

Анемия у больных сахарным диабетом 1 типа

Куфелкина Т.Ю., Валеева Ф.В.

ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань
(ректор — д.м.н., профессор А.С. Созинов)

Цель. Изучение распространенности и структуры анемического синдрома у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) в Республике Татарстан (РТ).

Материалы и методы. Проведены сплошные скрининговые исследования на наличие сниженного уровня гемоглобина в г. Казани, г. Набережные Челны, г. Чистополь, Арском районе РТ у 567 больных СД1. Проанализирован анамнез 846 больных СД1, что составляет 54% стоящих на учете больных СД1 в г. Казани. Затем выявленные больные были обследованы для определения причины возникновения сниженного уровня гемоглобина.

Результаты и выводы. Полученная частота анемического синдрома при применении двух различных методов скрининга (27% и 34%) больше, чем в среднем в популяции (20%). В районах РТ частота анемического синдрома составила 13%. У женщин анемический синдром встречается чаще, чем среди мужчин. Уровень гемоглобина в крови находится в прямой зависимости от уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ), обратной зависимости от стадии хронической болезни почек (ХБП) и продолжительности СД. У больных СД1 в структуре анемического синдрома преобладают анемии хронических заболеваний (АХЗ) и железодефицитная анемия (ЖДА) (85,5% всех случаев анемии). У больных без клинических проявлений диабетической нефропатии (ДН) и у больных с ДН с сохраненной функцией почек в структуре анемического синдрома преобладает ЖДА. У больных с ДН со сниженной функцией почек чаще встречается АХЗ. Почти каждый третий случай анемического синдрома носит сочетанный характер. Дефицит фолиевой кислоты не зависит от состояния функции почек.

Ключевые слова: анемия, сахарный диабет 1 типа, анемии хронических заболеваний, диабетическая нефропатия.

Anemia in patients with type 1 diabetes mellitus

Kufelkina T.Yu., Valeeva F.V.

Kazan State Medical University, Kazan

Aim. To study the prevalence and structure of anemia syndrome in patients with type 1 diabetes mellitus (DM1) in Tatarstan.

Materials and methods. Population-based screening studies for decreased blood Hb level were carried out in the cities of Kazan, Naberezhnye Chelny, Chistopol' and in the Arsk district. A total of 567 DM1 patients were involved; medical histories of 846 patients (54% of those registered in Kazan) were analysed. All patients were examined to elucidate the causes behind the reduced Hb level.

Results and conclusions. Two screening techniques revealed anemia in 27 and 34% of the patients compared with 20% in the general population. Its frequency was estimated at 13% in the Arsk district. Anemia occurred more frequently in women than in men. The blood Hb level was directly related to GFR and inversely related to the presence of chronic renal disease and DM1 duration. Anemia of chronic disease (ACD) and iron deficiency anemia (IDA) prevailed in the structure of anemia syndrome in DM1 patients. These conditions accounted for 85.5% of all cases of anemia. IDA predominated in patients without clinical manifestations of DN and in those with DN and preserved renal function while ACD associated with DN and impaired renal function. Almost every third case of anemia was a combination of ACD and IDA. Folic acid deficiency was unrelated to the renal function.

Key words: anemia, type 1 diabetes mellitus, anemia of chronic disease, diabetic nephropathy

Анемия имеет большую распространенность во всех странах мира. По данным различных авторов, в общей популяции взрослого населения она составляет от 2 до 6% и зависит от пола, возраста, расы, наличия профессиональной вредности и хронических заболеваний [1, 2]. Чаще всего анемия встречается у лиц старше 60 лет, беременных и страдающих различными хроническими заболеваниями. Среди больных с хронической болезнью почек (ХБП) 4–5 ст. в общей популяции распространенность анемии составляет 30–40%, а среди больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) и СД2 с ХБП 3–5 ст. от 45% до 85% [3, 4]. Распространенность также зависит от критериев, которые используются для диагностики анемии. Если оценивать по критериям ВОЗ, распространенность анемии среди больных СД составляет 14% [5], а у больных СД1 и сахарным диабетом 2 типа (СД2) она составит от 16% до 23% по данным различных исследований [6, 7]. У больных со сниженной функцией почек, используя критерии диагностики анемии при ХБП, частота анемии достигает 85% в зависимости от стадии [3, 8, 9]. Таким образом, считается, что причиной анемии при СД является снижение функции почек. Однако в литературе отсутствуют данные о причинах, приводящих к возникновению анемического синдрома у больных СД1, если функция почек не нарушена. При этом известно, что анемия у этих больных является дополнительным фактором риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, сосудистых осложнений диабета и ХБП [10, 11, 12].

Вышеописанное определяет актуальность работы, целью которой является изучение распространенности и структуры анемического синдрома у больных СД1 в Республике Татарстан (РТ).

Материалы и методы

В качестве критериев диагноза анемии у больных СД1 без поражения почек были взяты рекомендованные ВОЗ: снижение уровня гемоглобина: <120 г/л у женщин и <130 г/л у мужчин, а у больных, имеющих поражение почек, по Европейским рекомендациям по лечению анемии у больных ХБП: снижение уровня гемоглобина <115 г/л у женщин и <135 г/л у мужчин в возрасте менее 70 лет. Уровень гемоглобина определялся на аппаратах: «Гемоглобинометр фотометрический портативный для измерения общего гемоглобина в крови модифицированным методом Дервиза-Воробьева» АГФ-03/523 «Минигем» ТУ 9443-023-11254896-2004, «Фотометр биохимический специализированный ФБС-01-2 ("Микролаб 540")» — определение концентрации гемоглобина в крови гемиглобинцианидным и гемихромным методами, а также на гематологическом анализаторе «Cell — Dyn 1800».

Для изучения распространенности анемии у больных СД1 были выбраны: г. Казань, г. Набережные Челны, г. Чистополь, Арский район РТ. На наличие сниженного уровня гемоглобина был проведен скрининг у 567 больных СД1.

В г. Казани было проведено одномоментное исследование выборки больных СД1, пришедших на амбулаторный прием и направленных на исследование сахара крови в лабораторию. Из 252 обследованных больных СД1 г. Казани было 92 мужчины (36,5%) и 160 женщин (63,5%). Медиана возраста обследованных больных 43 года (30; 55); медиана продолжительности сахарного диабета 13 лет (8; 24).

При анализе полученной выборки было определено, что она является репрезентативной для анализа распространенности анемии среди больных СД1 г. Казани, т.к. были соблюдены два условия: достаточный объем и принцип случайности. Объем необходимой выборки высчитывали по формуле:

$$n = \frac{1 \times q \times t^2 \times N}{(N \times \Delta^2) + (1 \times q \times t^2)} = \frac{20 \times 80 \times 2^2 \times 1569}{(1569 \times 5^2) + (20 \times 80 \times 2^2)} = 220,$$

где: n – искомая численность выборки; N – численность популяции; t – критерий достоверности (1,96~2); I – предполагаемая частота заболевания; q=(100%-I); Δ – выбранная предельно допустимая ошибка показателя (25%) [13].

Также параллельно был проанализирован анамнез 846 больных СД1, что составляет 54% от 1569 стоящих на учете больных СД1 в г. Казани, чьи амбулаторные карты (заведенные с января 1975 г. по июнь 2009 г.) находились в данный момент в регистратуре.

Распространенность анемии в г. Набережные Челны, г. Чистополь и Арском районе РТ изучалась путем проведения сплошного одномоментного исследования больных СД1, стоящих на учете в выбранных лечебных учреждениях. В Арском районе было обследовано 63 человека, в г. Чистополь – 112 человек, в г. Набережные Челны – 140 человек.

Все, у кого был выявлен сниженный уровень гемоглобина, были приглашены для дальнейшего обследования с целью выяснения причины анемического синдрома. В связи с тем, что сниженный уровень гемоглобина подтвердился не у всех пациентов, был проведен дополнительный набор больных СД1 с анемическим синдромом из числа госпитализированных в эндокринологическое отделение ГМУ РКБ МЗ РТ, либо пришедших на амбулаторный прием в ГМУ РКП МЗ РТ за период с апреля 2009 г. по декабрь 2009 г. Всего в группу было отобрано 93 больных.

В связи с частым выявлением непостоянного снижения уровня гемоглобина у больных, пришедших на дальнейшее обследование, было решено разделить их на две группы: группа, в которой анемия была подтверждена, и группа пациентов, имеющих преходящее снижение уровня гемоглобина или латентный дефицит, для того, чтобы затем проанализировать лабораторные показатели в этих двух группах больных отдельно.

Для определения характера анемии проводили исследование расширенного общего анализа крови с определением, кроме основных показателей, содержания ретикулоцитов, гематокрита, МСНС – средней концентрации гемоглобина в эритроците, МСV – среднего объема эритроцитов, RDW – эритроцитарного распределения, МСН – среднего содержания гемоглобина в эритроците, общей железосвязывающей способности (ОЖСС) и биохимический анализ крови с определением уровня

концентрации креатинина, сывороточного железа, ферритина, трансферрина, общего билирубина, витамина В₁₂ и фолиевой кислоты в крови, СРБ. Кроме того, высчитывалась степень насыщения трансферрина железом (КНТрЖ). СКФ определялась по формуле Кокрофта–Голта.

В связи с тем, что среди всех видов анемии чаще всего встречаются анемии, связанные с нарушением обмена железа, при структурировании анемического синдрома в первую очередь изучались показатели обмена железа. Сниженный уровень ферритина в крови менее 15 нг/мл свидетельствовал о наличии дефицита железа в организме, при этом, если уровень сывороточного железа был ниже референсных значений, то причиной анемии является явный дефицит железа в организме, а если уровень сывороточного железа не выходит за пределы референсных значений, то дефицит железа – скрытый. Уровень ферритина более 100 нг/мл при сниженном уровне сывороточного железа характерен для так называемой анемии хронических заболеваний (АХЗ), имеющей смешанный патогенез. В случае, когда уровень ферритина был от 15 до 100 нг/мл для дифференциальной диагностики АХЗ и железодефицитной анемии (ЖДА) оценивались другие показатели, такие как уровень трансферрина и КНТрЖ, ОЖСС, характер анемии, уровень СРБ и наличие других заболеваний (ревматоидный артрит, СКВ, хронические воспалительные заболевания, ХБП 3–5 ст., возможные источники хронической кровопотери). Если у пациентов были признаки как ЖДА, так и АХЗ одновременно, и ни один из диагнозов исключить не удавалось, то такие пациенты были объединены в отдельную группу [14, 15, 16].

Дефицит фолиевой кислоты определяли по содержанию его в крови, нормальным считался уровень фолиевой кислоты от 5,38 до 28,9 нг/мл. Критерием дефицита в организме витамина В₁₂ считали снижение его уровня менее 100 пг/мл. Стадию ХБП определяли по уровню СКФ (табл. 1).

Гликозилированный гемоглобин определяли на анализаторе-рефлектометре «Nycos Card reader II». Анализ суточной мочи на микроальбуминурию (МАУ) проводился на биохимическом анализаторе «Arhitect c8000».

Статистическая обработка материала проведена стандартным пакетом STATISTICA, версия 8.0, с использованием описательной статистики, оценки распределения графическим методом и критерия Шапиро-Уилка, непараметрических методов оценки достоверности групповых различий (критерий χ^2), теста различий относительных частот и корреляционного анализа Спирмена. Различия считались значимыми при показателях $p < 0,05$; $p < 0,001$; $p < 0,0001$.

Результаты

По результатам скрининга среди больных СД1 г. Казани сниженный уровень гемоглобина был выявлен у 69 человек из 252 скринированных (27%), что превышает ожидаемую частоту в популяции 20% ($\chi^2 = 9,0$; $p < 0,05$). Среди женщин сниженный уровень гемоглобина встречался чаще, чем среди мужчин (35% и 14% соответственно, $\chi^2 = 12,8$; $p < 0,001$).

По результатам изучения амбулаторных карт в 420 из 846 случаев, что составляет 50% от просмотренных, уровень ге-

Таблица 1

Стадии ХБП у больных СД [16]		
СКФ мл/мин	Имеются лабораторные признаки поражения почек	Не имеется лабораторных признаков поражения почек
≥90	1	Норма
89–60	2	Норма
59–30	3	3
29–15	4	4
<15 или диализ	5	5

Таблица 2

Частота анемического синдрома в различных регионах РТ		
	Число наблюдений, n	Выявлен сниженный уровень гемоглобина, n (%)
г. Казань	252	69 (27%)
г. Набережные челны	140	20 (13%)
г. Чистополь	112	13 (11%)
Арский район РТ	63	7 (11%)

Таблица 3

Структура анемии у больных СД1		
Вид анемии	Число наблюдений (n)	Частота %
ЖДА	44	47
АХЗ	22	24
ЖДА и АХЗ	7	7,5
ДФК	33	35,5
ДВитВ ₁₂	4	4
Сочетание различных причин	30	32

моглобина исследовался в течение последних 3 лет, а в течение 2009 г. только у 9% пациентов (в 74 из 846). В 25 из 74 (34%) картах был выявлен сниженный уровень гемоглобина, что также больше ожидаемых 20% ($\chi^2=8,4$; $p<0,05$).

Из 94 приглашенных для дальнейшего обследования откликнулись 46 человек (49%). При проведении исследования уровня гемоглобина в лаборатории ГМУ РКБ МЗ РТ сниженный уровень был подтвержден лишь у 17 из 46 (37%). У 18 из 46 (39%) при нормальном уровне гемоглобина были выявлены либо снижение сывороточного железа без его дефицита в депо, либо латентный дефицит железа в организме, либо дефицит фолиевой кислоты. У остальных 11 больных из 46 (24%) снижения уровня гемоглобина и других лабораторных показателей обнаружено не было. Полученные результаты могут быть объяснены применением различных методов определения уровня гемоглобина.

В г. Набережные Челны, г. Чистополь и Арском районе РТ было обследовано всего 287 человек. У 40 (13%) был выявлен сниженный уровень гемоглобина при исследовании гемоглобина в местной поликлинике, что меньше ожидаемых 20% ($\chi^2=10,5$; $p<0,01$). При дальнейшем обследовании в Республиканской клинической больнице анемия вновь была подтверждена лишь у 21 из 48 (43%), что также связано с различием в лабораторных методиках определения уровня гемоглобина (табл. 2).

Для анализа структуры анемического синдрома был проведен дополнительный набор больных СД1 с анемией. Всего выявлено 78 человек со стойким снижением гемоглобина и 15 человек с латентным дефицитом железа или дефицитом фолиевой кислоты (ДФК) или витамина В₁₂ (ДВитВ₁₂). При анализе группы больных СД1 с анемией медиана уровня гемоглобина была у мужчин 111 г/л (100; 126), у женщин 100 г/л (91; 109).

Анализ структуры анемического синдрома показал, что ЖДА обнаружена в 47% случаев, из них почти у трети (у 14 из 44) дефицит железа был латентным. АХЗ встречается в 24% случаев, из них почти у половины (10 из 22) причиной АХЗ была ДН со сниженной функцией почек (ХБП ст. 3, 4). У 7,5% больных при наличии дефицита железа в крови были признаки как ЖДА, так и АХЗ. У 35,5% имелся дефицит фолиевой кислоты: у 12% (11 из 93) больных дефицит фолиевой кислоты был единственной причиной анемического синдрома, а у 23% (22 из 93) больных дефицит фолиевой кислоты сочетался с АХЗ или с ЖДА. У 4,3% (4 из 93) выявлен дефицит витамина В₁₂, в одном случае сочетающийся с АХЗ, и в одном – с ЖДА. У трети больных встречалось сочетание (в 32% случаев) причин анемического синдрома (табл. 3).

При анализе причин анемического синдрома в группах, различающихся по степени поражения почек, оказалось, что в группе больных СД без клинических проявлений диабетической нефропатии (ДН) в 64% случаев встречалась ЖДА, в 30% – АХЗ ($p<0,01$). В группе больных с ДН с сохраненной функцией почек (ХБП 1, 2 ст.) ЖДА наблюдалось у 61%, АХЗ – у 16% ($p<0,001$). В группе со сниженной функцией почек АХЗ

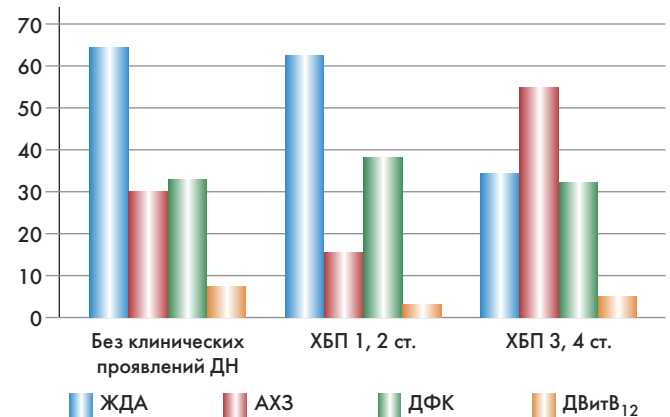


Рис. 1. Структура анемии при различных стадиях ХБП

была причиной сниженного гемоглобина у 56%, ЖДА – у 36%, данное различие статистически не значимо ($p>0,05$) (рис. 1). Дефицит фолиевой кислоты (33%, 39%, 32% соответственно, $p>0,05$) и витамина В₁₂ (7%, 3%, 4% соответственно, $p>0,05$) встречался с одинаковой частотой во всех группах больных, независимо от функционального состояния почек.

При анализе корреляционных связей выявлена прямая умеренная связь уровня гемоглобина с уровнем СКФ ($R=0,26$, $p<0,01$) и обратная со стадией ХБП ($R=-0,2$; $p<0,05$), а также умеренная обратная уровня гемоглобина с продолжительностью диабета ($R=-0,33$; $p<0,01$).

Обсуждение

В нашем исследовании анемия встречалась в 27% случаев, что значительно выше распространенности анемии у больных СД1, описанной в литературе. По данным исследования М.С. Thomas при применении тех же критериев диагностики анемии, у больных СД1 частота анемии составила 14% [5]. В других исследованиях распространенность анемии была несколько выше: 20% [3] или 23% [18]. Очевидно, это связано с тем, что изучалась выборка, состоящая одновременно из больных СД1 и СД2 с более пожилым возрастом пациентов и наличием большего количества сопутствующих заболеваний. Среди женщин в нашей исследуемой выборке анемия встречалась чаще, чем среди мужчин, и это совпадает с данными других исследований [3,5].

При анализе корреляционных связей выявлена прямая умеренная связь уровня гемоглобина с уровнем СКФ и обратная связь со стадией ХБП, что совпадает с литературными данными, т. к. по мере прогрессирования ХБП частота и степень тяжести анемии растет [8, 9, 10]. Также получена связь между уровнем гемоглобина и продолжительностью диабета, что также, вероятно, связано с наличием большего количества осложнений диабета и прогрессированием диабетической нефропатии.

При изучении структуры причин анемического синдрома у 26% больных СД1 нами был выявлен так называемый латентный дефицит, т.е. состояние, когда еще отсутствует снижение уровня гемоглобина, но в крови при этом есть дефицит либо железа, либо фолиевой кислоты, либо витамина В₁₂ [20]. По данным литературы, латентный дефицит железа, например, встречается у 10–60% общей популяции и зависит от возраста обследуемой группы [20]. Данных о распространенности латентного дефицита железа, фолиевой кислоты или витамина В₁₂ при СД мы в доступной литературе не встретили. Считается, что в общей популяции наиболее распространенный вид анемии – это ЖДА, от 60% [19] до 80% [20] всех анемий. В нашем исследовании при изучении структуры анемического синдрома частота ЖДА выявлена у 54% обследованных, что не отличается от частоты в общей популяции. По данным исследования

М.С. Thomas, в котором участвовали больные СД1 и СД2, у 43% больных с анемией имелся дефицит запасов железа [7]. АХЗ по результатам нашего исследования встречался в 31,5% случаев. По данным различных авторов, частота АХЗ в общей популяции у пожилых людей составляет от 30–60% [20], распространенность среди больных ревматоидным артритом, например, достигает 33–70%, у больных онкологическими заболеваниями — от 30 до 90% [15,21].

Почти у 35,5% выборки больных СД1 с анемией имелся дефицит фолиевой кислоты: у 12% (11 из 93) он был единственной причиной анемического синдрома, а у 23% (22 от 93) больных анемия носила сочетанный характер: дефицит фолиевой кислоты сочетался с АХЗ или с ЖДА. По данным литературы, основными причинами возникновения дефицита фолиевой кислоты могут быть: алиментарная недостаточность (недостаток свежих овощей, фруктов); энтериты с нарушением всасывания; прием медикаментов, нарушающих всасывание и угнетающих синтез фолиевой кислоты (противосудорожные препараты, оральные контрацептивы, барбитураты, метотрексат и др.); хроническая алкогольная интоксикация; повышенная потребность в фолиевой кислоте (беременность, гемодиализ, неоплазмы, гемолиз) [20]. У 4,3% (4 из 93) выявлен дефицит витамина В₁₂, в одном случае сочетающийся с АХЗ и в одном с ЖДА. По данным литературы, витамин В₁₂-дефицитная анемия встречается у 0,1% всей популяции, у пожилых частота встречаемости увеличивается до 1% [20]. Но имеются исследования, где при СД и аутоиммунном тиреоидите имеется повышенный риск возникновения пернициозной анемии [22]. По данным этих исследований, дефицит витамина В₁₂ встречается у 1,6% больных СД1, частота пернициозной анемии — 1,1% [23], что несколько ниже полученных нами данных. К дефициту витамина В₁₂ в общей популяции могут приводить гастрэктомия, резекция тонкой кишки; атрофический гастрит с отсутствием внутреннего фактора и нарушением всасывания; рак фундального отдела желудка; энтериты с нарушением всасывания; чрезмерное развитие микрофлоры кишечника, при которых имеет место конкурентное потребление витамина паразитами или микрофлорой; недостаточное поступление В₁₂ с пищей — строгое вегетарианство [20].

При анализе причин анемического синдрома в группах, различающихся по степени поражения почек, оказалось, что в группе больных СД без признаков ДН и в группе больных с ДН с сохраненной функцией почек ЖДА встречается чаще, чем АХЗ, а в группе со сниженной функцией почек частота АХЗ

сравнима с частотой ЖДА. Возможно наличие нескольких механизмов, приводящих к возникновению анемии при поражении почек. Одним из ведущих считается нарушение образования эритропоэтина (ЭПО). Действительно, во многих работах описывается, что уровень ЭПО у больных со сниженной функцией почек не соответствует выраженности анемии. Одной из ведущих причин дефицита ЭПО является повреждение интерстиция почек. При ДН, кроме гломерулярного повреждения, происходит формирование интерстициального фиброза. Деструкция канальцев, снижение числа перитубулярных капилляров способствуют ишемическому повреждению клеток канальцевого эпителия и интерстиция. Так как 90% ЭПО вырабатывается перитубулярными фибробластами интерстиция почки, то возможно, что поражение интерстиция и является основным механизмом, ведущим к снижению ЭПО в крови [10]. Имеются работы, подчеркивающие наличие в сыворотке больных с уремией факторов, тормозящих эритропоэз. В данной работе интактным мышам была введена сыворотка уремических больных, сыворотка здоровых лиц и физиологический раствор. Результаты показали, что у мышей, которым ввели уремическую сыворотку, снижалась пролиферативная активность клеток эритробластического ростка по сравнению с остальными мышами [15].

Дефицит фолиевой кислоты и витамина В₁₂ встречался с одинаковой частотой во всех группах независимо от функционального состояния почек.

Выводы

Полученная частота анемического синдрома при применении двух различных методов скрининга в г. Казани (27% и 34%) больше, чем в среднем в популяции (20%). В районах РТ частота анемического синдрома составила 13%. У женщин анемический синдром встречается чаще, чем у мужчин. Уровень гемоглобина в крови находился в прямой зависимости от уровня СКФ, обратной зависимости от стадии ХБП и продолжительности СД. У больных СД1 в структуре анемического синдрома преобладали ЖДА и АХЗ (85,5% всех случаев анемии). У больных без клинических проявлений ДН и у больных с ДН с сохраненной функцией почек в структуре анемического синдрома преобладала ЖДА. У больных с ДН со сниженной функцией почек чаще встречался АХЗ. Почти каждый третий случай анемического синдрома носил сочетанный характер. Дефицит фолиевой кислоты не зависел от состояния функции почек.

Литература

1. Merlo Ch. M., Wuillemin W. A. Prevalence and causes of anemia in a city general practice // *Praxi.* – 2008. – Vol. 97(13). – P. 713–718.
2. Astor B. C., Muntner P., Levin A. et al. Association of Kidney Function With Anemia The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988–1994) // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 1401–1408.
3. Мартынов, С.А. Клинические и патофизиологические особенности анемии при диабетической нефропатии // *Сахарный диабет.* – 2008. – Vol. 2. – С. 16–22.
4. Милованов Ю.С., Милованова С.Ю. Анемия при диабетической нефропатии // *Лечащий врач.* – 2008.
5. Thomas M.C., Richard J.M. Anemia in patients with type 1 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89(9). – P. 4359–4363.
6. Sawood T.J., Buckley U., Murray A., Corbett M. et al. Prevalence of anemia in patients with diabetes mellitus // *Ir. J. Med. Sci.* – 2006. – Vol. 175(2). – P. 25–27
7. Thomas M. C., Macisaac R.J., Tsalamandris C. et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes // *Diabetes care.* – 2003. – Vol. 4. – P. 1164–1169.
8. Adetunji O. R., Mani H., Olujohungbe A. et al. Microalbuminuric anemia – the relationship between hemoglobin levels and albuminuria in diabetes // *Diabetes res. clin. pract.* – 2009. – Vol. 85(2). – P.179–182.
9. S. Al-Khoury, Afzali B., A. Shah Anaemia in diabetic patients with chronic kidney Disease—prevalence and predictors // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49. – P.1183–1189.
10. Шестакова М.В., Мартынов С.А. Анемия при диабетической нефропатии: прогностическое значение, диагностика и лечение // *Consilium medicum.* – 2006. – С. 9. – P.39–43.
11. McFarlane S.I., Salifu M.O., Makaryus J., Sowers J.R. Anemia and cardiovascular disease in diabetic nephropathy // *Curr. Diab. Rep.* – 2006. – Vol. 6(3). – P.213–218.
12. Tsuruya K., Hirakata H. Anemia as a risk factors for CKD and CVD // *Nippon Risho.* – 2008. – Vol. 66(9). – P. 1786–1793.
13. Общая эпидемиология с основами доказательной медицины: Руководство к практическим занятиям. / Под ред. В. И. Покровского, Н. И. Брико. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 33 с.
14. World health organization. Assessing the iron status of populations: including literature reviews : report of a Joint World Health Organization. Centers for Disease Control and Prevention Technical Consultation on the Assessment of Iron Status at the Population Level, Geneva, Switzerland, 6–8 April 2004. – 2nd ed.
15. Руководство по гематологии / Под ред. А.И. Воробьева [и др.] – М.: Ньюдиамед, 2005. – 928 с. [3]
16. Hillmat R.S. Ault K.A, Rinder H.M. Hematology in Clinical Practice. – 4th ed. – Copyright B©2005 McGraw-Hill.
17. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2009. – 482 с.: ил.

18. Thomas M., Tsalamandris C., Maclsaac R., Jerums G. Anemia in Diabetes: An Emerging Complication of Microvascular Disease // *Current Diabetes Reviews*. – 2005. – Vol. 1. – P. 107–126.
19. Idris M. Iron deficiency anemia in moderate to severely anemic patients // *J. Ayub. Med. Coll Abbottabad*. – 2005. – Vol. 17(3). – P. 45–47.
20. Гематология: Новейший справочник / Под общ. ред. К. М. Абдулкадырова. – М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004. – 928 с.
21. Корякова Н.В. Анемии различного генеза у больных ревматоидным артритом. – Автореф. дис. канд. мед. наук. – Ярославль, 2010. – 23 с.
22. Perros P., Singh R.K., Ludlam C.A., Frier B.M. Prevalence of pernicious anemia in patients with type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease // *Diabet. Med.* – 2000. – Vol. 17. – с. 749–751.
23. Davis R.E., McCann V.J., Stanton K.G. Type 1 diabetes and latent pernicious anemia // *Med. J. Aust.* – 1992. – Vol. 3. – С. 156(3). – P. 160–162.

Куфелкина Татьяна Юрьевна

аспирант кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии, ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань

E-mail: ktu2@yandex.ru

Валеева Фарида Вадутовна

д.м.н., профессор, зав. курсом эндокринологии кафедры госпитальной терапии, ГОУ ВПО Казанский государственный медицинский университет, Казань