

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Centar za bubrežne bolesti i metaboličke poremećaje
"Prof. dr Vasilije Jovanović", Beograd

Originalni naučni rad

Original study

UDK 616.379-008.64:616.155.194

DOI 10.2298/MPNS0706225D

ANEMIJA KOD BOLESNIKA SA DIJABETES MELITUSOM

ANEMIA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Nada DIMKOVIĆ u ime studijske grupe

Sažetak - U odnosu na ostale bubrežne bolesnike, anemija se sreće češće i većeg je stepena kod bubrežnih bolesnika dijabetesne etiologije. U njenoj osnovi leži više faktora ali je najvažniji nemogućnost bubrega da povećaju sintezu eritropoetina u odgovoru na hipoksiju. Komplikacije anemije kod bolesnika sa dijabetesom vezuju se za smanjen kvalitet života i radnu sposobnost, ali i povećan komorbiditet, brže napredovanje ka otkazivanju rada bubrega, i povećanu smrtnost od kardiovaskularnih događaja. U radu je prikazano iskustvo iz primarne zdravstvene zaštite kod 539 bolesnika sa dijabetesom tip I i II, čija je bubrežna bolest klasifikovana u pet stadijuma u odnosu na vrednost nivoa glomerulske filtracije. Dijabetesna nefropatija se javlja još u prvom stadijumu i napreduje do petog stadijuma kada je prisutna kod svih bolesnika ($p=0,045$). Zastupljenost anemije progresivno raste od prvog do petog stadijuma (sa 60% na 100%, $p=0,008$); terapija se sprovodi samo kod 62% bolesnika, najčešće primenom preparata gvožđa. Zastupljenost hipertenzije raste od 90% (stadijum I) do 100% (stadijum V), srčane slabosti od 0% (stadijum I) do 51,6% (stadijum IV, $p=0,03$). Nefrologu je upućivano 62% bolesnika sa dijabetesom; prema modelu logističke regresije, češće su upućivani bolesnici sa težim stepenom bubrežne slabosti i prisutnom anemijom. Može se zaključiti da je anemija rana komplikacija bolesnika sa dijabetes melitusom tip I i II. Zbog nemogućnosti primene važećih vodiča nije adekvatno ispitivana i lečena što uz ostale neprepoznate i nelečene faktore rizika (hipertenziju, hiperlipoproteinemiju, koronarnu bolest i druge) može objasniti visok procenat srčane slabosti u stadijumu pre predijalizne. Rano upućivanje nefrologu i redovno kardiološko i endokrinološko praćenje može prevenirati dijabetesne komplikacije i smanjiti prisutan komorbiditet.

Ključne reči: Anemija; Diabetes Mellitus; Dijabetesna nefropatija; Bubrežna insuficijencija; Kongestivna srčana insuficijencija, Hipertenzija; Komorbiditet

Anemija je dobro poznata posledica hroničnog oštećenja bubrega [1]. U poređenju sa ostalim bubrežnim oboljenjima, anemija se kod bolesnika sa dijabetesom javlja veoma rano tokom bolesti [2], češće [3] i višeg je stepena [4]. Koristeći kriterijume postavljene važećim Evropskim vodičem [5], Thomas i saradnici su pokazali da 21% dijabetesnih bolesnika lečenih u jednoj tercijarnoj klinici imaju anemiju [6]. Takođe, podaci jedne opsežne studije pokazali su da bolesnici sa dijabetesom imaju dvostruko veću verovatnoću za nastanak anemije u odnosu na bolesnike sa istim stepenom bubrežne slabosti ali bez dijabetesa [7].

Iako je anemija najčešća kod bolesnika sa dijabetesom koji istovremeno imaju i dijabetesom uzrokovanu bubrežnu slabost, ona može nastati i puno ranije, još u fazi normalne bubrežne funkcije i mikroalbuminurije [8]. Vrednosti hemoglobina bliže kore-

liraju sa vrednostima glomerulske filtracije (a ne serumskog kreatinina) što ukazuje na značaj praćenja klirensa kreatinina kod bolesnika sa dijabetesom pogotovu kod osoba starijeg životnog doba [8,9]. Najzad, pojava anemije kod bolesnika bez bubrežne slabosti i bez mikroalbuminurije odražava u kojoj meri je bubrežna mikrocirkulacija osetljiva na dijabetesno oštećenje [10,11].

Blagovremeno otkrivanje anemije kod obolelih od dijabetesa je veoma važno. Anemija značajno remeti njihovu radnu sposobnost i već oštećen kvalitet života a istovremeno povećava morbiditet i pogoršava ishod bolesti [12-15]. Pojava dobro poznatih komplikacija dijabetesa, pre svega mikrovaskularnih, u velikoj meri zavisi od prisustva anemije [2, 16]. Anemija povećava srčani rad i uz višak tečnosti vodi uznapredujućoj hipertrofiji leve komore i dijastolnoj disfunkciji. Na osnovu podataka iz literature, transezofagealna ehokardiografija otkriva poremećaj funkcije srca sa povećanjem mase leve komore i poremećajem relaksacije u oko 94% neselektovanih bolesnika sa dijabetesom [17].

I pored navedenih činjenica, anemija kod bolesnika sa dijabetesom je često neprepoznata i nelečena. Stoga je cilj ove multicentrične studije presek bio da se utvrdi učestalost anemije i njenog lečenja kod bolesnika koji se leče od dijabetes melitusa u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i da se utvrdi

Studijska grupa: Lepasava Bunjak, Vesna Čirić-Košanin, Sanja Čojbašić, Milanka Davitkov, Branka Đurić-Pejović, Zlatinka Đorđević, Žaklina Ignjatović, Danijela Ilić, Vesna Ivanović, Tatjana Koić, Milica Kovačević, Viktorija Kovačević, Radmila Lečić, Zlatka Markov, Svetlana Milošević, Rosa Nikodinović, Gordana Palić, Milanka Petković-Košćal, Miloranka Petrov-Kiurski, Tatjana Petrović, Zorica Popović, Danka Prvanov, Ljiljana Radak, Stojanka Ratković, Svetlana Simić, Milica Stefanović, Dobrila Vasić

Skraćenice

eGRF	- ekvilibrisani nivo glomerulske filtracije
rHuEPO	- rekombinantni humani eritropoetin
NYHA	- New York Heart Association
ACEi	- inhibitori angiotenzin konvertujućeg enzima

povezanost anemije sa ostalim komplikacijama u sklopu dijabetes melitusa.

Materijal i metode

U rad je uključeno 18 domova zdravlja sa teritorije Srbije koji su popunili odgovarajući upitnik.

Dijagnoza dijabetesne nefropatije postavljena je na osnovu trajanja dijabetesa, patološkog nalaza belančevina u mokraći uz isključivanje drugih uzroka proteinurije sem dijabetesa.

Određivanje bubrežne funkcije je rađeno određivanjem ekvilibrisanog nivoa glomerulske filtracije (eGFR) putem MDRD formule:

$eGFR = 186 \times \text{serum kreatinin}^{-1,154} \times \text{godine}^{-0,202} \times (0,742 \text{ ako je ženski rod})$

Stadijumi bubrežne bolesti u sklopu dijabetesa određeni su na osnovu K-DOQI vodiča (vrednost eGFR preko 90 ml/min-stadijum 1; od 60-89 ml/min - stadijum 2; od 30-59 ml/min - stadijum 3; od 15 do 29 ml/min - stadijum 4 i ispod 15 ml/min - stadijum 5) [18].

Anemija je definisana na osnovu vodiča Evropske asocijacije [5] prema kojoj su vrednosti Hb ispod 12 g-dl (muškarci) i ispod 11,5 g-dl (žene) označene kao anemija.

Dijagnoza srčane insuficijencije je postavljena na osnovu izveštaja kardiologa.

Statistička obrada: za opis skupa podataka korišćena je aritmetička sredina i standardna devijacija za kontinuirane varijable, dok su nominalne varijable predstavljene frekvencijama. Od metoda inferencijalne statistike, korišćena je binomonalna logistička regresija i Hi-kvadrat test. Vrednosti ispod 0,05 smatrane su statistički značajnim.

Rezultati

U radu je prikazana populacija od 539 bolesnika sa dijabetes melitusom, 212 muškaraca i 316 žena srednjeg starosnog doba od $63,7 \pm 12,1$ godina i prosečnog trajanja dijabetesa $14,2 \pm 8,2$ godine. Trajanje dijabetesa je bilo najkraće u prvom stadijumu ($10,8 \pm 7,5$ godina) a najduže u petom stadijumu ($19,9 \pm 6,8$ godina). Od ukupnog broja, 107 je imalo dijabetes tip I (20%) a 426 dijabetes tip II (79%). Klasifikacija dijabetesa nije bila dostupna kod 6 bolesnika (~1%).

Bubrežna funkcija

U odnosu na stadijum bubrežne bolesti, najveći broj bolesnika je bio u drugom (22,1%), trećem (64,6%) i četvrtom stadijumu (9,1%). Oko 2% bolesnika je bilo u prvom stadijumu (normalna bubrežna funkcija) a 2,2% bolesnika je bilo u petom stadijumu bubrežne bolesti (nivo glomerulske filtracije ispod 15 ml/min).

Učestalost dijabetesne nefropatije kod bolesnika sa dijabetesom

Dijabetsna nefropatija se registruje još u prvom stadijumu (kod 3 od 4 bolesnika), u vreme očuvane funkcije bubrega. Nastankom i napredovanjem bubrežne slabosti (stadijum 2-5), nefropatija se registruje kod svih testiranih bolesnika (Tabela 1).

Tabela 1. Prisustvo dijabetesne nefropatije zavisno od stadijuma bubrežne bolesti

Table 1. The presence of diabetic nephropathy according to the stage of renal disease

		Dijabetesna nefropatija Diabetic nephropathy		Ukupno Total
		Ne (br. %) No (No. %)	Da (br. %) Yes (No. %)	
Stadijum HBB*	1. st	1 (25)	3 (75)	4 (100%)
CRD Stage	2. st	6 (7.8)	71 (92)	77 (100%)
	3. st	9 (3.5)	249 (96.5)	258 (100%)
	4. st	0 (0)	44 (100)	44 (100%)
	5. st	0 (0)	10 (100)	10 (100%)
Ukupno/Total		16 (4.1)	377 (95.9)	393 (100%)

*HBB-hronična bubrežna bolest/CRD - chronic renal disease

Učestalost anemije kod bolesnika sa dijabetesom i njeno lečenje

Distribucija bolesnika sa anemijom u odnosu na stadijum bubrežne bolesti prikazana je u Tabeli 2. Od ukupnog broja testiranih bolesnika, 87,6% ima anemiju a broj anemičnih bolesnika raste od prvog (60%) do petog stadijuma (100%) bubrežne bolesti.

Tabela 2. Distribucija anemije kod bolesnika sa dijabetesom zavisno od stadijuma bubrežne bolesti

Table 2. Anemia in patients with diabetes mellitus according to the stage of renal disease

		Anemija/Anemia		Ukupno Total
		Ne (br. %) No (No. %)	Da (br. %) Yes (No. %)	
Stadijum HBB*	1. st	4 (40%)	6 (60%)	10 (100%)
Stage of CRD	2. st	21 (18.2%)	95 (81.8%)	116 (100%)
	3. st	35 (10.3%)	308 (89.7%)	343 (100%)
	4. st	5 (10.5%)	43 (89.5%)	48 (100%)
	5. st	0 (0%)	11 (100%)	1 (100%)
Ukupno/Total		65 (12.3%)	463 (87.7%)	528 (100%)

*HBB-hronična bubrežna bolest/CRD - chronic renal disease

Od ukupnog broja anemičnih, lečenje je preduzeto kod 290 (62,6%) bolesnika; 149 (32,2%) bolesnika nije primalo terapiju za lečenje anemije a nedostaju podaci za 24 (5,2%) bolesnika. Primenjena terapija je podrazumevala uglavnom preparate gvožđa (kod 88,3% bolesnika), transfuzije je primalo 8,3% bolesnika a rekombinantni humani eritropoetin (rHuEPO) samo 3,4% bolesnika.

Komorbiditet

Komorbiditet ispitivane grupe bolesnika sa dijabetesom prikazan je u Tabeli 3. Najveći broj ispitanika je imao hipertenziju (čak 90,5%), srčanu slabost je imalo 18,2% dijabetesnu nefropatiju 70%

Tabela 3. Komorbiditet u bolesnika sa dijabetes melitusom
Table 3. Comorbidity in patients with diabetes mellitus

	Hipertenzija		SI#I/HF ¹		DNL/DN		Anemija		Upućivan N*	
	Hypertension						Anemia		Referral to N*	
	Br	%	Br	%	Br	%	Br	%	Br	%
Ne/No	26	4,8	248	46	3	65	12,1	191	35,4	
Da/Yes	488	90,5	98	18,2	377	69,9	463	85,9	336	62,4
Nepoznato										
Unknown	25	4,7	193	35,8	146	27,1	11	2	12	2,2
Ukupno										
Total	539	100	539	100	539	100	539	100	539	100

#Srčana slabost, 1.Dijabetesna nefropatija, * Nefrolog

-Heart failure, 1.Diabetic nephropathy, *Nephrologist

a anemiju 85,9% bolesnika. Kod nefrologa je odlazilo na pregled (upućivani od lekara iz primarne zaštite) 62,4% bolesnika. Treba zapaziti da skoro 40% bolesnika nije imalo regularno kardiološko ispitivanje, da kod 27% bolesnika nije bilo podataka o prisustvu/odsustvu dijabetesne nefropatije i da skoro 38% bolesnika nije upućivano na nefrološki konsultativni pregled.

Učestalost hipertenzije kod bolesnika sa dijabetesom

Hipertenzija je registrovana kod 488 bolesnika, 26 bolesnika nije imalo povišen pritisak a za 25 bolesnika nema podataka (Tabela 4). Vidi se da je hipertenzija prisutna u visokom procentu još u fazi normalne funkcije bubrega i da je sve zastupljenija sa padom bubrežne funkcije. U stadijumu 4 i 5 svi bolesnici imaju hipertenziju.

Tabela 4. Distribucija hipertenzije kod bolesnika sa dijabetes melitusom u zavisnosti od stadijuma bubrežne bolesti**Table 4.** Hypertension in patients with diabetes mellitus according to the stage of renal disease

		Hipertenzija/Hypertension		Ukupno Total
		Ne (br. %)	Da (br. %)	
		No (No. %)	Yes (No. %)	
Stadijum HBB*	1. st	1 (10)	9 (90)	10 (100%)
Stage of CRD	2. st	9 (8,2)	101 (91,8)	110 (100%)
	3. st	16 (4,8)	318 (95,2)	33 (100%)
	4. st	0 (0)	48 (100)	48 (100%)
	5. st	0 (0)	12 (100)	12 (100%)
	Ukupno/Total	26 (5,1)	488 (94,9)	514 (100%)

*HBB-hronična bubrežna bolest/CRD - chronic renal disease

Učestalost srčane slabosti kod bolesnika sa dijabetesom

Detaljan kardiološki pregled imalo je 346 bolesnika a srčana slabost je registrovana kod 98 (28,3%) bolesnika (Tabela 5). Iz tabele se vidi da broj bolesnika sa srčanom slabošću raste sa napredovanjem bubrežne slabosti (u četvrtom stadijumu čak 51% bolesnika).

Upućivanje bolesnika nefrologu

Upućivanje na nefrološki pregled češće je sa napredovanjem bubrežne bolesti (Tabela 6): nefrologu je upućeno 20% bolesnika prvog stadijuma i

Tabela 5. Distribucija srčane slabosti kod bolesnika sa dijabetesom u zavisnosti od stadijuma bubrežne bolesti**Table 5.** Heart failure in patients with diabetes mellitus according to the stage of renal disease

		Srčana slabost/Heart failure		Ukupno Total
		Ne (br. %)	Da (br. %)	
		No (No. %)	Yes (No. %)	
Stadijum HBB*	1. st	4 (100)	0 (0)	4 (100%)
Stage of CRD	2. st	59 (75,7)	19 (24,3)	78 (100%)
	3. st	164 (72,9)	61 (27,1)	225 (100%)
	4. st	15 (48,4)	16 (51,6)	3 (100%)
	5. st	6 (75)	2 (25)	8 (100%)
	Ukupno/Total	248 (71,7)	98 (28,3)	346 (100%)

*HBB-hronična bubrežna bolest/CRD - chronic renal disease

83% bolesnika četvrtog i petog stadijuma. Ipak, i dalje ostaje značajan broj bolesnika koji nemaju nefrološku konsultaciju. Parametri koji određuju koji će bolesnici biti češće upućeni nefrologu su prisustvo bubrežne slabosti (OR 2,273; 95% CI: 1,67-3,093; p<0,0001) i evidentirana anemija (OR 1,76; 95% CI: 1,0-3,093; p<0,049).

Tabela 6. Upućivanje bolesnika sa dijabetesom nefrologu zavisno od stadijuma bubrežne bolesti**Table 6.** Referral of diabetic patients to nephrologists according to the stage of renal disease

		Upućivan nefrologu Referred to a nephrologist		Ukupno Total
		Ne (br. %)	Da (br. %)	
		No (No. %)	Yes (No. %)	
Stadijum HBB*	1. st	8 (80)	2 (20)	10 (100%)
CRD Stage	2. st	63 (54,8)	52 (45,2)	115 (100%)
	3. st	110 (32)	234 (68)	344 (100%)
	4. st	8 (17)	39 (83)	47 (100%)
	5. st	2 (16,6)	10 (83,4)	12 (100%)
	Ukupno/Total	191 (36,2)	337 (63,8)	528 (100%)

*HBB-hronična bubrežna bolest/CRD-chronic renal disease

Diskusija

Rezultati prikazani u ovom radu pokazuju da se anemija javlja u visokom procentu kod bolesnika sa dijabetesom i to veoma rano tokom evolucije bubrežne bolesti, čak u fazi očuvane bubrežne funkcije. Podatke iz literature teško je porediti zbog populacija ispitanika koje se međusobno razlikuju u odnosu na godine starosti, trajanje dijabetesa, bubrežnu funkciju i prisustvo hipertenzije. Ipak, rezultati ove studije su u saglasnosti sa tvrdnjom drugih autora da je anemija čest nalaz kod bolesnika sa dijabetesom; postoje čak i podaci da ovi bolesnici imaju anemiju dva puta češće od bubrežnih bolesnika nedijabetesne etiologije [19,20].

Pretpostavljeno je više mogućih uzroka nastanka anemije u dijabetesu [11] ali je funkcionalni nedostatak eritropoetina (nemogućnost povećanja nivoa u odgovoru na pad hemoglobina) najznačajniji patogenetski faktor [21]. Drugi najčešći razlozi su deficit gvožđa i sistemska inflamacija. Prema podacima Thomasa i saradnika, nezavisni prediktori anemije kod bolesnika sa tip II dijabetesom su vrednost

glomerulske filtracije, raspoloživost gvožđa za eritropoezu, nivo izlučivanja albumina i sistemska inflamacija [8]. Važno je zapaziti da se anemija javlja i kod bolesnika sa normalnom funkcijom bubrega (nivo glomerulske filtracije preko 90 ml/min); ipak većina ovih bolesnika ima povećanu albuminuriju [22]. Najzad, činjenica da se anemija može naći kod bolesnika sa dijabetesom i normalnom bubrežnom funkcijom i bez povećane mikroalbuminurije [10] ukazuje na mogućnost oštećenja bubrega i pre no što se albumini pojave u urinu [23]. Kako je bubreg glavno mesto stvaranja eritropoetina, to je njegovo smanjeno oslobađanje senzitivni indikator inicijalne bubrežne lezije pogotovu na nivou bubrežnog tubulointercijuma [24]. Postoji mišljenje da ćelije koje proizvode eritropoetin nisu definitivno oštećene u dijabetesu i da se pre radi o poremećenoj negativnoj povratnoj sprezi na nivou tkivna oksigenacija-eritropoetin-hemoglobin i da ova povratna sprega funkcioniše na nižoj *set-point* tački bubrežnih tubula i peritubularnog tkiva [25].

Pored ranog prisustva anemije, rezultati prikazani u ovom radu pokazuju i značajan komorbiditet kod bolesnika sa dijabetesom: hipertenziju i srčanu slabost. Već u prvom stadijumu, hipertenzija je prisutna u visokom procentu (90%) a srčana slabost je registrovana kod četvrtine bolesnika već u drugom stadijumu (početna bubrežna slabost). Hipertenzija i srčana slabost se sreću češće kod bolesnika sa dijabetesom no u opštoj populaciji, pogotovu u slučaju prisutne anemije. Tako je pokazano da anemija može imati značajne hemodinamičke efekte: povećanje simpatičke aktivnosti, aktivaciju intrarenalnog sistema renin-angiotenzin-aldosteron i oslobađanje antiadreznog hormona [26] što vodi nastanku proteinurije [27] i hipertenzije [28]. Takođe, posledica hronične anemije je povećan srčani rad, što uz višak tečnosti vodi hipertrofiji leve komore kao i dijasolnoj disfunkciji. Danas se zna da je anemija važan faktor rizika za novonastalu srčanu slabost [29] i da je marker nepovoljnog ishoda bolesnika sa već postojećom kardijalnom disfunkcijom [30]. Iz navedenog upitnika se ne može videti trajanje hipertenzije kod prikazanih bolesnika a samim tim ni njen uticaj na oštećenje bubrega pre ili u toku dijabetesa.

Iako to nije bio predmet ovoga rada, značajno je istaći i druge komplikacije kod bolesnika sa dijabetesom koje su posledica prateće anemije. Tako je napredovanje bubrežne slabosti brže ukoliko su inicijalne vrednosti hemoglobina niže; u opservacionoj studiji Babazono i saradnici su pokazali da niske vrednosti hemoglobina ukazuju na gubitak bubrežne funkcije čak i u odsustvu proteinurije [31]. Takođe, niske vrednosti eritropoetina mogu predvideti porast serumskog kreatinina [24]. Anemija povećava rizik od dijabetesne retinopatije a relativni rizik od retinopatije je bio 5,3 puta viši u osoba sa vrednostima hemoglobina ispod 12 g/dl [32]; nalaz koji se sreće i kod osoba koje nemaju hipertenziju [33]. Postoje eksperimentalni podaci da davanje eritropoetina prevenira smanjenje nervne sprovodljivosti

i neurološki deficit [34], nalaz koji svakako vredi proveriti u kliničkim radovima. Najzad, mortalitet bolesnika sa dijabetesom potencira se prisustvom anemije [35]. Sam dijabetes povećava mortalitet bubrežnih bolesnika za 50%, anemija za 100% a kombinacija dijabetesa i anemije za 240%.

Imajući u vidu da je anemija kod bolesnika sa dijabetesom praćena funkcionalnim deficitom eritropoetina, to se čini logičnim da bi nadomeštanje ovog hormona njegovim rekombinantnim oblikom (rHuEPO) bila adekvatna terapija. Zaista, davanje rHuEPO popravlja kvalitet života i toleranciju na napor a samim tim i radnu sposobnost ovih bolesnika. Kod bubrežnih bolesnika sa dijabetesom i bubrežnih bolesnika bez dijabetesa koji su imali i hroničnu srčanu slabost, terapija rHuEPO dovela je do smanjenja NYHA klase srčane slabosti i smanjenja učestalosti hospitalizacija a samim tim i troškova lečenja [36,37]. Trenutno se dosta očekuje od TREAT studije koja će pokazati kritičku informaciju u odnosu na supstituciju funkcionalnog deficita eritropoetinom ili eritropoetinskim analozima.

Iz rezultata prikazanih u ovom radu vidi se da primenjeno lečenje nije u skladu sa dijagnostikom: od ukupnog broja dijagnostikovanih bolesnika sa anemijom, samo se 62,6% leči i to uglavnom preparatima gvožđa. Eritropoetin je dobijalo svega 3,4% anemičnih bolesnika. To su podaci koji su svakako u neskladu sa onim što trenutno propisuju važeći svetski vodiči.

U ranoj fazi bolesti posebno je važna striktna terapija hiperglikemije i primena ACEi što smanjuje mikrovaskularne promene, značajan patogetenski mehanizam u nastanku bubrežne slabosti ali i bubrežne anemije u dijabetesu. U kasnijim stadijumima, uz prethodne faktore rizika, potrebno je pratiti i ostale faktore rizika bubrežne anemije. Iz ovog rada se vidi da nema validnih podataka po pitanju rezervi gvožđa i gvožđa raspoloživog za eritropoezu; takođe, nema podataka o sistemskom praćenju i ispitivanju svih uzroka anemije kod bolesnika sa dijabetesom što čini preduslov primene supstitucione terapije. U primarnoj zdravstvenoj zaštiti nema podataka o praćenju funkcije paratiroidne žlezde čija hiperfunkcija može da potencira anemiju niti se sistemski prati inflamatorni status (C-reaktivni protein) koji takođe nepovoljno utiče na eritropoezu. Sve to ukazuje na potrebu tesne saradnje lekara primarne zdravstvene zaštite, endokrinologa, nefrologa i kardiologa u lečenju bolesnika sa dijabetesom radi što uspešnije prevencije i lečenja ne samo anemije, već i ostalih komplikacija dijabetesa.

Zaključak

Anemija je prepoznata komplikacija kod bolesnika sa dijabetes melitusom sa ili bez bubrežne slabosti. Ona je najverovatnije posledica bubrežnog oštećenja u sklopu dijabetesa ali se ne mogu isključiti i drugi doprinoseći mehanizmi. Posledica neadekvatnog lečenja anemije kao i ostalih nepre-

poznatih faktora rizika (hipertenzije, hiperlipoproteinemije) jeste komorbiditet, pre svega kardiovaskularni. Rano upućivanje nefrologu i kardiologu po-

sebno je značajno radi timskog praćenja i lečenja bolesnika sa dijabetes melitusom i prevencije visokog morbiditeta i mortaliteta.

Literatura

1. McClellan W, Arnof SL, Bolton WK, Hood S, Lorber DL, Tang KL, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1501-10.
2. Bosman DR, Winkler AS, Mardsen JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001;24:495-9.
3. Lober D, Reddan D. Clinical characteristic of chronic kidney disease patients with and without diabetes: a subanalysis of the PAERI study. *Clin Nephrol* 2006;66:11-6.
4. Ishimura E, Nishizawa Y, Okuno S, Matsumoto M, Emoto M, Inaba M, et al. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 1998;11:83-6.
5. Locatelli F, Aljama P, Barany P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(Suppl 2):ii1-ii47.
6. Thomas MC, Cooper ME, Rossing K, Parving HH. Anaemia in diabetes: is there rationale to TREAT? *Diabetologia* 2006;49:1151-7.
7. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the third national health and nutrition examination survey (1988-1994). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
8. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Power D, Jerums G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003;26:1164-9.
9. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, et al. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross sectional audit. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:1792-7.
10. Craig KJ, Williams JD, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing D, et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care* 2005;28:1118-23.
11. Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac RJ, Jerums G. Anemia in diabetes: an emerging complication of microvascular disease. *Curr Diabetes Rev* 2005;1:107-26.
12. Lundin AP. Quality of life: subjective and objective improvements with recombinant human erythropoietin therapy. *Semin Nephrol* 1989;9:22-9.
13. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990;300:573-8.
14. Keane WF, Lyle PA. Recent advances in management of type 2 diabetes and nephropathy: lessons from RENAAL study. *Am J Kidney Dis* 2003;41:S22-S25.
15. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH. Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int* 2004;66:1596-605.
16. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, Barton F, Aiello LM, Chew EY, et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: early treatment diabetic nephropathy study report. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:233-52.
17. Strivastava PM, Thomas MC, Calafiore P, MacIsaac RJ, Jerums G, Burrell LM. Diastolic dysfunction is associated with anaemia in patients with type II diabetes. *Clin Sci* 2006;110:109-16.
18. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Stefes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137-47.
19. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anaemia: the third national health and nutrition examination survey (1988-94). *Arch Intern Med* 2002;162:1401-8.
20. Al-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, Crook ED, Brown WW, Grim R, et al. Higher prevalence of anaemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: the kidney early evaluation program. *Kidney Int* 2005;67:1483-8.
21. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C, MacIsaac RJ, Jerums G. Anaemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch Intern Med* 2005;165:466-9.
22. Thomas MC, Tsalamandris C, MacIsaac RJ, Jerums G. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia. *Diabetic Med* 2006;23(5):502-9.
23. Brito PL, Fioretto P, Drummond K, Kim Y, Steffes MW, Basgen JM, et al. Proximal tubular basement membrane with in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1998;53:754-61.
24. Inomata S, Itoh M, Imai H, Sato T. Serum level of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron* 1977;75:426-30.
25. Bosman DR, Osborne CA, Mardsen JT, Macdougall IC, Garden WN, Watkins PJ. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. *Diabetic Med* 2002;19:65-9.
26. Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman JT. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int* 2000;75:S22-S26.
27. Deicher R, Horl WH. Anaemia is a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003;12:139-43.
28. Strojek K, Grzeszczak W, Gorska J, Laschinger MI, Ritz E. Lowering of microalbuminuria in diabetic patients by a sympathicoplegic agent: novel approach to prevent progression of diabetic nephropathy? *J Am Soc Nephrol* 2001;12:602-5.
29. Sandgren PE, Murray AM, Herzog CA, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ, et al. Anemia and new-onset congestive heart failure in the general medicare population. *J Card Fail* 2005;11:99-105.
30. Wexler D, Silverberg D, Blum M, Sheps D, Keren G, Wollman Y, et al. Anaemia as a contributor to morbidity and mortality in congestive heart failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 7):vii11-vii15.

31. Babazono T, Hanai K, Suzuki K, Kiuchi Y, Inoue A, Tanaka M, et al. Lower hemoglobin level and subsequent decline in kidney function in type 2 diabetic adults without clinical albuminuria. *Diabetologia* 2006;49:1387-93.

32. Qiao Q, Keinanen-Kiukkaanniemi S, Laara E. The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J Clin Epidemiol* 1977;50:153-8.

33. Shorb SR. Anemia and diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985;100:434-6.

34. Bianchi R, Buyukakilli B, Brines M, Savino C, Cavalletti G, Oggioni N, et al. Erythropoietin both protects from and reverses experimental diabetic neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:823-8.

35. Collins AJ. The hemoglobin link to adverse outcomes. *Johns Hopkins advanced studies in medicine* 3; 2003: S194-S197. Available from: <http://www.jhasim.com/>.

36. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Sheps D, Schwartz D, Yachnin T, et al. Aggressive therapy of congestive heart failure and associated chronic renal failure with medications and correction of anemia stops or slows the progression of both diseases. *Perit Dial Int* 2001;21(Suppl 3):S236-S240.

37. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Tchekiner JZ, Sheps D, Keren G, 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; 18:141-6.

Summary

Introduction

Anemia is more common and pronounced in patients with diabetic, than in patients with non-diabetic renal disease. While several factors contribute to its pathogenesis, the failure of the kidney to increase erythropoietin in response to falling hemoglobin appears to be the dominant factor. The most frequent complications of anemia in diabetic patients include decreased quality of life and work capacity and increased cardiovascular morbidity and mortality.

Material and Methods

This cross-sectional multicenter study included a total of 539 patients with type I (~20%) and type II diabetes (~80%) classified into five stages according to the glomerular filtration rate.

Results

Diabetic nephropathy appears in stage I, and progresses in all patients to the stage V ($p=0.045$). The presence of anaemia progressively increased from stage I to stage V (from 60% to 100%, $p=0.008$). Only 62% of patients with anemia were

treated (mainly with iron) and only 3.4% received erythropoietin treatment. Hypertension was present in 90% of patients in stage I and in 100% of patients in stage V nephropathy. The presence of heart failure increased from 0% (stage I) to 51% (stage IV, $p=0.03$). Around 62% of patients were referred to a nephrologist, and according to the logistic regression model, renal failure and presence of anaemia were significant predictors of patients' referral to nephrologist.

Conclusion

In a primary care setting, anemia is a frequent finding, even in the very beginning of diabetic renal disease. Currently available guidelines for management of anemia are not followed; this may explain high percentage of patients with heart failure in pre-dialysis stage. Early referral to a nephrologist and regular follow-up by an endocrinologist and cardiologist are the best way for the prevention of diabetic complications and comorbidity.

Key words: Anemia; Diabetes Mellitus; Diabetic nephropaties; Kidney failure; Heart failure, Congestive; Hypertension; Comorbidity

Rad je primljen 5. V 2007.

Prihvaćen za štampu 28. V 2007.

BIBLID.0025-8105:(2007):LX:5-6:225-230.