



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatría

LETTURA

Anemia e declino funzionale nell'anziano

Anaemia and Functional decline in the Elderly

M. BARBAGALLO, G. BELLAVIA, L.J. DOMINGUEZ, A. GALIOTO, A. FERLISI,
E. PUTIGNANO, M. BELVEDERE, G. COSTANZA, A. DI SCIACCA

Cattedra di Geriatria, Università di Palermo

Age-related disability and limitations in physical function are growing public priorities. Physical function limitation is a threat to the independence and quality of life of older adults, and has substantial social and economic effect. Consequently awareness of common and potentially treatable condition that affect physical function is needed.

Recent findings have shown that anaemia leads to disability, poorer physical performance and lower muscle strength. The prevalence of anaemia, defined by the World Health Organization (WHO) as a haemoglobin concentration below 12 g/dl in women and below 13 g/dl in men, increase with age. A majority of the anaemia in the elderly is assumed due to underlying diseases such as cancer and infectious disease or due to malnutrition or iron deficiency, however in at least 20% of cases it is not possible to attribute anaemia to these factors. It has been suggested that the aging process itself might be an intrinsic factor in the development of anaemia, possibly through the age-related dysregulation of certain proinflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6). Although the mechanism underlying the association between increased IL-6 and anaemia has not been fully elucidated, it has been suggested that, like with other cytokines, it involves direct inhibition of erythropoietin production or interaction with the erythropoietin receptor.

Key words: Anaemia • Erythropoietin • Interleukins • Disability • Elderly

Introduzione

L'anemia è definita dall'OMS¹ come una concentrazione di emoglobina (Hb) inferiore a 12 g/dl nelle donne e 13 g/dl negli uomini, la prevalenza aumenta con l'età con un aumento marcato dopo i 60 anni e picco dopo gli 80^{2,5}, interessando complessivamente circa il 13% dei soggetti sopra i 70 anni⁶. La presenza di anemia viene oggi considerata un punto cruciale nel mantenimento dell'omeostasi del soggetto anziano e si guarda con sempre maggiore interesse alla sua relazione con la funzionalità fisica e la disabilità. Anche se asintomatica, ed apparentemente ben tollerata può comportare il rapido peggioramento di molteplici patologie oltre che compromettere in maniera significativa l'autosufficienza dell'anziano.

Anemia e disabilità

È ampiamente documentato in letteratura che, indipendentemente dalla causa, una anemia non trattata può associarsi ad astenia, declino funzionale, ad una aumentata morbilità e mortalità, a deficit neurologici e cognitivi, a depressione, ad



PACIN Editore

■ Corrispondenza: prof. Mario Barbagallo, Cattedra di Geriatria, Università di Palermo, via F. Scaduto 6/c, 90144 Palermo, Italy - Tel. +39 091 6552885 - Fax +39 091 6552952 - E-mail: mabar@unipa.it

un aumentato rischio di cadute, a danni cardiovascolari e renali ⁷⁻¹⁴. Il declino funzionale oltre a compromettere l'indipendenza e la qualità di vita degli anziani, ha importanti risvolti socio-economici. L'anemia comporta spese dirette indirette ed intangibili: farmaci e servizi per la patologia e le complicanze, spese di trasporto, giorni di lavoro persi da pazienti e caregivers, riduzione delle attività della vita quotidiana, minore tempo da trascorrere in famiglia o con gli amici, ridotta capacità di contribuire alle necessità familiari ¹⁵.

Una serie di studi hanno recentemente analizzato il rapporto tra anemia e declino funzionale.

Chaves et al., in un gruppo di donne anziane arruolate nel Women's Health and Aging Studies I e II (WHAS I, II), hanno studiato la relazione tra concentrazione di emoglobina, difficoltà motorie e funzione fisica ¹⁶. Nelle pazienti arruolate oltre a valutare la capacità di svolgere alcune attività fisiche quali percorrere un quarto di miglio o salire 10 gradini, sono state effettuate prove di equilibrio (mantenimento di posizioni progressivamente più instabili: piedi uniti, in posizione di semi-tandem e di tandem completo, per 10 secondi), prove di velocità di marcia (cronometrando il tempo necessario a percorrere 4 m), prove di abilità nell'alzarsi dalla sedia (facendo ripetere l'azione per cinque volte cronometrando). I risultati hanno mostrato una significativa relazione tra Hb e performance fisica anche nei soggetti in cui la concentrazione di emoglobina era entro il range di normalità definito dall'OMS (12-16 g/dl di Hb). In particolare si è visto che anche nelle pazienti con una concentrazione di emoglobina ritenuta nei livelli bassi della normalità (Hb compresa tra 13 e 14 g/dl) si aveva una prevalenza significativamente ridotta di difficoltà motorie rispetto ai pazienti con una riduzione della concentrazione di emoglobina (12 g/dl o inferiore), mentre le pazienti con livelli di emoglobina intermedi (Hb compresa tra 12 a 13 g/dl) avevano ottenuto punteggi intermedi. In base ai dati ottenuti, venivano avanzate due ipotesi: 1) un livello di emoglobina attualmente definito medio o medio-basso potrebbe avere un effetto avverso ed indipendente sulla mobilità (ad esempio sommandosi all'effetto già determinato dalle patologie croniche presenti); 2) un livello di Hb di 12 g/dl potrebbe essere un valore di cut-off sub-ottimale per definire l'anemia nelle donne anziane, almeno nell'ottica della funzionalità fisica ¹⁶.

A conferma dei dati sopra menzionati, in uno studio prospettico di coorte durato 4 anni condotto su una popolazione di 1146 anziani di 71 anni ed oltre (sia uomini che donne) facenti parte dell'E-

stablished Populations for Epidemiologic Study of the Elderly (EPESE) ¹⁷, Penninx et al. hanno studiato la possibilità che l'anemia potesse essere un fattore di rischio di declino funzionale e disabilità. Nei soggetti arruolati è stata indagata la capacità nelle attività della vita quotidiana (ADL e IADL), l'equilibrio (piedi uniti, semi-tandem, tandem completo), prove di velocità di marcia (tempo necessario a percorrere 2,4 m), prove di abilità nell'alzarsi dalla sedia (tempo necessario all'esecuzione per cinque volte), prove di forza muscolare (test al dinamometro). I pazienti con anemia hanno mostrato, al termine dei 4 anni dello studio, un declino funzionale significativamente superiore ai pazienti non-anemici, avendo ottenuto punteggi costantemente più bassi alle prove funzionali ed una forza muscolare significativamente ridotta. Le donne anemiche (Hb < 12 g/dl) hanno mostrato i punteggi funzionali peggiori, seguite dalle donne con anemia borderline (Hb tra 12-13 g/dl). Entrambi i sottogruppi hanno mostrato un significativo declino funzionale rispetto a quello delle donne con emoglobina compresa tra 13 e 15 g/dl. Un quadro simile si è osservato negli uomini: i soggetti anemici (Hb < 13 g/dl) hanno mostrato un declino funzionale significativamente maggiore di quelli con emoglobina \geq 15 g/dl; i soggetti con anemia borderline hanno mostrato un declino funzionale maggiore dei soggetti con emoglobina > 16 g/dl. Il declino funzionale è risultato in media sovrapponibile tra soggetti con anemia macrocitica e microcitica; altri fattori associati a declino funzionale sono stati: cattivo stato funzionale di base, età avanzata, sesso femminile, patologia cardiovascolare e polmonare, stati infettivi latenti ¹⁷. In uno studio più recente, Penninx et al. ¹⁸ hanno esaminato la possibile associazione tra anemia, disabilità, performance fisica, forza muscolare ed esistenza di uno stato flogistico latente ¹⁸. Sono stati studiati 1156 soggetti anziani ultrasessantacinquenni arruolati nello studio in Chianti condotto in Italia, nella regione Toscana; la disabilità è stata valutata tramite ADL e IADL, la performance fisica tramite test del cammino per 4 m, prove di equilibrio e la prova dell'alzarsi dalla sedia, la forza muscolare è stata valutata tramite test al dinamometro di estensione del ginocchio e di chiusura della mano, sono stati inoltre dosati i livelli sierici di IL-6, TNF- α , PCR. Dai risultati, corretti per età, sesso, BMI, MMSE, creatinemia, comorbilità, è emerso ancora una volta che i soggetti anemici presentavano un grado di disabilità significativamente superiore ai non-anemici. Anche in tale studio i pazienti anemici hanno mostrato una peggiore performance fisica e ridotta

forza muscolare con punteggi costantemente più bassi alle prove funzionali e forza muscolare significativamente ridotta. Una più alta incidenza di anemia si è avuta nei soggetti più anziani, nei soggetti con un basso BMI e/o con un basso MMSE, e nei soggetti con storia di patologia cardiovascolare, patologia polmonare, ictus, ulcera gastrica, insufficienza renale. In tale studio i livelli dei markers di infiammazione cronica studiati (IL-6, TNF- α , PCR) sono risultati strettamente correlati al rischio di disabilità e le persone con anemia avevano livelli di IL-6, TNF- α e PCR significativamente più elevati dei controlli. Tuttavia quando i livelli dei markers sono stati aggiunti alla analisi multivariata (ANCOVA) l'anemia è rimasta significativamente ed indipendentemente associata a maggiore disabilità, riduzione della forza e minore performance fisica.

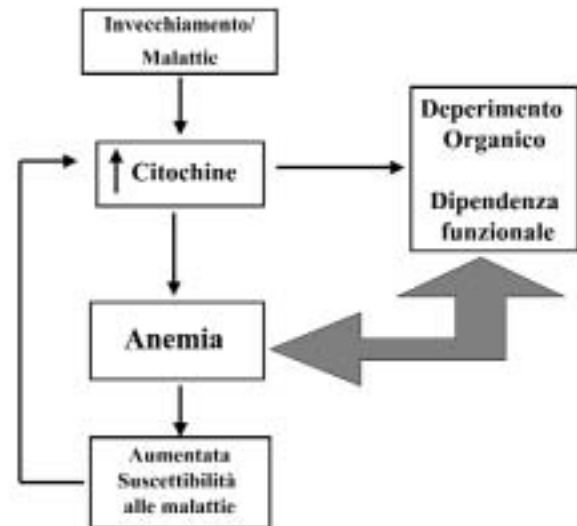
In letteratura è ampiamente documentato il coinvolgimento delle citochine proinfiammatorie e dell'interleuchina 6 (IL-6) in particolare in patologie croniche di peculiare interesse geriatrico quali osteoporosi, malattia di Alzheimer, aterosclerosi, neoplasie, etc.¹⁹⁻²⁴. Elevati livelli di IL-6 sono stati associati ad una aumentata incidenza di disabilità e di fragilità nell'anziano^{19, 20}, ad una maggiore prevalenza di depressione²¹, di morbilità cardiovascolare²² ed una più alta mortalità^{22, 23}, e sono stati proposti come marker precoce di fragilità nell'anziano²⁴.

Recentemente è stata documentata l'inibizione (ipossiemia-indotta) della secrezione di eritropoietina ad opera di IL-1, IL-6, TNF- α , TNF- α ed il feedback positivo che le condizioni ipossiche esercitano sulla secrezione delle citochine stesse^{25, 26}, suggerendo un ruolo dei markers di infiammazione nella riduzione dei livelli di emoglobina e di ematocrito età dipendente ed anche nella genesi di alcune anemie nell'anziano^{18, 27}. In colture midollari tali citochine hanno dimostrato di inibire sia le fasi iniziali che finali dell'eritropoiesi²⁸.

Un problema ancora irrisolto è se l'anemia possa essere considerato un fattore di rischio indipendente di declino funzionale oppure se debba essere considerata solo un epifenomeno di accompagnamento di patologie croniche o del processo infiammatorio cronico legato al processo di invecchiamento. I risultati sopra menzionati sembrano dar forza alla prima ipotesi (Fig. 1).

Nei soggetti anziani la riduzione della capacità omeostatica e la eventuale presenza di comorbilità cardiovascolare e polmonare possono compromettere anche in misura sostanziale la possibilità di una risposta compensatoria alle basse concentrazioni di emoglobina²⁹, per cui anche modeste ri-

Fig. 1. Ipotesi del meccanismo di automantenimento dell'anemia nell'anziano e della sua capacità di aggravare le manifestazioni dell'invecchiamento (da Balducci, et al.³⁴, mod.).



duzioni di emoglobina possono causare significative riduzioni nella disponibilità di ossigeno e contribuire al determinarsi di difficoltà motorie o di franca disabilità. Negli studi citati l'associazione tra anemia e declino funzionale è risultata sempre significativa, anche dopo gli aggiustamenti per le covariabili prese di volta in volta in considerazione e l'entità del declino funzionale e della riduzione della forza muscolare sono risultate proporzionali al grado dell'anemia. In tutti gli studi ed in ciascuna popolazione i livelli di emoglobina sembrano essere una variabile continua ed indipendente di funzionalità, cioè tanto più il livello dell'emoglobina si riduceva allontanandosi dai livelli di normalità tanto più peggiorava la performance e viceversa, tanto maggiore era il valore dell'emoglobina tanto migliore risultava la performance e la forza muscolare, evidenziando dunque un rapporto di proporzionalità diretta tra concentrazione emoglobina e qualità della performance fisica, non solo in termini di:

concentrazione emoglobina = performance fisica

ma anche e soprattutto in termini di:

concentrazione emoglobina = performance fisica

Cause di anemia nell'anziano

Nella maggior parte dei casi l'anemia è attribuibile ad una patologia sottostante: cancro, processi infettivi, malnutrizione, deficit marziale^{2 30}, tuttavia in circa il 20% dei casi non è possibile attribuire la riduzione della concentrazione di emoglobina ad alcuna di queste cause^{2 31}. L'origine nell'anziano è spesso multifattoriale, associata anche alle caratteristiche biologiche connesse all'età: riduzione della massa magra, ridotta richiesta di ossigeno, ridotta secrezione di eritropoietina^{32 33}. Il midollo emopoietico con l'avanzare dell'età mostra una progressiva riduzione della riserva funzionale, una riduzione della capacità maturativa dei precursori, una riduzione del numero dei precursori staminali (che nel caso della serie rossa significa ridotta risposta reticolocitaria), una riduzione della produzione di fattori di crescita ed una riduzione della risposta dei precursori ad essi, compresa l'eritropoietina³⁴, per cui anche se in condizioni normali anche il soggetto anziano riesce a rispondere adeguatamente allo stimolo eritropoietinico, in condizioni di stress emopoietico può comparire una riduzione della risposta con un quadro di anemia iporigenativa³⁴.

L'anemia associata a patologia cronica è la forma più comune nell'anziano, associata a condizioni quali infezioni acute e croniche, malattie infiammatorie croniche, neoplasie, malnutrizione calorico-proteica; il grado è di solito correlato alla severità della patologia sottostante^{2 3 30}. Peculiare in tali casi è l'incapacità di mobilitare ed utilizzare adeguatamente le riserve marziali: i pazienti potranno presentare quindi una bassa sideremia, bassa o normale TIBC (capacità totale legante il ferro), normale o elevata ferritina sierica, bassa concentrazione di recettore solubile della transferrina^{3 35}. L'anemia può in questo caso seguire l'andamento tipico delle malattie infiammatorie croniche, caratterizzato da una inibizione della maturazione dei precursori ematopoietici delle tappe finali e buona risposta alla terapia con eritropoietina³⁶, o assumere invece le caratteristiche cancro-correlate, con inibizione delle tappe iniziali dell'eritropoiesi, ridotta emivita eritrocitaria e relativa resistenza alla somministrazione di eritropoietina, con risposta solo ad alti dosaggi³⁷⁻³⁹.

L'insufficienza renale, condizione frequente nell'anziano, può associarsi ad anemia in seguito alla ridotta capacità dei reni di secernere eritropoietina, specie quando la frazione di filtrazione scende sotto il 50% del range di normalità³⁴. I pazienti

spesso possono presentare una ridotta filtrazione glomerulare e normali livelli di creatininemia. L'anemia associata ad insufficienza renale è caratteristicamente una anemia normocitica-normocromica, ed è un problema clinico rilevante nei pazienti anziani con insufficienza renale in quanto si associa ad astenia, riduzione della capacità di concentrazione e della memoria, letargia e ad una aumentata incidenza di morbilità e mortalità cardiovascolare. Studi controllati randomizzati hanno dimostrato che la correzione dell'anemia tramite terapia con eritropoietina è in grado in questi pazienti di ridurre l'incidenza di ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca congestizia, deficit cognitivi e di migliorare la sopravvivenza⁴⁰⁻⁴².

Mentre nel giovane la carenza di ferro è la causa più frequente di anemia, nell'anziano (anche se molto frequente) la carenza marziale deve essere sempre oggetto di una accurata diagnosi differenziale per eventualmente evidenziare altre cause concomitanti^{43 44}. Negli anziani il deficit marziale è spesso legato ad uno stitico cronico da farmaci gastrolesivi, da ulcere gastrointestinali, diverticoli, cancro colon-rettale, e in alcuni casi ad inadeguato introito o deficit dell'assorbimento. Bassi livelli di ferritina sierica, alta capacità totale legante il ferro, alti livelli di transferrina sierica e bassa saturazione di questa, alti livelli di recettore solubile per la transferrina e assenza di depositi midollari di ferro sono segni caratteristici che accompagnano la carenza marziale^{3 43 44}. Il deficit di vit B12 e folati è associato ad una ridotta proliferazione dei precursori ematopoietici con conseguente anemia e pancitopenia. Molto spesso il deficit può essere legato ad un ridotto introito alimentare, aumentato pH gastrico, riduzione dei livelli di gastrina, meno frequentemente è di tipo pernicioso con assenza di fattore intrinseco (FI) da cause autoimmunitarie; la somministrazione di vit B12 e folati ex-adiuvantibus è in grado di produrre in questi casi una risposta reticolocitaria del tutto caratteristica⁴⁵.

Anche dopo una diagnosi differenziale ed etiopatogenetica accurata, tutti gli studi mostrano che in una percentuale variabile tra il 17-36% l'anemia può restare di origine sconosciuta³⁴. Le cause più frequenti di tali anemie ad eziologia ignota sono da attribuire ad errori diagnostici, a forme iniziali di mielodisplasia non ancora identificate, ad una ridotta riserva funzionale del midollo emopoietico, ad un ridotto numero di precursori eritroidi, ad una ridotta risposta all'eritropoietina endogena o talvolta ad una riduzione dei livelli dell'eritropoietina endogena stessa^{34 46-48}.

Diagnostica delle anemie nell'anziano

È da ricordare che nel soggetto anziano la presenza di una comorbilità, la ridotta percezione di alcuni sintomi, l'accettazione delle limitazioni funzionali, possono mascherare la presenza di anemia, che va pertanto indagata anche in apparente assenza di sintomi. L'esame emocromocitometrico andrebbe sempre integrato dalla conta reticolocitaria e dallo striscio periferico: se l'indice reticolocitario risulta adeguato al grado di anemia andranno ricercate possibili sedi di sanguinamento occulto o possibili cause di emolisi, se l'indice reticolocitario risulta inadeguatamente basso rispetto al grado dell'anemia, andranno indagati i motivi dell'iporigenerazione, in questi casi l'MCV (volume corpuscolare medio) può essere di aiuto, anche se spesso il quadro risulta mascherato dalla contemporanea presenza di multiple deficienze (ad esempio di ferro e vitamina B12 e folati insieme)^{3,34}. Dopo la valutazione iniziale andrà identificato il tipo di anemia così da indirizzare i provvedimenti terapeutici. Nella carenza marziale ad esempio, saranno assenti le riserve di ferro con un quadro di ridotta ferritinemia (in assenza di processi flogistici in atto), e con l'indicazione al trattamento con solfato ferroso³. Un'anemia associata a patologia cronica andrebbe sospettata in presenza di ridotta sideremia, bassa o normale TIBC, livelli di ferritinemia normali o elevati, ridotti livelli di recettore solubile per la transferrina; in questi casi andrebbe considerata la terapia con eritropoietina³. Il dosaggio dell'eritropoietina sierica è indicato nei pazienti con frazione di filtrazione inferiore a 50 ml/min; poiché la risposta eritropoietinica all'anemia negli anziani risulta spesso inadeguata⁴⁹, non è infonda-

La disabilità e le limitazioni funzionali legate all'età stanno diventando una delle priorità sanitarie. Le limitazioni funzionali minacciano l'indipendenza e la qualità di vita degli anziani, ed hanno significativi effetti socio-economici. Di conseguenza è necessaria una costante attenzione verso le condizioni più comuni e possibilmente trattabili che compromettono la funzionalità fisica.

Recenti studi hanno messo in evidenza che l'anemia nell'anziano si associa a disabilità, declino funzionale e riduzione della forza muscolare. La prevalenza dell'anemia, definita dalla Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come concentrazione di emoglobina (Hb) inferiore ai 12 g/dl nelle donne e ai 13 g/dl negli uomini, aumenta con l'età. La causa viene di solito attribuita a patologie sottostanti quali cancro malattie infettive,

to pensare al dosaggio di questa in tutte le forme iporigenerative³⁴. L'indagine sul midollo osseo, completata dall'indagine citogenetica e dalla valutazione dei depositi di ferro, andrebbe eseguita in tutti i casi di pancitopenia, sospetta mielofisi (incluse le infezioni del midollo), neoplasia o fibrosi e ogniqualvolta la causa dell'anemia non sia stata identificata dalle indagini meno invasive^{3,34}.

È evidente che non per tutti gli anziani deve essere intrapreso un iter diagnostico di questo tipo, ma solo in tutti coloro che, per aspettativa e qualità di vita potrebbero trarre un beneficio dalla reversibilità della condizione, indipendentemente dall'età³⁴.

Conclusioni

L'anemia è un problema comune negli anziani associato ad aumentata morbilità e mortalità. La continua crescita della popolazione anziana mondiale comporta un inevitabile incremento della prevalenza dell'anemia e delle sue complicanze. Dagli studi citati emerge che l'anemia indipendentemente dalla sua causa è associata a maggiore disabilità, peggiore performance fisica e riduzione della forza muscolare nell'anziano. È estremamente importante che il geriatra e/o il medico che cura il soggetto anziano ponga grande attenzione alla diagnostica differenziale ed al trattamento delle anemie, non soltanto per la dimostrata correlazione tra livelli di emoglobina e declino funzionale nell'anziano, ma soprattutto per la potenziale reversibilità della condizione anemica e dalla possibilità di ottenere, dopo la correzione dell'anemia, un miglioramento della capacità funzionale e quindi della qualità di vita del soggetto anziano.

o a malnutrizione e carenza marziale, tuttavia in circa il 20% dei casi non è possibile attribuire l'anemia ad alcuna di queste cause. È stato ipotizzato che il processo di invecchiamento stesso possa essere un intrinseco fattore di sviluppo di anemia, probabilmente attraverso la disregolazione età-correlata di alcune citochine proinfiammatorie come l'interleuchina-6 (IL-6). Sebbene il meccanismo che sta alla base dell'associazione tra IL-6 ed anemia non sia stato del tutto compreso, è stato ipotizzato che, come altre citochine, essa determini la diretta inibizione della produzione di eritropoietina o l'inibizione dell'interazione con il recettore per l'eritropoietina.

Parole chiave: Anemia • Eritropoietina • Interleuchine • Disabilità • Anziani

BIBLIOGRAFIA

- 1 World Health Organization. *Nutritional Anaemias. Report of a WHO scientific group* (Technical Report Series no. 405). Geneva: World Health Organization 1968.
- 2 Anía BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ 3rd. *Incidence of anemia in older people: An epidemiologic study in a well defined population.* J Am Geriatr Soc 1997;45:825-31.
- 3 Smith DL. *Anemia in the elderly.* Am Fam Physician 2000;62:1565-72.
- 4 Anía BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Melton LJ 3rd. *Prevalence of anemia in medical practice: Community vs. referral patients.* Mayo Clin Proc 1994;69:730-5.
- 5 Inelmen EM, D'Alessio M, Gatto MR, Baggio MB, Jimenez G, Bizzotto MG, et al. *Descriptive analysis of the prevalence of anemia in a randomly selected sample of elderly people at home: Some results of an Italian multicentric study.* Aging Clin Exp Res 1994;6:81-9.
- 6 Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, Phillips CL, Wallace RB, Ostfeld AM, et al. *Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status.* J Am Geriatr Soc. 1992;40:489-96.
- 7 Lipschitz D. *Medical and Functional Consequences of Anemia in the Elderly.* J Am Geriatr Soc 2003;51:10-3.
- 8 Silverberg DS, Iaina A, Wexler D, Blum M. *The pathological consequences of anaemia.* Clin Lab Haematol 2001;23:1-6.
- 9 Anand IS, Chandrashekhar Y, Ferrari R, Poole-Wilson PA, Harris PC. *Pathogenesis of oedema in chronic severe anaemia: studies of body water and sodium, renal function, haemodynamic variables, and plasma hormones.* Br Heart J 1993;70:357-62.
- 10 Goldstein D, Felzen B, Youdim M, et al. *Experimental iron deficiency in rats: mechanical and electrophysiological alterations in the cardiac muscle.* Clin Sci 1996;91:233-9.
- 11 Georgieva Z, Georgieva M. *Compensatory and adaptive changes in microcirculation and left ventricular function of patients with chronic iron-deficiency anaemia.* Clin Hemorheol Microcirc 1997;17:21-30.
- 12 Alexander M, Grumbach K, Remy L, Rowell R, Massie BM. *Congestive heart failure hospitalizations and survival in California: patterns according to race/ethnicity.* Am Heart J 1999;137:919-27.
- 13 Herndon JG, Helmick CG, Sattin RW, Stevens JA, De Vito C, Wingo PA. *Chronic medical conditions and risk of fall injury events at home in older adults.* J Am Geriatr Soc 1997;45:739-43.
- 14 Beard CM, Kokmen E, O'Brien PC, Ania BJ, Melton LJ 3rd. *Risk of Alzheimer's disease among elderly patients with anemia: Population based investigations in Olmstead County. Olmstead County, Minnesota.* Ann Epidemiol 1997;7:219-24.
- 15 Robinson B. *Cost of Anemia in the Elderly.* J Am Geriatr Soc 2003;51:14-7.
- 16 Chaves PH, 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;50:1257-64.
- 17 Penninx BWJ, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. *Anemia and Decline in Physical Performance among Older Persons.* Am J Med 2003;115:104-10.
- 18 Penninx BWJ, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, et al. *Anemia Is Associated with Disability and Decreased Physical Performance and Muscle Strength in the Elderly.* J Am Geriatr Soc 2004;52:719-24.
- 19 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 1997;52A:M201-8.
- 20 Ferrucci L, Harris TB, Guralnik JM, et al. *Serum IL-6 level and the development of disability in older persons.* J Am Geriatr Soc 1999;47:639-46.
- 21 Dentino AN, Pieper CF, Rao MK, Currie MS, Harris T, Blazer DJ, 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.
- 22 Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, et al. *Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The women's health and aging study.* Circulation 2001;20:947-53.
- 23 Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH jr, et al. *Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein with mortality in the elderly.* Am J Med 1999;106:506-12.
- 24 Ferrucci L, Penninx BWJ, Volpato S, Harris TB, Bandeen-Roche K, Balfour J, et al. *Change in muscle strength explains accelerated decline of physical function in older women with high interleukin-6 serum levels.* J Am Geriatr Soc 2002;50:1947-54.
- 25 Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. *Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production.* Blood 1992;79:1987-94.
- 26 Lewis JS, Lee JA, Underwood JC, Harris AL, Lewis CE. *Macrophage responses to hypoxia: Relevance to disease mechanisms.* J Leukoc Biol 1999;66:889-900.
- 27 Leng S, Chaves P, Koenig K, Waltson J. *Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: A pilot study.* J Am Geriatr Soc 2002;50:1268-71.
- 28 Voulgari PV, Kolios G, Papadopoulos GK, Katsaraki A, Seferiadis K, Drosos AA. *Role of cytokines in the pathogenesis of anemia of chronic disease in rheumatoid arthritis.* Clin Immunol 1999;92:153-60.
- 29 U.S. Department of Health and Human Service. *The periodic health examination: Age-specific charts.* In: U.S. Preventive Services 2nd Ed. 1996.
- 30 Joosten E, Pelemans W, Hiele M, Noyen J, Verhaeghe R, Boogaerts MA. *Prevalence and causes of anaemia in a geriatric hospitalized population.* Gerontology 1992;38:111-7.
- 31 Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. *The definition of anemia in older persons.* JAMA 1999;281:1714-7.
- 32 Forbes GB, Halloran E. *The adult decline in lean body mass.* Hum Biol 1976;48:162-73.
- 33 Kario K, Matsuo T, Kodama K, Nakao K, Asada R. *Reduced erythropoietin secretion in senile anemia.* Am J Hematol 1992;41:252-7.
- 34 Balducci L. *Epidemiology of Anemia in the Elderly: Infor-*

- mation on Diagnostic Evaluation.* J Am Geriatr Soc 2003;51:2-9.
- ³⁵ Wians FH Jr, Urban JE, Keffer JH, Kroft SH. *Discriminating between iron deficiency anemia and anemia of chronic disease using traditional indices of iron status vs transferrin receptor concentration.* Am J Clin Pathol 2001;115:112-8.
- ³⁶ Kranz SB. *Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease.* Am J Med Sci 1994;307:353-9.
- ³⁷ Glaspy J, Bukowski R, Steinberg C, Taylor C, Tchekmedyan S, Vadhan-Raj S. *Impact of therapy with erythropoietin alfa on clinical outcomes in patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practices.* J Clin Oncol 1997;5:1218-34.
- ³⁸ Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. *Quality of life benefits in chemotherapy patients treated with erythropoietin alfa is independent from disease response and tumor type. Result of a prospective community oncology study. The Procrit Study Group.* J Clin Oncol 1998;16:3412-20.
- ³⁹ Gabrilove JL, Einhorn LH, Livingston RB. *Once weekly dosing of erythropoietin alfa is similar to three-times weekly dosing in increasing hemoglobin and quality of life.* Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:574a.
- ⁴⁰ Pickett JL, Theberge DC, Brown WS, Schweitzer SU, Nissenson AR. *Normalizing hematocrit in dialysis patients improves brain function.* Am J Kidney Dis 1999;33:1122-30.
- ⁴¹ Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. *Pathophysiology of anaemia: Focus on the heart and blood vessels.* Nephrol Dial Transplant 2000;15(Suppl 3):14-8.
- ⁴² Tong EM, Nissenson AR. *Erythropoietin and anemia.* Semin Nephrol 2001;21:190-203.
- ⁴³ Murphy PT, Hutchinson RM. *Identification and treatment of anaemia in older patients.* Drugs Aging 1994;4:113-27.
- ⁴⁴ Abramson SD, Abramson N. *'Common' uncommon anemias.* Am Fam Physic 1999;59:851-8.
- ⁴⁵ Carmel R. *Prevalence of undiagnosed pernicious anemia in the elderly.* Arch Intern Med 1996;156:1097-100.
- ⁴⁶ Kario K, Matsuo T, Kodama K, Nakao K, Asada R. *Reduced erythropoietin secretion in senile anemia.* Am J Hematol 1992;41:252-7.
- ⁴⁷ Carpenter MA, Kendall RG, O'Brien AE, Chapman C, Sebastian JP, Belfield PW, et al. *Reduced erythropoietin response to anaemia in elderly patients with normocytic anaemia.* Eur J Haematol 1992;49:119-21.
- ⁴⁸ Nafziger J, Pailla K, Luciani L, Andreux JP, Saint-Jean O, Casadevall N. *Decreased erythropoietin responsiveness to iron deficiency anemia in the elderly.* Am J Hematol 1993;43:172-6.
- ⁴⁹ Powers JS, Krantz SB, Collins JC, Meurer K, Failing A, Buchholz T, et al. *Erythropoietin response to anemia as a function of age.* J Am Geriatr Soc 1991;39:30-2.