;48(7):1066–76.
60. Klein NP, Ray P, Carpenter D, Hansen J, Lewis E, Fireman B i wsp. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. *Vaccine*. 2010;28(4):1062–8.
61. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2009;73–9.

62. Petz LD, Garratty G. Immune Hemolytic Anemia. 2nd Ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone; 2004.
63. Budziszewska BK, Sawicki W. Niedokrwistości hemolityczne – od rozpoznania do skutecznego leczenia. *Acta Haematol Pol.* 2010;41(2):151–66.
64. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz MA. Cold agglutinin disease. *Blood.* 2013;122(7):1114–21.
65. Shah S, Gilliland H, Benson G. Agglutinins and cardiac surgery: a web based survey of cardiac anaesthetic practice; questions raised and possible solutions. *Heart Lung Vessels.* 2014;6(3):187–96.
66. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hjorth-Hansen H, Ghanima W i wsp. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica.* 2006;91(4):460–6.
67. Agarwal SK, Ghosh PK, Gupta D. Cardiac surgery and cold-reactive proteins. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(4):1143–50.
68. Laflamme J, Puri R, Urena M, Laflamme L, DeLarochelière H, Abdul-Jawad Altisent O i wsp. Incidence and risk factors of hemolysis after transcatheter aortic valve implantation with a balloon-expandable valve. *Am J Cardiol.* 2015;115(11):1574–9.
69. Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematol Am Red Cross.* 2014;30(2):66–79.
70. Arndt PA, Garratty G, Wolf CFW, Rivera M. Haemolytic anaemia and renal failure associated with antibodies to trimethoprim and sulfamethoxazole. *Transfus Med Oxf Engl.* 2011;21(3):194–8.
71. Thurnher D, Kletzmayer J, Formanek M, Quint C, Czerny C, Burian M i wsp. Chemotherapy-related hemolytic-uremic syndrome following treatment of a carcinoma of the nasopharynx. *Oncology.* 2001;61(2):143–6.
72. Gilbert RD, Stanley LK, Fowler DJ, Angus EM, Hardy SA, Goodship TH. Cisplatin-induced haemolytic uraemic syndrome associated with a novel intronic mutation of CD46 treated with eculizumab. *Clin Kidney J.* 2013;6(4):421–5.
73. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2005;16(4):1035–50.
74. Piekarska A, Spsychalska J. Nowe spojrzenie na nocna napadowa hemoglobinurię. *Hematologia.* 2015;6(3):278–92.
75. Young NS. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and myelodysplastic syndromes: clonal expansion of PIG-A-mutant hematopoietic cells in bone marrow failure. *Haematologica.* 2009;94(1):3–7.
76. Dunn DE, Tanawattanacharoen P, Boccuni P, Nagakura S, Green SW, Kirby MR i wsp. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria cells in patients with bone marrow failure syndromes. *Ann Intern Med.* 1999;131(6):401–8.

77. Wang SA, Pozdnyakova O, Jorgensen JL, Medeiros LJ, Stachurski D, Anderson M i wsp. Detection of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria clones in patients with myelodysplastic syndromes and related bone marrow diseases, with emphasis on diagnostic pitfalls and caveats. *Haematologica*. 2009;94(1):29–37.
78. Balderia PG, Wongrakpanich S, Patel M, Stanek M. Healing the orphaned heart: heart failure in a patient with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *BMJ Case Rep*. 2015;2015.
79. Hałaburda K, Tomaszewska A. Leczenie chorych na niedokrwistość aplastyczną. *Hematologia*. 2013;4(3):257–70.
80. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*. 2006;108(8):2509–19.
81. Mukhina GL, Buckley JT, Barber JP, Jones RJ, Brodsky RA. Multilineage glycosylphosphatidylinositol anchor-deficient haematopoiesis in untreated aplastic anaemia. *Br J Haematol*. 2001;115(2):476–82.
82. Więcek A, Dębska-Ślizień A, Durlik M, Małyszko J, Nieszporek T, Nowicki M i wsp. Leczenie niedokrwistości w chorobach nerek - Stanowisko Polskiego Towarzystwa nefrologicznego. *Nefrol Dializoterapia Pol*. 2015;19:12–26.
83. Myśliwiec M. Przewlekła choroba nerek. W: Gajewski P red Interna Szczeklika 2015. *Medycyna Praktyczna*; 2015. s. 1498–508.
84. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol*. 1976;31(2):155–63.
85. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. *Blood*. 1979;54(4):877–84.
86. Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Windham BG, Guralnik JM i wsp. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: the InCHIANTI study. *Arch Intern Med*. 2005;165(19):2222–7.
87. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med*. 2002;162(12):1401–8.
88. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4653–8.
89. Bertino G, Ardiri A, Proiti M, Rigano G, Frazzetto E, Demma S i wsp. Chronic hepatitis C: This and the new era of treatment. *World J Hepatol*. 2016;8(2):92–106.
90. Wilson SR, Knowles SB, Huang Q, Fink A. The Prevalence of Harmful and Hazardous Alcohol Consumption in Older U.S. Adults: Data from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Gen Intern Med*. 2014;29(2):312–9.
91. Latvala J, Parkkila S, Niemelä O. Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004;28(4):619–24.

92. Nakao S, Harada M, Kondo K, Mizushima N, Matsuda T. Reversible bone marrow hypoplasia induced by alcohol. *Am J Hematol.* 1991;37(2):120–3.
93. Koivisto H, Hietala J, Anttila P, Parkkila S, Niemelä O. Long-term ethanol consumption and macrocytosis: diagnostic and pathogenic implications. *J Lab Clin Med.* 2006;147(4):191–6.
94. Niemelä O, Parkkila S. Alcoholic macrocytosis--is there a role for acetaldehyde and adducts? *Addict Biol.* 2004;9(1):3–10.
95. Homann C, Hasselbalch HC. [Hematological abnormalities in alcoholism]. *Ugeskr Laeger.* 1992;154(32):2184–7.
96. Fein HG, Rivlin RS. Anemia in thyroid diseases. *Med Clin North Am.* 1975;59(5):1133–45.
97. M'Rabet-Bensalah K, Aubert CE, Coslovsky M, Collet T-H, Baumgartner C, den Elzen WPJ i wsp. Thyroid dysfunction and anaemia in a large population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(4):627–31.
98. Fish SA, Mandel SJ. The blood in thyrotoxicosis. W: Werner SC, Ingbar SH et all editors *Werner & Ingbar's the Thyroid: A Fundamental and Clinical Text.* Lippincott Williams & Wilkins; 2005. s. 595–7.
99. Kosenli A, Erdogan M, Ganidagli S, Kulaksizoglu M, Solmaz S, Kosenli O i wsp. Anemia frequency and etiology in primary hypothyroidism. *Endocr Abstr.* 2009;20:140.
100. Das KC, Mukherjee M, Sarkar TK, Dash RJ, Rastogi GK. Erythropoiesis and erythropoietin in hypo- and hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1975;40(2):211–20.
101. Maggio M, De Vita F, Fisichella A, Lauretani F, Ticinesi A, Ceresini G i wsp. The Role of the Multiple Hormonal Dysregulation in the Onset of „Anemia of Aging”: Focus on Testosterone, IGF-1, and Thyroid Hormones. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:292574.
102. Lima CSP, Zantut Wittmann DE, Castro V, Tambascia MA, Lorand-Metze I, Saad STO i wsp. Pancytopenia in untreated patients with Graves' disease. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* 2006;16(4):403–9.
103. Jarzab B, Lewiński A, Płaczkiewicz-Jankowska E. Choroby tarczycy. W: Gajewski P red Interna Szczeklika 2015. *Medycyna Praktyczna;* 2015. s. 1246–302.
104. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Blood lead levels--United States, 1999-2002. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54(20):513–6.
105. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Adult blood lead epidemiology and surveillance--United States, 2003-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(32):876–9.
106. Giel-Pietraszuk M, Hybza K, Chełchowska M, Barciszewski J. Mechanizmy toksyczności ołowiu. *Postępy Biol Komórkowej.* 2012;39(2):217–48.
107. Turgut S, Polat A, Inan M, Turgut G, Emmungil G, Bican M i wsp. Interaction between anemia and blood levels of iron, zinc, copper, cadmium and lead in children. *Indian J Pediatr.* 2007;74(9):827–30.

108. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literature. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev J Clin Ther.* 2006;11(1):2–22.
109. Abadin H, Ashizawa A, Stevens Y-W, Lladós F, Diamond G, Sage G i wsp. Toxicological Profile for Lead. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2007 [cytowane 12 lipiec 2016]. (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) Toxicological Profiles). Dostępne na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158766/>
110. Kim H-C, Jang T-W, Chae H-J, Choi W-J, Ha M-N, Ye B-J i wsp. Evaluation and management of lead exposure. *Ann Occup Environ Med.* 2015;27:30.
111. Chaves PHM, Ashar B, Guralnik JM, Fried LP. Looking at the relationship between hemoglobin concentration and prevalent mobility difficulty in older women. Should the criteria currently used to define anemia in older people be reevaluated? *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(7):1257–64.
112. Penninx BWJH, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S i wsp. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52(5):719–24.
113. Penninx BWJH, Pluijm SMF, Lips P, Woodman R, Miedema K, Guralnik JM i wsp. Late-life anemia is associated with increased risk of recurrent falls. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(12):2106–11.
114. Tinetti ME, Williams CS. The effect of falls and fall injuries on functioning in community-dwelling older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998;53(2):M112-119.
115. Onder G, Penninx BWJH, Cesari M, Bandinelli S, Lauretani F, Bartali B i wsp. Anemia is associated with depression in older adults: results from the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(9):1168–72.
116. Terekeci HM, Kucukardali Y, Onem Y, Erikci AA, Kucukardali B, Sahan B i wsp. Relationship between anaemia and cognitive functions in elderly people. *Eur J Intern Med.* 2010;21(2):87–90.
117. Valderrábano F. Quality of life benefits of early anaemia treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2000;15 Suppl 3:23–8.
118. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ i wsp. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(10):818–27.
119. Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. *Semin Hematol.* 2008;45(4):250–4.
120. Urząd Statystyczny w Zielonej Górze / Publikacje i foldery / Ludność / Ludność, ruch naturalny i migracje w województwie lubuskim w 2014 r. Dostępne na: <http://zielonagora.stat.gov.pl/publikacje-i-foldery/ludnosc/ludnosc-ruch-naturalny-i-migracje-w-wojewodztwie-lubuskim-w-2014-r-,2,10.html>
121. Wieczorowska-Tobis K, Czepulis N, Mossakowska M, Klich-Rączka A, Skalska A, Sawiński K i wsp. Występowanie niedokrwistości w populacji starszych Polaków. W: Mossakowska M, Więcek A, Błędowski P, red *Aspekty medyczne, psychologiczne, socjologiczne i ekonomiczne starzenia się ludzi w Polsce.* Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2012. s. 251–64.

122. Eisele L, Dürig J, Broecker-Preuss M, Dührsen U, Bokhof B, Erbel R i wsp. Prevalence and incidence of anemia in the German Heinz Nixdorf Recall Study. *Ann Hematol.* 2013;92(6):731–7.
123. Yildirim T, Yalcin A, Atmis V, Cengiz OK, Aras S, Varlı M i wsp. The prevalence of anemia, iron, vitamin B12, and folic acid deficiencies in community dwelling elderly in Ankara, Turkey. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;60(2):344–8.
124. Tettamanti M, Lucca U, Gandini F, Recchia A, Mosconi P, Apolone G i wsp. Prevalence, incidence and types of mild anemia in the elderly: the „Health and Anemia” population-based study. *Haematologica.* 2010;95(11):1849–56.
125. Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology.* 1992;38(1–2):111–7.
126. Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW, Lewis BG, Najjar M, Pfeiffer C i wsp. Hematological and iron-related analytes--reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-94. *Vital Health Stat 11.* 2005;(247):1–156.
127. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA.* 1999;281(18):1714–7.
128. Yamada M, Wong FL, Suzuki G, RERF's (Radiation Effects Research Foundation) Adult Health Study. Longitudinal trends of hemoglobin levels in a Japanese population--RERF's Adult Health Study subjects. *Eur J Haematol.* 2003;70(3):129–35.
129. Skjelbakken T, Langbakk B, Dahl IMS, Løchen M-L, Tromsø Study. Haemoglobin and anaemia in a gender perspective: the Tromsø Study. *Eur J Haematol.* 2005;74(5):381–8.
130. Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld AM i wsp. Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc.* 1992;40(5):489–96.
131. Hirota Y, Okamura S, Kimura N, Shibuya T, Niho Y. Haematopoiesis in the aged as studied by in vitro colony assay. *Eur J Haematol.* 1988;40(1):83–90.
132. Ogawa T, Kitagawa M, Hirokawa K. Age-related changes of human bone marrow: a histometric estimation of proliferative cells, apoptotic cells, T cells, B cells and macrophages. *Mech Ageing Dev.* 2000;117(1–3):57–68.
133. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, Artz AS, Denduluri N, Tecson J i wsp. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(8):1360–5.
134. Vanasse GJ, Berliner N. Anemia in elderly patients: an emerging problem for the 21st century. *Hematol Educ Program Am Soc Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2010;2010:271–5.
135. Price EA. Aging and erythropoiesis: current state of knowledge. *Blood Cells Mol Dis.* 2008;41(2):158–65.
136. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A i wsp. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med.* 2006;166(13):1380–8.

137. Lewerin C, Nilsson-Ehle H, Jacobsson S, Johansson H, Sundh V, Karlsson MK i wsp. Serum estradiol associates with blood hemoglobin in elderly men: the MrOS Sweden study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2549–56.
138. Macciò A, Madeddu C. Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia.* 2012;2012:563251.
139. Morley JE, Baumgartner RN. Cytokine-related aging process. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59(9):M924-929.
140. Ferrucci L, Corsi A, Lauretani F, Bandinelli S, Bartali B, Taub DD i wsp. The origins of age-related proinflammatory state. *Blood.* 2005;105(6):2294–9.
141. Cohen HJ, Pieper CF, Harris T, Rao KM, Currie MS. The association of plasma IL-6 levels with functional disability in community-dwelling elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997;52(4):M201-208.
142. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102(3):783–8.
143. Morceau F, Dicato M, Diederich M. Pro-inflammatory cytokine-mediated anemia: regarding molecular mechanisms of erythropoiesis. *Mediators Inflamm.* 2009;2009:405016.
144. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2010;21 Suppl 7:vii167-172.
145. Silva JC, Moraes ZV de, Silva C, Mazon S de B, Guariento ME, Neri AL i wsp. Understanding red blood cell parameters in the context of the frailty phenotype: interpretations of the FIBRA (Frailty in Brazilian Seniors) study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014;59(3):636–41.
146. Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61(6):575–84.
147. Costagliola C, Romano L, Sorice P, Di Benedetto A. Anemia and chronic renal failure: the possible role of the oxidative state of glutathione. *Nephron.* 1989;52(1):11–4.
148. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E i wsp. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci.* 2000;908:244–54.
149. Brüünsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2003;23(1):15–39.
150. Jernigan JA, Gudat JC, Blake JL, Bowen L, Lezotte DC. Reference values for blood findings in relatively fit elderly persons. *J Am Geriatr Soc.* 1980;28(7):308–14.
151. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3 Suppl):S2-9.
152. Perlstein TS, Pande R, Berliner N, Vanasse GJ. Prevalence of 25-hydroxyvitamin D deficiency in subgroups of elderly persons with anemia: association with anemia of inflammation. *Blood.* 2011;117(10):2800–6.

153. Bacchetta J, Zaritsky JJ, Sea JL, Chun RF, Lisse TS, Zavala K i wsp. Suppression of iron-regulatory hepcidin by vitamin D. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2014;25(3):564–72.
154. Skalska A, Fedek D, Gąsowski J. Stężenie 25-hydroksywitaminy D a stan odżywienia mierzony wskaźnikiem masy ciała u osób starszych. *Gerontol Pol*. 2009;17(1):16–22.
155. Anía BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(7):825–31.
156. Waalen J, von Löhneysen K, Lee P, Xu X, Friedman JS. Erythropoietin, GDF15, IL6, hepcidin and testosterone levels in a large cohort of elderly individuals with anaemia of known and unknown cause. *Eur J Haematol*. 2011;87(2):107–16.
157. Artz AS, Xue Q-L, Wickrema A, Hesdorffer C, Ferrucci L, Langdon JM i wsp. Unexplained anaemia in the elderly is characterised by features of low grade inflammation. *Br J Haematol*. 2014;167(2):286–9.
158. Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, Semba RD, Lauretani F, Corsi A i wsp. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. *Br J Haematol*. 2007;136(6):849–55.
159. Schrier SL. It's tough to be old and anemic. *Blood*. 2004;104(8):2214–5.
160. Beloosesky Y, Cohen AM, Grosman B, Grinblat J. Prevalence and survival of myelodysplastic syndrome of the refractory anemia type in hospitalized cognitively different geriatric patients. *Gerontology*. 2000;46(6):323–7.
161. Tilly-Gentric A, Malo JP, Marion V. Primary myelodysplasia: management and outcome at 3 years in 45 patients age 65 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(10):1358–60.
162. Fenaux P, Haase D, Sanz GF, Santini V, Buske C, ESMO Guidelines Working Group. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014;25 Suppl 3:57–69.
163. Lang KS, Lang PA, Bauer C, Durantion C, Wieder T, Huber SM i wsp. Mechanisms of suicidal erythrocyte death. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2005;15(5):195–202.
164. Idei M, Miyake K, Horiuchi Y, Tabe Y, Miyake N, Ikeda N i wsp. [Serum zinc concentration decreases with age and is associated with anemia in middle-aged and elderly people]. *Rinsho Byori*. 2010;58(3):205–10.
165. Frangos E, Trombetti A, Graf CE, Lachat V, Samaras N, Vischer UM i wsp. Malnutrition in Very Old Hospitalized Patients: A New Etiologic Factor of Anemia? *J Nutr Health Aging*. 2016;20(7):705–13.
166. Drewnowski A, Shultz JM. Impact of aging on eating behaviors, food choices, nutrition, and health status. *J Nutr Health Aging*. 2001;5(2):75–9.
167. Roberts SB, Hajduk CL, Howarth NC, Russell R, McCrory MA. Dietary variety predicts low body mass index and inadequate macronutrient and micronutrient intakes in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(5):613–21.

168. Chung B, Matak P, McKie AT, Sharp P. Leptin increases the expression of the iron regulatory hormone hepcidin in HuH7 human hepatoma cells. *J Nutr.* 2007;137(11):2366–70.
169. Bianchi VE. Anemia in the Elderly Population. *J Hematol.* 2014;3(4):95–106.
170. Loikas S, Koskinen P, Irjala K, Löppönen M, Isoaho R, Kivelä S-L i wsp. Vitamin B12 deficiency in the aged: a population-based study. *Age Ageing.* 2007;36(2):177–83.
171. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P i wsp. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2004;40(15):2293–306.
172. Greil R, Thödtman R, Roila F, ESMO Guidelines Working Group. Erythropoietins in cancer patients: ESMO recommendations for use. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2008;19 Suppl 2:ii113-115.
173. Harrison LB, Shasha D, Homel P. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiotherapy: prognostic significance and treatment. *Oncology.* 2002;63 Suppl 2:11–8.
174. Jaskolka JD, Binkhamis S, Prabhudesai V, Chawla TP. Acute gastrointestinal hemorrhage: radiologic diagnosis and management. *Can Assoc Radiol J J Assoc Can Radiol.* 2013;64(2):90–100.
175. Chebbi W, Arfa S, Zantour B, Sfar MH. [Iron deficiency anemia in people aged 65 years and older: a cohort study of 102 patients]. *Rev Médicale Brux.* 2014;35(5):405–10.
176. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, Malinin AI, Baggish JS, Bhatt DL i wsp. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol.* 2005;95(10):1218–22.
177. van Walraven C, Hart RG, Singer DE, Laupacis A, Connolly S, Petersen P i wsp. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA.* 2002;288(19):2441–8.
178. Palareti G, Hirsh J, Legnani C, Manotti C, D’Angelo A, Pengo V i wsp. Oral anticoagulation treatment in the elderly: a nested, prospective, case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(4):470–8.
179. Fang MC, Chang Y, Hylek EM, Rosand J, Greenberg SM, Go AS i wsp. Advanced age, anticoagulation intensity, and risk for intracranial hemorrhage among patients taking warfarin for atrial fibrillation. *Ann Intern Med.* 2004;141(10):745–52.
180. Crowther MA, Warkentin TE. Bleeding risk and the management of bleeding complications in patients undergoing anticoagulant therapy: focus on new anticoagulant agents. *Blood.* 2008;111(10):4871–9.
181. Hansen ML, Sørensen R, Clausen MT, Fog-Petersen ML, Raunso J, Gadsbøll N i wsp. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med.* 2010;170(16):1433–41.

182. Palacio S, Hart RG, Pearce LA, Anderson DC, Sharma M, Birnbaum LA i wsp. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on stroke incidence: Meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc.* 2015;10(5):686–91.
183. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Cancer mortality in the elderly, 1960-1998: a worldwide approach. *Oncol Spectr.* 2001;2(6):386–94.
184. Ferrucci L, Balducci L. Anemia of aging: the role of chronic inflammation and cancer. *Semin Hematol.* 2008;45(4):242–9.
185. Young JB, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH i wsp. Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol.* 2008;101(2):223–30.
186. Lawler PR, Filion KB, Dourian T, Atallah R, Garfinkle M, Eisenberg MJ. Anemia and mortality in acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Am Heart J.* 2013;165(2):143–153.e5.
187. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 1996;27(3):347–54.
188. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR i wsp. Anaemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2003;90(2–3):303–8.
189. McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R. Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2002;13(7):1928–36.
190. Felker GM, Adams KF, Gattis WA, O'Connor CM. Anemia as a risk factor and therapeutic target in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(5):959–66.
191. Anand I, McMurray JJV, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA i wsp. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation.* 2004;110(2):149–54.
192. Silverberg D. Outcomes of anaemia management in renal insufficiency and cardiac disease. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2003;18 Suppl 2:7–12.
193. Saaby L, Poulsen TS, Hosbond S, Larsen TB, Pyndt Diederichsen AC, Hallas J i wsp. Classification of myocardial infarction: frequency and features of type 2 myocardial infarction. *Am J Med.* 2013;126(9):789–97.
194. Macdougall IC. The role of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in the response to epoetin. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 1999;14(8):1836–41.
195. Wańha W, Kawecki D, Roleder T, Pluta A, Marcinkiewicz K, Dola J i wsp. Impact of anaemia on long-term outcomes in patients treated with first- and second-generation drug-eluting stents; Katowice-Zabrze Registry. *Kardiologia Pol.* 2016;74(6):561–9.

196. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, Otawa A, Shibayama A, Antoku S i wsp. Mild anemia is frequent and associated with micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2010;1(6):273–8.
197. Thomas MC, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G i wsp. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2004;19(7):1792–7.
198. Trevest K, Treadway H, Hawkins-van der Cingel G, Bailey C, Abdelhafiz AH. Prevalence and determinants of anemia in older people with diabetes attending an outpatient clinic: a cross-sectional audit. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* 2014;32(4):158–62.
199. Thomas MC. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(1):20–30.
200. Camargo JL, Gross JL. Conditions associated with very low values of glycohaemoglobin measured by an HPLC method. *J Clin Pathol.* 2004;57(4):346–9.
201. Devendra D, Eisenbarth GS. 17. Immunologic endocrine disorders. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(2 Suppl):S624–636.
202. Dewar DH, Ciclitira PJ. Clinical features and diagnosis of celiac disease. *Gastroenterology.* 2005;128(4 Suppl 1):S19–24.
203. Rodríguez-García JL, Fraile G. Iron deficiency in autoimmune chronic gastritis. *Postgrad Med J.* 1990;66(778):686–7.
204. Meloni G, Meloni T. Glyburide-induced acute haemolysis in a G6PD-deficient patient with NIDDM. *Br J Haematol.* 1996;92(1):159–60.
205. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY i wsp. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39(2):233–52.
206. Woo M, Hawkins M. Beyond erythropoiesis: emerging metabolic roles of erythropoietin. *Diabetes.* 2014;63(7):2229–31.
207. Grimm C, Wenzel A, Groszer M, Mayser H, Seeliger M, Samardzija M i wsp. HIF-1-induced erythropoietin in the hypoxic retina protects against light-induced retinal degeneration. *Nat Med.* 2002;8(7):718–24.
208. Ehrenreich H, Timner W, Sirén A-L. A novel role for an established player: anemia drug erythropoietin for the treatment of cerebral hypoxia/ischemia. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis.* 2004;31(1):39–44.
209. Wulffelé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B i wsp. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med.* 2003;254(5):455–63.
210. Hirase N, Yanase T, Mu Y, Muta K, Umemura T, Takayanagi R i wsp. Thiazolidinedione suppresses the expression of erythroid phenotype in erythroleukemia cell line K562. *Leuk Res.* 2000;24(5):393–400.

211. Bell DSH. A comparison of agents used to manage type 2 diabetes mellitus: need for reappraisal of traditional approaches. *Treat Endocrinol*. 2004;3(2):67–76.
212. Hollander P. Safety profile of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor. *Drugs*. 1992;44 Suppl 3:47–53.
213. Knight K, Wade S, Balducci L. Prevalence and outcomes of anemia in cancer: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:11S–26S.
214. Bron D, Meuleman N, Mascaux C. Biological basis of anemia. *Semin Oncol*. 2001;28(2 Suppl 8):1–6.
215. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer*. 2001;91(12):2214–21.
216. Ludwig H, Müldür E, Endler G, Hübl W. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2013;24(7):1886–92.
217. Crawford J, Cella D, Cleeland CS, Cremieux P-Y, Demetri GD, Sarokhan BJ i wsp. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer*. 2002;95(4):888–95.
218. Wilson A, Yu H-T, Goodnough LT, Nissenson AR. Prevalence and outcomes of anemia in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116 Suppl 7A:50S–57S.
219. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, Dordelly LJ, Celli B. Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(5):923–9.
220. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T, ANTADIR Observatory Group. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2005;128(3):1201–8.
221. Silverberg DS, Mor R, Weu MT, Schwartz D, Schwartz IF, Chernin G. Anemia and iron deficiency in COPD patients: prevalence and the effects of correction of the anemia with erythropoiesis stimulating agents and intravenous iron. *BMC Pulm Med*. 2014;14:24.
222. Similowski T, Agustí A, MacNee W, Schönhofer B. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J*. 2006;27(2):390–6.
223. Horton L, Coburn RJ, England JM, Himsworth RL. The haematology of hypothyroidism. *Q J Med*. 1976;45(177):101–23.
224. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Bahcebasi T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(1):151–6.
225. Perlman JA, Sternthal PM. Effect of ¹³¹I on the anemia of hyperthyroidism. *J Chronic Dis*. 1983;36(5):405–12.

226. Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA, Yanbey N, Eid A, Inderias LA i wsp. Bacteremic and nonbacteremic pneumococcal pneumonia. A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79(4):210–21.
227. Reade MC, Weissfeld L, Angus DC, Kellum JA, Milbrandt EB. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med*. 2010;10:15.
228. Kutlucan L, Kutlucan A, Baştürk A, Kandis H, Titz H, Şenocak E i wsp. The effects of anemia and red cell transfusion on the risk of mortality among geriatric and non-geriatric patients with hospital-acquired infections in an intensive care unit. *Turk Geriatri Derg*. 2015;18(2):104–9.
229. Fink MP. Pathophysiology of intensive care unit-acquired anemia. *Crit Care*. 2004;8(Suppl 2):S9–10.
230. McDermid JM, Prentice AM. Iron and infection: effects of host iron status and the iron-regulatory genes haptoglobin and NRAMP1 (SLC11A1) on host-pathogen interactions in tuberculosis and HIV. *Clin Sci Lond Engl* 1979. 2006;110(5):503–24.
231. Doherty CP, Weaver LT, Prentice AM. Micronutrient supplementation and infection: a double-edged sword? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;34(4):346–52.
232. Jonker FAM, Boele van Hensbroek M. Anaemia, iron deficiency and susceptibility to infections. *J Infect*. 2014;69 Suppl 1:S23-27.
233. Almarío CV, Metz DC, Haynes K, Yang Y-X. Risk of community-acquired pneumonia in patients with a diagnosis of pernicious anemia: a population-based retrospective cohort study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015;27(11):1259–64.
234. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2001;345(17):1230–6.
235. Kurniali PC, Curry S, Brennan KW, Velletri K, Shaik M, Schwartz KA i wsp. A retrospective study investigating the incidence and predisposing factors of hospital-acquired anemia. *Anemia*. 2014;2014:634582.
236. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, Masoudi FA, Lai S-M, Chan PS i wsp. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2011;171(18):1646–53.
237. Koch CG, Li L, Sun Z, Hixson ED, Tang A, Phillips SC i wsp. Hospital-acquired anemia: prevalence, outcomes, and healthcare implications. *J Hosp Med*. 2013;8(9):506–12.
238. Salisbury AC, Kosiborod M, Amin AP, Reid KJ, Alexander KP, Spertus JA i wsp. Recovery from hospital-acquired anemia after acute myocardial infarction and effect on outcomes. *Am J Cardiol*. 2011;108(7):949–54.
239. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R i wsp. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet Lond Engl*. 1996;348(9034):1055–60.
240. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(3):541–6.

241. Kwok CS, Tiong D, Pradhan A, Andreou AY, Nolan J, Bertrand OF i wsp. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Anemia in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol.* 2016;
242. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet Lond Engl.* 2002;359(9319):1747–8.
243. Gupta PK, Sundaram A, Mactaggart JN, Johanning JM, Gupta H, Fang X i wsp. Preoperative anemia is an independent predictor of postoperative mortality and adverse cardiac events in elderly patients undergoing elective vascular operations. *Ann Surg.* 2013;258(6):1096–102.
244. Grammer TB, Kleber ME, Silbernagel G, Pilz S, Scharnagl H, Tomaschitz A i wsp. Hemoglobin, iron metabolism and angiographic coronary artery disease (The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study). *Atherosclerosis.* 2014;236(2):292–300.
245. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Negri C, Stoico V, Pichiri I i wsp. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):575–80.
246. Kengne AP, Czernichow S, Hamer M, Batty GD, Stamatakis E. Anaemia, haemoglobin level and cause-specific mortality in people with and without diabetes. *PLoS One.* 2012;7(8):e41875.
247. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchebiner JZ, Sheps D, Keren G i wsp. The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2003;18(1):141–6.
248. Wang X, Qiu M, Qi J, Li J, Wang H, Li Y i wsp. Impact of anemia on long-term ischemic events and bleeding events in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a system review and meta-analysis. *J Thorac Dis.* 2015;7(11):2041–52.
249. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. *Am J Med.* 2006;119(4):327–34.
250. Semba RD, Ricks MO, Ferrucci L, Xue Q-L, Chaves P, Fried LP i wsp. Types of anemia and mortality among older disabled women living in the community: the Women's Health and Aging Study I. *Aging Clin Exp Res.* 2007;19(4):259–64.

12. SUPLEMENT

12.1. Definicje schorzeń współistniejących

Nadciśnienie tętnicze

Ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 140 mmHg i/lub ciśnienie tętnicze rozkurczowe ≥ 90 mmHg, rozpoznawane na podstawie 2 lub więcej pomiarów ciśnienia tętniczego, wykonanych podczas 2 lub więcej wizyt. Przyjmowanie 1 lub więcej leków obniżających ciśnienie tętnicze było równoznaczne z obecnością nadciśnienia tętniczego.

Nadciśnienie tętnicze powikłane

Subkliniczne lub kliniczne cechy uszkodzeń narządowych w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Do klinicznych powikłań nadciśnienia tętniczego zaliczono: obecność niewydolności serca, upośledzenia czynności nerek lub ich niewydolności, przerostu lewej komory serca, przebyte zawału mięśnia serca, udaru mózgu, rozwarstwienia aorty, występowanie zmian w naczyniach siatkówki oka oraz przyśpieszonego rozwoju miażdżycy w tętnicach szyjnych, wieńcowych, nerkowych, tętnicach kończyn dolnych z manifestacją objawów. Do subklinicznych cech uszkodzeń narządowych zaliczono: ciśnienie tętna (różnica pomiędzy ciśnieniem skurczowym a rozkurczowym) u osób w podeszłym wieku ≥ 60 mmHg, cechy przerostu lewej komory serca w EKG lub echokardiogramie, zgrubienie ściany tętnicy szyjnej (IMT $> 0,9$ mm) lub obecność blaszki miażdżycowej, PCHN z eGFR 30-60 ml/min/1,73m², albuminurię 30-300 mg/24h lub stosunek albumina/kreatynina 30-300 mg/g (3,4-34 mg/ml).

Choroba niedokrwienne serca

Stany niedokrwienia mięśnia sercowego rozpoznawane na podstawie objawów klinicznych, z uwzględnieniem wieku, płci, obecności czynników ryzyka (cukrzyca, hiperlipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu, wywiad rodzinny, towarzysząca miażdżycza tętnic obwodowych i mózgowych). Badania uzyskane w czasie konsultacji kardiologicznej (elektrokardiograficzna próba wysiłkowa, koronarografia i inne) dodatkowo potwierdzały rozpoznanie.

Niewydolność serca

Typowe objawy podmiotowe i przedmiotowe dla niewydolności serca oraz cechy skurczowej lub rozkurczowej dysfunkcji serca w badaniu echokardiograficznym, uzyskanym podczas konsultacji kardiologicznej lub w czasie pobytu w szpitalu. Ocenę stopnia ciężkości niewydolności serca oparto o klasyfikację niewydolności serca według New York Heart Association (klasyfikacja NYHA).

Migotanie przedsionków

Definiowane wspólnie, jako występowanie napadowego, bądź przetrwałego lub utrwalonego migotania przedsionków, rozpoznawanego na podstawie EKG, a w przypadku napadowego migotania przedsionków także EKG metodą Holtera.

Przewlekła choroba nerek (PCHN)

Zgodnie z wytycznymi z 2012 r KDIGO: występujące powyżej 3 miesięcy zaburzenia czynności nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73m², obecność albuminurii lub nieprawidłowości osadu moczu lub zaburzenia cewek nerkowych) lub budowy nerek (np. wielotorbielowatość, dysplazja, wodonercze, bliznowacenie kory nerek, zwężenie tętnicy nerkowej, zmiany histopatologiczne nerek, stan po transplantacji nerek) będące istotne dla zdrowia. Stopień zaawansowania PCHN oceniano na podstawie wielkości eGFR. Niepełne dane na temat wielkości albuminurii nie pozwoliły na użycie tego parametru do oceny funkcji nerek. Wielkość przesączania kłębuszkowego określano za pomocą wartości szacunkowych eGFR, wyliczanej automatycznie, przy badaniu kreatyniny, korzystając z wersji skróconej wzoru MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases). W tym wzorze wartość eGFR jest standaryzowana względem powierzchni ciała, gdzie 1,73 to pole powierzchni ciała przeciętnej młodej dorosłej osoby.

$$eGFR \text{ (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 175 \times [\text{Skr}] - 1,154 \times \text{wiek} - 0,203$$

Skr - stężenie kreatyniny w surowicy w mg/dl.

U kobiet uzyskany wynik był pomnożony przez 0,742

Przyjęto, że eGFR > 90 ml/min/1,73m² jest maksymalną wartością.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa

Rozpoznawana na podstawie klinicznego prawdopodobieństwa, przy wykorzystaniu skali Wellsa, oznaczenia dimeru D i/lub ultrasonograficznego testu uciskowego albo na podstawie informacji zawartych w kartach wypisów szpitalnych o przebyłym epizodzie zakrzepowo-zatorowym.

Zatorowość płucna

Diagnozowana w czasie hospitalizacji na podstawie angio-TK, a latach wcześniejszych scyntygrafii perfuzyjnej płuc lub arteriografii płucnej.

Choroby płuc

Obecność przewlekłego schorzenia płuc, takiego jak astma oskrzelowa, POCHP, przewlekłego zapalenia oskrzeli, przewlekłej śródmiąższowej choroby płuc. Ostre schorzenia płuc nie były brane pod uwagę.

Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP) definiowano na podstawie badania przedmiotowego i podmiotowego oraz wyniku spirometrii, zgodnie z wytycznymi GOLD (Global Initiative for Obstructive Lung Disease) 2014. Wskaźnik $FEV1/FVC < 0,7$ po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela pozwalał na rozpoznanie POCHP.

Astma oskrzelowa rozpoznawano zgodnie z wytycznymi GINA (Global Initiative for Asthma), na podstawie typowego wywiadu oraz objawów przedmiotowych i podmiotowych o charakterystycznym dla astmy zmiennym nasileniu. Spirometria była badaniem pomocniczym. Stwierdzenie odwracalności obturacji w czasie próby rozkurczowej (przyrost $FEV1$ o $> 12\%$ i $> 200\text{ml}$ w porównaniu do wartości początkowej) potwierdzało obecność astmy oskrzelowej, ale nie był warunkiem koniecznym do rozpoznania. Przewlekłe przyjmowanie leków wziewnych przeciwastmatycznych wraz z typowym wywiadem w przeszłości było równoznaczne z rozpoznaniem astmy oskrzelowej.

Choroby tarczycy

Przewlekłe choroby tarczycy, takie jak niedoczynność i nadczynność tarczycy, wole nietoksyczne tarczycy.

Kryterium ustalenia nadczynność tarczycy były typowe objawy kliniczne przy obniżonym stężeniu TSH ($< 0,05$ mIU/l) i zwiększonym stężeniem FT4, FT3. Nadczynność

tarczycy wtórną stwierdzano przy prawidłowym lub zwiększonym stężeniu TSH. Stosowanie tyreostatyków traktowano jako diagnozę nadczynności tarczycy.

Pierwotna niedoczynność tarczycy rozpoznawano na podstawie zmniejszenie stężenia FT4 i zwiększonego stężenia TSH. Wtórną lub trzeciorzędową niedoczynność tarczycy rozpoznawano jeśli zmniejszeniu FT4 towarzyszyło prawidłowe lub zwiększone TSH. Substytucja hormonami tarczycy świadczyła o obecności niedoczynności.

Cukrzyca

Rozpoznawana na podstawie przygodnej glikemii $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl), przy obecności typowych objawów cukrzycy, takich jak wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie lub 2 krotnie stwierdzonej glikemii na czczo $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) lub wartości glikemii $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) w 120 minucie po doustnym obciążeniu 75 g glukozy. Stosowanie leków przeciwcukrzycowych oraz insuliny potwierdzało obecność cukrzycy. Cukrzycę insulinozależną definiowano jako cukrzycę leczoną insuliną.

Cukrzyca powikłana

Cukrzyca z obecnością powikłań makroangiopatycznych oraz mikroangiopatycznych. Występowanie choroby niedokrwiennej serca, niedokrwienia kończyn dolnych, przebytego udaru mózgu świadczyło o powikłaniach makroangiopatycznych. Z kolei stwierdzenie stopy cukrzycowej, neuropatii cukrzycowej, retinopatii cukrzycowej (na podstawie badania oftalmoskopowego w czasie konsultacji okulistycznej, niekiedy badań dodatkowych np. angiografii fluoresceinowej dna oka), neuropatii cukrzycowej (na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych) czy nefropatii cukrzycowej (na podstawie obecności albumin w badaniu przesiewowym moczu lub dobowego wydalanie albumin z moczem lub jawnego białkomoczu w badaniu ogólnym moczu) potwierdzało powikłania mikroangiopatyczne.

Choroby reumatyczne

Do analizy włączano pacjentów z rozpoznaniem reumatoidalnym zapaleniem stawów i z innymi chorobami układowymi tkanki łącznej oraz chorych z zapaleniem stawów z towarzyszącym zapaleniem kręgosłupa, rozpoznawane zgodnie z wytycznymi.

Choroby nowotworowe

Potwierdzone oceną mikroskopową preparatów barwionych (badanie cytologiczne, histologiczne i inne) nowotwory złośliwe pochodzące z różnych tkanek.

12.2. Definicje przyczyn hospitalizacji i procedur medycznych.

Ostry zespół wieńcowy

Sytuacje kliniczne rozpoznawane na podstawie kart wypisów szpitalnych obejmujące:

- zawał mięśnia serca bez uniesienia ST
- zawał mięśnia serca z uniesieniem odcinka ST
- niestabilną dławicę piersiową
- zawał mięśnia serca nieokreślony (rozpoznawany, gdy zaburzenia obecne w EKG uniemożliwiały rozpoznanie uniesienia ST lub gdy EKG wykonano > 24 godziny od początku objawów)
- nagły zgon sercowy.

Niewydolność serca

Hospitalizacja, której główną przyczyną była niewydolność serca co najmniej stopnia NYHA III.

TIA / Udar mózgu

Definiowane zgodnie z wytycznymi obowiązującymi w momencie rozpoznania.

Zaburzenia rytmu serca

Hospitalizacje z powodu bradyarytmii lub tachyarytmii, w tym arytmii nadkomorowych i komorowych.

Infekcje

Hospitalizacje z następujących przyczyn:

- sepsa

- infekcje układu oddechowego, w tym zapalenie płuc
- infekcje układu moczowego
- inne, w tym gorączka o nieustalonej etiologii

Utraty przytomności

Pobyty szpitalne, których przyczyną była całkowita lub częściowa utrata przytomności o podłożu kardiologicznym, neurologicznym, metabolicznym lub innym.

Koronarografia

Angiografia wieńcowa wykonywana w celach diagnostycznych, jak i podczas przezskórnych interwencji wieńcowych.

Przezskórna angioplastyka wieńcowa

Zabiegi poszerzenia zwężonych tętnic wieńcowych zarówno bez wszczepienia, jak i z wszczepieniem stentu.

Zabiegi pomostowania aortalno wieńcowego

Rewaskularyzacja za pomocą metody klasycznej, jak i bez użycia krążenia pozaustrojowego.

Leczenie inwazyjne przewlekłego niedokrwienia kończyn dolnych

Następujące procedury medyczne: wszczepienie pomostów omijających (operacje odtwórcze) oraz przezskórne zabiegi wewnątrznacyniowe, w tym poszerzenia zwężenia, udrożnienie za pomocą balonu i ewentualnie wszczepienie stentu.

Wszczepienia stymulatora serca

Zabieg wykonywany, zgodnie z aktualnymi wytycznymi, w przypadku obecności bradykardii lub zespołu brady-tachy czy okresowego lub napadowego bloku AV.

Wszczepienie kardiowertera defibrylatora

Procedura stosowana w pierwotnej i wtórnej prewencji nagłej śmierci sercowej.