

Anemia e funzione nell'anziano

Dr Guglielmo W. Spassini
Journal Club GRG – Brescia
17/06/2016

M. Barbagallo, G. Bellavia (...)
ANEMIA E DECLINO FUNZIONALE NELL'ANZIANO
G.GERONTOL 2004;52:283-289

Hb inferiore a 12 gr/dl nelle donne e a 13 gr/dl negli uomini (WHO)
Prevalenza aumenta con l'età, marcato aumento dopo i 60 anni, picco
dopo gli 80
Complessivamente il 13% dopo i 70 anni

Sunto di letteratura geriatrica dal 1994 al 2003 che documenta che una
anemia non trattata si associa a aumentata morbilità e mortalità,
deficit neurologici e cognitivi, depressione, elevato rischio di
cadute, danni cardiovascolari e renali, declino funzionale, secondari
onerosi costi familiari e sociali e di qualità di vita.

Barbagallo...

Pennix, Ferrucci et al, 2003, a conferma,
su 1146 anziani sia maschi (<13 anemici, 13 - 15 borderline,
> 15 non anemici) che femmine (<12, 12 - 13, >13), di
71 anni e oltre,
con prove di equilibrio, di forza, di velocità di marcia,
rilevando prospetticamente per 4 anni BADL e IADL,
pure trovano un continuum di declino funzionale, con
differenze significative sia tra anemici e borderline che
tra borderline a non anemici.
Non differenze tra anemia macrocitica e microcitica.

Barbagallo...

Pennix, Ferucci, Bandinelli et al, 2004,
studio INCHIANTI, su 1156 ultra65enni, prove di
performance, disabilità IADL e BADL,
trovano una stretta associazione tra anemia e disabilità,
tra anemia e ridotte performance fisiche (vigore
nell'estensione del ginocchio e nella stretta di mano),
tra livelli sierici di IL-6, TNF-alfa, PCR e disabilità,
tra i marker flogistici e l'anemia,
ma alla multivariata l'anemia rimane da sola
significativamente ed indipendentemente associata a
maggiore disabilità e minori performance fisiche.

Barbagallo ...

Ampia letteratura dal 1997 al 2004 con dimostrazione di correlazione tra IL-6 e malattie croniche come osteoporosi, Alzheimer, aterosclerosi, neoplasie, tra IL-6 e mortalità, morbilità cardiovascolare, disabilità, fragilità, depressione, di inibizione, ipossiemia indotta, della secrezione di eritropoietina ad opera di IL-1, IL-6, TNFalfa, e del feedback positivo dell'ipossia sulle citochine stesse, di inibizione citochinica sia delle fasi iniziali che finali dell'eritropoiesi.

Barbagallo...

Nel 2004 ancora dubbio (Pennix, Ferrucci, Bandinelli):

anemia fattore di rischio indipendente di declino
funzionale

o epifenomeno di accompagnamento del processo
infiammatorio cronico.

Si ipotizza un meccanismo di rinforzo ed
automantenimento.

Barbagallo ...

In tutti questi studi l'anemia pare essere una variabile continua ed indipendente di funzionalità, cioè

non solo

minor concentrazione emoglobinica = minor performance fisica

ma anche

concentrazione emoglobinica = performance fisica.

**Impact of anemia on mortality, cognition, and function in
community-dwelling elderly.**

Am J Med. 2006 Apr;119(4):327-34

1744 anziani ultra71enni di alcune contee del Nord Carolina, misurata l'emoglobina alla baseline nel 1992, prevalenza di anemia del 24%, più frequente negli afroamericani rispetto ai caucasici

dopo 4 anni KATZ, IADL, SPMSQ, morte (fino al 2000)
rischio di morte circa doppio per gli anemici in generale

forte associazione tra anemia alla baseline e sviluppo di perdita funzionale e cognitiva

**Association Of Mild Anemia With Cognitive, Functional, Mood And Quality
Of Life Outcomes In The Elderly: The Health And Anemia Study.**

PLoS ONE. 2008; 3(4): e1920. Published online 2008 Apr 2.

Per testare una condizione molto comune, che i medici considerano senza troppa preoccupazione: l'anemia lieve (10-11.9 nella donna e 10 - 12.9 nell'uomo), valutandone l'associazione con cognitiv  (MMSE, e altri test neuropsicologici per la memoria verbale e l'attenzione sostenuta e selettiva), funzione (SBI-BADL, IADL 5M, 8F), l'umore (GDS), la qualit  di vita (SF-12, FACT-An).

Interviste telefoniche dopo prelievo ematico a 4.068 anziani biellesi di et  non avanzata (65-84), 170 anemici lievi confrontati con 547 controlli, scelti a random non anemici.

Mild grade anemia indipendentemente associata con una peggior performance nel test di attenzione selettiva e con una Scala di Qualit  di vita malattia-specifica (FACT-An).

Non trovano granch , auspicano e commentano poco.

**Effect Of Anemia And Comorbidity On Funcional Status And Mortality In
Old Age: Results From The Leiden 85-Plus Study.**

CMAJ. 2009 Aug4; 181(3-4): 151-157.

562 85enni della regione di Leiden, in Olanda, visitati, prelevati e intervistati dove risiedevano (casa o RSA) alla baseline e annualmente per 5 anni.

Emocromo, BADL, IADL (Scala di Groeningen Activity Restriction Scale, 9 + 9), MMSE, GDS, comorbilità (malattie conosciute e sconosciute, cioè Clearance della creatinina e PCR).

Analisi statistica molto rigorosa.

Prevalenza di anemia alla baseline 26,7% (150 su 562), gli anemici maschi, in RSA e fumatori o ex.

Leiden...

3 modelli di analisi alla baseline.

Modello 1, analisi cruda: gli anemici più disabili sia BADL che IADL, MMSE più basso, GDS più elevata.

Modello 2, aggiustamento per caratteristiche socio-demografiche: le differenze si riducono ma permangono.

Modello 3, aggiunte le malattie conosciute: ulteriore riduzione delle differenze.

Modello 4, anche le malattie non conosciute: scomparsa delle differenze.

Leiden ...

Table 2

Cross-sectional differences in measures of functional status between participants with and without anemia at baseline, before and after adjustment for possible confounders

Measure of functional status	Model 1 No adjustment [*]		Model 2 Adjustment for socio-demographic characteristics [†]		Model 3 Adjustment in model 2 plus presence of known disease [‡]		Model 4 Adjustment in model 3 plus other parameters of unknown disease [§]	
	Difference (95% CI)	<i>p</i> value	Difference (95% CI)	<i>p</i> value	Difference (95% CI)	<i>p</i> value	Difference (95% CI)	<i>p</i> value
Disability in basic activities of daily living	2.0 (0.9 to 3.2)	< 0.01	1.3 (0.3 to 2.3)	0.01	1.1 (0.1 to 2.1)	0.04	0.5 (-0.5 to 1.4)	0.32
Disability in instrumental activities of daily living	2.9 (1.3 to 4.5)	< 0.01	1.7 (0.3 to 3.2)	0.02	1.2 (-0.1 to 2.6)	0.08	0.8 (-0.7 to 2.2)	0.30
Mini-Mental State Examination	-1.8 (-3.0 to -0.7)	< 0.01	-1.1 (-2.1 to -0.1)	0.03	-0.9 (-1.9 to 0.1)	0.08	-0.4 (-1.4 to 0.6)	0.43
Geriatric Depression Scale-15	0.5 (0.0 to 1.0)	0.06	0.3 (-0.2 to 0.9)	0.19	0.3 (-0.2 to 0.9)	0.21	0.3 (-0.2 to 0.9)	0.20

^{*}Crude analysis.

[†]Adjusted for socio-demographic characteristics (sex, level of education, income and residence in long-term care facility) at baseline.

[‡]Additional adjustments for the presence of known disease (including stroke, myocardial infarction, severe cognitive impairment, diabetes mellitus, Parkinson disease, hip fracture, arthritis, obstructive lung disease and malignant disease) at baseline.

[§]Additional adjustments for other parameters of unknown disease (C-reactive protein level and creatinine clearance) at baseline.

Leiden ...

NON ci sono differenze nel follow up, già all'analisi cruda tra a nemici e non anemici, per funzione, cognitività e umore.

La mortalità è invece fortemente associata alla anemia prevalente (con un continuum di peso tra anemia lieve, moderata e grave).

In 99 partecipanti, nel follow up si riscontra un'anemia incidente: costoro hanno un grave rischio di perdere le BADL (HR 2,16 1,7-2.7), anche dopo tutti gli aggiustamenti (HR 1,4).

Leiden ...

CONCLUDONO:

l'anemia è un primo, palese passo, dalla malattia cronica alla
disabilità, è la cronicità il killer funzionale,

gli studi precedenti non hanno usato dei livelli di controllo
sufficienti per i fattori confondenti,

l'anemia prevalente e, anche di più, quella incidente sono
indipendentemente associate a rischio di morte entro 5 anni.

Questo forse è l'unico dubbio sulla possibilità di ulteriori trial
sull'efficacia di un trattamento mirato, ma con una
strettissima sorveglianza sui fattori confondenti.

Alyson Haslam et al

Associations of anemia and physical function in Georgia Centenarians

J Am Geriatr Soc. 2012 Dec; 60(12):2362-2363

anemia in più del 50% dei centenari

limitazioni fisiche e funzionali nel 42% degli ultra65enni con
continuum di aumento con l'età

Studi precedenti hanno valutato il problema di associazione tra
anemia e disabilità sugli anziani in generale

ma tra i centenari diventa più stretta?

Considerando la prevalenza tra i molto vecchi sia di anemia che
di disabilità, è utile comprendere meglio il meccanismo di
questa associazione?

Georgia ...

244 ultra98enni del Georgia Centenarians Study.

Forza nella Stretta manuale e nella estensione di ginocchio e altri test di performance fisica, IADL e BADL, BMI, MMSE, clearance della creatinina, somma di malattie croniche (osteoporosi, IRC, diabete, BPCO, cancro, ipertensione, Parkinson, arteriopatia periferica)

Età media 100.5 anni, femmine 83%, 81.1% bianchi, 41.9% in NH
percentuale simile di anemici e di non anemici, ma maggiore tra i maschi (66.6% vs 48.6%) e tra gli afro-americani (63.4% vs 48.8%)

Georgia ...

centenari con anemia mostrano sia minor forza di stretta manuale che di estensione di ginocchio rispetto ai non anemici

ma non v'è associazione con gli altri test con funzioni fisiche multiple, né con le BADL

Interferenza della funzione renale e dei marker infiammatori? Citano Leiden.

Si sbilanciano dicendo che visto che i grandi vecchi anemici sono più debolini di mano e di gamba si potrebbe trattare l'anemia per renderli più forti: mi par fortuito e gratuito!

Cross-Sectional and Longitudinal Associations Between Anemia and Frailty in Older Australian Men: The Concord Health and Aging in Men Project.

J Am Med Dir Assoc. 2015 Jul 1;16(7):614-620.

Affermano che negli anziani fragilità (valutata secondo il Cardiovascular Health Study Measure, mutuato dalle caratteristiche della Fried) è stata associata solo in modo trasversale e mai longitudinalmente.

1666 uomini ultra70enni dal CHAMP sono stati valutati alla baseline, 1314 a 2 anni e 917 a 5 anni.

Ad ogni valutazione: Frailty (CHSM), Anemia (WHO), età, reddito, BMI, stima della filtrazione glomerulare, marker infiammatori (conta leucocitaria e albumina).

La prevalenza di anemia: 14,6% alla baseline, 16,2% a 2 anni e 19,4 a 5 anni.

La prevalenza di fraity: 9,1% alla baseline, 9,0% sia a 2 che a 5 anni.

Tra gli uomini più giovani (70-74) la prevalenza di frailty era del 4,5% alla baseline e del 9,0% dopo 5 anni.

Australian ...

Table 1. Operationalizing a Phenotype of Frailty

<i>A. Characteristics of Frailty</i>	<i>B. Cardiovascular Health Study Measure*</i>
Shrinking: Weight loss (unintentional)	Baseline: > 10 lbs lost unintentionally in prior year
Sarcopenia (loss of muscle mass)	
Weakness	Grip strength: lowest 20% (by gender, body mass index)
Poor endurance; Exhaustion	"Exhaustion" (self-report)
Slowness	Walking time/15 feet: slowest 20% (by gender, height)
Low activity	Kcals/week: lowest 20% males: <383 Kcals/week females: <270 Kcals/week
	<i>C. Presence of Frailty</i>
	Positive for frailty phenotype: ≥ 3 criteria present
	Intermediate or prefrail: 1 or 2 criteria present

*See Appendix.

Australian ...

Hanno trovato associazioni significative trasversali, in ogni momento, tra anemia e fragilità, sia nell'analisi senza aggiustamenti che nell'analisi con tutti gli aggiustamenti.

Utilizzando modelli di equazioni generalizzate di stima dello scarto temporale hanno valutato le associazioni longitudinali tra ripetute misure di frailty ed emoglobina: anche le associazioni longitudinali sono risultate significative (sia dati crudi che completamente aggiustati).

CONCLUDONO che nella loro analisi

anemia e fragilità sono associate sia trasversalmente che longitudinalmente,

l'anemia precede la fragilità negli uomini non fragili alla baseline,

l'anemia può allertare il clinico sul rischio di sviluppo di fragilità.

Anemia, Physical Function, and Mortality in Long-Lived Individuals Aged 95 and Older: A Population-Based Study.

J Am Geriatr Soc. 2015 Oct;63(10):2202-4.

Regione di Rugao in Cina, 435 individui tra 97 e 107 anni; emoglobina, IADL, ADL, 2 prove fisiche, se fumatori, se bevitori, numero di malattie croniche, mortalità a 6 anni.

Prevalenza di anemia 36,8% nelle donne e 46,9 negli uomini.

L'Associazione di anemia e disabilità è significativa per ciascuna delle 4 funzioni esaminate.

L'associazione tra il quartile più basso di emoglobina e la mortalità permane anche dopo aggiustamento per le 4 funzioni (effetto diretto dell'anemia sulla mortalità secondo loro, o forse segno di malattie sottostanti, anche se il numero di malattie non è risultato significativo).

Letters to the editors!

The Relationship between Anemia, Hemoglobin Concentration and Frailty in Brazilian Older Adults.

J Nutr Health Aging. 2015 Nov; 19(9):935-40.

1256 ultra60enni di San Paolo in Brasile, studiati con 4 approcci statistici per mettere in correlazione anemia, concentrazione di emoglobina, stato di fragilità e numero di criteri di fragilità.

Associazioni molto significative tra anemia, concentrazione emoglobinica e fragilità:

i vecchi anemici sono più suscettibili di fragilità,

livelli più bassi di emoglobina son associati ad un numero più alti di frailty criteria,

chiaro effetto dose-risposta.

Gabriele Rörig

Anemia in frail, elderly patient.

Clin Interv Aging. 2016 Mar; 11:319-326

Una review con alcuni punti fermi

L'anemia nell'anziano è stata spesso associata a compromissione della forza fisica, fragilità, declino cognitivo, depressione, mortalità

NHANES III (1991-1994) e Paul SS (2015): prevalenza del 30% tra gli ultra85enni al domicilio.

Gaskell (2008) e Back (2014): ultra65enni ricoverati con prevalenza del 40%.

Rörig (2014): ultra70enni ricoverati, prevalenza di anemia del 50%.

Sia il NHANES III che Rörig classificano 3 tipi fondamentali di anemia:

da deficit di micronutrienti,

renale (RA) o da infiammazione cronica (ACI o ACD),

anemia non spiegata.

ACI è il sottotipo più rappresentato: 62,1% nell'anziano.

Röhrig ...

PATOGENESI DELL'ACI o ACD

L'intrappolamento del ferro nel RES lo rende indisponibile per l'eritropoiesi.

Meccanismo mediato dall'infiammazione cronica che provoca un eccesso di un peptide ferro-regolatore, la PEPDICINA, che inibisce il rilascio di Fe dal RES (downregulation della ferroportina).

Il meccanismo fine non è noto.

IPOTESI:

le Cellule Staminali Ematopoietiche sopravvivono, si rinnovano e si differenziano, percependo i bisogni eritropoietici dell'organismo, grazie alle citochine regolatrici prodotte nel micro-ambiente del midollo osseo;

le citochine aumentate dell'invecchiamento (Inflammaging di Franceschi, IL-6, IL-1, TNF α , interferone γ) provocano aumento e spreco di mielopoiesi con risultato finale di progressiva riduzione e arresto;

Perciò l'Inflammaging altera il midollo osseo e quindi l'eritropoiesi.

Röhrig ...

FRAGILITÀ

Secondo Franceschi l'INFLAMMAGING è parte della immunosenescenza, consistente in una disregolazione delle risposte infiammatorie con esito in uno stato cronico di basso grado d'infiammazione (citochine costantemente aumentate).

Questo stato è fortemente associato con le Sindromi Geriatriche e in particolare con l'Anemia Cronica. Il peso delle sindromi geriatriche *pirogeno* produce la Fragilità (Chang, 2012). Il costante stato pro-infiammatorio aumenta la suscettibilità alle malattie geriatriche e ne accelera la progressione.

Prima di questi recenti conoscenze biochimiche la Fragilità, secondo il modello della Fried, è definita dalla presenza di almeno 3 criteri tra facile stancabilità, perdita di peso, ipocinesia, rallentamento della marcia e ridotta stretta manuale, mentre uno stato di pre-Fragilità solo da 1 o 2 di questi criteri.

Altri studi più recenti aggiungono varianti sociali ed economiche (SALSA).

Röhrig ...

ANEMIA, FRAGILITÀ E INFLAMMAGING

Un recente Indice di Fragilità (di Ng, Fent, Nyunt, 2014) include fattori socioeconomici, nutrizionali e comorbidità come l'anemia. Tra i 13 fattori predittivi finali dell'indice spiccano bassa emoglobina e conta leucocitaria elevata, implicando una stretta associazione tra fragilità anemia e infiammazione. Soprattutto per la imponente condivisione del meccanismo di infiammazione cronica (mediata da uno squilibrio ossidativo). I ROS o Radicali Liberi sono molecole estremamente reattive che provocano danni alle membrane cellulari, alle proteine, agli enzimi e al DNA.

Si continua a sottolineare l'associazione ma la relazione causa-effetto ancora non è del tutto chiara.

Röhrig ...

Wu et al (2015) recentemente presentano un'ipotesi di massima per l'intreccio tra fragilità e infiammazione:

l'invecchiamento provoca una riduzione della funzione d'organo,

la disfunzione (letta come Fragilità con i criteri di Fried) può precipitare a scompenso in presenza di citochine, che agiscono come fattore stressante,

queste perciò sono i biomarker del rischio individuale di malattia.

Interessante anche l'associazione significativa tra la RDW e la mortalità. Il progressivo aumento della RDW negli ultimi 5 anni di vita è stato associato al numero di malattie croniche e ai marker di infiammazione (Martinez-Velilla, 2015).

Röhrig ...

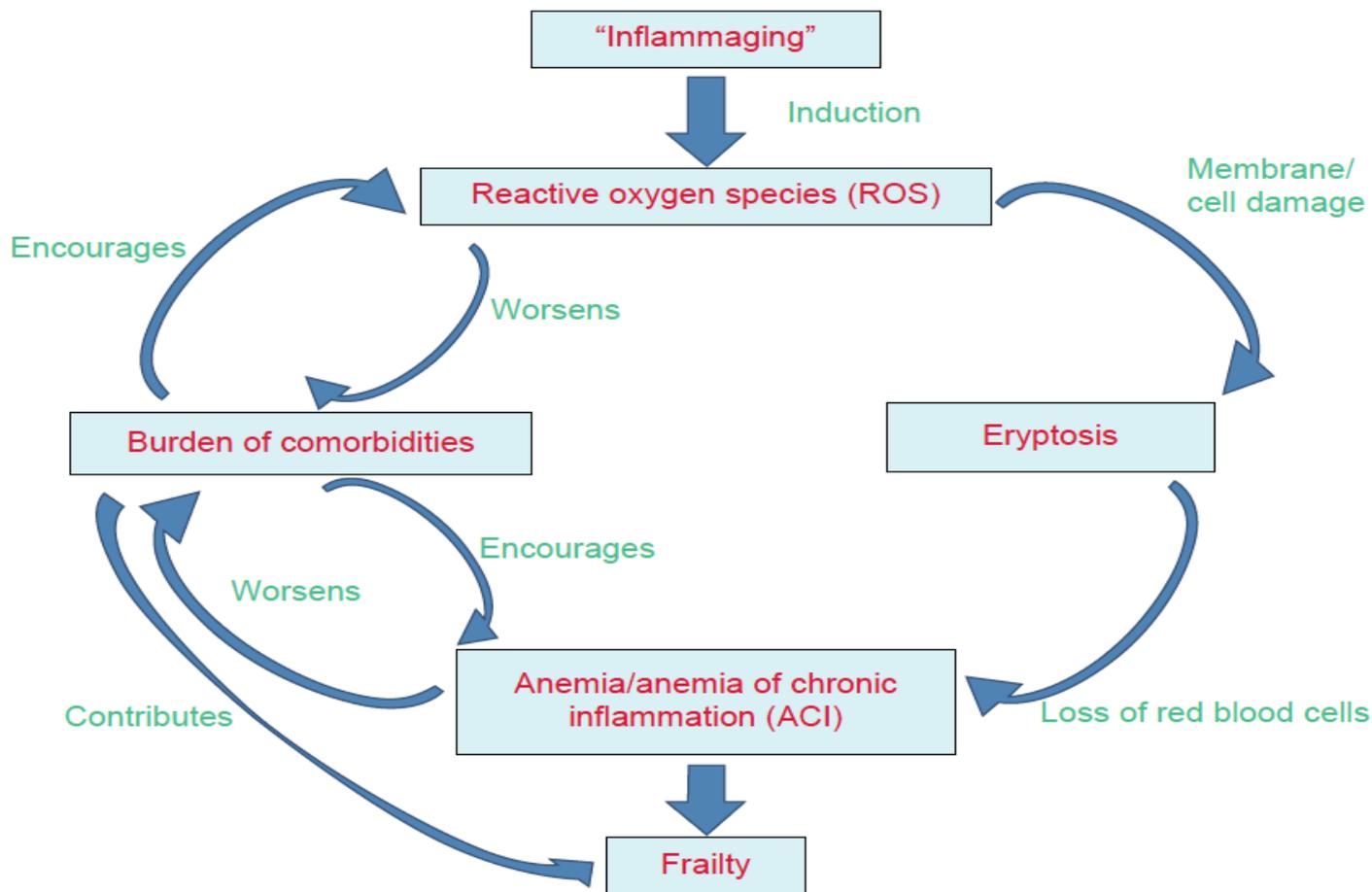
E L'ERIPTOSI?

E' il meccanismo fisiologico con il quale i vecchi eritrociti divengono piccini e traslocano fosfatidilserina in superficie, chiamando i fagociti a distruggerli.

Un processo di eriptosi aumentato viene trovato in molte malattie croniche come il diabete, lo scompenso, l'insufficienza renale, la disidratazione, il Parkinson (Lang e Lang, 2015).

Inoltre uno studio rileva una percentuale di fosfatidilserina sulla membrana eritrocitaria significativamente più elevata in un gruppo di 88enni rispetto ad uno di 31enni (Lupescu, 2015).

Röhrig ...



Hypothetical association between frailty, ACI, and inflammaging.

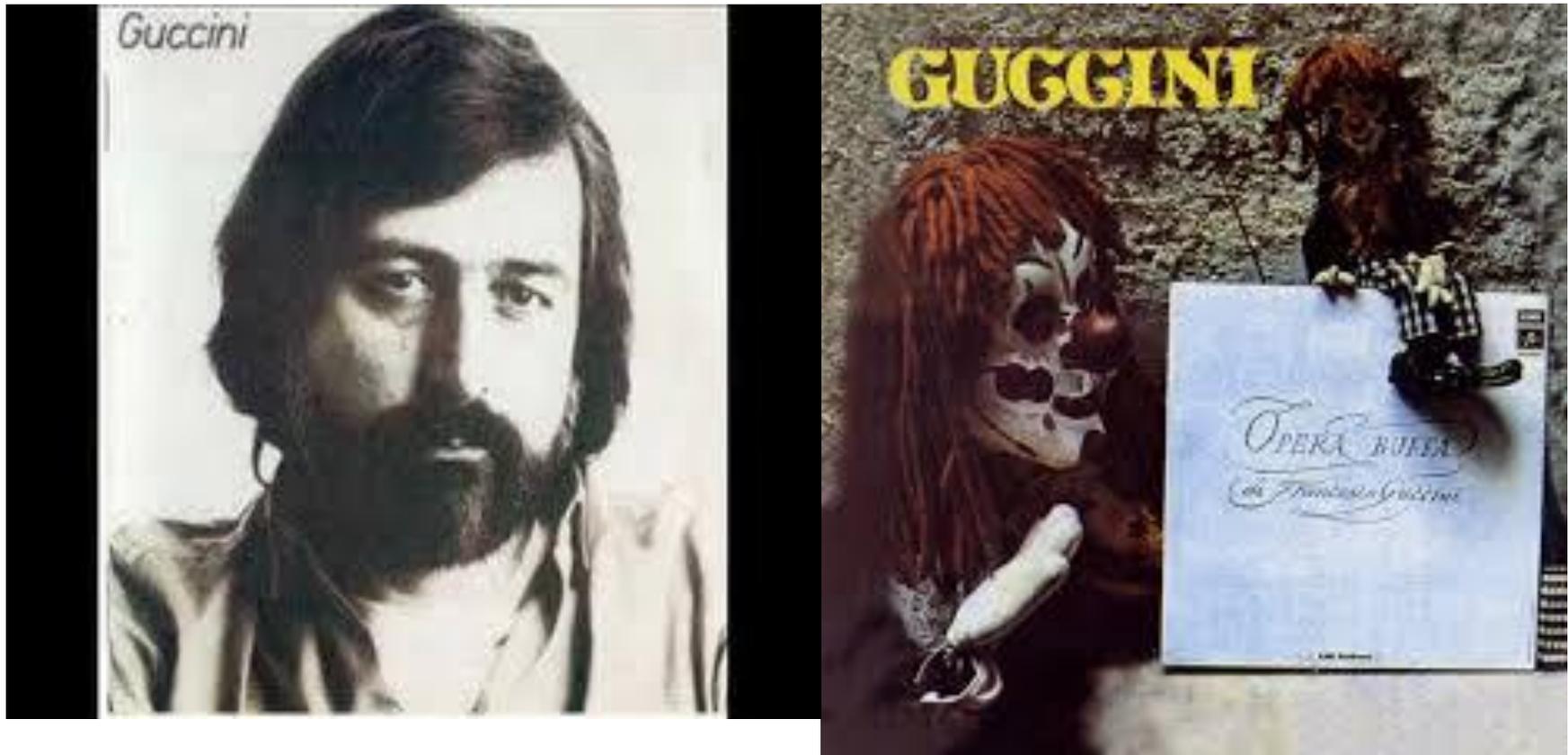
In conclusione

1. l'anemia nell'anziano è certamente strettamente associata a fragilità e disabilità
2. probabilmente le precede come allerta e come rinforzo (peggiorando con meccanismo ipossico le disfunzioni d'organo)
3. è indubbio che un'anemia trattabile trattata porterà beneficio al paziente anziano
4. non mi pare però che sforzarsi di trattare l'anemia cronica dovrebbe portare benefici effettivi, poiché il meccanismo innescato è troppo ampio e intrecciato per essere intaccato

In conclusione

5. lo stress ossidativo e lo stato infiammatorio cronico rappresentano il meccanismo patogenetico condiviso tra anemia, funzione, scompenso d'organo e fragilità nell'anziano, ma i percorsi sono ancora non chiari
6. e probabilmente non è possibile una semplificazione solo biochimica, o solo funzionale, o solo ambientale o solo clinica ... il rapporto tra anemia e funzione nell'anziano c'è ed è complesso (aggettivo comodo, aggettivo confuso, aggettivo furbino magari ... ma è la vecchiaia bellezza!)

In conclusione



In conclusione

Mentre la notte tenebrosa impera
Risalgo al volo sulla mia Gilera
per questa sera ho troppo amato e sono stanco
La notte tutta in bianco non posso far perché
Sono anemico ... olè.

Dal tango “Il Bello” nell'Opera Buffa di Francesco Guccini.