

Diagnostika a léčba anémie u nemocných s chorobami gastrointestinálního traktu

Diagnosis and therapy of anaemia in patients with gastrointestinal tract diseases

J. Čermák

Ústav hematologie a krevní transfuze, Praha

Souhrn: Anémie je v celosvětovém měřítku nejčastějším hematologickým onemocněním vůbec. U nemocných s chronickými zánětlivými chorobami gastrointestinálního traktu (GIT) je často přítomna kombinace několika příčin podílejících se na vzniku anémie. Sideropenická složka vzniká zejména v důsledku zvýšených ztrát z poškozené sliznice GIT, může se na ní podílet i porušená resorpce železa z trávicího traktu. Současně se na anémii u chronických zánětů střevních podílejí i mechanismy vedoucí k rozvoji anémie při chronickém onemocnění (ACD – anemia of chronic disease). Zvýšená hladina cytokinů (IL-1, IL-6), jež je přítomna u zánětů, vede ke zvýšené sekreci regulačního hormonu hepcidinu, jejímž důsledkem je blokáda výdeje zásobního železa do cirkulace pro potřeby erythropoézy. V diagnostice sideropenie se uplatňuje zejména kombinace hladiny feritinu v séru a saturace transferinu. U stavů s kombinovanou poruchou metabolismu železa je třeba k odhalení sideropenie většinou použít vyšetření několika parametrů (feritin v séru, cirkulující transferinový receptor, event. hepcidin v séru). V léčbě sideropenie se uplatňuje substituce přípravky obsahujícími železo. Parenterální podávání železa je indikováno u stavů s porušenou resorpcí železa ze střeva, jako velmi efektivní se u těchto stavů ukazuje být podání nových přípravků s vysokou využitelností díky rovnoměrnému postupnému uvolňování i vysokému obsahu železa v molekule (např. Fe³⁺ v komplexu s karboxymaltózou).

Klíčová slova: anémie – nedostatek železa – hepcidin – choroby střeva – diagnóza – léčba

Summary: Anemia represents the most frequent hematological disorder in the world. In patients with inflammatory bowel disease (IBD) several factors may contribute to development of anemia. Increased iron loss from the damaged intestine surface is the most frequent cause of iron deficiency together with decreased rate of iron absorption from the gut. Simultaneously, the mechanisms involved in development of anemia of chronic disease (ACD) are also present in IBD. Increased level of inflammatory cytokines (IL-1, IL-6) stimulates secretion of hepcidin, a regulatory hormone that leads to retention of iron in the stores and blocks iron release in circulation for the need of erythropoiesis. A combination of serum ferritin level and transferrin saturation represents the most effective laboratory tool for diagnosis of iron deficiency. A combination of several parameters (e. g. serum ferritin, circulating transferrin receptor, serum hepcidin) is usually necessary for an exact diagnosis of iron deficiency in diseases with combined disorder of iron metabolism. Iron deficiency may be corrected with administration of medications containing iron salts. Parenteral administration of iron is indicated in patients with altered iron absorption from gut, new drugs with bioavailability due to relatively random and gradual release of even high content of iron in molecule (e. g. ferric carboxymaltose) may effectively correct iron depletion.

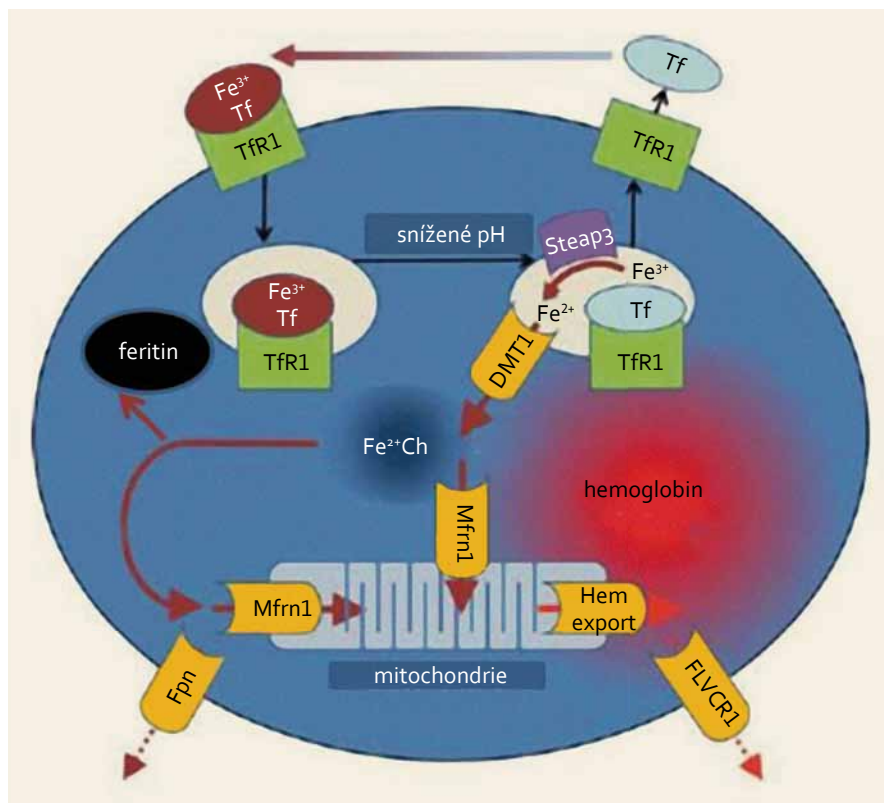
Key words: anemia – iron deficiency – hepcidin – intestinal disease – diagnosis – treatment

Úvod

Anémie je nejčastějším hematologickým onemocněním a v celosvětovém měřítku nejčastější chorobou vůbec. Nejčastější příčinou anémie je nedostatek Fe, incidence sideropenické anémie je v našem regionu cca 5 % u mužů

a 8–20 % u žen, ale v rozvojových zemích je popisován výskyt až u 30–70 % populace. Nedostatek Fe v organismu je většinou absolutní, tj. je snížena jeho zásoba v organismu v důsledku jeho nedostatečného přívodu či zvýšených ztrát, na rozvoji anémie při chronickém

onemocnění se však podílí relativní nedostatek Fe užitelného pro tvorbu při jeho normálním či zvýšeném obsahu v monocyto-makrofágovém systému. U některých onemocnění se mohou tyto příčiny kombinovat, zejména u nemocných se zánětlivými



Obr. 1. Metabolismus Fe v erytroidních prekurzorech (upraveno podle [1]).

Transferin (Tf) transportující trojmocné Fe se váže na povrchu buňky na transferinový receptor 1 (TfR1), celý komplex podléhá endocytóze, v kyselém prostředí pak dochází k uvolnění Fe^{3+} z vazby na komplex Tf-TfR1 a jeho redukci na dvojmocnou formu účinkem reduktázy Steap3. Transport Fe^{2+} do nitra buňky je zprostředkován DVMT1, z intracelulárního prostoru je buď odsunováno vázané na mitochondriální feritin (Mfrn1) do mitochondrií či je ukládáno do zásobní formy feritinu. Vytvořený hem je vázán s globinem, za určitých okolností může být Fe též transportováno extracelulárně (zprostředkováno ferroportinem 1 – Fpn), stejně tak jako vznikající hem (vazbou s FLVC receptorem-FLVCR1).

Fig. 1. Metabolism of iron in erythroid precursors (modified according to [1]). Transferrin (Tf) transporting ferric iron binds on the cell surface with transferrin receptor 1 (TfR1), the whole complex is endocytosed, Fe^{3+} is then released from the Tf-TfR1 complex in acidic environment and is reduced to divalent form by the Steap3 reductase. Transport of Fe^{2+} into the intracellular space is mediated by DVMT1, once released, iron binds to mitochondrial ferritin and is subsequently utilised in mitochondria, or it may be stored in ferritin. *De novo* synthesized haem binds with globin. Under certain circumstances, iron can also be transported extracellularly (mediated by ferroportin 1 – FPN), as well as created haem (mediated by FLVC receptor – FLVCR1).

vým postižením tenkého či tlustého střeva.

Metabolismus železa a jeho regulace

Železo vstřebané z trávicího traktu je dopravováno do cílových tkání v trojmocné formě především ve vazbě na transferin. Transferin se na povrchu

buňky váže na transferinový receptor a celý komplex podléhá endocytóze. Při poklesu pH v endocytickém váčku dochází k uvolnění Fe, které je redukováno na dvojmocnou formu reduktázou Steap3 a následně transportováno do nitra buňky pomocí DVMT1 (transportér pro dvojmocné Fe, jenž zprostředkovává i transport Fe ze střeva

přes membránu střevního epitelu). Uvolněné Fe se váže buď na mitochondriální feritin a je dále využíváno v mitochondriích, nebo je ukládáno v zásobní formě feritinu [1]. Metabolismus Fe v erytroidních prekurzorech je znázorněn na obrázku 1.

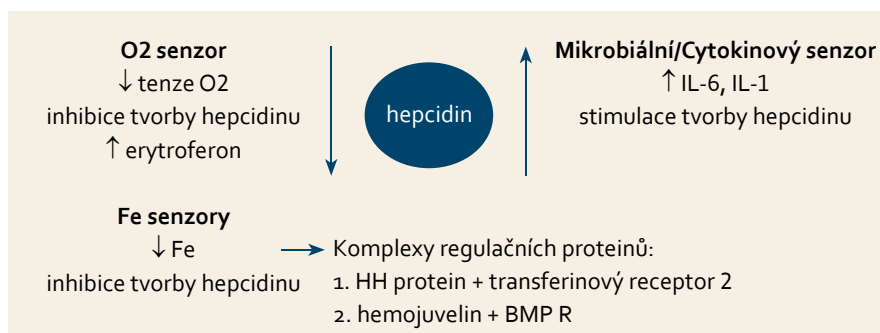
V roce 2000 byl objeven hepcidin, polypeptid syntetizovaný v játrech, jenž hraje klíčovou úlohu v regulaci metabolismu Fe. Úlohou hepcidinu je degradace ferroportinu 1, jenž zprostředkovává přenos Fe extracelulárně, důsledkem stoupající hladiny hepcidinu je tedy snížení výdeje Fe z buňky. Na regulaci tvorby hepcidinu se podílí řada faktorů, tzv. protein dědičné hemochromatózy (HH či HFE protein) se váže v buňce na transferinový receptor kompetitivně s Fe uvolněným z transferinu, volný HFE protein se váže transferinovým receptorem 2 a tento komplex indukuje tvorbu hepcidinu cestou aktivace receptoru kostního morfogenetického proteinu (BMP – bone morphogenic protein) a jeho signální dráhy. V poslední době se ukazuje, že zřejmě větší regulační význam má přímá stimulace aktivity BMP receptoru proteinem BMP6, jehož hladina je závislá na koncentraci Fe v parenchymatozních orgánech, zejména v játrech. Dalšími regulačními proteiny stimujícími aktivitu BMP receptoru jsou hemojuvelin a matriptáza-2 (MT-2 neboli TM-PRSS6). Tímto způsobem je citlivě regulován výdej Fe z monocyto-makrofágového systému do cirkulace a druhotně resorpce Fe ze střeva při stoupající intracelulární hladině Fe. Obdobně stimuluje tvorbu hepcidinu hemojuvelin a též zvýšená hladina některých cytokinů (IL-1, IL-6) při zánětu, tento mechanismus je základem patogenetickým momentem při rozvoji anémie při chronickém onemocnění. Anémie s hypoxií a vystupňovaná erythropoéza naopak tlumí tvorbu hepcidinu, cílem je zvýšení výdeje Fe do cirkulace za účelem přesunu do funkčního poolu v kostní dřeni a v poslední době bylo prokázáno, že tento

efekt je zprostředkován proteinem nazvaným erytroferon [2], jehož sekrece je stimulována zvýšenou hladinou endogenního erythropoetinu (EPO). Tento moment se spolupodílí na rozvoji přetížení Fe u některých anémií z vystupňovanou inefektivní erythropoézou (talasemie, myelodysplastický syndrom) (obr. 2).

Na obrázku 3 je znázorněn metabolismus Fe v monocyto-makrofágovém systému po fagocytóze zanikajících erytrocytů. Železo z hemoglobinu fagocytovaného erytrocytu se ve fagolizozomu uvolňuje z vazby na hem účinkem hemoxygenázy (Hox) a ve dvojmočné formě je transportováno DVMT1 (DMT) do nitra buňky. Následně je buď ukládáno do zásobní formy feritinu, či může být transportováno extracelulárně, tento proces je zprostředkován ferroportinem 1. Aktivita ferroportinu je ovlivňována vazbou hepcidinu, jenž snižuje aktivitu ferroportinu indukci jeho degradace. Dvojmočné Fe je extracelulárně oxidováno na trojmočnou formu účinkem ceruloplasminu a může se opět vázat na transferin [3].

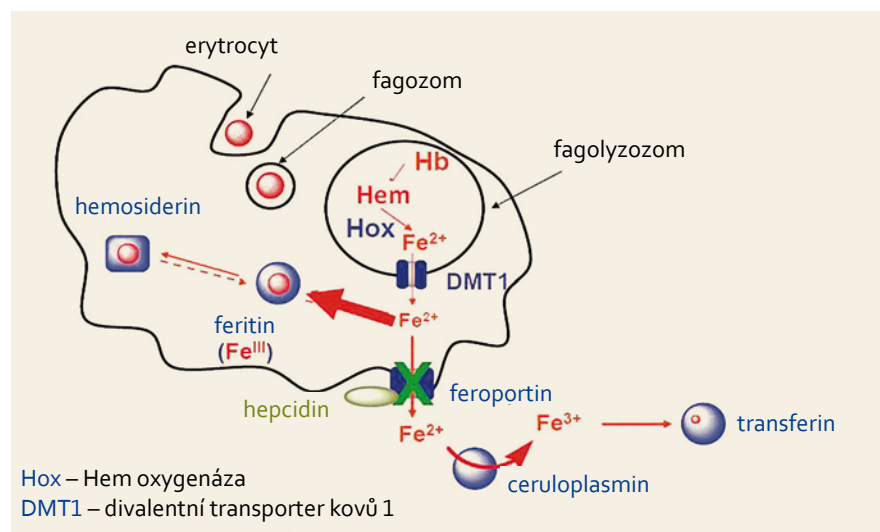
Příčiny nedostatku železa

Nejčastější příčinou sideropenie jsou nadměrné ztráty Fe z organismu. U žen je častým zdrojem krvácení urogenitální trakt. Během menstruace činí krevní ztráta v průměru 40–60 ml za cyklus, což odpovídá cca 16–25 mg Fe. U žen se proto již fyziologicky uplatňuje první regulační mechanismus, kterým se organismus brání rozvoji sideropenie. Denní resorpce Fe z potravy je zvýšena z 7–10 % na 20–25 % přijaté dávky. Při krevních ztrátách přesahujících 70–80 ml za cyklus však již organismus nestačí kompenzovat ztráty Fe zvýšenou resorpcí a pokud není dostatečně zvýšen obsah Fe v potravě (z běžných 10–15 mg denně na cca 18–20 mg), dochází k postupnému rozvoji sideropenie. Značné krvácení mohou způsobit jak benigní, tak maligní nádory dělohy. Nefrolitiáza, ure-



Obr. 2. Přehled jednotlivých mechanismů uplatňujících se v regulaci tvorby hepcidinu.

Fig. 2. Mechanisms involved in the regulation of hepcidin production.



Obr. 3. Metabolismus železa v makrofázích a jeho uvolňování do cirkulace.

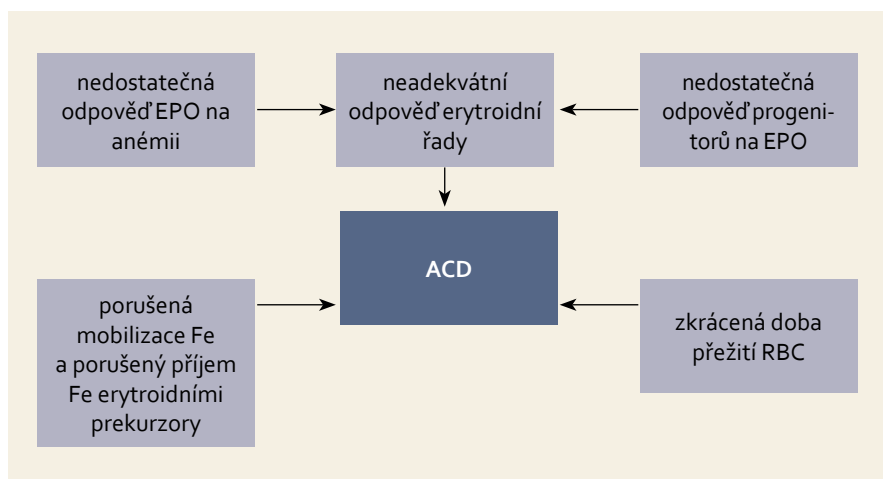
Železo uvolněné z hemu ze zanikajícího erytrocytu ve fagolizozomu makrofágu je účinkem hemoxygenázy z lyzozomu transportováno do cytoplazmy vazbou na protein DVMT1, v cytoplasmě buňky může být ukládáno v zásobní formě feritinu, nebo transportováno zpět do cirkulace, přičemž jeho přechod přes membránu makrofágu je zprostředkován ferroportinem. Hepcidin indukuje degradaci ferroportinu a vede tak k retenci Fe v buňce.

Fig. 3. Iron metabolism in macrophages and its release into the circulation.

After phagocytosis of senescent erythrocytes, iron is released from the haeme in phagolysosomes by enzyme heme oxygenase (Hox), DVMT1 (DMT) transports divalent iron into the cytoplasm. Subsequently, iron is either stored in ferritin, or it may be transported extracellularly; this process is mediated by ferroportin 1. The activity of ferroportin is regulated by hepcidin, which reduces the activity of ferroportin through the induction of its degradation.

terolitiáza a zánětlivé afekce ledvin a močových cest bývají méně častou, ale nezanedbatelnou příčinou chronických ztrát Fe. Krvácení do trávicího ústrojí je další častou příčinou sideropenie a uplatňuje se zejména u mužů a u žen v menopauze. Z celé řady možných afekcí v GIT je nutno zdůraznit zejména peptický vřed, brániční kýlu

s refluxní ezofagitidou, jícnové varixy, hemoroidy, divertikly, Crohnovu chorobu, ulcerózní kolitidu, ale také benigní či maligní nádory. Je třeba připomenout, že krvácení do GIT mohou vyvolávat i některé léky – kyselina acetylsalicylová, glukokortikoidy, nesteroidní antirevmatika, antikoagulantia, vzácněji např. chlorid draselný. Do trá-



Obr. 4. Základní mechanismy uplatňující se v patogenezi anémie při chronickém onemocnění (ACD) (bližší vysvětlení v textu).

Fig. 4. Basic mechanisms involved in the pathogenesis of anaemia in chronic disease (ACD) (detailed explanation in the text).

vicího ústrojí mohou krvácet i nemocní s krvácivými chorobami vyvolanými poruchou funkce destiček či koagulačních faktorů. Mezi vzácnější příčiny sideropenie patří krvácení z dýchacího ústrojí a umělé ztráty, např. při hemodialýze či odběrech krve. U dárce je každý odběr krve spojen se ztrátou cca 150–200 mg Fe. Nedostatečný přívod Fe v potravě je v oblastech se skladbou stravy obdobnou naší poměrně vzácný. Kromě přímého nedostatku Fe v potravě se může na jeho sníženém přívodu podílet i nadbytek látek, jež mohou inhibovat jeho resorpci (fosfáty, fytáty, tanáty, oxaláty). U parazitárních onemocnění může jít o kombinaci porušeného vstřebávání s krvácením do GIT. Ke konzumpci Fe s jeho následným nedostatkem může vést i infekce *Helicobacter pylori*.

Zvýšené nároky na přívod Fe jsou přítomny v těhotenství, kdy jeho potřeba stoupá na 20–25 mg denně. Ztráta Fe během gravidity se odhaduje na 900–1 000 mg a zejména v posledním trimestru vzniká bez substituce Fe sideropenie u více než 70 % těhotných. Během kojení činí ztráty Fe cca 1 mg denně. Zvýšená spotřeba Fe je typická i pro období růstu. U dvouletých dětí by měl přívod Fe činit cca 15 mg denně,

menstruující ženy mezi 14. a 30. rokem věku potřebují přibližně 18 mg Fe denně.

Mechanismy vzniku anémie u chronických zánětlivých onemocnění střeva

Anémie u chronických zánětlivých onemocnění GIT má charakter anémie vznikající při chronických chorobách, bývá však modifikována dalšími činiteli. Jak již bylo uvedeno výše, společným etiologickým činitelem u chronických onemocnění a nádorů je aktivace imunitního systému, která vede jednak k omezení nabídky Fe přítomným patogenům či nádorovým buňkám, pro něž Fe představuje esenciální růstový faktor, jednak směřuje k udržení optimální koncentrace Fe pro cytotoxickou funkci efektorových buněk imunitního systému. Zvýšená sekrece cytokinů (TNF- α , IL-6, IL-1, IL-4, IL-10, IFN- γ) buňkami aktivovaného imunitního systému vede ke stimulaci tvorby feritinu a hepcidinu. Výsledkem je pokles hladiny Fe v séru s jeho retencí v buňkách monocyto-makrofágového systému a sekundárně i inhibice vstřebávání Fe z GIT. Kromě nedostatku Fe využitelného pro erythropoézu se na rozvoji anémie do určité míry podílí i tlumivý účinek na proliferaci ery-

troidních prekurzorů, snížená tvorba EPO a zkrácené přežívání erytrocytů v důsledku alterace metabolismu bílkovin a lipidů erytrocytární membrány (obr. 4) [4]. Snížená tvorba EPO je hlavním patogenetickým činitelem u anémie při chronické nedostatečnosti ledvin, kromě toho u ACD chybí tlumivý efekt EPO na produkci hepcidinu a stimulační efekt na tvorbu transferinových receptorů sloužících k příjmu Fe buňkou.

U řady nemocných s chronickým závažným onemocněním střeva je současně přítomno krvácení do GIT z poškozené střevní sliznice. Současně může být přítomen nedostatečný příjem Fe jako projev malabsorpce zejména při celiakii, Crohnově chorobě či po resekcii žaludku nebo střeva, kdy je resorpční plocha omezená a pasáž potravy zrychlená. U infekce *Helicobacter pylori* se předpokládá i vliv imunitních mechanismů na metabolismus Fe. Kvůli multifaktoriální etiologii anémie u chronických střevních zánětů je většinou třeba použít kombinace několika laboratorních vyšetření k odhalení přítomnosti a hloubky skutečného deficitu Fe a ke správné indikaci substituční léčby viz níže.

Diagnostika nedostatku železa

Již v období prelatentního nedostatku Fe, kdy dochází k postupnému vyčerpání zásob Fe, ale dodávka pro potřeby erythropoézy je ještě dostatečná, se uplatňují kompenzační mechanismy organismu: zvýšení resorpce Fe z GIT, snížení jeho výdeje a útlum tvorby feritinu – zásobního proteinu Fe. Klesá obsah barvitelného Fe v monocyto-makrofágovém systému kostní dřeně a hladina feritinu v séru se snižuje pod dolní hranici normy u více než 50 % nemocných. Pro klinickou praxi je rozhodující včasná diagnostika latentní sideropenie, kdy jsou zásoby Fe již zcela vyčerpány a je snížena jeho dodávka do erytoblastů kostní dřeně, avšak tento pokles zatím neomezuje proliferaci buněk. V této fázi

je snížena hladina feritinu v séru pod 12 µg/l u více než 90 % nemocných, je snížena hladina Fe v séru a zvýšena celková vazebná kapacita transferinu pro Fe, saturace transferinu klesá pod 16 %. Kombinací vyšetření hladiny feritinu v séru a saturace transferinu lze odhalit až 95 % nemocných s latentní sideropenií a obě vyšetření jsou zásadní pro diagnostiku sideropenie. Současně je zvýšena koncentrace solubilních cirkulujících transferinových receptorů v séru (nad 5–8 mg/l) a koncentrace volného protoporphyrinu v erytrocytech. V kostní dřeni klesá počet sideroblastů z 50–60 % pod 30 %. Ve stadiu manifestní sideropenie již nedostatek Fe tlumí proliferaci a vzniká obraz anémie jako důsledek neschopnosti erythropoézy kompenzovat normální či mírně zvýšený zánik erytrocytů. Manifestní sideropenie je charakterizována hypochromní mikrocytární anémií, hladina feritinu v séru je snížena pod 5 µg/l, saturace transferinu klesá pod 10 %, v kostní dřeni chybí zásobní Fe a nalézáme zde méně než 10 % sideroblastů. Současně s diagnózou sideropenie je vždy nutno pátrat po příčině nedostatku Fe, nedílnou součástí vyšetřovacího postupu je proto opakované vyšetření stolice na okultní krvácení, moči a močového sedimentu, gynekologické vyšetření a event. instrumentální vyšetření GIT.

V diferenciální diagnostice je třeba odlišit mírnější formy sideropenie od anémie při chronickém onemocnění a od heterozygotních forem talasemie. U nemocných s heterozygotní β -talasemií je přítomna nápadná mikrocytóza a hypochromie bez výraznější anémie, počet erytrocytů může být naopak i lehce zvýšen. Hladiny Fe a feritinu v séru nejsou zvýšeny, charakteristické jsou změny v elektroforéze hemoglobinu a výrazně je snížena hladina hepcidinu v séru. Vzácně je třeba odlišit kongenitální sideroblastickou anémii. U anémie při chronickém onemocnění je přítomna snížená koncent-

Tab. 1. Diferenciální diagnostika anémie z nedostatku železa.

Tab. 1. Differential diagnosis of iron deficiency anaemia.

	Fe	TIBC	satTRF	feritin	hepcidin
Nedostatek železa	↓	↑	↓	↓	↓
Anémie při chronickém onemocnění	↓	↓	N	N	↑
Talasemie	↑	↑	↑	↑	↓↓

TIBC – celková vazebná kapacita transferinu pro Fe, satTRF – saturace transferinu

race Fe v séru v důsledku poruchy jeho distribuce v organizmu, na rozdíl od pravé sideropenie není snížena hladina feritinu v séru ani saturace transferinu. Počet cirkulujících transferinových receptorů (cTfR) není zvýšen a na rozdíl od sideropenie je zvýšena hladina hepcidinu v séru (tab. 1).

Jak již bylo uvedeno výše, u řady chronických onemocnění, zejména u chronických zánětů střevních, však může být přítomna kombinace zvýšených ztrát Fe, jeho snížené resorpce a distribučních poruch. Snížený výdej Fe do cirkulace představuje u ACD určitý obranný mechanismus bránící dodávce Fe jako růstového faktoru invadujícím mikroorganizmům či nádorovým buňkám, a proto je třeba Fe do organizmu dodat pouze při jeho prokázáném skutečném deficitu. Hladina feritinu bývá u ACD nespecificky zvýšena díky retenci Fe v monocyto-makrofágovém systému, a proto má pro detekci přítomnosti deficitu Fe u ACD malý význam. Citlivějším ukazatelem je vyšetření hladiny cirkulujících transferinových receptorů, její zvýšení odráží zvýšenou syntézu transferinového receptoru v buňce při nedostatku užitelného Fe (viz výše popsané regulační mechanismy). Ještě přesnější je stanovení poměru hladiny cTfR k log feritinu. Průkaz zvýšené hladiny hepcidinu v séru může být důležitým diagnostickým ukazatelem převahy distribučních změn, zatím se však toto vyšetření rutinně neprovádí, a většinou jsme tedy u chronických onemocnění pro přesnou diagnostiku stavu zásob Fe odkázáni na užití kombinace něko-

lika vyšetření [5]. Doporučená kombinace vyšetření a jejich interpretace jsou uvedeny v tabulce 2.

Léčba nedostatku železa

První zásadou léčby sideropenie je odstranění její příčiny. Druhou zásadou je substituce dostatečným množstvím Fe po dostatečně dlouhou dobu. Optimální léčba sideropenie by měla vést k vzestupu hodnot Hb o 2 g/l denně, k tomu je třeba vstřebat 50–60 mg elementárního Fe, což odpovídá při optimální resorpci dodávce nejméně 180–200 mg prvkového Fe denně *per os*. Přípravky Fe je nutno podávat rovnoměrně během dne a pokud možno nalačno nejméně půl hodiny před jídlem či nejméně dvě hodiny po jídle. Řada látek v potravě může snižovat resorpci Fe, naopak aminokyseliny, kyselina askorbová a citronová a některé cukry vstřebávání Fe podporují, toho je využíváno v některých přípravcích železa. S resorpcí Fe mohou interferovat i některé léky (antacida, antagonisté H_2 receptorů, pankreatická lipáza, penicilamin aj.). Podávání kombinovaných přípravků Fe (většinou s vitamínem B12 a kyselinou listovou) je namísto pouze u skutečně prokázáného kombinovaného deficitu těchto látek či profylakticky v těhotenství. Kontrolu účinnosti léčby provádíme v první fázi vyšetřením hodnot Hb, po normalizaci hodnot Hb je vhodné opakovaně kontrolovat hladinu feritinu v séru a pokračovat v léčbě do naplnění zásob Fe v organizmu na optimální hodnoty, jež činí 300–500 mg, hodnota 1 µg/l feri-

Tab. 2. Index cirkulující transferinový receptor/log feritin jako citlivý parametr diagnostiky absolutního deficitu Fe u anémie při chronickém onemocnění.

Tab. 2. Soluble transferrin receptor/log ferritin index as a sensitive parameter of absolute iron deficiency diagnostics in anaemia of chronic disease.

Index cTfR/logFERITIN

Index cTfR/logFERITIN > 2 + feritin v séru < 30 µg/l	je přítomen absolutní deficit Fe	podávání Fe je vhodné
Index cTfR/logFERITIN < 2 + feritin v séru ≥ 30 µg/l	je přítomen relativní deficit Fe utilizovatelného pro krvetvorbu	podávání Fe je možné
Index cTfR/logFERITIN < 1 + feritin v séru ≥ 30 µg/l	není přítomen deficit Fe	podávání Fe není vhodné

cTfR – cirkulující transferinový receptor

tinu v séru přítom odpovídá cca 8 mg zásobního Fe.

U nemocných s chronickými střevními záněty je v důsledku poškození střevní sliznice jedním z etiologických činitelů anémie snižená resorpce Fe z GIT. U těchto nemocných je indikováno parenterální podávání Fe. Běžné dávkování je 62,5 mg (Fe³⁺ komplex s glukonátem sodným) nebo 100 mg (Fe³⁺ sacharózový komplex) elementárního Fe 1× denně. Nevýhodou těchto přípravků je poměrně rychlé uvolnění Fe z komplexu v cirkulaci, což může snižovat jeho utilizaci vzhledem k limitované proliferaci kvůli přítomné sideropenii. Rychlé uvolnění Fe do cirkulace je též nejčastější příčinou vedlejších nežádoucích účinků spojených s parenterálním podáním přípravků Fe. Komplex Fe³⁺ s karboxymaltózou umožňuje pomalé a rovnoměrné uvolňování i vysokých dávek Fe obsažených v přípravku, což je spojeno s utilizací více než 90 % podaného Fe při minimu vedlejších účinků a možnosti aplikace 1× týdně [6]. Změny metabolismu Fe u afekcí GIT mají často multifaktoriální příčinu a, jak již bylo uvedeno výše, diagnostika skutečného deficitu Fe vyžaduje většinou kombinaci několika laboratorních vyšetření. Zcela obecně a velmi zjednodušeně lze říci, že pokles hladiny feritinu v séru pod 30–40 µg/l, pokles saturace transferinu pod 16–18 % a vzestup

diny cTfR nad 3 mg/l může být u těchto onemocnění známkou vznikajícího absolutního deficitu Fe.

Možnosti ovlivnění mechanismů anémie při chronickém onemocnění

V současné době je předmětem výzkumu ovlivnění zvýšené hladiny hepcidinu jako etiologického faktoru podílejícího se na vzniku ACD. Samotný rekombinantní erythropoetin (rHuEPO) má krom anémie při chronické renální insuficienci u ACD malý efekt, přínosem by mohla být jeho kombinace s podáváním erytroferonu, jenž zprostředkovává tlumivý účinek EPO na tvorbu hepcidinu. Další zkoumané látky lze rozdělit do skupiny protilátek proti hepcidinu či proti stimulačním mechanismům tvorby hepcidinu (proti látky proti receptoru pro IL-6), skupiny látek, jež interferují se signálními drahami stimulujícími tvorbu mRNA pro hepcidin (signální dráhu BMP) a skupiny látek vážících hepcidin (některé syntetické oligonukleotidy) [7].

Literatura

1. Ganz T, Nemeth E. Iron metabolism: interactions with normal and disordered erythropoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012; 2(5): doi: 10.1101/cshperspect.a011668.
2. Kautz L, Jung G, Valore E et al. Identification of erythroferrone as an erythroid regulator of iron metabolism. *Nat Genet* 2014; 46(7): 678–684. doi: 10.1038/ng.2996.

3. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest* 2004; 113(9): 1251–1253.

4. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352(10): 1011–1023.

5. Cullis JO. Diagnosis and management of anaemia of chronic disease: current status. *Br J Haematol* 2011; 154(3): 289–300. doi: 10.1111/j.1365-2141.2011.08741.x.

6. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject®): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009; 23(1): 11–16.

7. Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013: 1–8. doi: 10.1182/asheducation-2013.1.1.

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE „uniform requirements“ for biomedical papers.

Doručeno/Submitted: 11. 8. 2015

Přijato/Accepted: 20. 8. 2015

*doc. MUDr. Jaroslav Čermák, CSc.
Ústav hematologie a krevní transfuze
U nemocnice 2094/1
128 20 Praha 2
cermak@uhkt.cz*