

ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΩΝ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ

Δ. Σεϊτανίδης

Ε. Καθηγητής, Δ/ντης Αιματολογικού Νοσ. «Υγεία»

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) ως αναιμία ορίζουμε την κατάσταση του αίματος κατά την οποία η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι χαμηλότερη των 13,5g% στους άνδρες και χαμηλότερη των 12g% στις γυναίκες. Η κατάταξη της αναιμίας ως προς την σοβαρότητα της δίδεται στον Πίνακα 1 σύμφωνα με τον WHO και το Εθνικό Ινστιτούτο για καρκίνο στις ΗΠΑ (NCI).

Πίνακας I.

Κατάταξη της αναιμίας ανάλογα με τη βαρύτητά της.

Σοβαρότης	WHO (g/dl)	NCI (g/dl)
Βαθμός 0 (φυσιολ.)	≥ 11	Φυσιολογική
Βαθμός 1 (ηπία)	9,5-10,9	10,0-φυσιολογική
Βαθμός 2 (μετρία)	8,0-9,4	8,0-10,0
Βαθμός 4 (σοβαρά)	6,5-7,9	6,5-7,9
Βαθμός 5 (απειλητική)	$< 6,5$	$< 6,5$

Η αναιμία στις μεγάλες ηλικίες τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες είναι συχνό εύρημα και οι επιπτώσεις της στην νοσηρότητα και θνησιμότητα των ατόμων αυτών δεν έχει επαρκώς εκτιμηθεί.

Σε μια πρόσφατη μελέτη (2004) από τις ΗΠΑ (Third National Health and Nutrition Examination Survey NHANES III) σε 39.695 άτομα (εκτός νοσοκομείου) διαφόρων ηλικιών ανευρέθη ότι 10% περίπου των ανδρών και γυναικών μετά τα 65 παρουσιάζουν αναιμία. Το ποσοστό αυτό ήταν τριπλάσιο στους μαύρους των ίδιων ηλικιών (65-84) γεγονός που δείχνει ότι η ανάπτυξη αναιμίας συνδέεται και με το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των ατόμων.

Με τις δημογραφικές εξελίξεις που έχουν δημιουργηθεί τα τελευταία 20 χρόνια το θέμα της αναιμίας στους ηλικιωμένους παίρνει πλέον διαστάσεις μείζονος ιατροκοινωνικού προβλήματος αφού από την μελέτη NHANES III υπολογίστηκε ότι αυτή την στιγμή περισσότεροι από 3.000.000 Αμερικάνοι μεγαλύτεροι των 65 ετών πάσχουν από αναιμία. Για τον λόγο αυτό στο τελευταίο συνέδριο της Αμερικανικής Αιματολογικής Εταιρείας (Δεκέμβριος 2005) οργανώθηκε ειδικό συμπόσιο με θέμα: «Anemia in the elderly. A public Health Crisis in Haematology? Τα αποτελέσματα του συμποσίου δημοσιεύτηκαν στο Educational Book του συνεδρίου και θα αναφερθούν συνοπτικά πιο κάτω.

Από το σχήμα 1 που προέρχεται από την μελέτη NHANES III φαίνεται ότι το ποσοστό των ατόμων που παρουσιάζουν αναιμία είναι μικρότερο στις μικρότερες ηλικίες (με μόνη εξαίρεση τις γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία) και αυξάνεται με την ηλικία. Έτσι στα άτομα μεγαλύτερα των 75 ετών

η συχνότης της αναιμίας εκυμαίνεται μεταξύ 20 και 30%.

Από τα ευρήματα αυτά που δεν αφορούν μόνο τους κατοίκους των ΗΠΑ δεδομένου ότι παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί και από χώρες της Ε.Ε. προκύπτουν δύο ερωτήματα, οι απαντήσεις των οποίων έχουν, ενδεχομένως, ιδιαίτερη κλινική σημασία.

Το πρώτο ερώτημα αφορά την αιτιολογία της αναιμίας στους ηλικιωμένους. Το δεύτερο που συνδέεται με το πρώτο, αφορά τη σημασία της αναιμίας στα άτομα αυτά. Εάν δηλ. πρόκειται για μία «φυσιολογική» επιβράδυνση στην ερυθροποίηση συμβατή με την μείωση του μεταβολισμού και την δραστηριότητα του ατόμου, χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία και η οποία δεν χρειάζεται ειδική αντιμετώπιση ή πρόκειται για ένα σαφώς παθολογικό εύρημα που θα πρέπει να αντιμετωπισθεί ανάλογα με την αιτιολογία.

Αιτιολογία της αναιμίας των ηλικιωμένων

Η αιτιολογία της αναιμίας στα ηλικιωμένα άτομα ποικίλει ανάλογα με τις συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις οι οποίες μπορεί να την προκαλούν και οι οποίες όμως συγχρόνως επιδεινώνονται από αυτή. Δημιουργείται έτσι ένας φαύλος ανατροφοδοτούμενος κύκλος. Χαρακτηριστικό παράδειγμα σχετικά, είναι αναιμία που απαντά στους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια. Στους ασθενείς αυτούς οι διαταραχές στην κυκλοφορία (στάση στο πεπτικό), η μείωση της όρεξης και της απορρόφησης, αύξηση του όγκου του πλάσματος και η κακή διατροφή δημιουργούν αναιμία η οποία μέσω διαφόρων νευροορμονικών μηχανισμών τους οποίους ενεργοποιεί, επιτείνει την καρδιακή ανεπάρκεια. Στο θέμα αυτό θα επανέλθουμε πιο αναλυτικά στο κεφάλαιο των επιπτώσεων της αναιμίας στους υπερήλικες. Είναι σημαντικό πάντως να γίνει κατανοητό ότι η αναιμία στις πιο πολλές περιπτώσεις είναι σύμπτωμα υποκείμενης νόσου και η θεραπευτική παρέμβαση θα πρέπει να έχει ως στόχο την ανάταξη μεν της αναιμίας, αλλά συγχρόνως την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου, που είναι ο αιτιολογικός παράγων.

Στην μελέτη NHANES-II φαίνεται ότι τα ηλικιωμένα άτομα με αναιμία διακρίνονται σε τρεις κατηγορίες από πλευράς αιτιολογίας της αναιμίας που παρουσιάζουν.

1. Αναιμία από έλλειψη αιματινικών παραγόντων (Fe, Βιταμίνη Β12, Φυλλικό οξύ)
2. Αναιμία «χρονίας νόσου» (Αναιμία χρονίας φλεγμονής)
3. Αναιμία «αγνώστου» αιτιολογίας

Είναι ενδιαφέρον ότι στη μελέτη αυτή το ποσοστό των ασθενών όπως διαμοιράζετο στις τρεις ομάδες ήταν περίπου το ίδιο (33%). Ετσι στο ένα τρίτο των ηλικιωμένων με αναιμία η αιτία ήτο η έλλειψη ενός ή περισσοτέρων αιματινικών παραγόντων. Στους μισούς ασθενείς από την ομάδα αυτή η έλλειψη σιδήρου ήταν η μόνη αιτία της αναιμίας. Σε ένα ποσοστό από τους άλλους μισούς συνυπήρχε έλλειψη σιδήρου σε συνδυασμό με έλλειψη βιταμίνης Β12 ή Φυλλικού οξέος.

Σιδηροπενική αναιμία φαίνεται ότι είναι η πιο συχνή αναιμία στους ηλικιωμένους και συνήθως οφείλεται στα αίτια που αναφέρονται πιο κάτω στον πίνακα II.

Πίνακας II.

Αιτία σιδηροπενικής αναιμίας σε ηλικιωμένους

1. Κακή διατροφή
 - α. Λόγοι κοινωνικο-οικονομικοί (τροφή πτωχή σε Fe)
 - β. Κακή οδοντιατρική κατάσταση (αποχή από κρέας)
 - γ. Απώλεια όρεξης

2. Ηυξημένες απώλειες σιδήρου
 - α. Χρονία χρήση ασπιρίνης
 - β. Νεοπλάσματα του πεπτικού (κυρίως του παχέος εντέρου)
 - γ. Αιμορροϊδοπάθεια
 - δ. Αιματοουρία (θηλώματα, καρκίνος)

3. Ελαττωμένη απορρόφηση σιδήρου
 - α. Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
 - β. Ατροφική γαστρίτις
 - γ. Καρδιακή ανεπάρκεια
 - δ. Προηγηθείσα χειρουργική επέμβαση στο πεπτικό.

Οι αιτίες που προκαλούν έλλειψη βιταμίνης B12 και Φυλλικού οξέος στα ηλικιωμένα άτομα επίσης είναι πολλές αλλά είναι πιο σπάνιες και αναφέρονται στους πίνακες II και III.

Πίνακας II.

Αιτίες έλλειψης Βιταμίνης B12 στους ηλικιωμένους

1. Ανεπαρκής λήψη με την τροφή (φυτοφάγοι, οικονομικοί, αδυναμία μάσησης του κρέατος)
2. Αναιμία Addison Biermer («κακοήθης» αναιμία)
3. Χειρουργικές επεμβάσεις στο πεπτικό (γαστρεκτομή-ειλεοεκτομή, κ.λ.π.)
4. Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
5. Παρασιτώσεις

Πίνακας III.

Αιτίες έλλειψης Φυλλικού οξέος στους ηλικιωμένους

1. Ανεπαρκής λήψη (κοινωνικοοικονομικοί λόγοι)
2. Χρονία φλεγμονώδη νοσήματα
3. Φάρμακα που ανταγωνίζονται το φυλλικό οξύ
4. Χειρουργικές επεμβάσεις στο πεπτικό (σύνδρομο τυφλής έλικος, κ.λ.π.)
5. Αλκοολισμός
6. Καρδιακή ανεπάρκεια
7. Ομοκυστεϊνουρία

Ενώ η έλλειψη σιδήρου ενοχοποιείται ως ο πλέον σημαντικός παράγων για την ανάπτυξη αναιμίας από έλλειψη αιματινικού στοιχείου, στην μελέτη NHANES-III φαίνεται ότι ένα άλλο τρίτο από τους ασθενείς με αναιμία πάσχουν από «αναιμία χρονίας νόσου». Με τον όρο αυτό περιλαμβάνονται ασθενείς που έχουν χρονία φλεγμονή, ασθενείς με χρονία νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς που έχουν και τα δύο.

Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται συνήθως και ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα* με

* Στην μελέτη NHANES-III σύμφωνα με το πρωτόκολλο εργασίας δεν περιλαμβάνοντο ασθενείς με νεοπλασματικό νόσημα, η παρουσία του οποίου θεωρείτο κριτήριο αποκλεισμού από την μελέτη. Επετράπετο όμως να περιλαμβάνονται ασθενείς που είχαν θεραπευθεί στο παρελθόν για νεοπλασματικό νόσημα αρκεί να είχαν περάσει τουλάχιστον δύο χρόνια από την τελευταία θεραπεία και να μην υπήρχε ένδειξη ενεργού νόσου.

αυτοάνοσα νοσήματα, διαβήτη αλλά και καρδιακή ανεπάρκεια για την οποία θα υπάρξει ειδικό κεφάλαιο. Στον παθογενετικό μηχανισμό της ανάπτυξης αναιμίας στους ασθενείς της ομάδας αυτής φαίνεται ότι παίζει βασικό ρόλο η δράση διάφορων κυτοκινών φλεγμονής, που δρουν αυτόνομα ή συνεργιστικά αναστέλλοντας με την παρέμβασή τους, τους πολύπλοκους μηχανισμούς της ερυθροποίησης (μεταβολισμός σιδήρου, δράση ερυθροποιητίνης, προγραμματισμός απόπτωσης, κ.λ.π.). Η αναιμία χρονίας νόσου είναι συχνό εύρημα όχι μόνο στους ηλικιωμένους αλλά και στον γενικό πληθυσμό και θεωρείται η δεύτερη από πλευράς συχνότητας μετά την σιδηροπενική αναιμία. Αλλά και για την αναιμία αυτή θα υπάρξει ειδικό κεφάλαιο στην σειρά αυτή.

Το υπόλοιπο ένα τρίτο των ηλικιωμένων ασθενών με αναιμία της μελέτης NHANES-III περιγράφεται ότι πάσχει από «αναιμία αγνώστου αιτιολογίας»(Unexplained Anaemia). Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει ασθενείς στους οποίους δεν υπήρχε κάποια εκ πρώτης όψεως εξήγηση. Αυτό βέβαια οφείλεται στην φύση της μελέτης η οποία έγινε σε άτομα τα οποία ήταν εκτός νοσοκομείου και ο εργαστηριακός έλεγχος δεν περιελάμβανε ειδικές εξετάσεις.

Παρ'όλα αυτά φαίνεται ότι ένα σημαντικό μέρος (περισσότερο από 50%) από τους ασθενείς αυτούς έπασχαν από μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ΜΔΣ) σε αρχική φάση. Η αναγνώριση του μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου σε αρχική φάση (early MDS) όπως και σε «προκλινική» φάση είναι πολλές φορές ιδιαίτερα δύσκολη. Για τον λόγο αυτό από αρκετά χρόνια έχει αναγνωρισθεί και έχει γίνει αποδεκτό ότι σε ηλικιωμένα άτομα με ήπια αναιμία, στα οποία η αναιμία αυτή δεν πληρεί τις προδιαγραφές για την διάγνωση μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου μετά από ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης αναπτύσσουν την πλήρη εικόνα του ΜΔΣ.

Για τους ασθενείς αυτούς έχει καθιερωθεί ο όρος NYMDS (Not Yet MDS) που υποδηλεί ότι σε μία δεύτερη φάση η περίπτωση αυτή θα εξελιχθεί σε πλήρες ΜΔΣ.

Είναι χαρακτηριστικό ότι στην ομάδα αυτή της NHANES-III περιλαμβάνοντο άτομα μεγαλύτερης ηλικίας σε σχέση με τις δύο άλλες ομάδες. Επίσης είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στην ομάδα αυτή υπήρχαν περισσότερα άτομα που είχαν ιστορικό θεραπείας νεοπλασματικής νόσου στο παρελθόν (προ δύο ή περισσότερων ετών). Είναι γνωστό ότι προηγηθείσα χημειοθεραπεία και σε μικρότερο βαθμό ακτινοθεραπεία προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ΜΔΣ (Therapy related MDS). Σε κάθε περίπτωση πάντως παρέμενε ένα ποσοστό ασθενών των οποίων η αναιμία δεν μπορούσε να εξηγηθεί.

Οι επιπτώσεις της αναιμίας στους ηλικιωμένους

Για την σημασία της αναιμίας στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα και την ανάγκη ανάταξής τους στους ασθενείς αυτούς έχουν γίνει πολλές μελέτες και υπάρχει εκτεταμένη βιβλιογραφία σχετικά. Η Αμερικανική Αιματολογική Εταιρεία μάλιστα μαζί με την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας το 2002 έδωσε κατευθυντήριες οδηγίες (Guide lines) σχετικά με την χρησιμοποίηση της Ερυθροποιητίνης στην αντιμετώπιση της αναιμίας των ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα. Δύο χρόνια αργότερα και η Ευρωπαϊκή Ένωση για την έρευνα και θεραπεία του καρκίνου (EORTC) έδωσε τις δικές της κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές η αναιμία είναι υπεύθυνη για μια σειρά συμπτωμάτων που περιγράφονται στον πίνακα IV. Τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών και υπό ορισμένες προϋποθέσεις το προσδόκιμο της επιβίωσής τους. Για τον λόγο αυτό συνιστούν την αντιμετώπισή της όταν η τιμή της Hb κατέλθει κάτω του 11g%.

Πίνακας IV.
Συμπτώματα προκαλούμενα από αναιμία.

1. Καταβολή
 2. Ζάλη
 3. Κεφαλαλγία
 4. Διαταραχές του ύπνου
 5. Ψυχρά άκρα
 6. Ανορεξία
 7. Αδυναμία συγκέντρωσης
 8. Αίσθημα παλμών και δύσπνοια μετά από μικρή κόπωση
 9. Κατάθλιψη
-

Για την αντιμετώπιση της αναιμίας των ηλικιωμένων που είναι τόσο συχνή παραδόξως υπάρχουν λίγες ειδικές μελέτες και βέβαια δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες. Η πλέον πρόσφατη και καλά τεκμηριωμένη μελέτη (Μαΐος 2006) δημοσιεύτηκε στο Blood και προέρχεται από τον Καναδά.

Στην μελέτη αυτή περιελήφθησαν 17.030 άτομα (εκτός νοσοκομείου) 66 ετών ή μεγαλύτερα και ετέθησαν υπό παρακολούθηση για περισσότερο από 3 έτη (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 3,2 έτη). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης επιβεβαίωσαν τα αποτελέσματα μια παρόμοιας μελέτης που είχε γίνει στις ΗΠΑ και τα αποτελέσματα της οποίας είχαν δημοσιευθεί ένα χρόνο νωρίτερα στο Arch. Intern.Med. 2005. Τα συμπεράσματα από αυτές τις μελέτες θα μπορούσαν συνοπτικά να δοθούν ως εξής:

1. Η αναιμία στους ηλικιωμένους είναι συχνό εύρημα.
2. Υπάρχει θετική σχέση μεταξύ παρουσίας της αναιμίας και της πιθανότητας να υπάρξει ανάγκη εισαγωγής στο Νοσοκομείο στους ηλικιωμένους*.
3. Υπάρχει έντονα θετική σχέση μεταξύ της παρουσίας αναιμίας και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες*.
4. Τουλάχιστον στο ένα τρίτο των ασθενών η αναιμία είναι εύκολα αναστρέψιμη με τη χορήγηση σιδήρου, βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος.

Θεραπεία της αναιμίας των ηλικιωμένων

Έχει αναφερθεί ήδη ότι η αναιμία γενικά θα πρέπει να θεωρείται σύμπτωμα υποκείμενης νόσου και στις περισσότερες φορές δεν έχει νόημα η ανάταξή της χωρίς την αντιμετώπιση του παράγοντος που την προκάλεσε.

Σε ορισμένες μάλιστα περιπτώσεις η ανάταξη της αναιμίας χωρίς την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου θεωρείται σοβαρό ιατρικό λάθος. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα σχετικά είναι ανάπτυξη σιδηροπενικής αναιμίας από νεόπλασμα του παχέος εντέρου (ιδιαίτερα του ανιόντος). Η χορήγηση σιδήρου στην μεθαιμορραγική αυτή αναιμία μόνο, χωρίς την διερεύνηση χειρουργικής επέμβασης στερεί στον ασθενή την δυνατότητα πλήρους ίασης.

Η αντιμετώπιση της αναιμίας από έλλειψη σιδήρου που είναι η πλέον συνήθης αιτία

* Η αύξηση της ανάγκης για νοσηλεία στο νοσοκομείο και η αύξηση της θνησιμότητας όταν υπήρχε αναιμία ήταν στατιστικά σημαντική τόσο όταν εγίνετο η σύγκριση μεταξύ ατόμων που είχαν καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια ή ατόμων που είχαν φυσιολογική λειτουργία των νεφρών και της καρδιάς.

και στους ηλικιωμένους με τους κανόνες που περιγράφονται στο κεφάλαιο της σιδηροπενικής αναιμίας. Η χορήγηση βιταμίνης B12 ή Φυλλικού οξέος είναι πρόποσα θεραπεία εφόσον έχει τεκμηριωθεί η έλλειψή τους.

Για τους ασθενείς με αναιμία χρονίας νόσου η χορήγηση ερυθροποιητίνης με συγχορήγηση σιδήρου είναι η θεραπεία επιλογής για επιλεγμένους ασθενείς της ομάδος αυτής. Στους ασθενείς με χρονία νεφρική ανεπάρκεια η χορήγηση ερυθροποιητίνης με σίδηρο έχει καθιερωθεί από δεκαετίας σχεδόν και έχουν εκδοθεί σχετικά οι κατευθυντήριες οδηγίες. Για τους ασθενείς με χρονία φλεγμονή η χορήγηση ερυθροποιητίνης είναι μια επιλογή αλλά δεν έχει καθιερωθεί, ούτε υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες. Για τους ασθενείς με χρονία καρδιακή ανεπάρκεια σε μία πρόσφατη μελέτη από το National Heart and Lung Institute του Λονδίνου, αναφέρεται ότι στους ασθενείς με χρονία καρδιακή ανεπάρκεια η χαμηλή αιμοσφαιρίνη συνδέεται με λειτουργικούς περιορισμούς και η ανάταξη της αναιμίας σε τιμές υψηλότερες από 11,5gr με ερυθροποιητίνη και σίδηρο έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση του ασθενούς τουλάχιστον βραχυπρόθεσμα. Η μελέτη αυτή καταλήγει με την άποψη ότι « η αύξηση της αιμοσφαιρίνης είναι μία νέα θεραπευτική προσέγγιση προκειμένου να μειωθούν τα συμπτώματα της χρονίας καρδιακής ανεπάρκειας».

Για τους ασθενείς της τρίτης ομάδος στην οποία επικρατούν οι ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε αρχική φάση, η χορήγηση ερυθροποιητίνης μόνη ή σε συνδυασμό με αυξητικό παράγοντα (G-CSF) μπορεί να ανατάξει την αναιμία σε σημαντικό ποσοστό ασθενών και να βελτιώσει την ποιότητα της ζωής τους.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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: 2263-2268.
2. Mozaffarian D, Nye R, Levy WC. Anemia predicts mortality in severe heart failure: the prospective randomized amlodipine survival evaluation (PRAISE). *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41: 1933-1939.
3. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 223-225.
4. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality in diabetes: the impact of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16: 3403-3410.
5. Samak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 27-33.
6. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1011-1023.
7. Izaks GJ, Westendorp RGJ, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA*. 1999; 281: 1714-1717.
8. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12,065 patients with new-onset heart failure. *Circulation*. 2003; 107: 223-225.
9. Salive ME, Cornoni-Huntley J, Guralnik JM, et al. Anemia and hemoglobin levels in older persons: relationship with age, gender, and health status. *J Am Geriatr Soc*. 1992; 40: 489-496.
10. Gunter EW, Lewis BG, Koncickowski SM. Laboratory procedures used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994. Hyattsville, MD: Centers

- for Disease Control and Prevention; 1996.
11. World Health Organization. Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
 12. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL, Prevalance of iron deficiency in the United States. *JAMA*. 1997; 277: 973-976.
 13. Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N.Engl J Med*. 1993; 329: 1691-1695.
 14. 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: 1358-1360.
 15. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al. The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 37: 1775-1780.
 16. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T, et al. Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2000; 35: 250-256.
 17. Kikuchi M, Inagaki T, Shinagawa N. Five-year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration. *J Am Geriatr Soc*. 2001; 49: 1226-1228.
 18. Penninx BWJH, Guralnik JM, Onder G, Ferrucci L, Wallace RB, Pahor M. Anemia and decline in physical performance among older persons. *Am J Med*. 2003; 115: 104-110.

