

АНЕМИЯ И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: СЛУЧАЙНАЯ ИЛИ ЗАКОНОМЕРНАЯ СВЯЗЬ?

Т.В.Мохорт

Сахарный диабет (СД) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения в 21 веке, что обусловлено ростом заболеваемости, высоким уровнем смертности при этом заболевании и, соответственно невозможностью сохранения средней продолжительности и качества жизни. Повышенные риски смерти при СД обусловлены сердечно-сосудистой патологией (острые кардиальные события и хроническая патология, включая нарушения ритма и развитие сердечной недостаточности); микрососудистыми осложнениями, в том числе хронической болезнью почек (диабетическая нефропатия и воспалительные заболевания почек) и/или гангренами; раковыми заболеваниями различной локализации; коматозными состояниями. При этом значимое место в основе патогенеза макро-и микрососудистых осложнений СД занимает гипоксия.

С другой стороны, известно, что анемия, являющаяся важнейшим фактором, обуславливающим гипоксию, связана с повышенным риском смерти [13, 17, 18]. Хотя, несмотря на наличие подтверждающих фактов, окончательно не ясно, риск смерти повышает анемия, или хронические заболевания, которые ей сопутствуют. Изначально следует отметить, что существующие рекомендации указывают различные целевые уровни гемоглобина (Hb). Так, Всемирная организация здравоохранения определяет целевой уровень Hb >120 г/л для женщин и >130 г/л для мужчин. European Best Practice Guidelines в качестве цели определяет уровень Hb >115 г/л для женщин и > 135 г/л для мужчин моложе 70 лет и Hb >120 г/л старше 70 лет. Снижение уровня Hb ниже целевых значений рассматривается как анемия.

Существующая доказательная база подтверждает наличие взаимосвязи между хронической сердечной недостаточностью и другой сердечно-сосудистой патологией и анемией [20, 34, 45]. По результатам Фрамингемского исследования и наблюдения за 5029 пациентами с СД в течение 2 лет доложено повышение риска смерти от сердечно-сосудистой патологии при снижении показателя Ht независимо от пола. В другом исследовании, отмечено, что снижение уровня Hb нарушает функциональный статус при ХСН, а при снижении гематокрита (Ht) на 1%, риск смерти увеличивается на 6% [20]. Анализ базы данных известного исследования SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), включающего больных с фракцией выброса левого желудочка менее 35% (плацебо vs эналаприл) с регулярными исследованиями

Ит показал, что в течение года в группе эналаприла выявлено 11,3% новых случаев анемии против 7,9% в группе плацебо, что означает повышение риска развития анемии при приеме И-АПФ на 48%. После поправки на такие факторы, как повышенный уровень креатинина и низкая масса тела, прием эналаприла был связан с риском развития новой анемии (Отношение шансов 1,52). При однофакторном анализе наличие анемии было связано с 47% увеличением риска смертности. При этом в группе плацебо относительный риск составил 1,56 (при 95% ДИ 1,32-1,84), а в группе эналаприла – 1,38 (1,16-1,63). При проведении многофакторного анализа определено, что наличие исходной анемии повышает риск смерти у больных ХСН на 44%, а развитие новой анемии увеличивает этот риск уже на 108%.

Т.о. определено, что назначение эналаприла, препарата, используемого в качестве препарата первой линии в лечении артериальной гипертензии, микроальбуминурии и с целью кардиопротекции при СД, связано с повышенным риском развития анемии, а в сравнении с пациентами без анемии значительно худший прогноз имеют пациенты с ХСН при развитии у них анемии.

По другим данным, анемия увеличивает риск кровотечения и смерти после проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST, что подтвердил анализ катамнеза 3153 участников исследования «HORIZONS-AMI» с ЧКВ при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [45]. Оригинальное изыскание обязано было сопоставить использование бивалирудина с нефракционируемым гепарином в комбинации с ингибитором гликопротеина IIb/IIIa, получаемыми перед операцией. В начале изыскания у 10,5 % больных была анемия. Отмечено, что бивалирудин понижал вероятность смертности от всех причин и сердечной смертности и кровотечения вдвое больше, чем гепарин плюс ингибитор гликопротеина IIb/IIIa у пациентов без анемии. У пациентов с анемией бивалирудин не обеспечивал перечисленные преимущества». В течение 30 дней у пациентов с анемией вероятность кровотечения (13,5 % против 6,7 %) и в течение 1 года (14,8 % против 7,2 %) была в 2 раза выше. При этом у мужчин с анемией была отмечена значительно более высокая смертность через 30 дней (4,6 %, против 1,8 % у мужчин, которые не имели анемии) и через 1 год (8,9 % против 3,0 %) при отсутствии аналогичной зависимости у женщин (5,3 % против 3,6 % в течение 30 дней, и 7,5 % против 5,9 % в течение 1 года). Полученные данные были подтверждены результатами многомерного анализа. У пациентов с анемией также были более высокие риски инсульта, но анемия не ассоциировалась с рисками для повторного инфаркта миокарда, тромбоза стента, или целевой сосудистой реваскуляризации.

Анемия – как независимый фактор риска смертности после острого инфаркта миокарда независимо от наличия СД, подтверждена DH Shu et al. В проведенном ими исследовании пациенты были разделены на 4 группы: СД и

анемия (группа А, n = 716), СД без анемии (группа В, n = 1894), анемия без СД (группа С, n = 869), и без СД и анемии (группа D, n = 3987). 30-дневная смертность составила 32.3 % в группе А, 16.1 % в группе В, 21.5 % в группе С, 6.6 % в группе D, что подтверждает факт о негативном влиянии анемии на более высокую смертность, чем в группах сравнения [35].

Перечень исследований о связи анемии и негативных сердечно-сосудистых исходов может быть продолжено исследованием Meneveau N с соавт. [27], которые доказали, что при остром коронарном синдроме и анемии риск негативного исхода выше. При наблюдении за 1410 пациентов с острым коронарным синдромом анемия была выявлена у 381 пациента (27%) с коморбидными состояниями, в результате независимо от различной степени риска по шкале Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) всех группах анемия была определена как независимый предиктор смертности [27]. Таким образом, низкий уровень Hb – независимый предиктор риска кровотечения при остром коронарном синдроме, также фактор риска смерти и смерти от инфаркта миокарда [3].

Одной из причин негативного влияния анемии на сосудистый прогноз называют гемореологические нарушения, которые влияют на функцию эндотелия и развитие микроангиопатических осложнений, в частности ретинопатии (ДР) [11, 19, 32]. Так, в одном из последних исследований отмечено, что Hb, Ht, вязкость крови были снижены при наличии ретинопатии независимо от пола и зависели от выраженности ретинопатии, что позволило высказать предположение о прямом влиянии снижения Hb на развитие органических нарушений, а снижение вязкости крови является ингибитором анти-атерогенных свойств клеток эндотелия [19].

Приведенные результаты логичны, так как Hb – основной носитель и буфер оксида азота (NO), что определяет наличие связи нарушений уровней Hb с функцией эндотелия и соответственно сердечно-сосудистым прогнозом.

При оценке связи других микроангиопатических осложнений СД определено, что анемия в ранних стадиях диабетической нефропатии (ДН) и хронической болезни почек (ХБП) – важный фактор прогрессии нарушений [39]. Авторы этого исследования считают, что эндотелий-зависимая дилатация, т.е. функция эндотелия зависит от уровня Hb и протеинурии с 1-2 ст. ХБП при СД. При этом протеинурия, в свою очередь, может лимитировать эндотелий-зависимую вазорегуляцию при СД и усугублять риск прогрессии ДН.

При этом существует противоположная точка зрения, свидетельствующая о том, что повышенный уровень Hb является предиктором пролиферативной ДР при СД 1 [2]. Результаты получены при наблюдении за 426 пациентами с пролиферативной ДР из когорты Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study -18 летнего проспективного исследования СД 1 у детей. Динамика состояния сетчатки оценивалась при помощи стерео-фундус фотографии, что позволило зарегистрировать 206 событий. В результате

доказано, что хотя развитие и динамика пролиферативной ДР не зависела от пола (48% у муж и жен), отмечена прямая зависимость от частоты ДР и уровня Нв независимо от пола (у женщин зависимость была более выраженной).

Таким образом, анемия, по результатам большинства исследований – один из факторов риска развития и прогрессии микрососудистых осложнений при СД. При этом анемия – достаточно характерное для СД проявление: у 1 из 5 пациентов с СД 1 или СД 2 есть проявления анемии, которая ассоциирована с повышенным риском ДН, ДР, диабетической нейропатии, сердечно-сосудистой патологии и хронической сердечной недостаточности [26, 42, 48]. В зависимости от используемых критериев верификации анемии, её распространенность варьирует в определенном диапазоне. Если в соответствии с критериями всемирной организации здравоохранения считать анемией Нв менее 110 г/л, то около 7-8% из общего количества пациентов с СД, имеют анемию [42, 43]. Если при СД 2 типа частоты выявления и негативное влияние анемии на течение патологического процесса неоспоримо доказано, то по СД 1 нет однозначной точка зрения о частоте выявления анемии: наряду с работами, свидетельствующими о повышении её распространенности у пациентов без хронической болезни почек (ХБП), существуют исследования с противоположной точкой зрения [10, 44]. В некоторых исследованиях при СД без нефропатии отмечено повышение уровня ЭПО в ответ на снижение Нв без ретикулоцитарного ответа [9].

В большинстве случаев до развития ХБП или других критических состояний анемия остается нераспознанной и не подвергается коррекции [41].

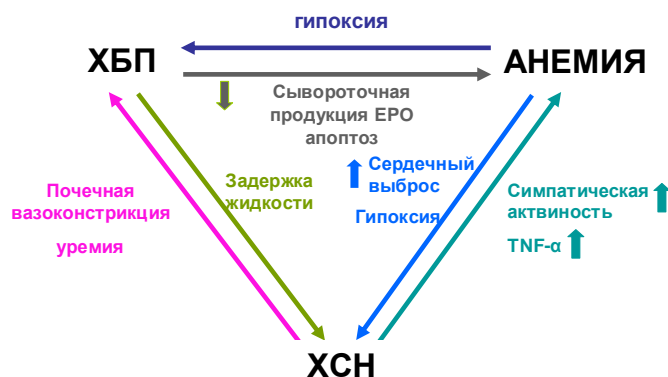
Дальнейшие исследования выявили, $\frac{3}{4}$ пациентов имели функциональный дефицит эритропоэтина (ЭПО), особенно при нарушении функции почек ($\frac{1}{2}$ имели анемию). В тоже время 70% пациентов с анемией без почечных нарушений имели низкий уровень ЭПО [28]. При этом происходит замыкание порочного круга - дефицит ЭПО усугубляет проявления анемии при СД. Факторы, которые усугубляют дефицит ЭПО. Включают микрососудистые нарушения, хроническую гипоксию, активацию оксидативного стресса и немикробного воспаления, увеличение экскреции ЭПО с мочой, повышение реабсорбции соли и др. Функции ЭПО достаточно многогранны: ЭПО влияет на созревание клеток-предшественников в эритроциты, защищает нециты от апоптоза и помогает обеспечить пролиферацию и дифференциацию эритроцитов, что предопределяет его роль в условиях анемии. Поскольку ЭПО продуцируется почкой, анемия – наиболее частое нарушение при СД и без него при нарушении функции почек [26]. Известно, что причины анемии мультифакториальны и включают почечные нарушения, системные воспалительные реакции, нарушения питания, включая снижение потребления железа, сопутствующие аутоиммунные заболевания, влияние лекарственных препаратов, гормональные нарушения, оккультные кровопотери и др. Тем не менее, в большинстве случаев при почечной патологии анемия ассоциирована с

дефицитом ЭПО и имеет прогностическое значение для лиц с ДН и ХСН. Нарушения синтеза ЭПО начинается в ранней стадии ДН, когда отмечается нарушение функции периканальцевых фибробластов, что определяет снижение продукции ЭПО до снижения СКФ [8].

Коррекция анемии сопровождается не только улучшением общих симптомов и переносимости нагрузки, но и улучшением качества жизни, снижением смертности и госпитализаций по поводу ХСН, замедлением прогрессии микрососудистых осложнений (ДР, автономной нейропатии, снижение функции почек при ДН) и макроангиопатий [21, 31].

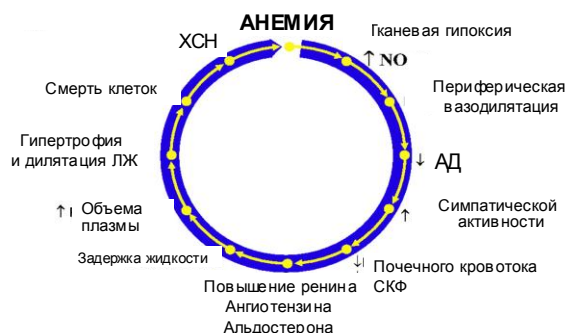
Как уже указывалось, снижение функции почек сопровождается повышением риска развития анемии. При этом с нарастанием анемии повышается сердечно-сосудистый риск за счет развития гипертрофии левого желудочка [22]. Перечисленные взаимосвязанные факторы позволили сформировать понятие кардио-ренального синдрома (рис.1.) [36].

Рис.1.КАРДИО-РЕНАЛЬНО-АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ



Патофизиологические влияния, формирующие кардио-ренальный синдрома последовательно включают инициированную анемией тканевую гипоксию, повышение продукции NO, периферическую вазодилатацию, снижение системного артериального давления и повышение симпатической активности. В свою очередь, повышение симпатической активности приводит к снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, повышению активности ренина, продукции ангиотензина и альдостерона и задержке жидкости с повышением объема плазмы. В дальнейшем развивается гипертрофия и дилатация левого желудочка, активируется апоптоз и прогрессирует сердечная недостаточность. Схема развития кардио-ренального синдрома представлена в рис. 2 [5].

Рис.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ КАРДИО-РЕНАЛЬНО-АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА: как анемия вызывает задержку жидкости и сердечную недостаточность

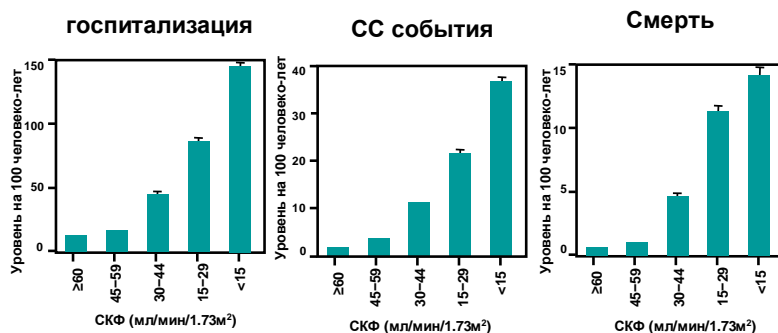


Besarab, A. et al. Oncologist 2009;14(Supplement 1):22-33

Связь анемии с прогрессированием хронической болезни почек, основанная на развитии кардио-ренального синдрома, бесспорно обуславливает ухудшение прогноза, увеличивая риск госпитализаций, вызывая повышение риска сердечно-сосудистых событий, смертности и летальности (рис.3) [15, 16].

Рис.3. ПРОГНОЗ УХУДШАЕТСЯ С НАРАСТАНИЕМ ПРОЯВЛЕНИЙ ХБП (без почечно-заестительной теарпии)

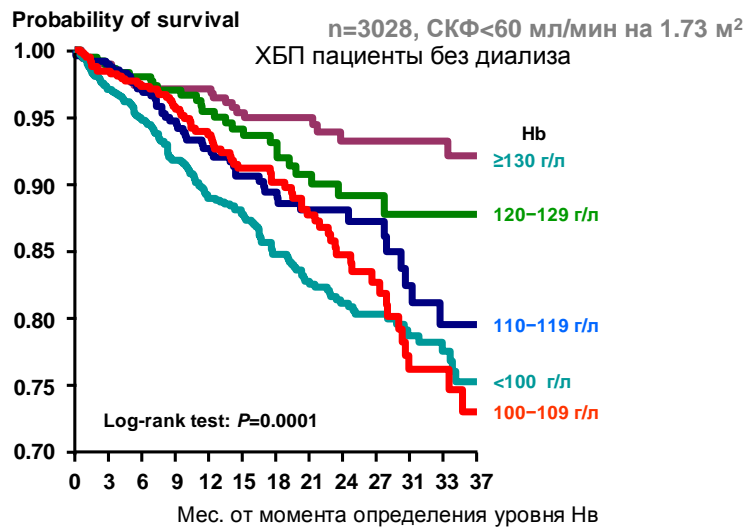
n=1 120 295чел. США Renal Registry (1996 - 2000)



Go et al. N Engl J Med. 2004;351:1296-1305

В настоящее время общепринято, что факторами риска прогрессии ДН являются гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, потребление в рационе питания белка в количестве более 6 г/кг массы [12, 33, 40, 46]. Роль анемии в развитии ХБП также неоспорима, так как при ХБП нарушается продукция ЭПО, при этом выраженность анемии коррелирует с выраженностью ХБП, а уровень Нв предсказывает выживание до начала диализной терапии (рис.4, 5) [23, 24]. Доказано, что анемия повышает риск прогрессии сердечно-сосудистой патологии и инсульта до инициации ПЗТ при ХБП [1, 29].

Рис.4. Уровень Hb до начала диализной терапии предсказывает выживание



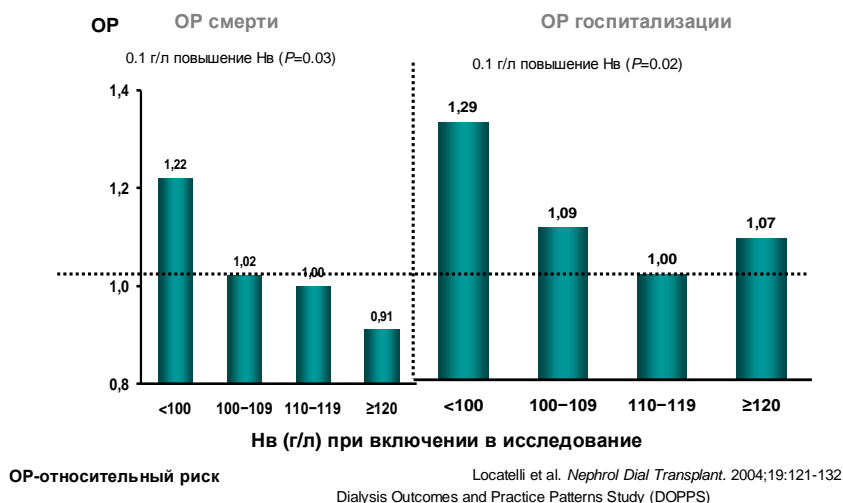
Levin et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:370-377

Суммируя следует отметить, что осложнения ХБП включают артериальную гипертензию и развитие сердечно-сосудистых заболеваний, анемию, кальций-фосфатные нарушения и вторичный гиперпаратиреоз (почечная остеодистрофия), нарушение физической активности, когнитивные нарушения и в целом снижение качества жизни. При этом существует доказательная база, свидетельствующая о минимизации указанных проявлений при коррекции анемии [4, 37, 38], что улучшает прогноз у этой категории пациентов. Friedeman EA с соавт. доказали, что использование препаратов ЭПО для коррекции анемии при ХБП улучшает не только течение осложнений ХБП, но и замедляет прогрессию ДР [14]. Экспериментальные исследования по оценке влияния ЭПО на состояние сердца при сердечной недостаточности после инфаркта миокарда, продемонстрировали появление неоваскуляризации и улучшение функции миокарда [47], что определяет новые потенциальные возможности использования ЭПО.

Таким образом, по данным зарубежных источников, в среднем 1 из 5 пациентов с СД имеет проявления анемии, которая является фактором риска макро-сосудистых и микро-сосудистых осложнений СД и определяет прогноз течения заболевания. В тоже время, вопрос о рациональности терапии анемии обсуждается клиницистами и не имеет однозначного ответа. Однако, все больше данных подтверждают рациональность лечения анемии [25, 43]. Так, Thomas MC с соавт. в рандомизированном исследовании TERAT (The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin alpha) Therapy) с использованием препарата ЭПО доказали снижение риска смертности и нефатальных сердечно-сосудистых событий при СД 2 типа, осложненном 3-4

стадией ДН, т.е. при сохранной азот-выделительной функции почек [43]. Международные и отечественные рекомендации по ведению ХБП включают облигатную коррекцию анемии, но это происходит на 5 ст. ДН [30]. Современный уровень знаний негативного влияния анемии на сердечно-сосудистый прогноз определяет целесообразность переоценки общепринятых подходов в диагностике и лечении анемии. Поскольку в развитии анемии играют равнозначные роли дефицит потребления железа и синтез ЭПО, очевидно, что при мониторинге пациентов с СД необходимо неформально оценивать показатели Нв и своевременно инициировать адекватную терапию.

Рис.5. Анемия ассоциирована с повышением риска смертности при ХБП у пациентов, получающих ПЗТ



ЛИТЕРАТУРА:

1. Abramson JL, Jurkowitz CT, Vaccarino V et al Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study// *Kidney Int*, 2003;64(2):610-615.
2. Baqiyyah N. Conway, PhD; Rachel G. et al Prediction of Proliferative Diabetic Retinopathy With Hemoglobin Level *Arch Ophthalmol*, 2009 127:1494-1499
3. Bassand J-P, Afzal R, Eikelboom J, et al Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes *European Heart Journal*, 2010 31:50-58
4. Besarab A, Bolton WK, Browne JK et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med* 1998;339:584-590
5. Besarab A, Hörl WH, Silverberg D et al. Iron Metabolism, Iron Deficiency, Thrombocytosis, and the Cardiorenal Anemia Syndrome *Oncologist* 2009;14(Supplement 1):22-33

8. Bosman DR, Winker AS, Marsden JT et al Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2002 24:495–499
9. Craig KJ, Williams JD, Riley SG, et al Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1118-23
10. Conway BN, Miller RG, Orchard TJ Are Hemoglobin Levels Elevated in Type 1 Diabetes? *Diabetes Care*, 2010; 33(2): 341 - 343.
11. Conway BN, Miller RG, Klein R, Orchard TJ Prediction of Proliferative Diabetic Retinopathy With Hemoglobin Level *Arch Ophthalmol*, 2009; 127(11): 1494 - 1499.
12. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1993; 329: 977-986.
13. Dunlay SM, Weston SA, Redfield MM et al. Anemia and heart failure: A community study. *Am J Med* 2008;121:726–732.
14. Friedman EA, L'Esperance FA, Brown CD, Berman DH Treating azotemia-induced anemia with erythropoietin improves diabetic eye disease. *Kidney Int* 2003 Suppl 87:S57–S63
15. Go AS, Yang J, Ackerson LM et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease, and the risks of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: The Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Resource Utilization (ANCHOR) study. *Circulation* 2006;113:2713–2723.
16. Go AS, Ayus JC Chronic kidney disease, anemia, and epoetin *N Engl J Med*. 2007;356(9):957
17. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K et al. Anemia and mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:818–827.
18. Groop PH, Thomas MC, Moran JL et al The Presence and Severity of Chronic Kidney Disease Predicts All-Cause Mortality in Type 1 Diabetes *Diabetes*, 2009; 58(7): 1651 - 1658.
19. Irace C, Scarinci F, Scordia et al Association among low whole blood viscosity, haematocrit, haemoglobin and diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes *Br J Ophthalmol* bjo.2009.172601 Published Online First: 8 June 2010
doi:10.1136/bjo.2009.172601
20. Ishani A. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor as a Risk Factor for the Development of Anemia, and the Impact of Incident Anemia on Mortality in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*, 2005;45:391–399
21. 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
22. Khan NA, Ma I, Thompson CR et al. Kidney function and mortality among patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:244–253.

23. Levin A, Djurdjev O, Duncan J et al Haemoglobin at time of referral prior to dialysis predicts survival: an association of haemoglobin with long-term outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(2):370-377.
24. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19(1):121-32.
25. Locatelli F, Becker H Update on Anemia Management in Nephrology, Including Current Guidelines on the Use of Erythropoiesis-Stimulating Agents and Implications of the Introduction of "Biosimilars" *Oncologist*, 2009; 14(suppl_1): 16 - 21.
26. McGill JB, Bell DS. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. *J Diabetes Complications*. 2006; 20(4):262-72
27. Meneveau N, Schiele F, Seronde MF et al Anemia for risk assessment of patients with acute coronary syndromes *Am J Cardiol* 2009;103(4):442-447.
28. Merlin CT, Tomas MC The High Prevalence of Anemia in Diabetes Is Linked to Functional Erythropoietin Deficiency *Semin Nephrol*. 2006;26(4):275-82
29. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S et al Anaemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Kidney Int*. 2004;66(3):1131-1138
30. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis* 2007;50:471–530
31. Portoles I, Torralbo A, Martin P et al Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-548. European Best Practice Guidelines for the management of Anemia in Patients with Chronic Renal Failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 Suppl 5: 1-50.
32. Qiao Q, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laara E The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:153–158
33. Rossing K, Christensen PK, Hovind P et al Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 66:1596–1605, 2004
34. Rousseau M, Yan RT, Tan M et al Relation between hemoglobin level and recurrent myocardial ischemia in acute coronary syndromes detected by continuous electrocardiographic monitoring. Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. *Am J Cardiol*. 2010;106(10):1417-22.
35. Shu DH, Ransom TP, O'Connell CM et al Anemia is an independent risk for mortality after acute myocardial infarction in patients with and without diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2006;5:8.
36. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al. The cardio renal anemia syndrome: Correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin Nephrol* 2003;60(suppl 1):S93–S102.

37. Silverberg DS, Wexler D, Blum M et al The effect of correction of anaemia in diabetics and non-diabetics with severe resistant congestive heart failure and chronic renal failure by subcutaneous erythropoietin and intravenous iron. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:141–146.
38. Silverberg DS, Wexler D, Iaina A et al. The role of correction of anaemia in patients with congestive heart failure: A short review. *Eur J Heart Fail* 2008;10:819–823.
39. Sonmez A, Yilmaz MI, Saglam M, et al C1 The Relationship between Hemoglobin Levels and Endothelial Functions in Diabetes Mellitus *J Am Society of Nephrology*, 2010 5:45-50
40. Strippoli GF, Craig MC, Schena FP, Craig JC. Role of blood pressure targets and specific antihypertensive agents used to prevent diabetic nephropathy and delay its progression. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:Suppl 2:S153-S155.
41. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C et al Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1164-1169.
42. Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol*. 2004;41(suppl 1):S13-S17
43. Thomas MC, Cooper ME, Rossing K, Parving HH. Anaemia in diabetes: Is there a rationale to TREAT? *Diabetologia*. 2006;49(6):1151-1159
44. Thomas M, MacIsaac R, Tsalamandris C et al. Anemia in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4359-4363.
45. Tsujita K, Nikolsky E, Lansky AJ et al Impact of anemia on clinical outcomes of patients with ST-segment elevation myocardial infarction in relation to gender and adjunctive antithrombotic therapy (from the HORIZONS-AMI trial). *Am J Cardiol*. 2010;105(10):1385-94.
46. Ueda H, Ishimura E, Shoji T et Factors affecting progression of renal failures in patients with type 2 diabetes. 2003 *Diabetes Care* 26:1530–1534
47. Van der Meer P, Lipsic E, Henning RH et al. Erythropoietin induces neovascularization and improves cardiac function in rats with heart failure after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:125–133
48. Winkler AS, Marsden J, Chaudhuri KR et al Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999; 16:813–819.