

Αναιμία των ηλικιωμένων

Β. ΣΕΪΤΑΝΙΔΗΣ

Επίκουρος Καθηγητής, Διευθυντής Αιματολογικής Κλινικής, Νοσ. «Υγεία»

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/dL στους άνδρες και χαμηλότερη των 12g/dL στις γυναίκες. Η κατάταξη της αναιμίας ως προς τη σοβαρότητά της δίδεται στον πίνακα 1 σύμφωνα με τον WHO και το Εθνικό Ινστιτούτο για τον καρκίνο στις ΗΠΑ (NCI). Η αναιμία στις μεγάλες ηλικίες τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες είναι συχνό εύρημα και οι επιπτώσεις της στη νοσηρότητα και τη 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.

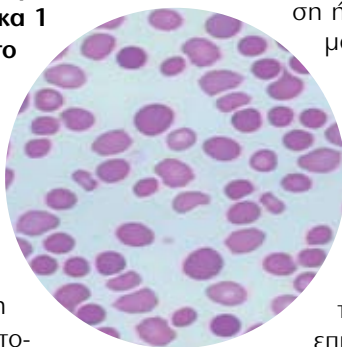
Με τις δημογραφικές εξελίξεις που έχουν δημιουργηθεί τα τελευταία 20 χρόνια, το θέμα της αναιμίας στους ηλικιωμένους παίρνει πλέον διαστάσεις μείζονος ιατροκοινωνικού προβλήματος, αφού από την μελέτη NHANES III υπολογίσθηκε ότι αυτή τη στιγμή περισσότεροι από 3.000.000 Αμερικάνοι μεγαλύτεροι των 65 ετών πάσχουν από αναιμία. Για το λόγο αυτό στο τελευταίο συνέδριο της Αμερικανικής Αιματολογικής Εταιρείας (Δεκέμβριος 2005) οργανώθηκε ειδικό συμπόσιο με θέμα: «Anaemia 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 τη 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 συχνότητα της αναιμίας κυμαίνεται 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 ΕΕ, προκύπτουν δύο ερωτήματα, οι απαντήσεις των οποίων έχουν, ενδεχομένως, ιδιαίτερη κλινική σημασία.

Το πρώτο ερώτημα αφορά στην αιτιολογία της αναιμίας στους ηλικιωμένους. Το δεύτερο που συνδέεται με το πρώ-

το αφορά στη σημασία της αναιμίας στα άτομα αυτά. Εάν δηλ. πρόκειται για μία «φυσιολογική» επιβράδυνση στην ερυθροποίηση συμβατή με τη μείωση του μεταβολισμού και τη 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 ποικίλλει ανάλογα με τις συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να την προκαλούν και οι οποίες όμως συγχρόνως επιδεινώνονται από αυτή. Δημιουργείται έτσι ένας φαύλος ανατροφοδοτούμενος κύκλος. Χαρακτηριστικό σχετικό παράδειγμα είναι η 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, η 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 παράγοντας.

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

- Αναιμία από έλλειψη αιμοποιητικών παραγόντων (Fe, βιταμίνη B₁₂, φυλλικό οξύ)
- Αναιμία «χρονίας νόσου» (αναιμία χρόνιας φλεγμονής)
- Αναιμία «αγνώστου» αιτιολογίας

Είναι ενδιαφέρον ότι στη μελέτη αυτή το ποσοστό των ασθενών όπως διαμοιράστηκε στις τρεις ομάδες ήταν περίπου το ίδιο (33%).

Έτσι στο ένα τρίτο των ηλικιωμένων με αναιμία η αιτία ήταν η έλλειψη ενός ή περισσότερων αιμοποιητικών 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 B₁₂ ή φυλλικού οξέος.

Πίνακας 1. Κατάταξη της αναιμίας ανάλογα με τη βαρύτητά της

Βαρύτητα	WHO (g/dL)	NCI (g/dL)
Βαθμός 0 (φυσιολ.)	≥ 11	Φυσιολογική
Βαθμός 1 (ήπια)	9,5-10,9	10,0-φυσιολογική
Βαθμός 2 (μέτρια)	8,0-9,4	8,0-10,0
Βαθμός 4 (σοβαρή)	6,5-7,9	6,5-7,9
Βαθμός 5 (απειλητική)	<6,5	<6,5

Πίνακας 2. Αίτια 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. Αυξημένες 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

Η σιδηροπενική αναιμία φαίνεται ότι είναι η πιο συχνή αναιμία στους ηλικιωμένους και συνήθως οφείλεται στα αίτια που αναφέρονται στον πίνακα 2. Οι αιτίες που προκαλούν έλλειψη βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος στα ηλικιωμένα άτομα επίσης είναι πολλές αλλά είναι πιο σπάνιες και αναφέρονται στους πίνακες 3 και 4.

Ενώ η έλλειψη σιδήρου ενοχοποιείται ως ο πλέον σημαντικός παράγοντας για την ανάπτυξη αναιμίας από έλλειψη αιμοποιητικού παράγοντα, στη 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 χρόνια φλεγμονή, ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ασθενείς που έχουν και τα δύο.

Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται συνήθως και ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα¹, με 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 συνεργικά, αναστέλλοντας τους πολύπλοκους μηχανισμούς της ερυθροποίησης (μεταβολισμός σιδήρου, δράση ερυθροποιητίνης, προγραμματισμός απόπτωσης, κ.λπ.) με την παρέμ-

basή τους. Η αναιμία χρονίας νόσου είναι συχνό εύρημα, όχι μόνο στους ηλικιωμένους αλλά και στο γενικό πληθυσμό και θεωρείται η δεύτερη από πλευράς συχνότητας μετά τη σιδηροπενική αναιμία. Αλλά και για την αναιμία αυτή θα υπάρξει ειδικό κεφάλαιο στη 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 στη φύση της μελέτης η οποία έγινε σε άτομα τα οποία ήταν εκτός νοσοκομείου και ο εργαστηριακός έλεγχος δεν περιελάμβανε ειδικές εξετάσεις.

Παρόλα 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 το 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 τη 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 υποδηλώνει ότι σε μία δεύτερη φάση η περίπτωση αυτή θα εξελιχθεί σε πλήρες ΜΔΣ.

Είναι χαρακτηριστικό ότι στην ομάδα αυτή της NHANES-III περιελήφθησαν 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 τη σημασία της αναιμίας στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα και την ανάγκη ανάταξής της 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 (guidelines) σχετικά με τη 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. Σύμφωνα με τις οδηγίες αυτές η αναιμία είναι υπεύθυνη για μια σειρά συμπτωμάτων που περιγράφονται στον πίνακα 5. Τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών

Πίνακας 3. Αίτια έλλειψης βιταμίνης B₁₂ στους ηλικιωμένους

Ανεπαρκής λήψη με την τροφή (φυτοφάγοι, οικονομικοί λόγοι, αδυναμία μάσησης του κρέατος)
 Αναιμία Addison Biermer («κακοήθης» αναιμία)
 Χειρουργικές επεμβάσεις στο πεπτικό (γαστρεκτομή, ειλεοεκτομή, κ.λπ.)
 Σύνδρομο δυσαπορρόφησης
 Παρασιτώσεις

Πίνακας 4. Αίτια έλλειψης φυλλικού οξέος στους ηλικιωμένους

Ανεπαρκής λήψη (κοινωνικοοικονομικοί λόγοι)
 Χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα
 Φάρμακα που ανταγωνίζονται το φυλλικό οξύ
 Χειρουργικές επεμβάσεις στο πεπτικό (σύνδρομο τυφλής έλικας, κ.λπ.)
 Αλκοολισμός
 Καρδιακή ανεπάρκεια
 Ομοκυστεϊνουρία

Πίνακας 5. Συμπτώματα προκαλούμενα από αναιμία

Καταβολή	Ζάλη
Κεφαλαλγία	Διαταραχές του ύπνου
Ψυχρά άκρα	Ανορεξία
Αδυναμία συγκέντρωσης μετά από μικρή κόπωση	Αίσθημα παλμών Δύσπνοια

και υπό ορισμένες προϋποθέσεις το προσδόκιμο της επιβίωσής τους. Για τον λόγο αυτό συνιστούν την αντιμετώπιση της όταν η τιμή της Hb κατέλθει κάτω του 11g/dL.

Για την αντιμετώπιση της αναιμίας των ηλικιωμένων που είναι τόσο συχνή υπάρχουν παραδόξως λίγες ειδικές μελέτες και βέβαια δεν υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες. Η πλέον πρόσφατη και καλά τεκμηριωμένη μελέτη (Μάιος 2006) δημοσιεύτηκε στο Blood και προέρχεται από τον Καναδά. Στη 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 Στην μελέτη NHANES-III, σύμφωνα με το πρωτόκολλο εργασίας, δεν περιλαμβάνονταν ασθενείς με νεοπλασματικό νόσημα, η παρουσία του οποίου θεωρήθηκε κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη. Επιτρεπόταν 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.

² Η αύξηση της ανάγκης για νοσπλεία στο νοσοκομείο και η αύξηση της θνησιμότητας όταν υπήρχε αναιμία ήταν στατιστικά σημαντική τόσο μεταξύ των ατόμων που είχαν καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια όσο και μεταξύ των ατόμων που είχαν φυσιολογική λειτουργία των νεφρών και της καρδιάς.

- Η αναιμία στους ηλικιωμένους είναι συχνό εύρημα.
- Υπάρχει θετική σχέση μεταξύ παρουσίας της αναιμίας και της πιθανότητας να υπάρξει ανάγκη εισαγωγής στο Νοσοκομείο στους ηλικιωμένους².
- Υπάρχει έντονα θετική σχέση μεταξύ της παρουσίας αναιμίας και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες².
 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

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

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

Η αντιμετώπιση της αναιμίας από έλλειψη σιδήρου που είναι η πλέον συνήθης αιτία αντιμετωπίζεται και στους ηλικιωμένους με τους κανόνες που περιγράφονται στο κεφάλαιο της σιδηροπενικής αναιμίας. Η χορήγηση βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέος είναι πρόπουσα θεραπεία εφόσον έχει τεκμηριωθεί η έλλειψή τους. Για τους ασθενείς με αναιμία χρονίας νόσου η χορήγηση ερυθροποιητίνης με συχορήγηση σιδήρου είναι η θεραπεία επιλογής για επιλεγμένους ασθενείς της ομάδας αυτής. Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η χορήγηση ερυθροποιητίνης με σίδηρο έχει καθιερωθεί από δεκαετίας σχεδόν και έχουν εκδοθεί οι σχετικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Για τους ασθενείς με χρόνια φλεγμονή, η χορήγηση ερυθροποιητίνης είναι μια επιλογή αλλά δεν έχει καθιερωθεί, ούτε υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες. Για τους ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια σε μία πρόσφατη μελέτη από το National Heart and Lung Institute του Λονδίνου, αναφέρεται ότι στους ασθενείς με χρόνια καρδια-

► κή ανεπάρκεια η χαμηλή αιμοσφαιρίνη συνδέεται με λειτουργικούς περιορισμούς και η ανάταξη της αναιμίας σε τιμές υψηλότερες από 11,5g με ερυθροποιητίνη και σίδηρο έχει ως αποτέλεσμα τη 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 χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας». Για τους ασθενείς της τρίτης ομάδας στην οποία επικρατούν οι ασθενείς με μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο σε αρχική φάση, η χορήγηση ερυθροποιητίνης, μόνης 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

- 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; 104:2263-8.
- 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; 41:1933-9.
- 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; 107:223-5.
- 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; 16:3403-10.
- 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.
- Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1011-23.
- Izaks GJ, Westendorp RGJ, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999; 281:1714-7.
- Esekowitz 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; 107:223-5.
- 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; 40:489-96.
- Gunter EW, Lewis BG, Koncikowski 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.
- World Health Organization. Nutritional anemia: report of a WHO Scientific Group. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA* 1997; 277:973-6.
- Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 1993; 329:1691-5.
- 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; 49:1358-60.
- 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; 37:1775-80.
- 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; 35:250-6.
- Kikuchi M, Inagaki T, Shinagawa N. Five-year survival of older people with anemia: variation with hemoglobin concentration. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1226-8.
- 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; 115:104-10.