Aspetos hematológicos do envelhecimento

Andrade, Rita [1], Costa, Elísio [1,2], Santos-Silva, Alice [1,2]

(1) Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, Porto, Portugal.
(2) Instituto de Biologia Molecular e Celular da Universidade do Porto, Porto, Portugal.

Autor correspondente:
Alice Santos Silva. assilva@ff.up.pt

Resumo

Ainda que envelhecer e adoecer não sejam sinónimos, com o aumento da idade ocorrem alterações anatómicas e fisiológicas que tornam os idosos mais vulneráveis ao aparecimento de diversas patologias. A anemia é uma patologia frequente na população idosa, podendo ser subdividida em quatro tipos, anemia por carências nutricionais, anemia da inflamação crónica, anemia da doença renal crónica e anemia de causa inexplicada.

A anemia tem diversas consequências adversas nos idosos contribuindo para o aumento da morbilidade e da mortalidade. Assim, o diagnóstico e o tratamento adequados de cada tipo de anemia permitem minimizar estas consequências adversas e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

As alterações vasculares, renais, hematopoiéticas, o estado pró-inflamatório ligeiro e crónico, decorrentes do processo de envelhecimento, em associação com comorbilidades e a predisposição genética favorecem o desenvolvimento de anemia nesta população.

Neste artigo é feita uma revisão das principais etiologias associadas à anemia nos idosos e discutida a sua fisiopatologia.

Palavras-chave: anemia, envelhecimento, inflamação, hematopoiese, doença renal

Abstract

Aging and illness are not synonymous, but with aging, anatomical and physiological changes occur and make elderly most vulnerable to an onset of various diseases. Anaemia is a hematologic disease quite common in the elderly and has been subdivided into four types, anaemia by nutritional deficiencies, anaemia of chronic inflammation, anaemia of chronic kidney disease and unexplained anaemia.

Anemia has many adverse consequences in the elderly, increasing morbidity and mortality. Thus, the appropriate diagnosis and treatment of each type of anaemia allows to minimize these adverse consequences and to improve the quality of life in these patients.

The vascular, renal and hematopoietic changes, as well as, the wild chronic proinflammatory state, that are associated with the aging process, in combination with comorbidities and a genetic predisposition, favor the development of anaemia in this population.

In this paper we performed a review of the main etiologies associated with anaemia in the elderly, and discusse its pathophysiology.

Key-words: anaemia, aging, inflammation, hematopoiesis, renal disease.

1- Introdução

A anemia é a alteração hematológica mais frequente na população idosa[1-3], sendo definida como uma redução na concentração de hemoglobina (Hb), desencadeada por diversos mecanismos fisiopatológicos[4].

Embora exista algum debate sobre quais os valores de Hb que devem ser utilizados para a definição de anemia na população idosa[5], segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS) a anemia é definida por uma concentração de Hb <12 g/dL nas mulheres e Hb <13 g/dL nos homens[4, 6]. No entanto, segundo o *Cardiovascular Health Study*[7] os valores de Hb para o diagnóstico de anemia nos idosos devem ser redefinidos.

A anemia nos idosos não é, por vezes, valorizada pelo facto de ser entendida como uma mera consequência do processo de envelhecimento ou como um marcador de doença crónica. No entanto, estudos recentes têm questionado esta visão, defendendo que a presença de anemia nos idosos reflete um estado de saúde comprometido e um aumento da vulnerabilidade para consequências adversas[8-10].

Ao contrário da anemia dos adultos jovens, a anemia em idosos não é muitas vezes diagnosticada, nem atribuível a uma única causa, podendo estar associada a uma variedade de causas, incluindo insuficiência renal, inflamação, deficiência de testosterona, diminuição de células estaminais proliferativas e deficiências nutricionais[11].

Neste artigo é feita uma revisão das principais etiologias associadas à anemia nos idosos e discutida a sua fisiopatologia.

2 - Epidemiologia da anemia na população idosa

Em Portugal, não existem estudos sobre a prevalência de anemia na população idosa. O *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III 1991-1994)[12] é um dos principais estudos publicados nos Estados Unidos da América, cujo principal objectivo era o de recolher informações sobre a prevalência da anemia nos principais subgrupos demográficos, incluindo a população idosa. Este estudo demonstrou que 10,6% dos adultos com mais de 65 anos apresentavam anemia, com uma prevalência de 11,0% e de 10,2% em homens e mulheres, respetivamente. A grande maioria dos casos de anemia era ligeira, com menos de 1% dos idosos com uma concentração de Hb <10 g/dL e menos de 3% com concentração de Hb <11 g/dL. Neste estudo a incidência de anemia nos adultos com idade superior a 85 anos duplicou, apresentando valores superiores a 20%. A prevalência de anemia nos homens é mais baixa entre os 17 e os 49 anos, enquanto para as mulheres, é entre os 50 e os 64 anos. A prevalência de anemia aumenta em função da idade, tanto nos homens como nas mulheres, mas esse aumento é mais evidente nos homens. Nas idades superiores a 75 anos, a anemia é mais comum nos homens do que nas mulheres[12].

Estes valores de prevalência de anemia no idoso são semelhantes aos referidos no *Leiden 85-plus Study*[13], *no Cardiovascular Health Study*[7] *e no Established Population for Epidemiologic Studies of the Elderly* (EPESE)[14, 15]. A população negra apresenta uma prevalência maior de anemia do que a caucasiana e nas faixas etárias mais avançadas (acima de 65 anos) chega a ser três vezes maior (27% versus 9%). Tal deve-se ao facto de a definição de anemia ser a mesma para todas as raças. Provavelmente por razões biológicas, os níveis de Hb nos indivíduos de raça negra são mais baixos e, portanto, a definição de anemia deveria considerar este aspeto[5, 12].

3 - Etiologia da anemia no idoso

Embora a anemia no idoso seja geralmente multifatorial, são quatro os tipos de anemia mais frequentes[5, 12, 16]:

- Anemia por deficiência em nutrientes (vitamina B12, folato e ferro);
- Anemia das doenças crónicas (ADC), ou anemia da inflamação crónica (AIC);
- Anemia da doença renal crónica (DRC);
- Anemia de causa inexplicada (AI).

Das anemias de causa conhecida, as que mais frequentemente afetam os idosos são a AIC e a anemia por deficiência em ferro; no entanto, mesmo após uma avaliação cuidadosa, o mecanismo subjacente à anemia permanece inexplicado numa grande quantidade de casos – AI[3, 12, 17]. O estudo NHANES III demonstrou que aproximadamente um terço dos idosos com anemia apresentavam deficiência nutricional, um terço AIC, DRC, ou ambas, e um terço tinha AI[12].

3.1 - Anemia por deficiência em nutrientes eritropoiéticos

Tal como referido, aproximadamente um terço dos casos de anemia nos idosos são atribuídos às deficiências em ferro, folato e/ou de vitamina B12. A deficiência em ferro, por si só, é responsável por quase metade dos casos das anemias causadas por deficiências nutricionais[12].

Apenas alguns casos de deficiência em ferro resultam de uma dieta inadequada; a maior parte dos casos deriva de perda sanguínea gastrointestinal crónica[16]. O diagnóstico de deficiência em ferro em idosos nem sempre é fácil, uma vez que a concentração de ferritina sérica, indicadora das reservas em ferro, aumenta nos processos inflamatórios, frequentemente observados em patologias associadas com a idade[5].

As deficiências em folato e vitamina B12 são responsáveis por cerca de 14% do total dos casos de anemia no idoso. A identificação de deficiência em vitamina B12 através da determinação da sua concentração sérica pode não detetar casos subclínicos da deficiência em vitamina B12[18]. O doseamento conjunto com o ácido metilmalónico e a homocisteína permitem detetar estes casos subclínicos[5].

3.2 - Anemia da inflamação crónica

A AIC é observada em associação com infeções, doenças reumatológicas, patologias malignas e outras patologias crónicas. Em termos bioquímicos, é caracterizada por diminuição dos níveis séricos de ferro e da capacidade total de fixação de ferro (TIBC), com ferritina sérica elevada[19]. Não é surpreendente que quase um terço dos casos de anemia (19,7%) em idosos seja classificado como AIC, dado que os idosos apresentam frequentemente múltiplas comorbilidades[12]. É também comum que a AIC ocorra concomitantemente com outras causas de anemia, incluindo deficiência em ferro, o que poderá dificultar a confirmação do diagnóstico etiológico da anemia[20, 21].

Considerando a enorme extensão de morbilidades clínicas e subclínicas entre os idosos, bem como o aumento dos níveis de citocinas pró-inflamatórias que acompanham o envelhecimento, a identificação da patologia subjacente à AIC em idosos é bastante difícil[5].

Embora a etiologia da AIC tenha sido atribuída a uma redução no tempo de vida dos eritrócitos, a alterações na disponibilidade em ferro para a eritropoiese, a resistência progressiva dos progenitores eritroides à ação da eritropoietina (EPO), a um aumento da apoptose dos precursores eritroides e à produção inadequada de EPO, o papel relativo de cada um destes mecanismos permanece ainda por esclarecer. Estes mecanismos parecem ser mediados pelo aumento de citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina (IL)-1, IL-6 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α)[16].

A eritropoiese pode ser afetada por uma patologia subjacente à AIC através da infiltração de células tumorais ou de microrganismos na medula óssea, ou por outras patologias como a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), hepatite C e malária. Nestas patologias há ativação de células T ($CD3^+$) e monócitos com produção de citocinas, tais como interferon-γ, TNF-α, IL-1, IL-6, e IL-10. As células tumorais podem produzir citocinas pró-inflamatórias e radicais livres, capazes de danificar as células progenitoras eritroides[21] (Figura 1).

A IL-6 e os lipopolissacarídeos (LPS) têm efeitos no metabolismo do ferro, estimulando a expressão hepática de hepcidina, que se liga à ferroportina 1 (Fpn 1), um canal de efluxo de ferro na membrana dos enterócitos, dos macrófagos e dos hepatócitos, induzindo a sua internalização e degradação. A re-

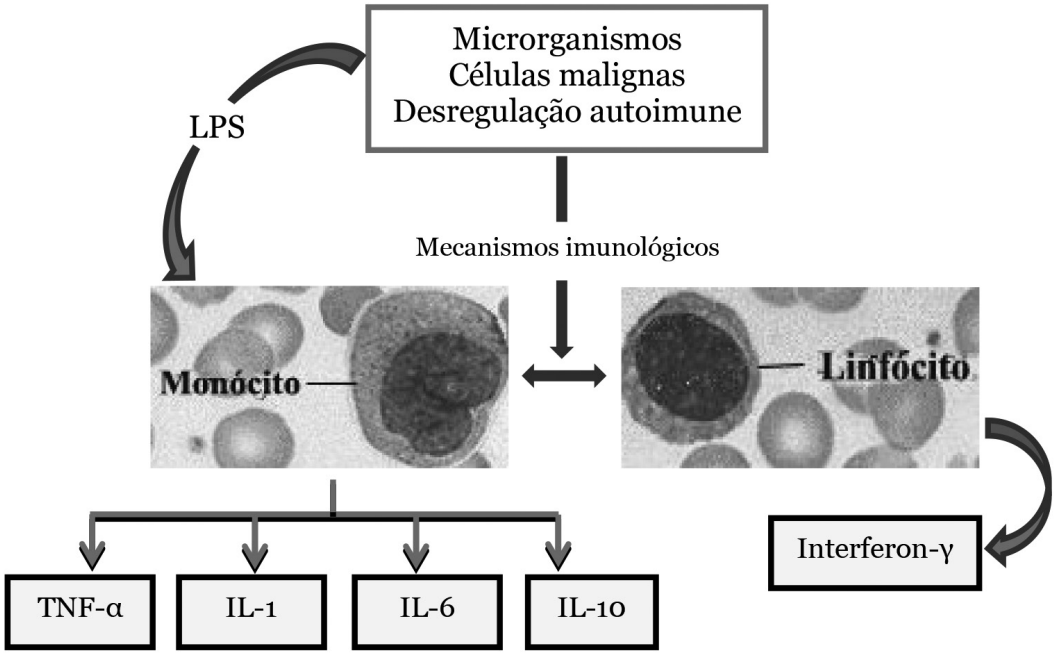


Figura 1 - Mecanismos que levam à produção de citocinas pró-inflamatórias pelos linfócitos T e monócitos.

Legenda: IL- interleucina; LPS – lipopolissacarídeos; TNF–α – fator de necrose tumoral alfa.

dução da ferroportina vai diminuir a absorção intestinal de ferro, a libertação de ferro pelos macrófagos e aumentar a retenção de ferro nos hepatócitos, o que leva a uma queda dos níveis séricos de ferro, que pode condicionar o desenvolvimento de anemia[22].

A síntese de hepcidina é regulada pelos níveis de ferro sérico, anemia, hipóxia tecidular e pelo grau de inflamação. Em caso de anemia ou de hipóxia, os níveis de hepcidina diminuem havendo, por isso, mais ferro disponível para a eritropoiese. O promotor do gene da hepcidina contém muitos locais de ligação para o fator induzido pela hipóxia (HIF) sendo, provavelmente, este o mecanismo de regulação hipóxica da hepcidina. Uma dieta rica em ferro ou a transfusão sanguínea aumentam a síntese de hepcidina; no entanto, os mecanismos reguladores associados a este aumento de hepcidina são ainda pouco conhecidos[23] (Figura 2).

Na inflamação crónica, a internalização do ferro pelos macrófagos ocorre predominantemente através de eritrofagocitose e pela importação transmembranar de ferro ferroso pela proteina *divalent metal transporter 1* (DMT1). O interferon-γ, LPS, e TNF-α aumentam a expressão de DMT1, aumentando a absorção de ferro em macrófagos ativados. Por outro lado, como se referiu, estes estímulos pró-inflamatórios induzem também a retenção de ferro em macrófagos, por diminuição da expressão de ferroportina 1, bloqueando a libertação de ferro a partir destas células[22].

Sob condições normais, existe uma relação inversa entre a concentração de Hb e os níveis séricos de EPO, na população idosa.

O TNF-α, interferon-γ, e IL-1 inibem diretamente a diferenciação e proliferação de células progenitoras eritroides. Assim, a disponibilidade limitada em ferro, o decréscimo da atividade biológica da EPO e o comprometimento da diferenciação e proliferação das células progenitoras eritroides inibem a eritropoiese e contribuem para o desenvolvimento de anemia (Figura 3).

A AIC pode ser tratada recorrendo ao uso de agentes estimuladores da eritropoiese, embora esta opção terapêutica seja controversa[16].

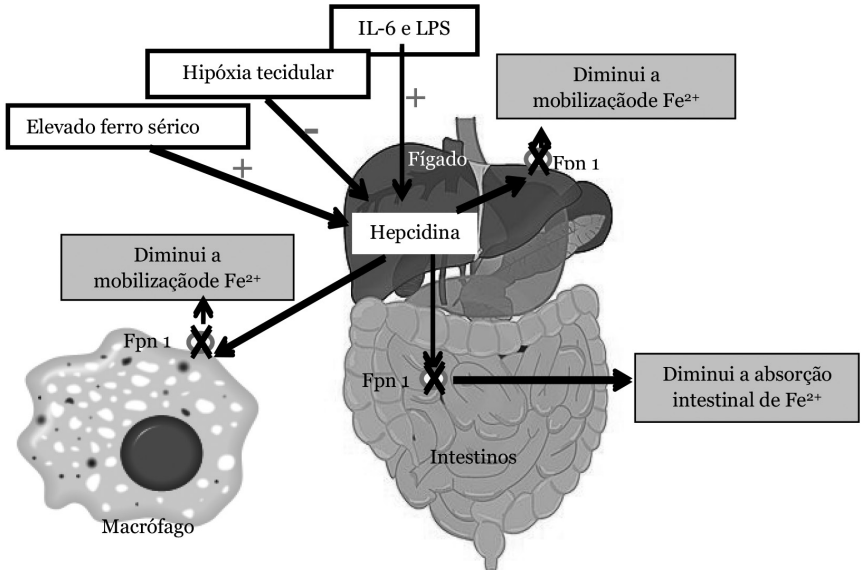


Figura 2 – Papel da hepcidina na regulação do metabolismo do ferro.
A hepcidina regula negativamente a absorção intestinal de ferro, a reciclagem de ferro pelos macrófagos e a libertação de ferro pelos hepatócitos. A secreção de hepcidina é regulada pelas reservas de ferro, oxigenação e pelos marcadores inflamatórios.
Legenda: (+) aumenta a síntese hepática de hepcidina; (-): diminui a síntese hepática de hepcidina; Fpn: ferroportina 1; ⊠ :degradação e internalização da ferroportina nos lisossomas.

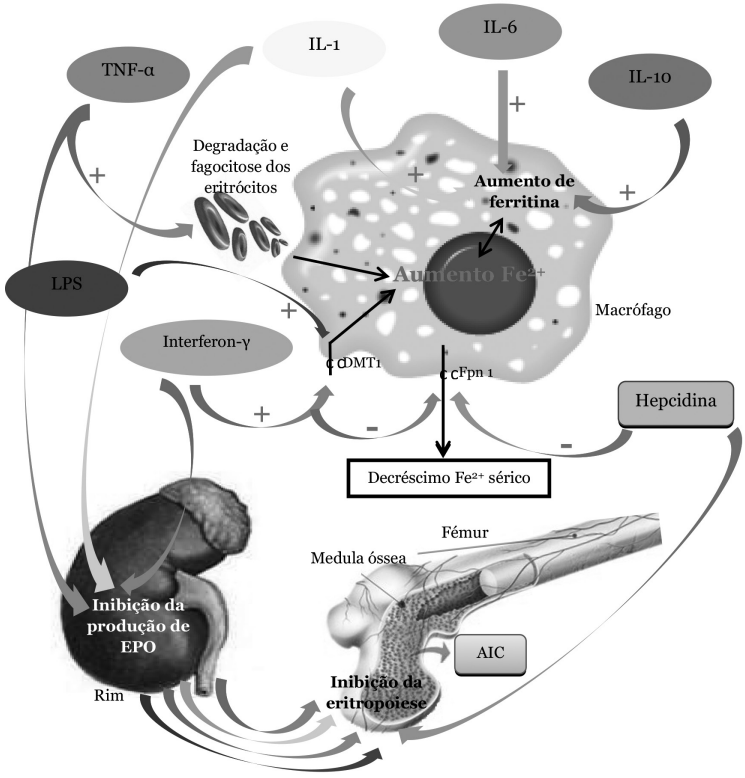


Figura 3 – Mecanismos fisiopatológicos subjacentes à AIC: alterações no metabolismo do ferro, na produção renal de eritropoietina e na medula eritropoietica.
Legenda: AIC – anemia da inflamação crónica; DMT1 - protein divalent metal transporter 1; EPO – eritropoietina; Fpn 1 – ferroportina 1; IL – interleucina; LPS – lipopolissacarídeos.

3.3 - Anemia da doença renal crónica

O rim é a maior fonte de EPO e, por consequência a anemia da doença renal deve-se à produção insuficiente de EPO nos doentes renais crónicos e, portanto, esta é uma causa comum de anemia[11]. Poucos estudos têm avaliado a relação entre a função renal e a anemia associada com o envelhecimento. No entanto, estes estudos indicam que há um limiar de função renal abaixo do qual o risco de anemia aumenta, mas o valor desse limiar varia de estudo para estudo, de 30 mL/min a 60 mL/min[24, 25]. Este problema é agravado pela utilização de diferentes equações para avaliar a taxa de filtração glomerular (TFG), e de diferentes métodos para avaliação da creatinina sérica[5].

3.4 - Anemia de causa inexplicada

No estudo NHANES III[12], um terço dos idosos com anemia não apresentava critérios que permitiam classificar a anemia sendo, portanto, classificada como AI. Alguns destes casos de AI podem estar associados a síndromes mielodisplásicos (SMD), comum nos idosos[5], e que associam neutropenia e trombocitopenia[12].

O SMD é uma síndrome de falência medular comum em idosos, em que a anemia é uma das manifestações iniciais, podendo evoluir para pancitopenia e sofrer posteriormente transformação celular para leucemia mielóide aguda (LMA)[26]. No SMD[27] não foi identificada nenhuma lesão recorrente no DNA, o que sugere que alterações epigenéticas ou mudanças no microambiente da medula óssea possam estar na origem desta transformação. A biópsia da medula óssea é essencial para avaliar alterações displásicas em múltiplas linhagens de células hematopoiéticas e proceder a um diagnóstico definitivo de SMD[28].

A fisiopatologia da AI nos idosos permanece por esclarecer e o diagnóstico é feito habitualmente por exclusão. Muitos processos biológicos conhecidos, que ocorrem com a idade, podem contribuir, individualmente ou em combinação, para esta anemia[11, 29].

Várias explicações têm sido propostas para o aumento da AI com o envelhecimento: alterações em progenitores eritroides, células estaminais hematopoiéticas (HSC), e no microambiente da medula óssea[30]; redução da reserva de HSC totipotentes[31, 32]; redução da produção de fatores de crescimento hematopoiéticos[31, 32]; redução da sensibilidade das HSC e dos progenitores aos fatores de crescimento[31, 32]; estimulação eritropoiética insuficiente em resposta à anemia[33, 34]; diminuição da produção de EPO[35, 36]; desregulação da produção de citocinas, que afetam a produção ou a resposta à EPO ou alteram a disponibilidade em ferro[37, 38]; DRC não reconhecida[31, 32]; mielodisplasia não diagnosticada[31, 32]; estado anterior de AIC[31, 32]; redução dos níveis de androgénios[39, 40].

4 - Resposta fisiológica à anemia no idoso

O gene *EPO* é um dos muitos genes regulados pela hipóxia e a sua expressão é controlada pelo fator de transcrição HIF. Os fatores HIF-1 e HIF-2 (cada um composto por dímeros de subunidades α e β) são fatores de transcrição que controlam a regulação transcricional de vários genes envolvidos em diversos processos, incluindo a proliferação e sobrevivência celular eritroide, metabolismo glicolítico, angiogénese e metabolismo do ferro[41]. Apenas as subunidades α do HIF são reguladas pela hipóxia e a sua expressão é controlada pós-transcricionalmente. Em normóxia, os resíduos de prolil do HIF-1α são hidroxilados pela enzima prolil hidroxilase, que permite que a pVHL se ligue ao HIF-1α. A pVHL faz parte de um complexo multiproteico que atua como uma ligase de ubiquitina. Após a ligação do pVHL ao HIF-1α, uma cauda de poliubiquitina é adicionada ao HIF-1α que é rapidamente degradado no proteossoma[41]. Sob condições de hipóxia o HIF-1α não é hidroxilado, entra rapidamente no núcleo e liga-se ao HIF-1β. O complexo heterodimérico de HIF-1α e HIF-1β liga-se ao hypoxia response element (HRE), localizado na região enhancer 3` do gene *EPO* e atua em sinergismo com o promotor para iniciar a transcrição de novo da EPO[29] (Figura 4).

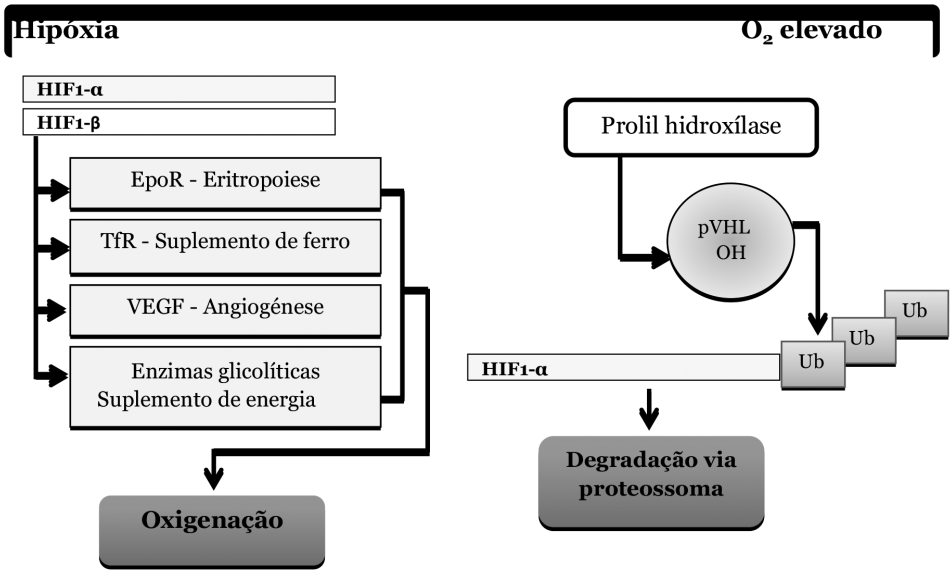


Figura 4 – Regulação do HIF1–α em condições de normóxia e de hipóxia.

Em condições de normóxia o HIF1-α é degradado pela via da ubiquitina no proteossoma. Em condições de hipóxia o HIF-1α liga-se ao HIF-1β e este complexo liga-se ao *hypoxia response element* (HRE) iniciando a transcrição de novo da EPO e consequentemente a estimulação eritropoiética. Legenda: EpoR - recetores de eritropoietina; HIF1–α - fator de transcrição 1 alfa induzido pela hipóxia; HIF1-β - fator de transcrição 1 beta induzido pela hipóxia; pVHL - proteína von Hippel-Lindau; TfR – recetores de transferrina; Ub – ubiquitina; VEGF - *Vascular endothelial growth factor*.

A diminuição da disponibilidade de oxigénio a nível renal desencadeia a produção de EPO pelas células que revestem os capilares peritubulares renais. O fornecimento inadequado de oxigénio aos rins pode ocorrer em diferentes situações, tais como anemia, hipoperfusão devido a arteriosclerose renal, diminuição do fluxo sanguíneo renal, insuficiência cardíaca, ou diminuição da saturação de oxigénio devido a patologias como a doença pulmonar obstrutiva crónica[22]. Tem sido sugerido que a capacidade do rim para segregar EPO em resposta à hipoxia tecidular diminui com o envelhecimento[42].

5 - Complicações associadas à anemia no idoso

A anemia tem diversas consequências adversas nos idosos, tais como alterações na qualidade de vida, comprometimento cognitivo e da capacidade funcional, aumento do risco de quedas e fraturas, maior incidência de doenças cardiovasculares (DCV) e aumento da mortalidade[43]. Diagnosticar e corrigir a causa subjacente à anemia é, portanto, um aspeto importante no cuidado do doente idoso[44].

5.1 - Mortalidade

Diversos estudos têm demonstrado que a anemia, definida pelos critérios da OMS, está associada com um aumento do risco de morte nos idosos[7,14]. A maioria dos estudos [7,15,45] observou uma associação negativa entre os níveis de Hb e a mortalidade, com risco crescente em função da gravidade da anemia, embora alguns estudos não tenham encontrado associação entre valores de Hb baixos e aumento do risco de morte[14, 46].

5.1.1 - Complicações cardiovasculares

A anemia está associada a um aumento da mortalidade em idosos por enfarte agudo do miocárdio[47] e é um fator de risco para hipertrofia ventricular esquerda (LVH)[48].

O organismo apresenta mecanismos que interagem para compensar e manter a oxigenação tecidular em caso de anemia. Estes mecanismos podem ser classificados como mecanismos não-hemodinâmicos (ex. aumento da produção de EPO e do turnover de Hb) e mecanismos hemodinâmicos, os quais levam ao aumento do *output* cardíaco[9].

Estes mecanismos são complexos e envolvem uma diminuição da pós-carga devido a vasodilatação, um aumento da pré-carga devido ao aumento do retorno venoso, e a um aumento da função ventricular esquerda. Embora estes mecanismos aumentem a oxigenação tecidular, levam a taquipneia, palpitações e celafeia. A longo prazo, o aumento do *output* cardíaco, causado por mecanismos compensatórios, pode levar a um desenvolvimento gradual de LVH[49].

5.1.2 - Alterações motoras

A anemia tem sido indicada como um fator de risco independente para quedas e fraturas em idosos[50]. A avaliação retrospetiva de 145 doentes com idades entre 60-97 anos, de lares de idosos e da comunidade, que foram hospitalizados por fratura do osso ilíaco indicou que este evento foi significativamente mais comum nos indivíduos com anemia (30% vs 13%). A análise dos resultados demonstrou ainda uma associação entre a anemia e um aumento do risco de quedas (três vezes maior). Além disso, o aumento de 1 g/dL na concentração de Hb foi associado com uma redução de 45% no risco de quedas com fraturas[16].

5.1.3- Alterações na função cognitiva e neurológica

O comprometimento cognitivo é um problema extremamente comum na população idosa[51]. Cefaleia, perda de concentração e depressão, são sintomas neurológicos encontrados em doentes idosos com anemia[9]. No entanto, os mecanismos exatos subjacentes aos efeitos específicos neurológicos da anemia não estão ainda completamente compreendidos, mas tem sido indicado que o aumento do fluxo sanguíneo cerebral induzido pela anemia pode resultar num aumento da distribuição de toxinas urémicas para o cérebro, em caso de insuficiência renal, ou que o comprometimento da distribuição de oxigénio para o cérebro pode afetar diferentes processos metabólicos importantes a nível cerebral[9].

6 - Diagnóstico da anemia no idoso

Na prática clínica, os idosos com anemia são avaliados de modo a detetar e tratar a causa subjacente à anemia, o que é por vezes difícil, dado que os idosos apresentam frequentemente múltiplas comorbilidades[22].

O diagnóstico inclui a anamnese completa e o diagnóstico laboratorial. A anamnese completa, a história alimentar, particularmente no que diz respeito a dietas vegetarianas estritas, que aumentam o risco de deficiência em vitamina B12, o consumo de álcool (aumenta o risco de deficiência em folato), a poli-medicação (especial atenção para os fármacos que aumentam o risco de hemorragia, como os anti-inflamatórios não esteroides e para aqueles que podem diminuir a eritropoiese, causando anemia), a perda de peso e o exame físico detalhado, são outros aspetos a ter em consideração para o despiste das causas subjacentes ao desenvolvimento de anemia[52, 53].

Uma história de longa data de anemia é sugestiva de etiologia hereditária, como talassemia ou a esferocitose hereditária. A perda de peso, linfadenopatia, localização de dor óssea e hepatoesplenomegalia podem denotar patologias inflamatórias ou neoplásicas[54].

Depois do exame físico e avaliação clínica segue-se o diagnóstico laboratorial, que inclui o hemograma completo, que permitirá definir e classificar morfologicamente a anemia[55]. O valor de *red cell distribution width* (RDW), incluído no hemograma,

permite avaliar a presença de anisocitose (variação de volume dos eritrócitos). A contagem do número absoluto de reticulócitos é também importante para avaliar a produção medular de eritrócitos[56].

7 - Tratamento dos diferentes tipos de anemia no idoso

7.1 - Anemia por deficiência nutricional

Nos idosos com anemia por deficiência em ferro o tratamento é feito administrando uma dose de sulfato de ferro, ou de gluconato de ferro[57]. A terapia com baixa dose de ferro corrige eficazmente as concentrações de ferritina e de Hb, com menores efeitos gastrointestinais adversos, do que a terapia com altas doses de ferro[58]. O tratamento é feito durante seis meses, de modo a repor as reservas de ferro do organismo. Para os indivíduos que não respondem de forma adequada à terapêutica oral, pode fazer-se o tratamento por via parenteral, com ferro-dextran ou sacarose de ferro[59]. O tratamento da anemia por deficiência em vitamina B12, por via oral, com cianocobalamina, é bem tolerado e eficaz[59]. O tratamento da anemia por deficiência em ácido fólico é feito por administração de ácido fólico[54].

O tratamento adequado e eficaz das anemias por carência nutricional é confirmado pela reticulocitose ao fim de uma semana de tratamento e por um aumento gradual da concentração de Hb[54].

7.2 - Tratamento da anemia da inflamação crónica, anemia da doença renal crónica e anemia de causa inexplicada

O tratamento da AIC, anemia da DRC e AI apresenta dificuldades. O tratamento inicial tem como objetivo tratar a doença subjacente. O tratamento adequado da doença crónica minimizará a inflamação, reduzindo a inibição da produção de células sanguíneas pela medula óssea[54].

Quando a AIC no idoso é ligeira não requer intervenção terapêutica; no entanto, quando a sintomatologia é severa requer tratamento. A transfusão sanguínea e a administração de agentes estimuladores da eritropoiese são duas opções terapêuticas para tratar a anemia severa, ambas tendo limitações significativas. A transfusão sanguínea providencia a eliminação dos sintomas comuns à anemia, incluindo dispneia, fadiga e tonturas. Os riscos da transfusão incluem hipervolémia, aumento das reservas de ferro, risco de infeções e de reações agudas[54]. Os agentes estimuladores da eritropoiese foram aprovados para o tratamento da AIC em algumas situações, mas o seu uso permanece controverso. Dois estudos recentes sobre agentes estimuladores da eritropoiese em indivíduos com anemia por DRC verificaram que o aumento dos níveis de Hb para valores de 13,5 g/dL[60] ou de 13 g/dL[61] resultou num aumento da taxa de morte e de eventos cardiovasculares.

Embora alguns estudos tenham mostrado benefícios com a terapêutica com agentes estimuladores da eritropoiese em indivíduos com cancro e anemia, outros referem um decréscimo da sobrevivência destes doentes quando tratados com estes agentes. Em caso de anemia associada à quimioterapia, os agentes estimuladores da eritropoiese são recomendados para níveis de Hb abaixo de 10 g/dL, para evitar a transfusão de concentrado eritrocitário[62].

É prudente limitar o tratamento com agentes estimuladores da eritropoiese às anemias severas associadas com DRC e a outras indicações protocoladas (Tabela 1), a menos que os doentes façam parte de estudos clínicos para avaliar os riscos/benefícios dos agentes estimuladores da eritropoiese[54].

Tabela 1 – Normas para a utilização dos agentes estimuladores da eritropoiese em indivíduos com anemia. [adaptado de Bross MH et al, 2010][54]

Normas para o uso dos agentes estimuladores da eritropoiese em doentes com anemia
Indicações aprovadas pela U.S. FDA (Food and Drug Administration)
• Doentes com anemia por DRC submetidos a diálise, para manter a Hb entre 10 e 12 g/dL; • Doentes neoplásicos sob quimioterapia, com Hb abaixo de 10 g/dL; • Doentes com VIH e anemia secundária à terapia com zidovuline (Retrovir); • Indivíduos com anemia, com cirurgia agendada, em risco de necessitar de transfusão sanguínea (apenas a epoetina alfa).
Outras indicações referidas pela Medicare
• Doentes com SMD; • Doentes sob tratamento para hepatite C • Doença intestinal crónica; • Artrite reumatoide; • Lúpus eritematoso sistémico.

8 - Alterações vasculares associadas ao envelhecimento

A idade cronológica de um indivíduo pode ser diferente da idade biológica. Certas variáveis biológicas, como a elasticidade da pele e função arterial (envelhecimento vascular), correlacionam-se de forma linear com a idade cronológica, enquanto outros marcadores biológicos, tais como a capacidade pulmonar, audição e função cognitiva, bem como a acuidade visual, não estão necessariamente associados com a idade cronológica[63]. A exposição a factores de risco e a predisposição genética influenciam a idade biológica, permitindo a distinção entre idade biológica e cronológica.

O sistema arterial consiste numa rede de grandes artérias elásticas, pequenas e médias artérias de alta resistência e arteríolas. Com o aumento da idade, a túnica íntima arterial torna-se menos lisa e apresenta disfunção endotelial. Na túnica média, ocorre proliferação de células musculares lisas, uma redução do teor de elastina e fibrose progressiva da adventícia e da média. Essas mudanças levam a um aumento da espessura da túnica íntima-média, calcificações vasculares da parede, bem como a rigidez, levando à perda de compliance da aorta e artérias principais. O aumento da espessura da túnica íntima pode representar um estadio inicial de aterosclerose e pode ser um preditor de eventos cardiovasculares futuros. Tem vindo a ser demonstrado que há um aumento da espessura da túnica íntima dependente da idade em humanos, na ausência de aterosclerose; assim, o excessivo espessamento da túnica íntima pode não representar aterosclerose precoce, podendo apenas refletir envelhecimento arterial. Por outro lado, o aumento da rigidez e perda de *compliance* das artérias principais leva a um aumento da pressão arterial sistólica e diminuição da pressão arterial diastólica, o que desempenha um papel fisiopatológico central na hipertensão sistólica em idosos. Uma combinação de alterações vasculares relacionadas com a idade (espessamento da íntima e da média, rigidez da parede, dilatação do lúmen, e *compliance* diminuída), ocorrendo em diferentes graus, determina o envelhecimento vascular global do indivíduo. Combinações ligeiras podem representar envelhecimento vascular saudável, enquanto combinações graves e progressivas, associadas à exposição a fatores de risco cardiovascular tradicionais, podem levar a envelhecimento patoló-

gico. As variações individuais que ocorrem nas alterações vasculares relacionadas com a idade, podem ser geneticamente programadas e/ou determinadas durante a vida fetal ou influenciadas por padrões adversos de crescimento na vida precoce pós-natal[63].

9 - Alterações renais associadas ao envelhecimento

Os rins constituem o sistema purificador do organismo, removendo do sangue os produtos de degradação, muitos dos quais apresentam toxicidade[64]. Ao longo da vida os rins sofrem várias alterações histológicas e fisiológicas que tornam o rim envelhecido diferente do rim jovem e podem conduzir a diversas condições clínicas observadas na população idosa[65].

O envelhecimento está associado com alterações estruturais renais e declínio funcional. Ainda não está muito claro quanto da perda funcional é devida à idade e quanta está relacionada com DCV e exposição a fatores de risco vasculares (hipertensão, diabetes e tabagismo). As principais características histológicas do envelhecimento renal são a fibrose arterial da túnica íntima, bem como glomeruloesclerose, atrofia tubular e fibrose intersticial[66]. No córtex renal há uma perda da massa renal com o envelhecimento. Estas alterações estão associadas com um aumento simultâneo da espessura vascular, hialinose arterial e arteriolar, e esclerose. Na medula renal, a glomeruloesclerose é acompanhada pela formação de um canal direto entre as arteríolas aferentes e eferentes, mantendo o fluxo de sangue medular e ignorando o glomérulo, levando a isquemia e redução funcional (circulação aglomerular). Assim, uma combinação de glomerulopenia funcional e glomeruloesclerose estrutural leva a progressiva redução na TFG, com a idade[63].

Os idosos sofrem frequentemente comorbilidades, que podem ter um efeito aditivo nas alterações da estrutura e função renal, o que pode confundir e amplificar o efeito da idade, por si só, sobre a estrutura e funcionalidade renal. No entanto, mesmo com DCV, nem todos os idosos apresentam um declínio da função renal[63].

9.1. Patogénese do envelhecimento renal

A senescência replicativa e o stress oxidativo são os principais fatores identificados no processo de envelhecimento renal natural. Estes fatores, bem como doenças renais e toxinas, podem levar a alterações no sistema arterial renal, a mais importante das quais é a esclerose arterial renal. Sugere-se que o meio hipóxico/isquémico criado por esta arteriopatia produz as alterações morfológicas renais relacionadas com o envelhecimento de esclerose glomerular, atrofia tubular e fibrose intersticial. A subsequente insuficiência funcional conduz ao retorno do sistema renina-angiotensina-aldosterona para produzir hipertensão, que então cria um ciclo de novos danos arterial e arteriolar e isquemia renal[66].

Embora o rim envelhecido tenha uma TFG diminuída, difere em vários aspetos do rim dos doentes com DRC, em qualquer idade[65]. Isto sugere que a idade por si só não causa DRC, uma vez que os indivíduos com DRC, em qualquer idade apresentam mais e mais graves alterações renais comparativamente com o rim simplesmente envelhecido.

9.2. Alterações nos níveis de eritropoietina

As alterações na função renal relacionadas com a idade vieram colocar a hipótese da anemia do idoso estar relacionada com diminuição na produção de EPO. Estudos transversais em indivíduos idosos não anémicos mostraram resultados contraditórios relativamente aos níveis de EPO; alguns estudos referem não haver diferença nos níveis de EPO em comparação com jovens não-anémicos controlos, enquanto outros referem que os níveis de EPO estão aumentados em idosos em comparação com controlos jovens[29]. No entanto, os níveis de EPO em idosos anémicos são descritos como inapropriadamente baixos para a concentração de Hb. Esta premissa ba-

seia-se numa comparação dos níveis de EPO séricos de indivíduos idosos com anemia crónica com os de adultos anémicos mais novos e com os de idosos apenas com deficiência em ferro[16].

A alteração na síntese de EPO pode também estar relacionada com a presença de comorbilidades, como a diabetes e hipertensão, patologias comuns em idosos[29]. Embora existam resultados contraditórios, uma grande parte das evidências sugerem que a hipertensão e particularmente a diabetes estão associadas com níveis diminuídos de EPO em idosos anémicos[67]. Num estudo feito em diabéticos anémicos sem doença renal, os níveis de EPO eram significativamente menores quando comparados com os de anémicos não diabéticos, exceto em caso de doenças mieloproliferativas e anemias megaloblásticas[68]. Os potenciais mecanismos patológicos subjacentes aos níveis reduzidos de EPO em doentes com diabetes e/ou hipertensão incluem a perda de resposta hipóxica, possivelmente devido a alterações funcionais e/ou estruturais no túbulo proximal e no interstício cortical, ao efeito de produtos finais da glicação avançada ou a disfunção anatómica[29].

10 - Alterações hematopoiéticas associadas ao envelhecimento

As HSCs têm capacidade de autorrenovação, originando células do mesmo tipo ou mais diferenciadas e asseguram a homeostasia tecidular ao longo da vida[69].

O sistema hematopoiético apresenta-se esquematicamente em forma de ramo. As HSCs sofrem proliferação e diferenciação, podendo originar células linfoides ou células mieloides. A série linfoide é composta principalmente por células que compõem o sistema imunitário adquirido, incluindo os linfócitos B e T, enquanto que a série mieloide está relacionada com a imunidade inata, estando envolvida na fagocitose e na resposta inflamatória e, ainda, na resposta hemostática e homeostase celular, uma vez que a HSC mieloide pode diferenciar-se para dar origem a granulócitos, monócitos, plaquetas e eritrócitos[30].

As HSCs, por terem um papel fundamental na manutenção do sistema hematopoiético ao longo da vida, poderiam estar protegidas dos efeitos que o envelhecimento provoca na diferenciação celular. Todavia, muitos estudos têm sugerido que as HSCs sofrem alterações drásticas na sua função e no seu fenótipo com o envelhecimento, nomeadamente a nível da linha linfoide, diminuindo a sua função imune[30].

Nos idosos ocorre uma diminuição acentuada da produção de células linfoides e uma maior produção de células mieloides, determinando um ambiente pró-inflamatório[69].

As alterações no sistema hematopoiético associadas com o envelhecimento são demonstradas pelo aumento da incidência de doenças mieloides proliferativas, como o SMD[70], e de cancro, devido a um declínio do sistema imune adaptativo[71].

Poderia esperar-se que as HSCs fossem uma fonte de juventude, mas Chambers et al[30] mostraram que as HSCs envelhecem, com taxas e características semelhantes a qualquer outro tipo de células somáticas. Assim, estimular simplesmente as HSCs existentes não é uma solução para reforçar o sistema hematopoiético. Estes autores pensam que provavelmente o microambiente não é inteiramente responsável pelo envelhecimento das HSCs, uma vez que quando as HSCs envelhecidas são cultivadas em ambiente jovem, a sua resposta inflamatória diminui, mas as outras alterações associadas ao envelhecimento, como a perda de regulação epigenética, não retomam o seu estado juvenil.

11 - Conclusão

A anemia no idoso está relacionada com alterações fisiológicas mas também é determinada pela exposição a factores de risco e a tóxicos, pela predisposição genética e pelo aparecimento de comorbilidades, frequentes nos idosos. Assim, existe evidência de que a anemia do idoso resulta frequen-

temente da associação do envelhecimento fisiológico com o envelhecimento determinado pela existência de co-morbilidades.

Atualmente não existem dados relativos à prevalência e etiologia da anemia na população idosa portuguesa. Assim, é de extrema importância efetuarem-se estudos neste sentido, para que o diagnóstico da anemia no idoso e a identificação da sua causa se façam mais corretamente, o que permitirá uma intervenção terapêutica atempada e consequente melhoria na qualidade de vida destes doente, com diminuição da morbilidade e mortalidade, contribuindo também para um decréscimo dos custos em saúde no futuro.

Referências bibliográficas

1. Barbosa DL, Arruda IKG, Diniz AS. Prevalência e caracterização da anemia em idosos do Programa de Saúde da Família. Rev bras hematol hemoter 2006; 28:288-92.
2. Beghé C, Wilson A, Ershler WB. Prevalence and outcomes of anemia in geriatrics: a systematic review of the literature. Am J Med 2004; 116:S3-10.
3. Balducci L. Epidemiology of anemia in the elderly: information on diagnostic evaluation. J Am Geriatr Soc 2003; 51:S2-9.
4. WHO (World health Organization). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneve 2001.
5. Patel KV. Epidemiology of Anemia in Older Adults. Semin Hematol 2008; 45:201-17.
6. Nandigam V, Nandigam K, Badhe BA, Dutta TK. Is adult definition of anemia applicable to a geriatric population? Study of erythrocyte parameters in Indian geriatric inpatients. J Am Geriatr Soc 2004; 52:1589-90.
7. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, al e. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2005; 165: 2214-20.
8. Patel KV, Guralnik JM. Prognostic implications of anemia in older adults. Haematologica 2009; 94:1-2.
9. Lipschitz D. Medical and functional consequences of anemia in the elderly. J Am Geriatr Soc 2003; 51:S10-3.
10. Spivak JL. Anemia in the elderly. Time for new blood in old vessels?. Arch Intern Med 2005; 165:2187-9.
11. Makipour S, Kanapuru B, Ershler WB. Unexplained anemia in the elderly. Semin Hematol 2008; 45:250-4.
12. Guralnik J, Eisenstaedt R, Ferrucci L, Klein H, Woodman R. 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.
13. Izaks GJ, Westendorp RG, Knook DL. The definition of anemia in older persons. JAMA 1999; 281:1714-7.
14. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition, and function in community-dwelling elderly. Am J Med 2006; 119:327-34.
15. Penninx BW, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in old age is associated with increased mortality and hospitalization. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2006; 61:474-9.
16. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. Blood Rev 2006; 20:213--26.
17. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, Gerald M, Gravenstein S, Lechich A, al e. Prevalence of anemia in skilled-nursing home residents. Arch Gerontol Geriatr 2004; 39:201-6.
18. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate, and homocysteine. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2003:62-81.
19. Vanasse GJ, Berliner N. Anemia in Elderly: An emerging problema for the 21st century. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2010; 2010:271-5.

20. Spivak JL. The anaemia of cancer: death by a thousand cuts. Nat Rev Cancer 2005; 5:543-55.
21. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005; 352:1011-23.
22. Elzen WPJ, Gussekloo J. Anaemia in older persons. Neth J Med 2011; 69:260-7.
23. Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Pract Res Clin Haematol 2005; 18:171-82.
24. Ble A, Fink JC, Woodman RC, Klausner MA, Windham BG, Guralnik JM, *et al.* Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons. Arch Intern Med 2005; 165:2222- 7.
25. Cumming RG, Mitchell P, Craig JC, Knight JF. Renal impairment and anaemia in a population-based study of older people. Intern Med J 2004; 34:20-3.
26. Greenberg PL, Young NS, Gattermann N. Myelodysplastic syndromes. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2002:136-61.
27. Nishino HT, Chang CC. Myelodysplastic syndromes: Clinicopathologic features, pathobiology, and molecular pathogenesis. Arch Pathol Lab Med 2005; 129:1299-310.
28. Roy CN. Anemia in frailty. Clin Geriatr Med 2011; 27:67-8.
29. Price EA. Aging and erythropoiesis: current state of knowledge. Blood Cells Mol Dis 2008; 41:158-65.
30. Chambers SM, Goodell MA. Hematopoietic stem cell aging: wrinkles in stem cell potential. Stem cell rev 2007; 3:201-11.
31. Balducci L, Hardy CL. Anemia of aging: a model of erythropoiesis in cancer patients. Cancer Control 1998; 5:17-21.
32. Balducci L. Anemia, cancer, and aging. Cancer Control 2003; 10:478-86.
33. Artz AS, Fergusson D, Drinka PJ, Gerald M, Bidenbender R, Lechich A, al e. Mechanisms of unexplained anemia in the nursing home. J Am Geriatr Soc 2004; 52:423-7.
34. Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, Semba RD, Lauretani F, Corsi A, al e. Unexplained anaemia in older persons is characterised by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. Br J Haematol 2007; 136:849-55.
35. Agnihotri P, Telfer M, Butt Z, Jella A, Cella D, Kozma CM, al e. Chronic anemia and fatigue in elderly patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover exploratory study with epoetin alfa. J Am Geriatr Soc 2007; 55:1557-65.
36. Ferrucci L, Guralnik JM, Bandinelli S, Semba RD, Lauretani F, Corsi A, al e. Unexplained anaemia in older persons is characterized by low erythropoietin and low levels of pro-inflammatory markers. Br J Haematol 2007; 136:849-55.
37. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Kelle C, Taudorf S, Pedersen BK, al e. IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. J Clin Invest 2004; 113:1271-6.
38. Ferrucci L, Guralnik JM, Woodman RC, Bandinelli S, Lauretani F, Corsi AM, al e. Proinflammatory state and circulating erythropoietin in persons with and without anemia. Am J Med 2005; 118:1288-96.
39. Sun WH, Keller ET, Stebler BS, Ershler WB. Estrogen inhibits phorbol ester-induced I kappa B alpha transcription and protein degradation. Biochem Biophys Res Commun 1998; 244:691-5.
40. Keller ET, Chang C, Ershler WB. Inhibition of NFkappaB activity through maintenance of IkappaBalpha levels contributes to dihydrotestosterone-mediated repression of the interleukin-6 promoter. J Biol Chem 1996; 271:26267-75.
41. Agarwal N, Prchal JT. Erithropoietic agentes and the elderly. Semin Hematol 2008; 45:267-75.
42. George J, Patal S, Wexler D, Abashidze A, Shmilovich H, Barak T, al e. Circulating erythropoietin levels and prognosis in patients with congestive heart failure: comparison with neurohormonal and inflammatory markers. Arch Intern Med 2005; 165:1304-9.
43. Lash AA, Coyer SM. Anemia in older adults. Med. Surg Nurs 2008; 17:298-304.
44. Metz J. A high prevalence of biochemical evidence of vitamin B12 or folate deficiency does

not translate into a comparable prevalence of anemia. Food Nutr Bull 2008; 29:S74-85.

45. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. Blood 2006; 107:3841-6.
46. Patel KV, Harris TB, Faulhaber M, Angleman SB, Connelly J, Bauer DC, al e. Racial variation in the relationship of anemia with mortality and mobility disability among older adults. Blood 2007; 109:4663-70.
47. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 345:1230-6.
48. Amin MG, Tighiouart H, Weiner DE, Stark PC, Griffith JL, MacLeod B, al e. Hematocrit and left ventricular mass: the Framingham Heart study. J Am Coll Cardiol 2004; 43:1276-82.
49. Metivier F, Marchais SJ, Guerin AP, Pannier B, London GM. Pathophysiology of anemia: Focus on the heart and blood vessels. Nephrol Dial Transplant 2000; 15:14-8.
50. Guse CE, Porinsky R. Risk factors associated with hospitalization for unintentional falls: Wisconsin hospital discharge data for patients aged 65 and over. WMJ 2003; 102:37-42.
51. Argyriadou S, Vlachonikolis I, Melisopoulou H, Katachanakis C, Lionis C. In what extent anemia coexists with cognitive impairment in elderly: a cross-sectional study in Greece. BMC Fam Pract 2001; 2.
52. Kolnaar BGM, Van Wijk MAM, Pijnenborg L, Assendelft WJJ. Summary of the Dutch College of General Practitioners' practice guideline 'anemia'. Ned Tijdschr Geneeskd 2003; 147:1956-61.
53. Allen LH. Causes of vitamin B12 and folate deficiency. Food Nutr Bull 2008; 29:S5-7.
54. Bross MH, Soch K, Smith-Knuppel T. Anemia in Older Persons. Am Fam Physician 2010; 82:480-7.
55. Mukhopadhyay D, Mohanaruban K. Iron deficiency anaemia in older people: investigation, management and treatment. Age Ageing 2002; 31:87-91.
56. Hoffbrand AV, Moss PAH. Essencial Haematology. Wiley-Blackwell, 2011.
57. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. Am Fam Physician 2007; 75:671-8.
58. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, al e. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. Am J Med 2005; 118:1142-7.
59. Andrès E, Dali-Youcef N, Vogel T, Serraj K, Zimmer J. Oral cobalamin (vitamin B(12)) treatment. An update. Int J Lab Hematol 2009; 31:1-8.
60. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, al e. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355:2085-98.
61. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, Zeeuw D, Eckardt KU, al e. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 2009; 361:2019-32.
62. Wright JR, Ung YC, Julian JA, Pritchard KI, Whelan TJ, Smith C, al e. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin in non-small-cell lung cancer with disease-related anemia. J Clin Oncol 2007; 25:1027-32.
63. Abdelhafiz AH, Brown SHM, Bello A, El Nahas M. Chronic Kidney Disease in Older People: Physiology, Pathology or Both?. Nephron Clin Pract 2010; 116:c19-24.
64. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. Anatomia & Fisiologia. Lusociência, 2005:959-80.
65. Musso CG, Oreopoulos DG. Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. Nephron Physiology 2011; 119:1-5.
66. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. The aging kidney. Kidney Int 2008; 74:710-20.
67. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, Artz AS, Denduluri N, Tecson J, al e. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. J Am Geriatr Soc 2005; 53:1360-5.
68. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Psiroyiannis A, Leotsinidis M, Kyriazopoulou V, Vassila-

kos P, al e. Inappropriately low erythropoietin response for the degree of anemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. Ann Hematol 2006; 85:79-85.

69. Ergen AV, Goodell MA. Mechanisms of hematopoietic stem cell aging. Exp Gerontol 2010; 45:286-90.
70. Corey SJ, Minden MD, Schimmer AD. Myelodysplastic syndromes: the complexity of stem-cell diseases. Nat Rev Cancer 2007; 7:118-29.
71. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RAJ. The ageing immune system: is it ever too old to become young again?. Nat Rev Immunol 2009; 9:57-62.