POSTĘPY BIOLOGII KOMÓRKI TOM 32 2005 NR 1 (125–133)

STARZENIE SIĘ UKŁADU CZERWONOKRWINKOWEGO A ANEMIA W WIEKU PODESZŁYM

AGING OF ERYTHROCYTE SYSTEM AND ANEMIA IN THE ELDERLY

Kornelia Kędziora-Kornatowska

Katedra i Klinika Geriatrii Akademii Medycznej w Bydgoszczy

*Streszczeni***e:** Zwiększenie odsetka osób w wieku podeszłym w społeczeństwach krajów rozwiniętych wiąże się z występowaniem wielu złożonych problemów zdrowotnych. Starzenie się i sama starość jako etap życia kojarzy się z współwystępowaniem zmian inwolucyjnych w wielu narządach i układach oraz chorób, które towarzyszą temu okresowi życia. W procesie fizjologicznego starzenia dochodzi do zaburzeń w zakresie hematopoezy zwłaszcza w warunkach tzw. stresu hematologicznego, co wpływa na ograniczenie zdolności kompensacyjnych szpiku kostnego w zakresie szybkiego wyrównywania niedoborów krwi obwodowej w przypadku zwiększonego zapotrzebowania. Może mieć to związek z telomerową hipotezą starzenia się. Ponadto na zmiany ilościowe oraz jakościowe w populacji komórek macierzystych szpiku wpływają wzajemnie powiązane ze sobą czynniki, takie jak: mutacje genowe, stres oksydacyjny, niekontrolowana apoptoza, zaburzenia regulacji produkcji cytokin. Proces starzenia się może wpływać na zmiany strukturalne błon erytrocytarnych, nasilenie procesów katabolicznych, zmniejszone wytwarzanie erytropoetyny w nerkach. Wymienione czynniki sprzyjają powstawaniu u osób starszych niedokrwistości o różnej etiologii. Jest to częsta choroba układu krwiotwórczego istotnie zwiększająca chorobowość i śmiertelność w tej grupie wiekowej, prowadzi często do chorób układu sercowonaczyniowego, zaburzeń funkcji poznawczych, zaburzeń funkcjonalnych i upadków. Negatywnie wpływa na jakość życia. Rozpoznanie i leczenie niedokrwistości w wieku podeszłym jest złożonym i trudnym problemem geriatrycznym.

Słowa kluczowe: starzenie się, hematopoeza, erytrocyt, cytokiny, stres oksydacyjny, anemia.

Sumary: Increasing rate of aged people in societies of developed countries is inevitably connected with occurrence of health problems closely related to this period of life. Ageing as well as old age itself, being a stage of life, are associated with coexisting involutional changes in organs, systems of organs, and old age diseases, accompanying this period of life. In physiological ageing process the disorders mainly concern haematopoesis, especially in conditions of so called hematological stress. It influences the limitations in bone marrow compensation abilities concerning quick leveling of peripheral blood deficits in case of increased demand. It can be connected with telomer hypothesis of ageing. Moreover, the quantitative and qualitative changes in stem cell population are influenced by mutually related factors such as: gene mutations, oxidative stress, uncontrollable apoptosis, regulative disorders of cytokine production. Ageing may also influence the structural changes of erythrocytary membranes, intensification of catabolic processes, and decreased erythropoietin production in kidneys.In aged people, the listed factors are conductive to develop anemies of various etiology. These frequent haematopoietic

system diseases, significantly increasing morbidity and mortality in this age group, often result in cardiovascular system diseases, cognitive functions disorders, functional disorders, and fall-downs. They negatively influence the quality of life, however the diagnosis and therapy of old age anemia is a complex geriatric problem.

Key words: ageing, haematopoesis, erythrocyte, cytokines, oxidative stress, anemia.

WSTĘP

Starzenie się populacji światowej to istotny problem zdrowia publicznego. Obserwuje się stopniowe wydłużanie przeciętnego trwania życia. Według prognoz demograficznych w połowie XXI wieku liczba osób powyżej 60 roku życia stanowić będzie około 20% populacji, a w niektórych krajach odsetek ten osiągnie nawet 30%. Charakterystycznym zjawiskiem jest zwiększenie się liczebności starszej populacji osób w tzw. późnej starości tzn. powyżej 75 roku życia [30]. Starzenie się człowieka jest procesem złożonym, wieloczynnikowym i nie do końca poznanym. Jest to integralna składowa genetycznie zaprogramowanej ontogenezy. Postęp, jaki dokonał się w zakresie badań nad etiologią tego procesu, umożliwił poznanie szeregu mechanizmów związanych ze starzeniem się na poziomie narządowym, komórkowym i molekularnym. W wyniku fizjologicznego starzenia powstaje szereg zmian inwolucyjnych, które należy odróżnić od tych, które są wynikiem procesu patologicznego. Wąskie granice homeostazy ustrojowej oraz ograniczone możliwości adaptacyjne organizmu są przyczyną występowania u osób starszych wielu chorób, które nakładają się na procesy inwolucyjne. Jednym z układów, w którym wraz z wiekiem powstaje szereg zmian, jest układ krwiotwórczy.

STARZENIE SIĘ A HEMATOPOEZA

Starzenie się to proces złożony, wieloczynnikowy i nie do końca poznany. Dlatego też jest to w dalszym ciągu przedmiot wielu niejednokrotnie kontrowersyjnych badań naukowych. Powstały liczne teorie starzenia się, ale żadna z tych hipotez nie jest w stanie samodzielnie wytłumaczyć etiologii tego procesu. Spośród wielu teorii bardzo istotną rolę odegrały badania L. Hyflicka, który wykazał, że maksymalna możliwość trwania życia (MSL – *maximum life span*) wiąże się z istnieniem gatunkowo swoistej ograniczonej liczby podziałów komórkowych [16]. Sformułowana w ostatnich latach telomerowa teoria starzenia się [17] koresponduje z teorią Hyflicka i wskazuje, że wraz z wiekiem dochodzi do wyczerpywania się potencjału mitotycznego komórek. Telomery będące końcowymi odcinkami chromosomów są zbudowane z powtarzających się wiele tysięcy razy nukleotydów $(TTA\ GGG)_n$. Są one konieczne do podziałów komórek, nie ulegają pełnemu przepisaniu podczas transkrypcji i przy każdym podziale jądra następuje stopniowe ich skracanie. Po kilkudziesięciu podziałach telomery zanikają, a komórka ginie. Biorąc pod uwagę przytoczone dane bardzo możliwe, że średnia długość

życia organizmu jest uwarunkowana limitem podziałów komórek. Jednocześnie komórki budujące organizm istotnie różnią się potencjałem proliferacyjnym. Biorąc pod uwagę okres replikacji i terminalnego zróżnicowania, komórki macierzyste krwiotworzenia stanowią szczególny rodzaj komórek, które są zdolne do podziałów i różnicowania przez całe życie w warunkach ciągłego zużywania komórek końcowych. Jednakże w trakcie kolejnych podziałów długość telomerów tych komórek, podobnie jak innych komórek somatycznych ulega skróceniu, co warunkuje ich potencjał proliferacyjny. Wykazano, że podstawowy potencjał hematopoetyczny osób w wieku podeszłym jest zachowany, a układ krwiotworzenia nie różni się istotnie od tego układu osób młodszych [5]. Potwierdza to pogląd, że w warunkach fizjologicznych wartości takich parametrów, jak: hematokryt, hemoglobina, liczba krwinek białych i krwinek płytkowych osób w wieku podeszłym nie wykazują istotnych różnic w porównaniu z osobami dorosłymi, ale młodszymi [7]. Jednakże stwierdzono, że w procesie starzenia się dochodzi do pewnych ilościowych, jak i jakościowych zmian w zakresie komórek macierzystych krwiotworzenia. Spośród nich szczególnie istotne są zmiany jakościowe ze względu na ich wpływ na takie procesy, jak: zdolność do samoodnawiania, różnicowania, plastyczność, a także zdolność do reagowania na sygnały z zewnątrz, w tym z mikrośrodowiska hematopoetycznego utworzonego z komórek podścieliska krwiotwórczego i drobnych naczyń. Komórki podścieliska krwiotwórczego są zasadniczym źródłem informacji dla komórek krwiotwórczych przekazywanej w sposób parakrynny, jukstakrynny lub endokrynny. Mikrośrodowisko hematopoetyczne zapewnia właściwy przebieg krwiotworzenia poprzez dostarczanie czynników odżywczych oraz cytokin regulujących hematopoezę. Uszkodzenie tego mikrośrodowiska zaburza lub uniemożliwia hematopoezę [21]. Mimo że u osób w wieku podeszłym zachowana jest podstawowa funkcja układu krwiotwórczego, to bardzo istotny jest fakt, że układ ten podlega fizjologicznym zmianom inwolucyjnym. Proces ten, który zaczyna się już po 30 roku życia, nabiera szczególnego znaczenia po 60 roku życia, kiedy całkowita liczba komórek czynnego szpiku zmniejsza się o około 50%, a w okresie późnej starości nawet do około 30% liczby komórek obserwowanej w 20 roku życia. W wieku podeszłym dochodzi do zastępowania komórek wszystkich układów hemopoezy przez tkankę łączną i tłuszczową, przy czym najbardziej uszkodzona jest erytropoeza (zmniejszenie liczby erytroblastów na korzyść prekursorów granulocytarnych) [24]. Dlatego też w warunkach tzw. stresu hematologicznego ujawnia się związany z wiekiem utajony defekt hematopoezy [7, 25]. Zaburzenia krwiotworzenia w wieku podeszłym ściśle wiążą się ze zwiększonym występowaniem niedokrwistości w tej grupie wiekowej. Zjawisko obniżonej zdolności regeneracyjnej w zakresie erytropoezy obserwowane zarówno w badaniach na zwierzętach z wywołaną czynnikiem infekcyjnym eksperymentalną niedokrwistością, a także u starszych pacjentów z niedokrwistością nie jest w pełni wyjaśnione [24]. W badaniach tych zaobserwowano paradoksalną redukcję komórek progenitorowych, a nie spodziewane zwiększenie liczby tych komórek jak w przypadku osób młodych. U starszych pacjentów z niedokrwistością obserwuje się brak adekwatnej reakcji ze strony retikulocytów po krwotoku, co potwierdza ograniczenie rezerwy szpikowej i brak zdolności mobilizacyjnej [7,25]. Chociaż na obecnym etapie wiedzy trudno jednoznacznie wytłumaczyć, dlaczego u osób w wieku podeszłym dochodzi do

„utajonego defektu hematopoezy", jednakże wiadomo, że może mieć to związek z zaburzeniami w zakresie produkcji cytokin krwiotwórczych, czyli tzw. hematopoetyn [2]. W badaniach metodą *in vitro* w hodowli komórek śledziony pochodzących od starych myszy (u myszy także śledziona jest prawidłowym narządem krwiotwórczym) stwierdzono obniżoną aktywność kolonii śledzionowych w porównaniu z tą aktywnością u młodych dorosłych mysz. Potwierdzają to eksperymenty na komórkach krwi pochodzących od osób zdrowych w wieku podeszłym. U osób starszych stwierdzono także zaburzoną produkcję czynnika pobudzającego kolonie granulocytów i makrofagów (GM-CSF). Ponadto niezależnie od zaburzonej produkcji cytokin obserwuje się zaburzenia w zakresie ich ekspresji, zwiększa się stężenie niektórych cytokin, np. interleukiny-6 [8].

NIEDOKRWISTOŚĆ W WIEKU PODESZŁYM

Niedokrwistość to jedna z najczęstszych chorób układu krwiotwórczego w wieku podeszłym. Etiologia niedokrwistości może być bardzo różna począwszy od niedoboru żelaza i utraty krwi, niedoboru witaminy B_{12} i/lub kwasu foliowego, złożonych niedoborów pokarmowych, hipoplazji układu krwiotwórczego, a skończywszy na niedokrwistości chorób przewlekłych (ACD). Związane z wiekiem fizjologiczne zmiany inwolucyjne stanowią istotne czynniki sprzyjające powstawaniu niedokrwistości u starszych pacjentów. Poza omówionymi wcześniej defektami w zakresie hematopoezy istotne znaczenie mogą mieć także takie czynniki związane z wiekiem, jak zwiększona aktywność procesów katabolicznych, zmiany strukturalne i czynnościowe błon erytrocytarnych, zmiany w nerkach czy też zaburzenia wchłaniania w przewodzie pokarmowym. Nie bez znaczenia jest obserwowana u osób starszych wielochorobowość i związana z tym polipragmazja [1]. Wykazano, że częstość występowania niedokrwistości istotnie wzrasta wraz z wiekiem. Występuje ona u około 12% osób powyżej 60 roku życia, a u osób powyżej 85 roku życia odsetek ten ulega podwojeniu [26]. Dlatego też biorąc pod uwagę starzenie się społeczeństwa niedokrwistość w wieku podeszłym staje się istotnym i złożonym problemem zdrowia publicznego. Z niedokrwistością wiąże się współwystępowanie chorób układu sercowo-naczyniowego, zaburzeń funkcji poznawczych, depresja, upośledzenie funkcjonalne, deficyt w zakresie samoopieki. Niedokrwistość w wieku podeszłym jest najczęściej objawem wtórnym takich chorób, jak: choroby nowotworowe, przewlekłe choroby nerek, reumatoidalne zapalenie stawów czy też choroby zapalne jelit. Niezależnie od przyczyny niedokrwistości stwierdzono, że jest to istotny czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności osób starszych [13]. Przyjmuje się, że kryteria rozpoznawania niedokrwistości w wieku podeszłym są takie same jak w przypadku młodszych osób dorosłych (obniżenie stężenia hemoglobiny – u kobiet poniżej 12g%, a u mężczyzn poniżej 13g%, chociaż w literaturze coraz częściej pojawiają się opinie, że należy zrewidować ten pogląd). Biorąc pod uwagę te wartości objaw ten rozpoznano u około 50% starszych pacjentów zakładu opieki

długoterminowej [6]. Mimo złożonych przyczyn występowania niedokrwistości w wieku podeszłym, w niektórych przypadkach etiologia pozostaje nieznana. Potwierdzają to badania przeprowadzone w jednej z Klinik Geriatrii w Belgii, gdzie aż u 17% pacjentów nie udało się ustalić przyczyny niedokrwistości [18]. Dlatego też należy sobie zadać pytanie, czy niedokrwistość w tej grupie wiekowej nie jest jednym z wielu znamion fizjologicznego starzenia się?. Pytanie w kontekście aktualnej wiedzy pozostaje bez odpowiedzi, niemniej jednak głębsza analiza molekularnych mechanizmów starzenia się może stanowić pewne rozwiązanie tego zagadnienia. Głównym czynnikiem pobudzającym proliferację i różnicowanie prekursorów erytrocytów (głównie na komórki ukierunkowane i prekursorowe erytropoezy) niezależnie od wieku jest cytokina – erytropoetyna (EPO). Ponieważ u osób dorosłych zasadniczym miejscem wytwarzania EPO są nerki, na proces ten u osób starszych będą wpływały zmiany inwolucyjne w obrębie tego narządu w procesie fizjologicznego starzenia. U osób w wieku podeszłym obniża się masa nerek (o około 30% w 80 roku życia), liczba czynnych kłębuszków nerkowych, które ulegają szkliwieniu, przybywa komórek mezangium, zmniejsza się liczba komórek nabłonkowych, a tym samym obniża się powierzchnia filtracji. Zmniejsza się przepływ krwi przez warstwę korową nerek. Biorąc pod uwagę zmiany strukturalne i czynnościowe w nerkach możemy użyć określenia, że nerki w okresie starości znajdują się w stanie utajonej (wyrównanej) przewlekłej niewydolności [18,19]. Wszystko to może mieć istotny wpływ na wytwarzanie EPO w okresie starości. W warunkach fizjologicznych pod wpływem zmniejszonego stężenia tlenu zostaje wydzielana erytropoetyna, która w sposób endokrynny reguluje linię komórek erytropoetycznych i wpływa na wytwarzanie erytrocytów. U pacjentów z niedokrwistością o nieznanej przyczynie w badaniu szpiku stwierdzono znamiennie niższy poziom komórek progenitorowych erytrocytów w porównaniu z osobami młodszymi z tego typu anemią oraz osobami starszymi zdrowymi. Ponadto u chorych tych wykazano mniejszą odpowiedź komórek progenitorowych erytrocytów na endogenną erytropoetynę. Dlatego też zaburzenia w zakresie produkcji EPO związane z wiekiem mogą istotnie wpływać na rozwój niedokrwistości u osób starszych [28]. W procesie erytropoezy niezależnie od wieku istotną rolę odgrywają cytokiny, przy czym większość z nich jest niezbędna do prawidłowego przebiegu różnych etapów tego procesu. W przypadku erytropoezy najważniejszą cytokiną działającą na komórki ukierunkowane, prekursorowe i dojrzewające jest EPO. Jednakże są także cytokiny, które mają negatywny wpływ na ten proces, a mianowicie cytokiny prozapalne (głównie czynnik martwicy guza – TNF_{α} oraz IL-6). Wraz z wiekiem zwiększa się poziom cytokin prozapalnych. O ile nie budzi zdziwienia zwiększenie stężenia tych cytokin w przypadku takich chorób, jak: cukrzyca, choroby nowotworowe, choroby układu sercowo-naczyniowego, reumatoidalne zapalenie stawów czy też choroby infekcyjne, to niejasny pozostaje wzrost ich stężenia u starszych pacjentów bez stwierdzonych wymienionych procesów chorobowych [13].

Jeżeli chodzi o proces erytropoezy, cytokiny prozapalne hamują syntezę erytropoetyny, dojrzewanie komórek ukierunkowanych (progenitorowych) oraz zaburzają prawidłowy metabolizm żelaza [9]. Być może dlatego u osób w wieku podeszłym obserwuje się między innymi zwolnione wbudowywanie żelaza do erytrocytów. Z dużym prawdopodo-

bieństwem można stwierdzić, że efekty związane z działaniem cytokin prozapalnych mogą stanowić kluczowy czynnik patogenetyczny niedokrwistości o nieznanej etiologii w wieku podeszłym.

INTERLEUKINA-6 A NIEDOKRWISTOŚĆ W WIEKU PODESZŁYM

Interleukina-6 (IL-6) to cytokina prozapalna o działaniu plejotropowym. Zasadniczą jej rolą jest udział w odpowiedzi immunologicznej, w reakcji zapalnej i krwiotworzeniu. Głównymi czynnikami mającymi wpływ na jej wytwarzanie jest interleukina-1 (IL-1) oraz TNF-α. Z kolei IL-6 zwrotnie hamuje ich wydzielanie [29]. W warunkach fizjologicznych u młodych osób dorosłych produkcja IL-6 jest ściśle regulowana, dlatego też obserwuje się bardzo niski, nieoznaczalny poziom tej cytokiny w surowicy. Badania wielu autorów wykazały, że u osób zdrowych wraz z wiekiem stężenie IL-6 w surowicy znamiennie wzrasta, zwłaszcza po menopauzie czy andropauzie [12]. Badania w populacji Framingham (*Framingham Heart Study*) wykazały między innymi zwiększoną syntezę IL-6 u osób w wieku podeszłym (średnia wieku 78 lat) w porównaniu z młodszą grupą wiekową (średnia wieku 39,3 lat) nawet przy niskich wartościach CRP. Fakt ten potwierdzają także inne badania [13]. Z kolei przeprowadzone w kilku ośrodkach w Stanach Zjednoczonych badania na dużej populacji osób w wieku podeszłym (*Estabilished Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly* – EPESE) nie tylko wskazują na podwyższone stężenie IL-6 w surowicy u osób powyżej 70 roku życia, ale także na istnienie dodatniej korelacji z zaburzeniami funkcjonalnymi w wieku podeszłym, takimi jak: zmniejszenie mobilności, ograniczenie aktywności dnia codziennego (ADL), czy też występowanie depresji i zwiększona śmiertelność [11,14]. Związek między występowaniem niedokrwistości a podwyższonym stężeniem IL-6 wykazano w badaniach eksperymentalnych na zwierzętach, którym podawano podskórnie rekombinowaną ludzką IL-6 [27]. Obniżenie stężenia hemoglobiny wkrótce po rozpoczęciu terapii rekombinowaną IL-6 obserwowano także u pacjentów z chorobą nowotworową. U chorych tych stwierdzono także zwiększenie objętości osocza i obniżenie stężenia żelaza w surowicy. Stężenie hemoglobiny normalizowało się mniej więcej po miesiącu od zaprzestania terapii [23]. Wpływ IL-6 na układ czerwonokrwinkowy potwierdzają także inne badania w populacji geriatrycznej [20]. Reasumując, zaburzenia homeostazy cytokin i wzrost stężenia IL-6 może być kluczowym czynnikiem patogenetycznym niedokrwistości w wieku podeszłym.

STRES OKSYDACYJNY A NIEDOKRWISTOŚĆ W WIEKU PODESZŁYM

Badania wielu autorów potwierdzają nasilenie ogólnoustrojowego stresu oksydacyjnego u osób w wieku podeszłym, chociaż sformułowana po raz pierwszy przez D. Harmana teoria wolnorodnikowa starzenia się budzi aktualnie liczne kontrowersje [15]. W warunkach zwiększonego generowania reaktywnych form tlenu (RFT) w procesie starzenia obserwuje się wiele skutków ich toksycznego działania na komórki, a zwłaszcza erytrocyty ze względu na ich fizjologiczną rolę. Starzejące się krwinki czerwone pochodzące od osób w wieku podeszłym nie tylko wytwarzają więcej RFT, ale mają też ograniczone możliwości obrony przed ich działaniem. U osób starszych stężenie antyoksydantów niskocząsteczkowych jest obniżone (np. witaminy E), a aktywność komórkowych enzymów antyoksydacyjnych (dysmutazy ponadtlenkowej, reduktazy czy peroksydazy glutationowej) jest zmniejszona [10]. Konsekwencją oksydacyjnego uszkodzenia erytrocytów obserwowanego w wieku podeszłym może być szereg zaburzeń patologicznych. Najważniejsze z nich to zmniejszona odkształcalność oraz płynność lipidów błony, inaktywacja enzymów, obniżenie stężenia ATP, upośledzona zdolność transportu tlenu, zaburzenia gospodarki jonowej. Zmiany te powodują wcześniejsze usuwanie krwinek czerwonych z krwioobiegu, czy też skrócenie czasu ich życia, co może prowadzić do niedokrwistości osób starszych [4]. W jaki sposób erytrocyty uszkodzone w wyniku utleniania są rozpoznawane przez makrofagi? Jedna z możliwych koncepcji to istnienie zmiatacza receptorowego, rozpoznającego oksydatywnie zmodyfikowane cząsteczki lipoprotein [3].

UWAGI KOŃCOWE

Chociaż niedokrwistość jest objawem bardzo często występującym w wieku podeszłym, a jej etiologię nie zawsze da się określić, nie możemy jej traktować jako nieuchronną konsekwencję starzenia się. Dla znacznej grupy pacjentów można określić przyczynę niedokrwistości i zastosować odpowiednią terapię.

Wykazano, że leczenie niedokrwistości w wieku podeszłym bez względu na pierwotną przyczynę poprawia wydolność czynnościową, funkcje poznawcze, zmniejsza objawy depresji, zapobiega upadkom, spowalnia progresję wielu chorób, zmniejsza śmiertelność oraz wpływa pozytywnie na jakość życia. Dlatego tak ważne jest rozpoznawanie niedokrwistości u osób starszych, chociaż często objawy z nią związane są mylnie przypisywane osłabieniu, niesprawności i niewydolności związanej z wiekiem.

Ze względu na istotne znaczenie niedoboru erytropoetyny w patogenezie niedokrwistości w wieku podeszłym oraz biorąc pod uwagę różne aspekty zarówno medyczne, jak i ekonomiczne, w terapii anemii w tej grupie wiekowej należy rozważyć korzyści z podawania erytropoetyny. Biorąc pod uwagę niewielką liczbę badań eksperymentalnych,

a także klinicznych dotyczących zaburzeń erytropoezy w populacji geriatrycznej, problem niedokrwistości w tej grupie wiekowej pozostaje ciągle niewyjaśniony i powinien być przedmiotem dalszych badań.

LITERATURA

[1] ANIA BJ, SUMAN VJ, FAIRBANKS VF**.** Incidence of anemia in older people: An epidemiology study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997; **45**: 825–831.

[2] BARALDI-JUNKINS CA, BECK AC, ROTHSTEIN G. Hematopoiesis and cytokines. Relevance to cancer and aging. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; **14**: 45–61.

[3] BARTOSZ G. Erytrocyty. W: Fizjologia krwi. (red.) Z. Dąbrowski, t. 2. Wydaw. Nauk. PWN, Warszawa 2000: 72–166.

[4] BARTOSZ G. Druga twarz tlenu. Wydaw. Nauk. PWN, Warszawa 2003: 242–264.

[5] BERKAHN L, KEATING A. Hematopoiesis in elderly. *Hematology* 2004; **9 (3)**: 159–163.

[6] BESA EC**.** Approach to mild anemia in the elderly. *Clin Geriatr Med* 1998; **4**: 43–55.

[7] BOGGS DR, PATRENE K. Hematopoiesis and aging. III. Anemia and a blunted erythropoietic respons to hemorrhage in aged mice. *Am J Hematol* 1985; **19**: 327–338.

[8] BUCHANAN JJP, PETERS CA, RASMUSSEN C. Impaired expression of hematopoietic growth factors: A candidate mechanism for the hematopoietic defect of aging. *Exp Gerontol* 1996; **31**: 135–144.

[9] CARMEL R. Anemia of aging. An overwier of clinical, diagnostic and biological issues. *Blood Rev* 2001; **15**: 9–18.

[10] CUTLER RG. Antioxidants and aging. *A J Clin Nutr* 1991; **53**: 373 S–379 S.

[11] DENTINO AN, PIEPER CF, RAO MK et al. Association of interleukin-6 and other biologic variables with depression in older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 1999; **47**: 6–11.

[12] ERSHLER WB, KELLER ET**.** Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000, **51**: 245–270.

[13] ERSHLER WB. Biological interactions of aging and anemia: A focus on cytokines. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: S18–S21.

[14] FERRUCI L, HARRIS TB, GURALNIK JM et al. Serum IL-6 level and the development of disobility in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1999; **47**: 639–646.

[15] HARMAN D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956; **11**: 298–300.

[16] HAYFLICK L, MOORHEAD PS. The serial cultivation of human diploid cell stroins. *Exp. Cell Res* 1961; **25**: 585.

[17] JOHNSON FB, MARCINIAK RA, GUARENTE L. Telomeres, the nucleous and aging. *Curr Opin Cell Biol* 1998; **10**: 332–338.

[18] JOOSTEN E, PELEMANS W, HIELE M et al. Prevalence and cause of anaemia in a geriatric hospitalized population. *Gerontology* 1992; **38**: 111–117.

[19] LAVRIJSSEN ATJ, KRUITHOF HC, DELEEUW PW. The aging kidney – a review. *Ger Neph Urol* 1995; **5**: 21–28.

[20] LENG S, CHAVES P, KOENIG K et al. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: A pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2002; **50**: 1268–1271.

[21] LIANG Y, van ZANT G. Genetic control of stem-cell properties and stem cells in aging. *Curr Opin Hematol* 2003; **10 (3)**: 195–202.

[22] LIPSCHITZ D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: S10–S13

[23] NIKEN J, MULDER NH, BUTER J et al. Recombinant human interleukin-6 induces a rapid and reversible anemia in cancer patients. *Blood* 1995; **86**: 900–905.

[24] ROTHSTEIN G. Disordered hematopoiesis and myelodysplasia in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: S22–S26.

[25] ROTHSTEIN G, CHRISTENSEN RD, NEILSEN GR**.** Kinetic evaluation of pool sizes and proliferative response in bacterialy challenged aged mice. *Blood* 1987; **70**: 1836–1841.

[26] SALIVE ME, CORNONI-HUNTLEJ J, GURALNIK JM et al. Anemia and hemoglobin levels in older persons. Relationship with age, gender an health atatus. *J Am Geriatr Soc* 1992; **40**: 489–496
[27] SUN WH, BINKLEY N, BIDWELL DW et al. The influence of recombinant human interleukin-6 on blood and immune parameters in middle-aged and old rhesus monkeys. *Lymphokine Cytokine Res* 1993; **12**: 449–455.
[28] QUAGLINO D, GINALDI L, FURIA N et al. The effect of age on hemopoiesis. *Aging Clin Wxp Res* 1996; **8**: 1–12.
[29] WILDER RL, MANOLAGAS SC, CHRONSOS GP**.** The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 127–137.
[30] WORLD POPULATION AGING: 1950–2050. United Nations Population Division, New York, United Nations 2001.

Adres autora: ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz
e-mail: kasiakor@interia.pl