

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της αναιμίας στη διαβητική νεφροπάθεια

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) αναγνωρίζεται ως επιδημία της σύγχρονης κοινωνίας και είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, είτε λόγω μειωμένης ή ανεπαρκούς παραγωγής της ινσουλίνης, είτε λόγω αυξημένης αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης. Οι επιπλοκές του ΣΔ χαρακτηρίζονται ως μικροαγγειακές (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και μακροαγγειακές (καρδιακή και υπέρταση, περιφερική αγγειακή νόσος και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) αποτελεί τη συχνότερη αιτία χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) τόσο σε ασθενείς πριν από την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση (ΧΝΝ σταδίου II, III, IV), όσο και σε αυτούς οι οποίοι υποστηρίζονται με εξωνεφρική κάθαρση (ΧΝΝ σταδίου V). Η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία είναι γνωστό ότι αποτελεί μια συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ, η οποία κατά κύριο λόγο οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς. Η βαρύτητα της αναιμίας είναι ανάλογη με το στάδιο της ΧΝΝ, σε ασθενείς όμως με ΣΔ παρατηρείται αναιμία ακόμη και χωρίς να έχουν ενεργό νεφρική προσβολή (λευκωματουρία, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας). Επιπρόσθετα, αξιολογείται ότι η αναιμία στους ασθενείς με ΣΔ και νεφρική νόσο εμφανίζεται αφ' ενός νωρίτερα και αφ' ετέρου είναι μεγαλύτερου βαθμού σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ ίδιας βαρύτητας αλλά διαφορετικής αιτιολογίας. Εκτός από την έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B<sub>12</sub> και φυλλικού οξέος, την κακή θρέψη, το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, την απώλεια αίματος και την κακοήθεια, στην παθογένεια της αναιμίας στη ΔΝ συμμετέχουν και αρκετοί άλλοι, λιγότερο γνωστοί, αλληλοεμπλεκόμενοι μηχανισμοί όπως η υπερδιήθηση, η πρωτεϊνουρία, η χρόνια φλεγμονή, η βλάβη του διάμεσου νεφρικού ιστού, η αυτόνομη νευροπάθεια, οι ουραιμικές τοξίνες, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης, η αυξημένη σωληναριακή επαναρόφηση νατρίου και οι διαταραχές των ερυθροκυττάρων. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί γίνεται προσπάθεια να αναλυθούν οι κυριότεροι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση της αναιμίας σε αυτούς τους ασθενείς.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο σακχαρώδης διαβήτης (ΣΔ) είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης, είτε λόγω μειωμένης ή ανεπαρκούς παραγωγής της ινσουλίνης (τύπος 1), είτε λόγω αυξημένης αντίστασης των ιστών στη δράση της ινσουλίνης (τύπος 2).<sup>1</sup> Αναγνωρίζεται ως επιδημία της σύγχρονης κοινωνίας και μάλιστα τόσο των αναπτυγμένων όσο και των αναπτυσσόμενων χωρών οι οποίες ακολουθούν δίαιτα δυτικού τύπου.<sup>2</sup> Οι επιπλοκές του ΣΔ χαρακτηρίζονται ως μικροαγγειακές (διαβητική αμφιβληστροειδοπάθεια, νεφροπάθεια και νευροπάθεια) και μακροαγγειακές (καρδιακή νόσος και υπέρταση, περιφερική

αγγειακή νόσος και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο).<sup>3</sup> Οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 έχουν 30–40% πιθανότητα εμφάνισης χρόνιας νεφρικής νόσου (ΧΝΝ) μετά από 20 έτη, σε αντίθεση με τους ασθενείς με ΣΔ τύπου 2, από τους οποίους μόνο το 15–20% αναπτύσσει ΧΝΝ. Εξ αιτίας του γεγονότος ότι περισσότερα άτομα εμφανίζουν ΣΔ τύπου 2, η ΧΝΝ έχει μεγαλύτερο επιπολασμό σε αυτή την ομάδα των ασθενών.<sup>4</sup>

Η διαβητική νεφροπάθεια (ΔΝ) χαρακτηρίζεται από (α) σταθερή λευκωματουρία (>300 mg/24ωρο), (β) ελάττωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) (2–20 mL/min ετήσια), (γ) αρτηριακή υπέρταση, (δ) διαβητική αμφιβληστρο-

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(5):555–565  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(5):555–565

Μ.Κ. Παππά,<sup>1</sup>  
Ε.Χ. Ντουνούση,<sup>2</sup>  
Κ.Π. Κατωπόδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας, Άρτα  
<sup>2</sup>Νεφρολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Pathophysiological mechanisms of anemia in diabetic nephropathy

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Αναιμία  
Σακχαρώδης διαβήτης  
Χρόνια νεφρική νόσος

Υποβλήθηκε 14.4.2013  
Εγκρίθηκε 27.4.2013

ειδοπάθεια και (ε) απουσία άλλης (κλινικοεργαστηριακής) υπεύθυνης νεφρικής διαταραχής.<sup>5-7</sup> Αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΧΝΝ τόσο σε ασθενείς πριν από την ένταξή τους σε εξωνεφρική κάθαρση (ΧΝΝ σταδίου II, III, IV), όσο και σε αυτούς οι οποίοι υποστηρίζονται με εξωνεφρική κάθαρση (ΧΝΝ σταδίου V).<sup>8-10</sup> Το ποσοστό των διαβητικών ασθενών που βρίσκονται σε εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό ανέρχεται περίπου στο 46–49% του συνόλου των αιμοκαθαιρομένων ασθενών, από τους οποίους το 90% έχουν ΣΔ τύπου 2, με προοπτική αύξησης του ποσοστού.<sup>11,12</sup>

Η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία (αιμοσφαιρίνη [Hb] <11 g/dL) είναι γνωστό ότι αποτελεί μια συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ (με ουδό εμφάνισης του δείκτη σπειραματικής διήθησης [GFR] <45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>),<sup>13</sup> η οποία κατά κύριο λόγο οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης (Epo) από τους νεφρούς.<sup>14,15</sup> Συνεπώς, η αναιμία αυτή αποτελεί συχνό εύρημα και σε διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ συνήθως η βαρύτητα της αναιμίας είναι ανάλογη με το στάδιο της ΧΝΝ, σε ασθενείς με ΣΔ παρατηρείται αναιμία και χωρίς να έχουν ακόμη ενεργό νεφρική προσβολή (λευκωματουρία, έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας).<sup>16</sup> Στο παρελθόν, οι επιπλοκές του ΣΔ, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η καρδιαγγειακή νόσος, η πολυνευροπάθεια και η ΔΝ, θεωρούνταν πιο σημαντικές από την αναιμία των ασθενών με ΣΔ με ή χωρίς νεφρική νόσο.<sup>17</sup> Ωστόσο, σε πρόσφατες μελέτες αναδεικνύεται το πρόβλημα της αναιμίας στους ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 και τύπου 2, όπου διαπιστώθηκαν χαμηλότερα επίπεδα Hb από τα «φυσιολογικά», τόσο σε άνδρες (<13 g/dL) όσο και σε γυναίκες (<12 g/dL).<sup>17-19</sup> Επιπρόσθετα, αξιολογείται ότι η αναιμία στους ασθενείς με ΣΔ και νεφρική νόσο εμφανίζεται αφ' ενός νωρίτερα και αφ' ετέρου είναι μεγαλύτερου βαθμού σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ ίδιας βαρύτητας αλλά διαφορετικής αιτιολογίας.<sup>11,20,21</sup>

Εκτός από την έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B<sub>12</sub> και φυλλικού οξέος, την κακή θρέψη, το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, την απώλεια αίματος και την κακοήθεια, στην παθογένεια της αναιμίας στη ΔΝ συμμετέχουν και αρκετοί άλλοι, λιγότερο γνωστοί, αλληλοεμπλεκόμενοι μηχανισμοί. Στην ανασκόπηση που ακολουθεί γίνεται προσπάθεια να αναλυθούν οι κυριότεροι (εκτός των προαναφερθέντων) μηχανισμοί (πίν. 1) που εμπλέκονται στη γένεση της αναιμίας στους εν λόγω ασθενείς.

## 2. Ο ΝΕΦΡΟΣ ΣΤΗΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Οι νεφροί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην αιμοποίηση, αφ' ενός ανιχνεύοντας μεταβολές στην οξυγόνωση των ιστών και αφ' ετέρου συμμετέχοντας στην παραγωγή

**Πίνακας 1.** Οι κυριότεροι μηχανισμοί της αναιμίας στη διαβητική νεφροπάθεια (μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης [Epo]).

---

Υπερδιήθηση
Πρωτεϊνουρία
Χρόνια (συστηματική) φλεγμονή
Βλάβη διάμεσου ιστού (μικροαγγειακή βλάβη)
Αυτόνομη νευροπάθεια
Ουραιμικές τοξίνες
Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης II
Αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου

---

της Epo. Η Epo είναι μια όξινη γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 30,4 kDa, η οποία παράγεται από διάμεσα κύτταρα προερχόμενα κυρίως από τους ινοβλάστες πέριξ των νεφρικών σωληναρίων της φλοιώδους και της εξωτερικής στοιβάδας της μυελώδους μοίρας του νεφρικού παρεγχύματος.<sup>22,23</sup> Στη συνέχεια, εκκρίνεται στα περισωληναριακά τριχοειδή και, τέλος, μέσω της νεφρικής φλέβας εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία.<sup>23</sup> Άλλες θέσεις παραγωγής Epo είναι το ήπαρ, ο σπλήνας, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες και οι όρχεις, χωρίς ωστόσο η παραγωγή της Epo από τα συγκεκριμένα όργανα να μπορεί να υποκαταστήσει τη νεφρική παραγωγή της σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο.<sup>24</sup> Η συγκέντρωση της Epo στο πλάσμα κυμαίνεται φυσιολογικά από 6–32 IU/L.<sup>24</sup>

Η Epo ασκεί τη δράση της μέσω ενός υποδοχέα (erythropoietin receptor, EpoR),<sup>25,26</sup> κυρίως στις θέσεις παραγωγής των ερυθροκυττάρων, ρυθμίζοντας έτσι την ερυθροποίηση, ενώ παράλληλα ασκεί και προστατευτική δράση και σε μη αιμοποιητικούς ιστούς όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, τα αγγεία και οι νεφροί.<sup>27</sup>

Η παραγωγή και η απελευθέρωση της Epo ρυθμίζονται από παλίνδρομους μηχανισμούς, οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με την υποξία (PO<sub>2</sub>) [διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ του προσφερόμενου οξυγόνου στο διάμεσο νεφρικό ιστό και του οξυγόνου που καταναλώνεται από τα νεφρικά σωληνάκια].<sup>28</sup> Η επίδραση της υποξίας στην παραγωγή Epo υφίσταται μέσω συμπλέγματος ειδικών παραγόντων (hypoxia induced factors complex, HIF).<sup>28</sup> Η υποξία αυτή διακρίνεται σε ισχαιμική υποξία (μειωμένη νεφρική αιμάτωση, όπως π.χ. μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος αίματος), και σε υποξία της αναιμίας (μείωση της συγκέντρωσης της Hb, όπως π.χ. απώλεια αίματος).<sup>29,30</sup>

## 3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΣΤΗ ΔΙΑΒΗΤΙΚΗ ΝΕΦΡΟΠΑΘΕΙΑ

Ένας σημαντικός αριθμός παραγόντων, όπως φαίνεται

στον πίνακα 1, συμμετέχει στους παθογενετικούς μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη της αναιμίας στη ΔΝ. Να σημειωθεί ότι τελικό αποτέλεσμα από τη δράση των διαφόρων παραγόντων είναι η μειωμένη παραγωγή Ερο, γεγονός το οποίο προκαλεί την εγκατάσταση της αναιμίας στη ΔΝ, όπως αυτό συμβαίνει στη ΧΝΝ.<sup>31–33</sup> Στον πίνακα 2 αναφέρονται επιπρόσθετοι παράγοντες που συμμετέχουν επίσης στην εμφάνιση της αναιμίας στη ΔΝ. Στη συνέχεια, γίνεται προσπάθεια να αναλυθούν οι κυριότεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των παραγόντων που αναφέρονται στους πίνακες 1 και 2.

**Πίνακας 2.** Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμμετέχουν στην εμφάνιση της αναιμίας στη διαβητική νεφροπάθεια.

Απώλεια αίματος
Έλλειψη σιδήρου
Έλλειψη βιταμινών/ιχνοστοιχείων (βιταμίνη Β <sub>12</sub> , χαλκός κ.ά.)
Διαταραχές των ερυθροκυττάρων
Κοιλιοκάκη (celiac disease [type 1])
Φάρμακα

### 3.1. Υπερδιήθηση

Στο πρώτο, υποκλινικό στάδιο της ΔΝ, οι νεφροί εμφανίζονται υπερτροφικοί, με αυξημένη νεφρική αιμάτωση και με παράλληλη αύξηση του GFR, σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20–40% του «φυσιολογικού»,<sup>34</sup> ενώ η πρωτεϊνουρία είναι χαμηλότερου επιπέδου από εκείνο της μικρολευκωματινουρίας. Η συγκεκριμένη αιμοδυναμική διαταραχή οφείλεται στην υπεργλυκαιμία, η οποία προκαλεί διαστολή του προσαγωγού αρτηριολίου, σύσπαση του απαγωγού και καταστολή του παλίνδρομου σωληναριο-σπειραματικού μηχανισμού, με αποτέλεσμα αύξηση της ενδοσπειραματικής πίεσης και τελικά ανάπτυξη υπερδιήθησης.<sup>3,35</sup> Η υπερδιήθηση εμφανίζεται σε ποσοστό 25–75% στο ΣΔ τύπου 1 και 5–40% στο ΣΔ τύπου 2.<sup>34,36</sup>

Η εν λόγω αύξηση της νεφρικής αιμάτωσης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη προσφορά και απελευθέρωση οξυγόνου στο νεφρικό ιστό, καταργώντας έτσι το ερέθισμα της υποξίας στην παραγωγή Ερο. Συνεπώς, η αυξημένη οξυγόνωση του νεφρικού παρεγχύματος και ειδικότερα των περιοχών όπου παράγεται η Ερο οδηγεί σε μια πρόωρη μειωμένη νεφρική παραγωγή Ερο.<sup>28</sup>

### 3.2. Πρωτεϊνουρία

Η δίοδος των πρωτεϊνών διά μέσου του σπειραματικού

φραγμού εξαρτάται από το μοριακό βάρος, τη στερεοδομή και το ηλεκτρικό τους φορτίο. Ωστόσο, σε μεγάλο βαθμό, η σωληναριακή επαναρρόφηση των διηθούμενων πρωτεϊνών έχει ως αποτέλεσμα τη μικρή ημερήσια απώλεια πρωτεϊνών μέσω των ούρων (150 mg περίπου).

Σε ασθενείς όμως με διαταραχή/βλάβη του σπειραματικού φραγμού, εξ αιτίας σπειραματοπάθειας, όπως συμβαίνει και στη ΔΝ, η πρωτεϊνουρία έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια τμήματος της ενδογενούς παραγόμενης Ερο (η οποία έχει μικρότερο μοριακό βάρος από τη λευκωματίνη). Πράγματι, ασθενείς με σοβαρού βαθμού πρωτεϊνουρία εμφανίζουν σημαντική μείωση της συγκέντρωσης της Ερο στο πλάσμα, εξ αιτίας της απώλειάς της με τα ούρα.<sup>28,37–39</sup> Αξίζει να σημειωθεί ότι η εμφάνιση της αναιμίας σε ασθενείς με πρωτεϊνουρία είναι ανεξάρτητη του βαθμού της έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας.<sup>19</sup> Τέλος, τόσο η κλασματική όσο και η συνολική απέκκριση της Ερο μέσω των ούρων δεν εμφανίζονται αυξημένες σε ασθενείς χωρίς σημαντικού βαθμού πρωτεϊνουρία (μη νεφρωσικού τύπου) και πιθανολογείται ότι στην περίπτωση αυτή η μείωση της συγκέντρωσης της Ερο στο πλάσμα οφείλεται είτε σε μειωμένη παραγωγή είτε σε αυξημένο ηπατικό καταβολισμό της.<sup>40</sup>

### 3.3. Χρόνια (συστηματική) φλεγμονή

Η υπεργλυκαιμία, η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία, ως επιπλοκές του ΣΔ, προκαλούν ως γνωστόν την ενεργοποίηση μιας διεργασίας που προάγει τη φλεγμονώδη δραστηριότητα του ενδοθηλίου μέσω μιας ποικιλίας μηχανισμών, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το οξειδωτικό stress, η διαταραχή της ομοιόστασης της συνθετάσης του αζώτου (dysregulation of nitric oxide synthase, NOS), ο σχηματισμός των γλυκοζυλιωμένων προϊόντων (AGEs) και η ενεργοποίηση του μετατρεπτικού παράγοντα NF-κappaB.<sup>3,41</sup> Στη φλεγμονώδη αυτή δραστηριότητα του ενδοθηλίου, η οποία αποτελεί συχνή εκδήλωση του ΣΔ,<sup>42</sup> συμμετέχουν και άλλοι παράγοντες όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης όγκων (TNFα) και τα μόρια προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1).<sup>28,43</sup> Αναφέρεται ότι οι διάφοροι φλεγμονώδεις μεσολαβητές καταστέλλουν την παραγωγή της Ερο η οποία προάγεται μέσω της υποξίας,<sup>44</sup> αν και το γεγονός αυτό δεν επιβεβαιώνεται από άλλες μελέτες.<sup>45</sup> Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη δεν διαπιστώθηκε κάποια συσχέτιση μεταξύ της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και των επιπέδων της Ερο σε διαβητικούς ασθενείς,<sup>46</sup> ενώ σε μια άλλη μελέτη βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση της CRP και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Hb).<sup>47</sup> Ανεξάρτητα όμως από τα αντικρουόμενα ευρήματα που προαναφέρθηκαν, η χρόνια συστηματική φλεγμονή, η οποία συνοδεύεται από μικροαγγειακή νόσο σε διαβητικούς ασθενείς, είναι ικανή

να προκαλέσει μείωση της δραστηριότητας της Ερο στα όργανα-στόχους.<sup>48,49</sup>

Στην εν λόγω αντίσταση της δράσης της Ερο συμμετέχουν (α) η αναστολή της ωρίμανσης των πρόδρομων κυττάρων της ερυθράς σειράς, (β) η μείωση της έκφρασης των ΕροR, (γ) η μεσολάβηση ανταγωνιστών στη σύνδεση της Ερο και (δ) η αναστολή της διέγερσης των σηματοδοτικών μονοπατιών.<sup>50</sup>

Επιπρόσθετα, αξίζει να σημειωθεί ότι η Ερο μπορεί να υποστεί γλυκοζυλίωση ανάλογη με αυτή των απολιποπρωτεϊνών, γεγονός το οποίο συμβάλλει στην εμφάνιση της αναιμίας στη ΔΝ (μείωση της συγκέντρωσης της δραστικής Ερο στο πλάσμα).<sup>51</sup> Τέλος, ο βαθμός της υπεργλυκαιμίας φαίνεται να τροποποιεί ή να προκαλεί βλάβη στην έκφραση των υποδοχέων της Ερο, μέσω γλυκοζυλίωσης.<sup>11</sup>

### 3.4. Βλάβη διάμεσου ιστού (μικροαγγειακή βλάβη)

Η πρώιμη βλάβη του διάμεσου ιστού που παρατηρείται σε ασθενείς με ΣΔ και η οποία είναι ανεξάρτητη από τη διαταραχή (προοδευτική μείωση) του GFR, συμμετέχει στην εμφάνιση της αναιμίας σε αυτούς τους ασθενείς.<sup>28</sup> Η πάχυνση και ο διπλασιασμός της βασικής μεμβράνης τόσο των νεφρικών σωληναρίων όσο και του ενδοθηλίου αναφέρονται μεταξύ των ανατομικών διαταραχών της αρχιτεκτονικής του υγιούς νεφρώνα, ακόμη και μεταξύ των ασθενών με ΣΔ χωρίς πρωτεϊνουρία.<sup>52</sup> Αυτές οι μεταβολές στη βασική μεμβράνη των σωληναρίων είναι ικανές να διαταράξουν τη σχέση μεταξύ σωληναρίων-περισωληναριακών ινοβλαστών-ενδοθηλίου, με αποτέλεσμα τη ρήξη της νεφρικής ερυθροποιητικής ισορροπίας.<sup>28</sup> Οι Inomata et al αναφέρουν ότι, εκτός των αρχικών ανατομικών διαταραχών που προαναφέρθηκαν, και η ίνωση του διάμεσου ιστού, η οποία ακολουθεί, συμβάλλει στην εμφάνιση της αναιμίας στους ασθενείς με ΣΔ.<sup>53</sup>

Αξίζει να σημειωθεί ότι η συγκέντρωση της Ερο στο πλάσμα έχει προταθεί να χρησιμοποιείται ως δείκτης της σοβαρότητας της σωληναριοδιάμεσης νεφρικής βλάβης.<sup>33</sup>

### 3.5. Αυτόνομη νευροπάθεια

Η νευροπάθεια του αυτόνομου νευρικού συστήματος αναφέρεται ως μηχανισμός που συμμετέχει στην παθογένεια της αναιμίας στη ΔΝ, αν και δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ο ρόλος της. Σε προηγούμενες μελέτες διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ πολυνευροπάθειας και αναιμίας σε ασθενείς με ΣΔ.<sup>54</sup> Τα προαναφερθέντα ευρήματα ενισχύονται από τις παρατηρήσεις ότι ακόμη και οι ασθενείς με πολλαπλή ατροφία του νευρικού συστήματος, καθώς

και με αμιγή αυτόνομη νευροπάθεια, εμφανίζουν έλλειψη Ερο.<sup>31,55-57</sup> Επιπρόσθετα, σε πειραματικές μελέτες, μετά τη σπλαγγνική απονεύρωση, όπως αυτό συμβαίνει στους ασθενείς με ΣΔ, παρατηρήθηκε αδυναμία παραγωγής Ερο ως απάντηση στην υποξία.<sup>58</sup> Τέλος, περαιτέρω ενίσχυση στο ρόλο της αυτόνομης νευροπάθειας στην εμφάνιση της αναιμίας στη ΔΝ αποτελεί το γεγονός ότι ασθενείς με ΣΔ και διαταραχή της ημερήσιας διακύμανσης της αρτηριακής πίεσης (ως δείκτης της αυτόνομης νευροπάθειας) έχουν χαμηλότερα επίπεδα Ερο σε σύγκριση με ασθενείς που διατηρούν τη φυσιολογική ημερήσια διακύμανση της αρτηριακής πίεσης, παρά το γεγονός ότι και οι δύο ομάδες των ασθενών είχαν την ίδια συγκέντρωση Hb.<sup>59</sup>

Σε αντίθεση με την άποψη της συμμετοχής της αυτόνομης νευροπάθειας στην παθογένεια της αναιμίας σε ΔΝ είναι το γεγονός ότι μετά τη νεφρική μεταμόσχευση (απονεύρωση μοσχεύματος) παρατηρείται αυξημένη παραγωγή Ερο, η οποία σε αρκετές περιπτώσεις προκαλεί ερυθροκυττάρωση.<sup>60</sup>

### 3.6. Ουραιμικές τοξίνες

Η συσσώρευση στον οργανισμό διαφόρων ουραιμικών τοξινών, εξ αιτίας της αδυναμίας του οργανισμού να τις απομακρύνει μέσω των νεφρών, μπορεί να προκαλέσει καταστολή της παραγωγής Ερο. Οι ουραιμικές αυτές τοξίνες, των οποίων ο ακριβής μηχανισμός δράσης στην καταστολή της ερυθροποίησης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, καλούνται «ουραιμικοί αναστολείς» (uremic inhibitors).<sup>61</sup> Ορός ο οποίος προερχόταν από ουραιμικούς ασθενείς και προστέθηκε σε καλλιέργειες κυττάρων του μυελού των οστών ανέστειλε την ωρίμανσή τους και η αναστολή αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη.<sup>62</sup>

Εκτός των AGEs, πυρηνικά οξέα τα οποία έχουν υποστεί οξειδωση, κοβάλτιο,<sup>63</sup> πολυαμίνες (σπερμίνη, σπερμιδίνη, καναβερίνη κ.ά.)<sup>64</sup> και άλλες ουραιμικές τοξίνες μικρού και μέσου μοριακού βάρους σε *in vitro* μελέτες βρέθηκε ότι καταστέλλουν την κυτταρική απελευθέρωση Ερο.<sup>28</sup> Υπέρ της προαναφερθείσας θεωρίας είναι το γεγονός ότι οι ασθενείς σε χρόνια πρόγραμμα περιτοναϊκής κάθαρσης (ΠΚ) είχαν μικρότερο βαθμό αναιμίας σε σύγκριση με ασθενείς σε εξωνεφρική κάθαρση με τεχνητό νεφρό (ΤΝ) (επειδή με την ΠΚ απομακρύνονται καλύτερα οι μέσου μοριακού βάρους ουραιμικές τοξίνες σε σχέση με τον ΤΝ).<sup>65</sup>

Η παραθορμόνη θεωρείται σήμερα ουραιμική τοξίνη και η σχέση της με την ερυθροποίηση συμπεραίνεται επειδή αφ' ενός προκαλεί ίνωση του μυελού των οστών και αφ' ετέρου αναφέρεται ότι έχει άμεση κατασταλτική δράση στην ωρίμανση των αποικιών των ερυθροκυττάρων στο



μυελό των οστών.<sup>66,67</sup> Τέλος, να σημειωθεί ο ρόλος των μεταβολιτών της τρυπτοφάνης, όπως οι κυνουρενίνες (kynurepines), στην καταστολή της ερυθροποίησης πιθανόν μέσω του οξειδωτικού stress.<sup>68,69</sup>

Αξίζει επίσης να επισημανθεί ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις της ισομορφής της αντιπονεκτίνης μεγάλου μοριακού βάρους σχετίζονται θετικά με το βαθμό της αναιμίας σε ασθενείς με ΔΝ και ΧΝΝ και ενδεχομένως να συμβάλλουν στην εμφάνιση της αναιμίας στους εν λόγω ασθενείς, δρώντας ως «ουραιμική τοξίνη».<sup>70</sup>

### 3.7. Σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης II

Το σύστημα ρενίνης-αγγειοτασίνης (RAS), εκτός του σημαντικού ρόλου του στη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης και στην καρδιαγγειακή ομοιόσταση, αναφέρεται ότι συμμετέχει και στην ερυθροποίηση. Ειδικότερα, η αγγειοτασίνη II διεγείρει την ερυθροποίηση μέσω δύο μηχανισμών: (α) Προκαλεί αύξηση της παραγωγής της Ερο παρά την αύξηση του αιματοκρίτη και (β) δρα ως αυξητικός παράγοντας στο μυελό των οστών, κυρίως στα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς.<sup>71</sup>

Όσον αφορά στην αύξηση της παραγωγής της Ερο μέσω της αγγειοτασίνης II από τους νεφρούς, αυτή επιτυγχάνεται (α) με τη δράση της αγγειοτασίνης II στην παρασπειραματική συσκευή –πιθανολογείται ότι υπάρχει στην περιοχή μια λειτουργική μονάδα η οποία ρυθμίζεται από τον αιματοκρίτη (*critmeter*)<sup>72</sup> και (β) με τις αυξημένες απαιτήσεις σε οξυγόνο στην περιοχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου, εξ αιτίας της δράσης της αγγειοτασίνης II (π.χ. επαναρρόφηση νατρίου, αμμωνιογένεση κ.λπ.).<sup>72</sup>

Είναι γνωστό όμως ότι οι ασθενείς με ΣΔ τύπου 1 εμφανίζουν υπορενιναιμικό υποαλδοστερονισμό, ο οποίος συνοδεύεται από χαμηλή συγκέντρωση της Hb και δυσανάλογα χαμηλή συγκέντρωση Ερο.<sup>73,74</sup> Η μειωμένη αυτή δραστηριότητα της ρενίνης του πλάσματος παρατηρείται κυρίως σε διαβητικούς ασθενείς με υπέρταση, αλλά όχι και σε μη υπερτασικούς χωρίς τις επιπλοκές του ΣΔ.<sup>75</sup> Στους μη υπερτασικούς ασθενείς με ΣΔ η υπορενιναιμία παρατηρείται όταν εμφανιστούν και οι επιπλοκές του ΣΔ, όπως υπέρταση, αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια.<sup>76</sup> Ως πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί της υπορενιναιμίας και κατ' επέκταση της καταστολής του συστήματος RAS αναφέρονται η υαλίνωση του απαγωγού αρτηριολίου, η μείωση των κυκλοφορούσων κατεχολαμινών, η μη δραστηρική προρενίνη και η διαστολή του ενδαγγειακού όγκου.<sup>73,76</sup> Αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών είναι η καταστολή του συστήματος RAS και ως εκ τούτου η αναστολή του ευεργετικού ρόλου της αγγειοτασίνης II στην ερυθροποίηση,

η οποία οδηγεί στην εμφάνιση αναιμίας σε ασθενείς με ήπιου βαθμού χρόνια νεφρική νόσο.<sup>74</sup>

### 3.8. Αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου

Φυσιολογικά, στις κύριες λειτουργίες των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων νεφρικών σωληναρίων περιλαμβάνονται (α) η επαναρρόφηση και η μετακίνηση προς το εσωτερικό των κυττάρων ουσιών οι οποίες έχουν προηγουμένως διηθηθεί, όπως π.χ. γλυκόζη, νάτριο ( $\text{Na}^+$ ), πρωτεΐνες κ.ά., (β) η απέκκριση ουσιών που αποτελούν προϊόντα του μεταβολισμού, όπως π.χ. κρεατινίνη, οργανικά κατιόντα, ιόντα υδρογόνου ( $\text{H}^+$ ) κ.ά., καθώς και (γ) η σύνθεση και η απελευθέρωση βιοδραστικών ουσιών στα περισωληναριακά τριχοειδή, όπως π.χ. του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (*transforming growth factor-β*, TGF-β) και του αυξητικού παράγοντα του συνδετικού ιστού (*connective tissue growth factor*, CTGF).<sup>77,78</sup>

Στα πρόδρομα στάδια της ΔΝ οι προαναφερθείσες λειτουργίες των επιθηλιακών κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων είναι σε καταστολή, εξ αιτίας (α) των μορφολογικών (π.χ. υπερτροφία των επιθηλιακών κυττάρων, πάχυνση της βασικής μεμβράνης των νεφρικών σωληναρίων) και (β) των λειτουργικών (αυξημένες μεταβολικές απαιτήσεις, όπως π.χ. της κατανάλωσης οξυγόνου) μεταβολών.<sup>77,79</sup> Το αποτέλεσμα των ως άνω μεταβολών αφ' ενός και της αυξημένης προσφοράς γλυκόζης στην περιοχή του εγγύς εσπειραμένου σωληναρίου αφ' ετέρου είναι η αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου μέσω του συμμεταφορέα με τη γλυκόζη (SGLT1).<sup>80</sup> Επιπρόσθετα, αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου πραγματοποιείται και μέσω του αντιμεταφορέα  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  (NHE3), μέσω του οποίου επαναρροφώνται τα δύο τρίτα του διηθούμενου  $\text{Na}^+$ .<sup>81</sup> Η αυξημένη αυτή επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη προσφορά  $\text{Na}^+$  στην περιοχή της πυκνής κηλίδας (μειωμένη άπω ροή), τη διέγερση του συστήματος RAS (μέσω του παλίνδρομου σωληναριο-σπειραματικού μηχανισμού), την περαιτέρω αύξηση της επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  (μέσω της αλδοστερόνης), τη διαστολή του ενδαγγειακού όγκου και τελικά την υπερδιήθηση.<sup>82</sup>

Το τελικό αποτέλεσμα της προαναφερθείσας διεργασίας είναι η μειωμένη προσφορά οξυγόνου στο νεφρικό παρέγχυμα (το μεγαλύτερο μέρος καταναλώνεται στην επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ ) και η υποξία των ιστών, ερέθισμα ικανό να προκαλέσει την αυξημένη παραγωγή Ερο. Πράγματι, η παραγωγή της Ερο σχετίζεται θετικά με την επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  σε ασθενείς με ΔΝ,<sup>72</sup> ενώ αναστολή της επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$  με ακεταζολαμίδη έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της Ερο σε φυσιολογικά άτομα.<sup>83</sup>

Ωστόσο, σε ασθενείς με ΔΝ εμφανίζεται αναιμία ακόμη και από τα αρχικά στάδια της νόσου, αν και με βάση τα όσα προαναφέρθηκαν για τη σχέση επαναρρόφησης  $\text{Na}^+$  και Ερο οι ασθενείς αυτοί δεν θα πρέπει να εκδήλωναν αναιμία. Η μείωση της συγκέντρωσης της Hb και η αυξημένη επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$  θα μπορούσε ενδεχομένως να αντιπροσωπεύουν αντίθετα ερεθίσματα για την παραγωγή Ερο στο διαβητικό νεφρώνα.<sup>28</sup>

Στη ΧΝΝ η συγκέντρωση της Ερο στο πλάσμα βρίσκεται εντός του «φυσιολογικού-αποδεκτού» εύρους, παρά τη χαμηλή συγκέντρωση της Hb.<sup>84</sup> Επιπρόσθετα, στη ΧΝΝ η μειωμένη κλασματική επαναρρόφηση του  $\text{Na}^+$ <sup>85</sup> μειώνει την κατανάλωση του οξυγόνου στα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, με αποτέλεσμα την αύξηση της ιστικής οξυγόνωσης του νεφρικού παρεγχύματος<sup>86</sup> και τελικά την καταστολή της παραγωγής/έκκρισης της Ερο.<sup>87</sup> Στη ΧΝΝ, η παραγωγή της Ερο μειώνεται παράλληλα με την ελάττωση της κλασματικής επαναρρόφησης του  $\text{Na}^+$ .<sup>72</sup>

### 3.9. Διαταραχές των ερυθροκυττάρων

Οι ασθενείς με ΣΔ αναφέρεται ότι παρουσιάζουν σημαντικές μεταβολικές και λειτουργικές διαταραχές των ερυθροκυττάρων. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται στην υφιστάμενη υπεργλυκαιμία και περιλαμβάνουν (α) τη διαταραχή στη σύσταση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης,<sup>88</sup> (β) την καταστολή της ικανότητας διήθησης (filterability),<sup>89</sup> (γ) τη μεταβολή της ικανότητας παραμόρφωσης (deformability) των ερυθροκυττάρων<sup>90</sup> και (δ) την αυξημένη προσκόλληση (adhesion).<sup>91</sup>

Οι προαναφερθείσες διαταραχές των ερυθροκυττάρων προκαλούνται εξ αιτίας (α) της μειωμένης δραστηριότητας της αντλίας  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase –αντίστροφη δράση, η οποία οδηγεί σε οίδημα των ερυθροκυττάρων<sup>89</sup> και (β) της τροποποίησης του μορίου των πρωτεϊνών (οξειδωση) και της συσσώρευσης AGEs στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων.<sup>92,93</sup> Οι συγκεκριμένες διαταραχές των ερυθροκυττάρων έχουν ως αποτέλεσμα τη βράχυνση του χρόνου ζωής τους.<sup>94,95</sup> Επιπρόσθετα, η υπεργλυκαιμία προάγει την έκφραση της aminophospholipid phosphatidylserine στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων, με αποτέλεσμα να δρα ως σήμα για την αναγνώριση και την παγίδευσή τους από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.<sup>93</sup> Τέλος, αξίζει να σημειωθεί και ο αυξημένος βαθμός αιμόλυσης ο οποίος παρατηρείται σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού διαβητική αγγειοπάθεια.<sup>96</sup>

### 3.10. Φάρμακα

Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι μερικά από τα φάρμακα που χρησιμοποιούν οι ασθενείς με ΣΔ επιδεινώνουν

την ήδη υφιστάμενη αναιμία, η οποία γι' αυτόν το λόγο χαρακτηρίζεται ως ιατρογενής αναιμία. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (ACEi) και των υποδοχέων της αγγειοτασίνης (ARBs), τα υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως οι θειαζολιδινεδιόνες (thiazolidinediones), και οι φιβράτες (fibrates).

**3.10.1. Αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου.** Οι ACEi και οι ARBs χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως τόσο για τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης όσο και για τη μείωση της πρωτεϊνουρίας στους ασθενείς με ΔΝ. Ωστόσο, τα φάρμακα αυτά ενοχοποιούνται ότι συμμετέχουν στη μείωση της αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς με ΣΔ.<sup>97</sup>

Είναι γνωστό ότι η διέγερση του συστήματος RAS χαρακτηρίζεται από σύσπαση του απαγωγού και διαστολή του προσαγωγού αρτηριολίου του νεφρικού σπειράματος στην προσπάθεια διατήρησης σταθερού του GFR. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη μειωμένη νεφρική αιμάτωση της μυελώδους μοίρας (περισωληναριακά τριχοειδή) του νεφρικού παρεγχύματος, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε μειωμένη παροχή οξυγόνου στην περιοχή (ισχαιμική υποξία), με τελικό αποτέλεσμα, εξ αιτίας της υποξίας, την αύξηση της παραγωγής Ερο.<sup>28-30</sup> Στην αυξημένη παραγωγή της Ερο συμβάλλει, όπως προαναφέρθηκε, και η απ' ευθείας δράση της αγγειοτασίνης II στο μυελό των οστών<sup>71</sup> (τμήμα 3-7, σύστημα RAS).

Η αναστολή του συστήματος RAS οδηγεί σε αναστροφή όλων των προαναφερθέντων μηχανισμών, με αποτέλεσμα μείωση της παραγωγής Ερο και συνακόλουθα την εμφάνιση της αναιμίας. Επιπρόσθετα, τα φάρμακα αυτά, εκτός της καταστολής του συστήματος RAS, προκαλούν αύξηση της συγκέντρωσης του τετραπεπτιδίου N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline, το οποίο αποτελεί φυσικό παράγοντα αναστολής της ερυθροποίησης.<sup>97</sup>

Σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη δεν διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης και της χρήσης των ACEi, γεγονός το οποίο κατά κάποιον τρόπο δεν υποστηρίζει την εμπλοκή των ACEi στην εμφάνιση της αναιμίας σε ασθενείς με ΔΝ.<sup>98</sup> Ωστόσο, σε μια άλλη αρκετά πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι οι ARBs σχετίζονται καλύτερα με το βαθμό της αναιμίας σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 και χρόνια νεφρική νόσο σε σύγκριση με τους ACEi.<sup>99</sup>

**3.10.2. Υπογλυκαιμικά φαρμακευτικά προϊόντα.** Είναι γνωστό ότι οι κυριότερες διαταραχές στο μεταβολισμό της γλυκόζης σε ασθενείς με ΣΔ τύπου 2 είναι (α) η αυξημένη παραγωγή γλυκόζης από το ήπαρ, (β) η περιφερική αντίσταση των ιστών στη δράση της ινσουλίνης και (γ) η μειωμένη παραγωγή ινσουλίνης από το πάγκρεας.<sup>100</sup> Η χορήγηση

υπογλυκαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων της ομάδας των γλιταζονιδίων, όπως η ροζιγλιταζόνη (rosiglitazone), αναφέρεται ότι μειώνει τη συγκέντρωση της γλυκόζης του πλάσματος, αυξάνει την περιφερική δράση της ινσουλίνης στους ιστούς και, τέλος, βελτιώνει την παγκρεατική έκκριση της ινσουλίνης.<sup>100</sup>

Μεταξύ των ανεπιθύμητων ενεργειών των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων αναφέρεται η κατακράτηση υγρών και η αύξηση του σωματικού βάρους.<sup>100</sup> Η κατακράτηση των υγρών προκαλεί αύξηση του όγκου του πλάσματος, η οποία ενδεχομένως να συνοδεύεται και από περιφερικό οίδημα. Για την εμφάνιση των οιδημάτων ενοχοποιούνται διάφοροι παράγοντες, όπως αυξημένη επαναρρόφηση νατρίου από τον άπω νεφρώνα, αγγειοδιαστολή ως επακόλουθο της βελτιωμένης ινσουλινοευαισθησίας, αυξημένη δραστηριότητα του αυτόνομου νευρικού συστήματος, αυξημένη ενδοθηλιακή διαπερατότητα κ.ά.<sup>101</sup> Η εν λόγω αύξηση του όγκου του πλάσματος (υδατικό τμήμα) οδηγεί σε αραιώση του ολικού αίματος, με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσης της Hb και την εμφάνιση «αναιμίας» από αραιώση (hemodilution).<sup>28</sup> Επιπρόσθετα, αναφέρεται ότι οι θειαζολιδινεδιόνες ασκούν και κατασταλτική δράση στο μυελό των οστών όταν χορηγηθούν σε μεγάλες δόσεις.<sup>102</sup> Σε μια πρόσφατη μελέτη, η αναιμία που εμφανίζεται μετά από τη χορήγηση θειαζολιδινεδιονών δεν είναι μόνο δοσοεξαρτώμενη αλλά και επιδεινώνεται όταν οι παράγοντες αυτοί χορηγούνται ταυτόχρονα με ACEi/ARBs.<sup>103</sup>

**3.10.3. Φιβράτες.** Σε παλαιότερες μελέτες αναφέρεται ότι οι φιβράτες, όταν χορηγούνται για την αντιμετώπιση της δυσλιπιδαιμίας στους ασθενείς με ΔΝ, εκτός της υπολιπιδαιμικής τους δράσης εμπλέκονται και με την αναιμία που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς.<sup>104</sup> Ενδεχομένως, η δράση τους να ασκείται μέσω των ειδικών πυρηνικών υποδοχέων (peroxisome proliferator-activated receptors, PPARα).<sup>28,105</sup> Ο

ακριβής μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, αναφέρεται όμως ότι οι φιβράτες μειώνουν τη συγγένεια του οξυγόνου (O<sub>2</sub>) με την Hb και συνεπώς προκαλούν μεγαλύτερη αποδέσμευση O<sub>2</sub> στους περιφερικούς ιστούς, αναστολή της υπάρχουσας υποξίας των ιστών και τελικά μειωμένη σύνθεση της Ερο.<sup>106</sup> Ωστόσο, σε πρόσφατες ανασκοπήσεις, αν και παρατίθενται οι ευεργετικές και μη δράσεις των φιβρατών στους νεφρούς, η αναιμία δεν αναφέρεται ως ανεπιθύμητη ενέργεια από τη χρήση των συγκεκριμένων υπολιπιδαιμικών φαρμακευτικών προϊόντων.<sup>107,108</sup>

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η διαβητική νεφροπάθεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία ΧΝΝ ανεξαρτήτως σταδίου. Η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία συνιστά μια συχνή επιπλοκή της ΧΝΝ, η οποία κατά κύριο λόγο οφείλεται στη μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης από τους νεφρούς. Η αναιμία αυτή αποτελεί συχνό εύρημα και σε διαβητικούς ασθενείς με ΧΝΝ. Αξιοσημείωτο είναι ότι η αναιμία στους ασθενείς με ΣΔ και νεφρική νόσο αφ' ενός εμφανίζεται νωρίτερα και αφ' ετέρου είναι μεγαλύτερου βαθμού σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΝΝ ίδιας βαρύτητας αλλά διαφορετικής αιτιολογίας.

Εκτός από την έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης Β<sub>12</sub> και φυλλικού οξέος, την κακή θρέψη, το δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, την απώλεια αίματος και την κακοήθεια, στην παθογένεια της αναιμίας στη ΔΝ συμμετέχουν και αρκετοί άλλοι, λιγότερο γνωστοί, αλληλοεμπλεκόμενοι μηχανισμοί όπως η πρωτεϊνουρία, η υπερδιήθηση, η χρόνια συστηματική φλεγμονή, η βλάβη (ίνωση) του διάμεσου ιστού, η αυτόνομη νευροπάθεια, οι ουραιμικές τοξίνες, ο υπορενιναιμικός υποαλδοστερονισμός, η αυξημένη σωληναριακή επαναρρόφηση νατρίου, οι διαταραχές των ερυθροκυττάρων και κάποια φαρμακευτικά προϊόντα.

#### ABSTRACT

##### Pathophysiological mechanisms of anemia in diabetic nephropathy

M.K. PAPPA,<sup>1</sup> E.C. DOUNOUSI,<sup>2</sup> K.P. KATOPODIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, General Hospital of Arta, Arta, <sup>2</sup>Department of Nephrology, University Hospital of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(5):555–565

Diabetes mellitus (DM) is recognized as an epidemic in modern society. It is a syndrome characterized by impaired glucose metabolism, with either decreased or insufficient production of insulin, or increased resistance of the tissues to the action of insulin. The vascular complications of DM are classified as microvascular (diabetic retinopathy, nephropathy and neuropathy) and macrovascular (heart disease and hypertension, peripheral vascular disease and stroke). Diabetic nephropathy (DN) is a leading cause of chronic kidney disease (CKD) in both patients before initia-

tion of dialysis (CKD stages II, III, IV), and those receiving dialysis (CKD stage V). Normochromic normocellular anemia is known to be a frequent complication of CKD, where the primary etiology is decreased production of erythropoietin by the kidney. The severity of anemia is proportional to the stage of CKD, but anemia may be observed before active renal involvement is apparent (i.e., proteinuria, impaired renal function). In addition, anemia in patients with DM and renal disease occurs earlier and in greater severity than in patients with CKD of the same stage but with a different primary renal disease. In addition to iron, vitamin B<sub>12</sub> and folic acid deficiency, poor nutrition, secondary hyperparathyroidism, blood loss and malignancy may be involved in the pathogenesis of anemia in DM. Several other, less well known causes and interrelated mechanisms, such as ultrafiltration, proteinuria, chronic inflammation, damage of interstitial kidney tissue, autonomic neuropathy, the uremic toxins, the renin-angiotensin system, increased tubular sodium reabsorption and disorders of erythrocytes are also implicated in the pathogenetic process. This is an overview of the main mechanisms involved in the onset of anemia in these patients.

**Key words:** Anemia, Chronic renal disease, Diabetes mellitus

## Βιβλιογραφία

- HARCOUT BE, PENFOLD SA, FORBES JM. Coming full circle in diabetes mellitus: From complications to initiation. *Nat Rev Endocrinol* 2013, 9:113–123
- SHAW JE, SICREE RA, ZIMMER PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 87:4–14
- FORBES JM, COOPER ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev* 2013, 93:137–188
- MASHANI U. Diabetes mellitus and hypoglycemia. In: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (eds) *Current medical diagnosis and treatment*. Lange Medical Books/McGraw Hill, New York, 2006:1194–1239
- MOLITCH ME, DeFRONZO RA, FRANZ MJ, KEANE WF, MOGENSEN CE, PARVING HH ET AL. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004, 27:S79–S83
- MOU S, WANG Q, LIU J, CHE X, ZHANG M, CAO L ET AL. Prevalence of non-diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010, 87:354–359
- PARVING HH, SMIDT UM, FRIISBERG B, BONNEVIE-NIELSEN V, ANDERSEN AR. A prospective study of glomerular filtration rate and arterial blood pressure in insulin-dependent diabetics with diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1981, 20:457–461
- FOLEY RN, COLLINS AJ. End-stage renal disease in the United States: An update from the United States Renal Data System. *J Am Soc Nephrol* 2007, 18:2644–2648
- STENGEL B, BILLON S, VAN DIJK PC, JAGER KJ, DEKKER FW, SIMPSON K ET AL. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990–1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003, 18:1824–1833
- VILLARE E, CHANG SH, McDONALD SP. Incidences, treatments, outcomes, and sex effect on survival in patients with end-stage renal disease by diabetes status in Australia and New Zealand (1991–2005). *Diabetes Care* 2007, 30:3070–3076
- DIKOW R, SCHWENGER V, SCHÖMIG M, RITZ E. How should we manage anaemia in patients with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17(Suppl 1):62–72
- RITZ E, HAXSEN V. Diabetic nephropathy and anaemia. *Eur J Clin Invest* 2005, 35(Suppl 3):66–74
- MORANNE O, FROISSART M, ROSSERT J, GAUCI C, BOFFA JJ, HAYMANN JP ET AL. Timing of onset of CKD-related metabolic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009, 20:164–171
- CARO J, BROWN S, MILLER O, MURRAY T, ERSLEV AJ. Erythropoietin levels in uremic nephric and anephric patients. *J Lab Clin Med* 1979, 93:449–458
- ESCHBACH JW, ADAMSON JW. Modern aspects of pathophysiology in renal anemia. In: Koch KM, Kuhn K, Nonnast-Daniel B, Scigalla P (eds) *Treatment of renal anaemia with recombinant erythropoietin*. Karger, London, 1988:63–71
- BOSMAN DR, WINKLER AS, MARSDEN JT, McDOUGALL IC, WATKINS PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2001, 24:495–499
- THOMAS MC, MACLSAAC RJ, TSALAMANDRIS C, MOLYNEAUX L, GOUBINA I, FULCHER G ET AL. The burden of anemia in the type 2 diabetes and the role of nephropathy: A cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19:1792–1797
- THOMAS MC, MACLSAAC RJ, TSALAMANDRIS C, MOLYNEAUX L, GOUBINA I, FULCHER G ET AL. Anemia in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:4359–4363
- THOMAS MC, MACLSAAC RJ, TSALAMANDRIS C, POWER D, JERUMS G. Unrecognized anemia in patients with diabetes: A cross-sectional survey. *Diabetes Care* 2003, 26:1164–1169
- ASTOR BC, MUNTNER P, LEVIN A, EUSTACE JA, CORESH J. Association of kidney function with anemia: The third National Health and Nutritional Examination Survey (1988–1994). *Arch Intern Med* 2002, 162:1401–1408
- EL-ACHKARTM, OHMIT SE, McCULLOUGH PA, CROOKED, BROWN WW, GRIMM R ET AL. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int* 2005, 67:1483–1488
- SCHUSTER SJ, KOURY ST, BOHRER M, SALCEDA S, CARO J. Cellular sites of extrarenal and renal erythropoietin production in anaemic rats. *Br J Haematol* 1992, 81:153–159
- MAXWELL PH, OSMOND MK, PUGH CW, HERYET A, NICHOLLS LG, TAN CC ET AL. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney Int* 1993, 44:1149–1162
- JELKMANN W. Regulation of erythropoietin production. *J Physiol*



- iol* 2011, 589:1251–1258
25. MIDDLETON SA, BARBONE FP, JOHNSON DL, THURMOND RL, YOU Y, McMAHON FJ ET AL. Shared and unique determinants of the erythropoietin (EPO) receptor are important for binding EPO and EPO mimetic peptide. *J Biol Chem* 1999, 274:14163–14169
  26. LINVAH O, JOHNSON DL, STURA EA, FARRELL FX, BARBONE FP, YOU Y ET AL. An antagonist peptide-EPO receptor complex suggests that receptor dimerization is not sufficient for activation. *Nat Struct Biol* 1998, 5:993–1004
  27. BRINES M, CERAMI A. Discovering erythropoietin's extra-hematopoietic functions: Biology and clinical promise. *Kidney Int* 2006, 70:246–250
  28. THOMAS M, TSALAMANDRIS C, MACLSAAC R, JERUMS G. Anaemia in diabetes: An emerging complication of microvascular disease. *Curr Diabetes Rev* 2005, 1:107–126
  29. ECKARDT KU. Biology of erythropoietin production. *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10:1572–1574
  30. PAGEL H, JELKMANN W, WEISS C. A comparison of the effects of renal artery constriction and anemia on the production of erythropoietin. *Pflugers Arch* 1988, 413:62–66
  31. WINKLER AS, MARSDEN J, CHAUDHURI KR, HAMBLEY H, WATKINS PJ. Erythropoietin depletion and anaemia in diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999, 16:813–819
  32. ISHIMURA E, NISHIZAWA Y, OKUNO S, MATSUMOTO N, EMOTO M, INABA M ET AL. Diabetes mellitus increases the severity of anemia in non-dialyzed patients with renal failure. *J Nephrol* 1998, 11:83–86
  33. INOMATA H, ITOH M, IMAI H, SATO T. Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron* 1997, 75:426–430
  34. JERUMS G, PREMARATNE E, PANAGIOTOPOULOS S, MACLSAAC RJ. The clinical significance of hyperfiltration in diabetes. *Diabetologia* 2010, 53:2093–2104
  35. SASSON AN, CHERNEY DZ. Renal hyperfiltration related to diabetes mellitus and obesity in human disease. *World J Diabetes* 2012, 3:1–6
  36. TOMASZEWSKI M, CHARCHAR FJ, MARIC C, McCLURE J, CRAWFORD L, GRZESZCZAK W ET AL. Glomerular hyperfiltration: A new marker of metabolic risk. *Kidney Int* 2007, 71:816–821
  37. VAZIRI ND, KAUPKE CJ, BARTON CH, GONZALES E. Plasma concentration and urinary excretion of erythropoietin in adult nephrotic syndrome. *Am J Med* 1992, 92:35–40
  38. BAYÉS B, SERRA A, JUNCA J, LAUZURICA R. Successful treatment of anaemia of nephrotic syndrome with recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1988, 13:1894–1895
  39. ISHIMITSU T, ONO H, SUGIYAMA M, ASAKAWA H, OKA K, NUMABE A ET AL. Successful erythropoietin treatment for severe anemia in nephrotic syndrome without renal dysfunction. *Nephron* 1996, 74:607–610
  40. NOWICKI M, KOKOT F, KOKOT M, BAR A, DULAWA J. Renal clearance of endogenous erythropoietin in patients with proteinuria. *Int Urol Nephrol* 1994, 26:691–699
  41. THOMAS MC, TSALAMANDRIS C, MACLSAAC R, MEDLEY T, KINGWELL B, COOPER ME ET AL. Low-molecular-weight AGEs are associated with GFR and anemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2004, 66:1167–1172
  42. OKON EB, CHUNG AW, RAUNIYAR P, PADILLA E, TEJERINA T, McMANUS BM ET AL. Compromised arterial function in human type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005, 54:2415–2423
  43. TELLÉZ GIL L, ROSELLÓ AM, COLLADO TORRES A, MORENO RL, ANTONIO FERRÓN ORIHUELA J. Modulation of soluble phases of endothelial/leukocyte adhesion molecule 1, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1 with interleukin-1 beta after experimental endotoxic challenge. *Crit Care Med* 2001, 29:776–781
  44. FAQUIN WC, SCHNEIDER TJ, GOLDBERG MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992, 79:1987–1994
  45. LENG HM, FOLB PI. Erythropoiesis and erythropoietin synthesis during aseptic acute inflammation. *Inflamm Res* 1996, 45:541–545
  46. THOMAS MC, TSALAMANDRIS C, MACISAAC RJ, JERUMS G. Functional erythropoietin deficiency in patients with type 2 diabetes and anaemia. *Diabet Med* 2006, 23:502–509
  47. BHATIA V, CHAUDHURI A, TOMAR R, DHINDSA S, GHANIM H, DANDONA P. Low testosterone and high C-reactive protein concentrations predict low hematocrit in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006, 29:2289–2294
  48. JOHNSON CS, KECKLER DJ, TOPPER MI, BRAUNSCWEIGER PG, FURMANSKI P. *In vivo* hematopoietic effects of recombinant interleukin-1 alpha in mice: Stimulation of granulocytic, monocytic, megakaryocytic, and early erythroid progenitors, suppression of late-stage erythropoiesis, and reversal of erythroid suppression with erythropoietin. *Blood* 1989, 73:678–683
  49. MACIEJEWSKI JP, SELLERI C, SATO T, ANDERSON S, YOUNG NS. Fas antigen expression on CD34+ human marrow cells is induced by interferon gamma and tumor necrosis factor alpha and potentiates cytokine-mediated hematopoietic suppression *in vitro*. *Blood* 1995, 85:3183–3190
  50. VAN DER PUTTEN K, BRAAM B, JIE KE, GAILLARD CA. Mechanisms of disease: Erythropoietin resistance in patients with both heart and kidney failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008, 4:47–57
  51. SHUVAEV VV, FUJII J, KAWASAKI Y, ITOH H, HAMAOKA R, BARBIER A ET AL. Glycation of apolipoprotein E impairs its binding to heparin: Identification of the major glycation site. *Biochem Biophys Acta* 1999, 1454:296–308
  52. BRITO PL, FIORETTO P, DRUMMOND K, KIM Y, STEFFES MW, BASGEN JM ET AL. Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int* 1998, 53:754–761
  53. INOMATA S, ITOH M, IMAI H, SATO T. Serum levels of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. *Nephron* 1997, 75:426–430
  54. BOSMAN DR, OSBORNE CA, MARSDEN JT, McDOUGALL IC, GARDNER WN, WATKINS PJ. Erythropoietin response to hypoxia in patients with diabetic autonomic neuropathy and non-diabetic chronic renal failure. *Diabet Med* 2002, 19:65–69
  55. MATTHEWS MR. Autonomic ganglia in multiple system atrophy and pure autonomic failure. In: Bannister R, Mathias CJ (eds) *Autonomic failure: A textbook of disorders of the autonomic nervous system*. 3rd ed. Oxford University Press, Oxford, 1992:592–621
  56. VAN INGELGHEM E, VAN ZANDIJCKE M, LAMMENS M. Pure auto-

- nomie failure: A new case with clinical, biochemical, and necropsy data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57:745–747
57. BIAGGIONI I, ROBERTSON D, KRANTZ S, JONES M, HAILE V. The anemia of primary autonomic failure and its reversal with recombinant erythropoietin. *Ann Intern Med* 1994, 121:181–186
  58. FINNE PH, SKOGLUND RW. Erythropoietin production in the rat following splanchnic neurectomy. *J Lab Clin Med* 1970, 76:103–106
  59. MAYAUDON H, DUPUY O, DOLZ M, BORDIER L, BELMEJDOUB G, GARCIN JM ET AL. Influence of blood pressure profile on erythropoietin levels in diabetics. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2002, 95:743–746
  60. JEFFREY RF, KENDALL RG, PRABHU P, NORFOLK DR, WILL EJ, DAVISON AM. Re-establishment of erythropoietin responsiveness in end-stage renal failure following renal transplantation. *Clin Nephrol* 1995, 44:241–247
  61. ESCHBACH JW. The anemia of chronic renal failure: Pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989, 35:134–148
  62. WALLNER SF, VAUTRIN RM, KURNICK JE, WARD HP. The effect of serum from patients with chronic renal failure on erythroid colony growth *in vitro*. *J Lab Clin Med* 1978, 92:370–375
  63. FANDREY J, FREDE S, EHLEBEN W, PORWOL T, ACKER H, JELKMANN W. Cobalt chloride and desferrioxamine antagonize the inhibition of erythropoietin production by reactive oxygen species. *Kidney Int* 1997, 51:492–496
  64. MACDOUGALL IC. Role of uremic toxins in exacerbating anaemia in renal failure. *Kidney Int Suppl* 2001, 78:S67–S72
  65. NOLPH KD. Comparison of continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis. *Kidney Int Suppl* 1988, 24:S123–S131
  66. FUJITA Y, INOUE S, HORIGUCHI S, KUKI A. Excessive level of parathyroid hormone may induce the reduction of recombinant human erythropoietin effect on renal anemia. *Miner Electrolyte Metab* 1995, 21:50–54
  67. DELWICHE F, GARRITY MJ, POWELL JS, ROBERTSON RP, ADAMSON JW. High levels of the circulating form of parathyroid hormone do not inhibit *in vitro* erythropoiesis. *J Lab Clin Med* 1983, 102:613–620
  68. ALLEGRI G, ZACCARIN D, RAGAZZI E, FROLDI G, BERTAZZO A, COSTA CV. Metabolism of tryptophan along the kynurenine pathway in alloxan diabetic rabbits. *Adv Exp Med Biol* 2003, 527:387–393
  69. PAWLAK D, KODA M, PAWLAK S, WOLCZYNSKI S, BUCZKOW. Contribution of quinolinic acid in the development of anemia in renal insufficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003, 284:F693–F700
  70. ASO Y, SUGANUMA R, WAKABAYASHI S, HARA K, NAKANOT, SUETSUGU M ET AL. Anemia is associated with an elevated serum level of high-molecular-weight adiponectin in patients with type 2 diabetes independently of renal dysfunction. *Transl Res* 2009, 154:175–182
  71. VLACHAKOS DV, MARATHIAS KP, MADIAS NE. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am J Kidney Dis* 2010, 56:558–565
  72. DONNELLY S. Why is erythropoietin made in the kidney? The kidney functions as a critmeter. *Am J Kidney Dis* 2001, 38:415–425
  73. CHRISTLIEB AR. Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes mellitus. *Diabetes* 1976, 25(Suppl 2):820–825
  74. DONNELLY S, SHAH BR. Erythropoietin deficiency in hyporeninemia. *Am J Kidney Dis* 1999, 33:947–953
  75. CHRISTLIEB AR, MUNICHOODAPPA C, BRAATEN JT. Decreased response of plasma renin activity to orthostasis in diabetic patients with orthostatic hypotension. *Diabetes* 1974, 23:835–840
  76. CHRISTLIEB AR, KALDANY A, D'ELIA JA. Plasma renin activity and hypertension in diabetes mellitus. *Diabetes* 1976, 25:969–974
  77. SAITO A, KASEDA R, HOSOJIMA M, SATO H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol* 2010, 2011:957164
  78. WANG S, DENICHILO M, BRUBAKER C, HIRSCHBERG R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001, 60:96–105
  79. THOMAS MC, BURNS WC, COOPER ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005, 12:177–186
  80. VALLON V, THOMSON SC. Renal function in diabetic disease models: The tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol* 2012, 74:351–375
  81. BOBULESCU IA, MOE OW. Luminal Na(+)/H(+) exchange in the proximal tubule. *Pflugers Arch* 2009, 458:5–21
  82. THOMSON SC, VALLON V, BLANTZ RC. Kidney function in early diabetes: The tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004, 286:F8–F15
  83. ECKARDT KU, KURTZ A, BAUER C. Regulation of erythropoietin production is related to proximal tubular function. *Am J Physiol* 1989, 256:F942–F947
  84. KURTZ A, ECKARDT KU. Erythropoietin production in chronic renal disease before and after transplantation. *Contrib Nephrol* 1990, 87:15–25
  85. SCHULTZE RG, WEISSER F, BRICKER NS. The influence of uremia on fractional sodium reabsorption by the proximal tubule of rats. *Kidney Int* 1972, 2:59–65
  86. BREZIS M, ROSEN S. Hypoxia of the renal medulla – its implications for disease. *N Engl J Med* 1995, 332:647–655
  87. DONNELLY S, SHAH BR. Erythropoietin deficiency in type I diabetic patients is associated with decrease in fractional sodium reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1996, 7:1356
  88. BALDINI P, INCERPI S, LAMBERT-GARDINI S, SPINEDI A, LULY P. Membrane lipid alterations and Na<sup>+</sup>-pumping activity in erythrocytes from IDDM and NIDDM subjects. *Diabetes* 1989, 38:825–831
  89. KOWLURU R, BITENSKY MW, KOWLURU A, DEMBO M, KEATON PA, BUI-CANT. Reversible sodium pump defect and swelling in the diabetic rat erythrocyte: Effect on filterability and implications for microangiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86:3327–3331
  90. BROWN CD, GHALI HS, ZHAO Z, THOMAS LL, FRIEDMAN EA. Association of reduced red blood cell deformability and diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2005, 67:295–300
  91. ELISHKEVITZ K, FUSMAN R, KOFFLER M, SHAPIRA I, AVITZOUR D, ARBER N ET AL. Rheological determinants of red blood cell aggregation in diabetic patients in relation to their metabolic control. *Diabet Med* 2002, 19:152–156
  92. RESMI H, AKHUNLAR H, TEMIZ ARTMANN A, GÜNER G. *In vitro* effects of high glucose concentrations on membrane protein oxidation, G-actin and deformability of human erythrocytes. *Cell Biochem Funct* 2005, 23:163–168
  93. VLASSARA H, VALINSKY J, BROWNLEE M, CERAMI C, NISHIMOTO S, CERAMI A. Advanced glycation endproducts on erythro-

- cyte cell surface induce receptor-mediated phagocytosis by macrophages. A model for turnover of aging cells. *J Exp Med* 1987, 166:539–549
94. MANODORI AB, KUYPERS FA. Altered red cell turnover in diabetic mice. *J Lab Clin Med* 2002, 140:161–165
  95. RIGAL D, MONESTIER M, BABOIN-JAUBERT M, CHABAUD-SASSULAS D, MARSEGLIA GL, VILLE D ET AL. Evaluation of erythrocyte survival by the determination of glycosylated haemoglobin. Clinical value. *Presse Med* 1985, 14:521–523
  96. BRUNNING RD, JACOB HS, BRECKMAN WD, JIMENEZ-PASQUAU F, GOETZ FC. Fragmentation haemolysis in patients with severe diabetic angiopathy. *Br J Haematol* 1976, 34:283–289
  97. AZIZI M, ROUSSEAU A, EZAN E, GUYENET T, MICHELET S, GROGNET JM ET AL. Acute angiotensin-converting enzyme inhibition increases the plasma level of the natural stem cell regulator N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline. *J Clin Invest* 1996, 97:839–844
  98. HAYASHI T, SUZUKI A, SHOJIT, TOGAWA M, OKADA N, TSUBAKIHARA Y ET AL. Cardiovascular effects of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000, 35:250–256
  99. INOUE A, BABAZONO T, IWAMOTO Y. Effects of the renin-angiotensin system blockade on hemoglobin levels in type 2 diabetic patients with chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2008, 21:317–322
  100. WAGSTAFF AJ, GOA KL. Rosiglitazone: A review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2002, 62:1805–1837
  101. NESTO RW, BELL D, BONOW RO, FONSECA V, GRUNDY SM, HORTON ES ET AL. Thiazolidinedion use, fluid retention, and congestive heart failure: A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. October 7, 2003. *Circulation* 2003, 108:2941–2948
  102. MAARANIY, STESSMAN J. Mild, reversible pancytopenia induced by rosiglitazone. *Diabetes Care* 2005, 28:1536
  103. RAPTIS AE, BACHARAKI D, MAZIOTI M, MARATHIAS KP, MARKAKIS KP, RAPTIS SA ET AL. Anemia due to coadministration of renin-angiotensin-system inhibitors and PPAR $\gamma$  agonists in uncomplicated diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2012, 120:416–419
  104. POYART C, MARDEN MC, KISTER J. Bezafibrate derivatives as potent effectors of hemoglobin. *Methods Enzymol* 1994, 232:496–513
  105. FAZIO S, LINTON MF. High-density lipoprotein therapeutics and cardiovascular prevention. *J Clin Lipidol* 2010, 4:411–419
  106. PERUTZ MF, POYART C. Bezafibrate lowers oxygen affinity of hemoglobin. *Lancet* 1983, ii:881–882
  107. BALAKUMAR P, KADIAN S, MAHADEVAN N. Are PPAR alpha agonists a rational therapeutic strategy for preventing abnormalities of the diabetic kidney? *Pharmacol Res* 2012, 65:430–436
  108. FLORENTIN M, LIBEROPOULOS EN, MIKHAILIDIS DP, ELISAF MS. Fibrate-associated adverse effects beyond muscle and liver toxicity. *Curr Pharm Des* 2008, 14:574–587
- Corresponding author:*
- K.P. Katopodis, General Hospital of Arta, GR-471 00 Arta, Greece  
e-mail: KatopodisK@gnartas.gr