

## L'anemia e la malattia renale nei pazienti con diabete mellito tipo 2: due condizioni frequenti e spesso correlate



M. Postorino, E. Alessi, E. Dal Moro, B. Polimeni, D. Mannino

postorino@ibim.cnr.it

Unità Operativa di Diabetologia ed Endocrinologia, Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria

**Parole chiave:** Diabete tipo 2, Insufficienza renale, Anemia

**Key words:** Type 2 diabetes, Chronic kidney disease, Anemia

Il Giornale di AMD, 2012;15:234-238

### Riassunto

Anemia, malattia renale e danno cardiovascolare sono condizioni profondamente interconnesse e più frequenti nei pazienti diabetici rispetto alla popolazione generale. Questo lavoro definisce la frequenza di anemia e malattia renale in un ampio gruppo di pazienti con diabete tipo 2 e valuta le possibili correlazioni fra le due comorbidità.

**Metodi.** Il gruppo in studio è costituito da 2426 pazienti diabetici seguiti presso un singolo centro ospedaliero; anemia e malattia renale sono classificate rispettivamente come da linee guida WHO e KDOQI.

**Risultati.** L'anemia è presente nel 21% dei pazienti valutati, mentre il 54% di essi ha un VFG ridotto e il 15% insufficienza renale lieve o moderata. La frequenza dell'anemia aumenta al ridursi del VFG. Nei pazienti con filtrato glomerulare sopra 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> l'emoglobinemia è indipendente dal VFG, ma nel gruppo con insufficienza renale vi è una forte correlazione fra emoglobinemia e VFG e ciò fa pensare i meccanismi determinanti l'anemia nel paziente diabetico possano essere diversi in ragione della presenza di danno renale.

**Conclusioni.** Vista la elevata frequenza di anemia nei diabetici ed i rischi a ciò connessi, porre il diabetologo in condizioni di effettuare un corretto inquadramento di tale condizione sarebbe estremamente importante. Nei pazienti con malattia renale oltre ciò sarebbe indispensabile porre in atto tutte le misure diagnostiche finalizzate all'inquadramento di tale patologia e le misure terapeutiche utili a rallentarne l'evoluzione. Delineare delle linee guida per la gestione del paziente diabetico con malattia renale potrebbe pertanto essere importante per migliorare la diagnostica di tale complicanza e per la prevenzione del suo aggravamento.

### Summary

Anemia, kidney and cardiovascular disease are deeply interconnected and more frequent in diabetic patients than in general population. This work defines the frequency of anemia and kidney disease in a large group of type 2 diabetic patients and evaluate the possible correlations between the two comorbidities.

**Methods.** The study group is composed by 2426 diabetic patients treated in a single hospital unit, anemia and kidney disease are defined, respectively, by criteria of WHO and KDOQI guidelines

**Results.** Anemia was present in 21% of patients, while 54% of patients have a reduced GFR and 15% mild or moderate renal failure. As GFR decrease the frequency of anemia increases. In patients with GFR above 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> the hemoglobin is independent from the GFR, but in the group with renal failure there is a strong correlation between hemoglobin and GFR and this suggests that the mechanisms determining anemia in diabetic patients may be different because of the presence of kidney damage.

**Conclusions.** Given the high rate of anemia in diabetics patients and risks related to this, the diabetologist must have instruments to make a correct assessment and treatment of this condition. In patients with renal disease make a prompt diagnosis of this frequent comorbid condition and to put in place all therapeutic measures to slow its evolution is really important. Guidelines for the management of diabetic patients with renal disease may therefore be important to improve the diagnosis of this complication and for the prevention of its progression.

### Introduzione

Anemia, danno renale e malattia cardiovascolare sono state definite il "triangolo mortale"<sup>(1)</sup>. L'immagine è particolarmente suggestiva in quanto tali condizioni non solo si collocano ai vertici di questo triangolo, costituendo dei predittori indipendenti di mortalità<sup>(2)</sup>, ma ne disegnano i lati essendo fra loro profondamente interconnesse: L'anemia è una complicanza comune della malattia renale e, d'altra parte, contribuisce ad accelerarne la progressione in particolare nei pazienti diabetici<sup>(3)</sup> ed è dimostrato che un suo tempestivo trattamento può ridurre la velocità di progressione della malattia renale verso l'uremia terminale<sup>(4,5)</sup>. Il rapporto fra anemia e danno cardiovascolare disegna il secondo lato del triangolo: l'anemia nei pazienti con malattia renale cronica è causa di ipertrofia ventricolare sinistra<sup>(6)</sup>, condizione che costituisce un predittore indipendente di mortalità cardiovascolare<sup>(7)</sup> e la sua correzione determina un miglioramento della funzione ventricolare<sup>(5)</sup>. Inoltre essa determina una ridotta

ossigenazione di tutti i parenchimi cosa che, specie in presenza di un danno vascolare o di ipertrofia ventricolare sinistra, aumenta il rischio di ischemia<sup>(8)</sup> e, nella popolazione generale, è dimostrato uno stretto rapporto diretto fra anemia e rischio cardiovascolare<sup>(1,9)</sup>. La correlazione fra danno renale e malattie cardiovascolari, che traccia il terzo lato del “triangolo”, è così importante e oggetto di studio che una ricerca effettuata su medline inserendo i termini “malattia renale” e “rischio cardiovascolare” produce oltre 11.000 risultati. Fra questi un recente studio di coorte su circa 17.000 pazienti seguiti per oltre 24 anni<sup>(10)</sup> in cui si dimostra che la malattia renale cronica aumenta il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali non solo nei pazienti con insufficienza renale cronica di grado avanzato, ma anche in quelli il cui la malattia renale è in fase iniziale e può sfuggire alla diagnosi se non si esegue il calcolo del volume del filtrato glomerulare con opportune formule. L'aumento della mortalità cardiovascolare nei pazienti con insufficienza renale infine rende ragione del fatto che i pazienti che raggiungono la dialisi siano una piccola percentuale di quelli con malattia renale<sup>(11)</sup> considerato che in tale gruppo la mortalità cardiovascolare è molto più elevata con un rischio cardiovascolare più che triplo nei pazienti con insufficienza renali in fase predialitica rispetto a quelli con insufficienza renale lieve<sup>(11)</sup>.

Le tre condizioni, anemia, insufficienza renale e malattia cardiovascolare sono sensibilmente più frequenti nei pazienti diabetici: l'anemia compare anche in assenza di insufficienza renale e in questi casi è verosimilmente dovuta ad una resistenza all'eritropoietina i cui livelli sono elevati (al contrario di quanto accade nella insufficienza renale), ma senza che ciò determini un aumento dei reticolociti<sup>(12)</sup>. Il diabete è la più frequente causa di malattia renale<sup>(13)</sup> e, quando essa è presente, le due condizioni, non solo appaiono fortemente intercorrelate come detto sopra, ma la malattia renale trova nelle alterazioni tipiche della malattia diabetica un elemento di peggioramento<sup>(14)</sup>. Nei diabetici, l'aumento di rischio cardiovascolare conseguente all'anemia non si somma alla insufficienza renale, ma addirittura lo moltiplica ed è dimostrata, in tali pazienti, una interazione fra le due condizioni come predittori di un outcome composito costituito da Infarto miocardico, ictus, e mortalità da ogni causa<sup>(15)</sup>.

In questo scenario nei pazienti diabetici sarebbe auspicabile una pronta individuazione di tali fattori di rischio finalizzata ad effettuare una efficace correzione della anemia e mettere in atto ogni misura atta a rallentare la progressione della malattia renale, tuttavia apparentemente tali condizioni a volte ricevono scarsa attenzione da parte del diabetologo. Questo lavoro è finalizzato a rilevare la frequenza dei due fenomeni in un ampio gruppo di pazienti diabetici di tipo 2° ed a valutare eventuali interazioni fra anemia e malattia renale in questi pazienti.

## Pazienti e metodi

Lo studio è stato effettuato retrospettivamente in un singolo centro Ospedaliero in cui, da molti anni, è in uso una cartella clinica informatica (Eurotouch © METEDA). Da questa sono stati estratti i dati ematochimici e somatometrici di tutti i pazienti visitati nel periodo 2007-2010. I pazienti con diagnosi diversa da diabete di tipo 2 (8%) sono stati eliminati dal file e il totale dei pazienti era di 3520 unità. Sono stati quindi scartati i pazienti che non avevano effettuato almeno un dosaggio della creatinina e della emoglobina nella stessa data e, per garantire l'omogeneità dei metodi di dosaggio della creatinemia e della emoglobina glicata, sono stati quindi scartati tutti i pazienti che avevano eseguito gli esami in laboratori diversi da quello dello stesso centro ospedaliero. Sono stati infine esclusi i pazienti con insufficienza renale terminale (volume del filtrato glomerulare <15ml/min/1.73m<sup>2</sup>), in dialisi, trapiantati di rene e tutti quelli che assumevano fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESA). Dopo tale selezione il gruppo era costituito da 2426 pazienti (il 69% del totale dei pazienti con diabete di tipo 2 visitati nei 4 anni oggetto dello studio). Nei pazienti in cui erano stati effettuati più dosaggi della creatinina è stato preso in considerazione solo il primo di essi e tutti i dati ematochimici e somatometrici alla stessa data.

L'emoglobina glicata è stata valutata con metodica standardizzata ed espressa come % del totale, la creatinemia è stata dosata con un metodo con tracciabilità IDMS (isotope dilution mass spectrometry) ed il volume del filtrato glomerulare (VFG) è stato calcolato con formula MDRD-175. La malattia renale è stata classificata secondo linee guida KDOQI<sup>(17,18)</sup> che si riportano in Tabella 1. L'anemia è stata definita secondo le linee guida WHO come Hb <13 g/dl nei maschi e <12 g/dl nelle femmine<sup>(16)</sup>.

Tabella 1. Classificazione della malattia renale cronica secondo le linee guida KDOQI.

Stadio (classe)	Descrizione	VFG (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )
1	VFG normale	>=90
2	Danno renale con modesta riduzione del VFG	60-89
3	Moderata riduzione del VFG	30-59
4	Severa riduzione del VFG	15-29
5	Danno renale terminale	<15 o dialisi

L'analisi statistica è stata effettuata con software IBM® SPSS®. Considerato che la maggior parte delle variabili non avevano distribuzione Gaussiana esse sono espresse come mediana e quartili (Med-Q), confrontate con test non parametrici e per le correlazioni è stato usato il test di spearman (r<sub>s</sub>). Le variabili continue sono espresse come media, deviazione standard (M±DS) e confrontate con T-Test. L'analisi di interazione fra malattia renale cronica e rapporto o fra VFG e emoglobina è stata eseguita utilizzando il test dell'effect modification riportato in<sup>(17)</sup>.

## Risultati

I dati dei pazienti inclusi nello studio sono riportati in tabella 2. Nel campione in studio la percentuale dei maschi era identica rispetto a quella rilevata nella popolazione Italiana e riportata nei dati ISTAT 2011, l'età media era di 62 anni e la durata mediana della malattia diabetica di 6.8 anni con una elevata percentuale di soggetti obesi (47%). La popolazione in studio è stata confrontata con quella descritta negli annali AMD<sup>(18)</sup> (N=415320) e la distribuzione per sesso era eguale (M=51 Vs 55% p=ns), ma il campione in studio era mediamente più giovane (età media 62 Vs 66 anni, dato approssimativo tratto dalla distribuzione per età), con valori di Glicata più bassi (7.24±1.7% Vs 7.5±1.5% p<0.001) e un BMI maggiore (30.2±5.2 Vs 29.6±5.2 p<0.001).

L'anemia è frequente nel campione oggetto dello studio (tabella 2), infatti un paziente su 5 era classificabile come anemico. I pazienti anemici erano più frequentemente di sesso femminile, più anziani, con una maggior durata della malattia diabetica e con un VFG minore. Inoltre più frequentemente avevano insufficienza renale (KDOQI>2).

La malattia renale è anch'essa molto frequente nel nostro campione (tabella 3), infatti globalmente oltre la metà dei pazienti aveva un volume del filtrato glomerulare ridotto e circa il 15% gradi più e elevati di compromissione della funzione renale.

Anemia e malattia renale inoltre sono strettamente interconnesse, infatti l'anemia era presente nel 16% dei soggetti con funzione renale normale, ma la percentuale di soggetti anemici aumentava all'aumentare della gravità della malattia renale. La tabella 4 riporta le correlazioni fra l'emoglobinemia e le altre variabili in studio, suddividendo i pazienti secondo le classi DOQI. Come atteso l'età correla in maniera inversa con l'emoglobinemia in tutte le classi di funzione renale, al contrario il VFG è fortemente correlato all'emoglobina solo nei pazienti con insufficienza renale. Nei pazienti con VFG normale vi è inoltre una correlazione diretta fra emoglobinemia e glicemia.

Le variabili che all'analisi univariata correlavano con l'emoglobinemia nei pazienti con IRC moderato-

Tabella 3. Frequenza delle alterazioni renali e della anemia nei pazienti in studio.

N (%) pazienti con VFG ridotto (DOQI classe 2)	1316 (54.2%)
N (%) pazienti con IR moderata (DOQI classe 3)	335 (13.8%)
N (%) pazienti con IR severa (DOQI classe 4)	19 (0.8%)
N (%) pazienti anemici fra quelli con VFG normale	123 (16.3%)
N (%) pazienti anemici fra quelli con VFG ridotto	239 (18.2%)
N (%) pazienti anemici fra quelli con IR moderata	125 (37.3%)
N (%) pazienti anemici fra quelli con IR severa	11 (57.9%)

severa (età, durata del diabete, sesso e VGF) sono state immesse in un modello multivariato (regressione multipla). In tale modello (Figura 1) il VFG, il sesso e la durata del diabete (quest'ultima marginalmente) erano predittori indipendenti della emoglobinemia, mentre l'età perdeva la sua predittività.

Considerato che il VFG correla con l'emoglobinemia solo nei pazienti con insufficienza renale, verosimilmente, la presenza/assenza di insufficienza renale modifica il rapporto fra VFG ed emoglobinemia. Al fine di confermare statisticamente questa affermazione abbiamo applicato il test dell'effect modification (analisi di interazione). Da questo si ottiene che nei pazienti con malattia renale (KDOQI≥2) ad una riduzione di 5 ml/min di VFG si associa una riduzione (Media±DS) di 0.3±0.03 g/dL di emoglobina mentre questo effetto è assente nei pazienti senza malattia renale e l'analisi di interazione conferma che il cut off di 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> (vale a dire la presenza di insufficienza renale), modifica l'interazione fra VFG ed emoglobinemia (P per la modifica dell'effetto <0.001). In altri termini il test conferma statisticamente che al ridursi del VFG si riduce l'emoglobinemia, ma solo nei pazienti in cui esso è sotto 60 ml/min/m<sup>2</sup>. La figura 2 riporta il grafico delle correlazioni tra Hb Vs VFG nei due gruppi; da essa si evince che tale correlazione diventa significativa solo per valori di VFG sotto i 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> di VFG.

## Discussione

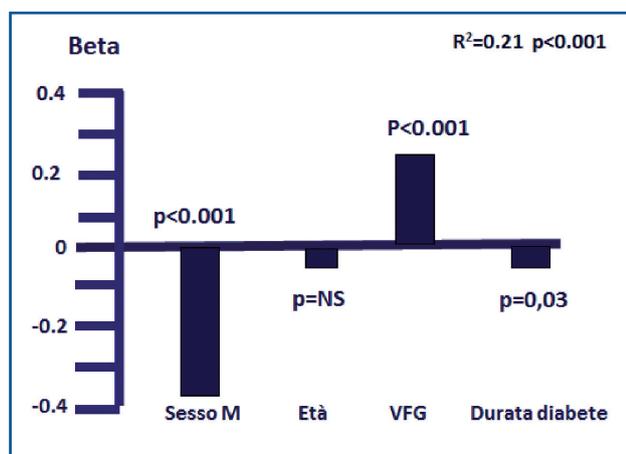
Questo studio analizza un campione di pazienti provenienti da un singolo centro e differenti dalla popolazione generale dei diabetici quale è censita negli annali AMD. Il campione in esame seleziona pazienti più giovani e con

Tabella 2. Caratteristiche della popolazione in studio (se non diversamente indicato i dati sono espressi come mediana e quartili).

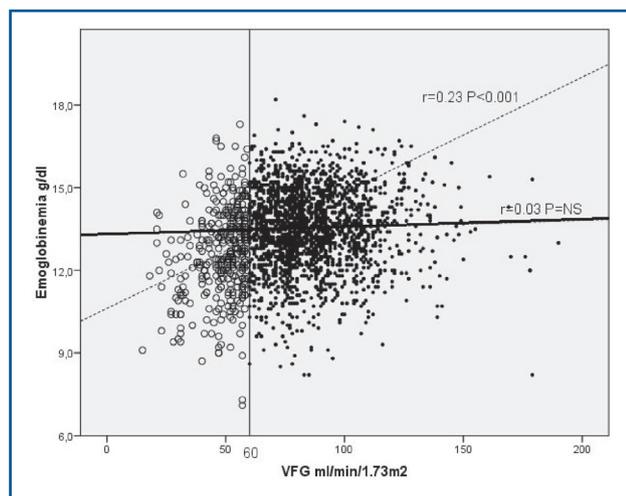
	Totale	Non anemici	Anemici	P
Numero pazienti	2426	1928 (79.5%)	498 (20.5%)	
Maschi	1237 (51%)	1034 (53%)	203 (41%)	<0.001
Eta, anni (M±DS)	62.4±10.9	61.6±10.8	65.7±11.1	<0.001
Durata malattia diabetica,anni	6.8 (2.0-13.6)	6.0 (2-12)	10.2 (3-18)	<0.001
BMI kg/m <sup>2</sup>	29.5 (26.7-33.2)	30 (27-33)	29 (26-33)	NS
% obesi (BMI>30 kg/m <sup>2</sup> )	47 %	47%	47%	NS
Glicemia mg/dl	148 (122-189)	145 (119-186)	150 (123-190)	NS
HbA1C %	6.9 (6-8.1)	6.9 (6.0-8.1)	6.9 (6.1-8.1)	NS
Emoglobina g/dl	13.5 (12.5-14.4)	13.8 (13.1-14.7)	11.5 (10.8-11.9)	--
Creatinina mg/dl	0.9 (0.78-1.06)	0.9 (0.78-1.03)	0.9 (0.79-1.15)	<0.001
VFG ml/min/1.73m <sup>2</sup> (MDRD <sub>175</sub> )	79 (67-93)	80 (69-94)	74 (57-89)	<0.001
Pazienti con insufficienza renale (KDOQI>2)	354	218 (11%)	136 (27%)	<0.001

**Tabella 4.** Correlazioni (*r*; *p*) fra emoglobinemia (variabile dipendente) e le variabili anagrafiche ed ematochimiche nei pazienti in studio suddivisi secondo la funzione renale.

	VFG normale	VFG ridotto (DOQI cl. 2)	IR lieve e moderata (DOQI cl.>2)
N	756	1316	354
VFGml/min (MDRD <sub>175</sub> )	0.12 (NS)	0.04 (NS)	0.23 (<0.001)
Età	-0.14 (<0.001)	-0.20 (<0.001)	-0.13 (<0.001)
Durata della malattia diabetica	-0.18 (<0.001)	-0.20 (<0.001)	-0.17 (<0.001)
Sesso maschile			
Hb A1c	0.09 (=0.02)	-0.08 (NS)	-0.08 (NS)
BMI	-0.04 (NS)	-0.00 (NS)	-0.02 (NS)



**Figura 1.** Coefficienti di correlazione multipla fra emoglobinemia (variabile dipendente) e le variabili predittive nella correlazione lineare, nei pazienti con insufficienza renale moderato-severa. In questo gruppo l'età non è predittiva di anemia.



**Figura 2.** Correlazione fra VFG ed emoglobinemia nei pazienti con insufficienza renale (\*, linea tratteggiata) e con funzione renale normale o VFG ridotto (\*, linea continua): la correlazione è significativa solo nei pazienti con VFG ridotto conferma che la presenza di insufficienza renale modifica il rapporto fra VFG ed emoglobinemia.

miglior controllo glicemico, mentre il BMI maggiore potrebbe essere dovuto alla maggiore prevalenza della obesità nelle regioni meridionali<sup>(19)</sup>.

La frequenza dell'anemia da noi rilevata, tuttavia, è simile a quella riportata da altri studi in letteratura. Infatti Thomas e coll<sup>(20)</sup> in una coorte di pazienti, simile per numerosità, afferenti a tre centri australiani di diabetologia definiti "di cure terziarie" rilevano una frequenza dell'anemia identica: 20% del campione esaminato. Al contrario l'anemia è molto più frequente nei nostri pazienti rispetto a quella rilevata da Vlagopoulos e coll<sup>(21)</sup>. In quest'ultimo lavoro, i 3015 pazienti, pur essendo paragonabili alla nostra popolazione per età, erano arruolati selezionando i pazienti diabetici censiti in studi di popolazione (ad es Framingham heart e offspring study), pertanto il criterio di selezione differente potrebbe giustificare una così ampia differenza nella prevalenza dell'anemia.

La prevalenza della malattia renale nella coorte in studio ricalca i dati dello studio NHANES III<sup>(22)</sup> in cui i pazienti con malattia renale Classe KDOQI2 erano il 40% dei diabetici e quelli con insufficienza renale (classe DOQI >2) il 15% di tale sottopopolazione, percentuali queste del tutto simili a quelle rilevate nel nostro studio (54 e 14% rispettivamente p=NS)

Riguardo alla combinazione anemia-malattia renale Vlagopoulos e coll<sup>(21)</sup> rilevano una frequenza della malattia renale del 12% nei pazienti non anemici e del 29% in quelli anemici, dati identici a quelli da noi rilevati (11 e 27% rispettivamente p=NS).

Pertanto la popolazione in studio, sebbene diversa dal totale dei pazienti con diabete mellito tipo2 in Italia, appare ricalcare per frequenza della malattia renale, dell'anemia e per la combinazione delle due condizioni, i dati di altri studi effettuati su coorti analoghe e dunque il campione in analisi potrebbe essere rappresentativo di una più ampia realtà.

L'anemia è quindi frequente nei pazienti diabetici anche con funzione renale normale. In questo gruppo di pazienti, come sopra accennato, questa condizione andrebbe tempestivamente inquadrata e trattata essendo una condizione di rischio cardiovascolare aggiuntivo. Tuttavia il diabetologo non sempre ha strumenti adeguati. Infatti l'assetto del ferro ed il dosaggio della vitamina B12 non sono previsti fra i controlli routinari del paziente diabetico, sebbene la carenza di B12 possa essere correlata all'uso prolungato della metformina come riportato da de Jager<sup>(23)</sup> e coll che peraltro osservano una riduzione anche dei folati ad un aumento della omocisteina, condizione nota come predittore indipendente di rischio vascolare.

La malattia renale lieve (VFG 60-90 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) è presente almeno in un paziente su due che entrano nei nostri ambulatori. Essa non modifica l'approccio terapeutico alla malattia diabetica ma andrebbe tempestivamente diagnosticata ed inquadrata sia per mettere in atto tutte le misure terapeutiche necessarie a rallentarne la progressione verso l'insufficienza renale, sia perché essa

stessa costituisce un fattore di rischio cardiovascolare<sup>(10)</sup>. Pertanto potrebbe esser utile indirizzare maggiormente l'attenzione dei diabetologi verso le misure finalizzate ad una tempestiva e corretta identificazione della malattia renale e ad un primo approccio farmacologico e dietetico.

Quando l'insufficienza renale avanza anemizzazione e malattia renale vanno di pari passo. In questi pazienti i meccanismi determinanti l'anemia sono diversi e maggiormente legati alla malattia renale e, infatti anche se il sesso femminile e la durata della malattia diabetica si confermano fattori di rischio indipendenti per l'anemia, anche in questi pazienti in questo gruppo di pazienti la malattia renale diventa un forte predittore indipendente di anemia. Tali pazienti sono a maggior rischio dal punto di vista cardiovascolare e pertanto diventa estremamente importante porre il diabetologo in condizioni di rilevare e affrontare adeguatamente tali problemi

Ulteriori studi sono necessari per meglio definire la genesi dell'anemia nei due gruppi di pazienti e dare precise direttive per la sua individuazione e trattamento.

In conclusione: anemia e malattia renale sono molto frequenti nei pazienti diabetici e in questi pazienti, ad elevato rischio cardiovascolare, identificarle tempestivamente e trattarle adeguatamente sarebbe estremamente importante. Tuttavia ad oggi, non vi sono chiare indicazioni riguardo al trattamento e il diabetologo non ha gli strumenti necessari all'inquadramento completo della anemia. A riguardo della malattia renale nel diabetico poche sono le linee guida che affrontano questo problema e la "Position statement" della American Diabetes Association<sup>(24)</sup> consiglia solo di effettuare lo screening per microalbuminuria e di riferire il paziente ad un nefrologo se il VFG scende sotto 60 ml/min o se vi sono difficoltà nel trattamento dell'ipertensione. Pertanto realizzare opportune linee guida specificamente dedicate all'inquadramento ed al trattamento, ovviamente di primo livello del paziente diabetico con malattia renale lieve, eventualmente condivise fra Società di Diabetologia e Nefrologia, potrebbe esser utile sia ai diabetologi che ad oggi non hanno chiari suggerimenti in merito sia ai pazienti in cui questa frequente complicanza a volte non è sufficientemente posta in risalto.

*Si ringrazia la ditta METEDA s.r.l. per aver fornito liberamente il programma di estrazione dei dati dalla cartella clinica.*

## BIBLIOGRAFIA

1. McCullough PA, Lapor N: The deadly triangle of anemia, renal insufficiency, and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2005 Winter;6(1):1-10.
2. Friedewald VE, Emmett M, McCullough P, Yancy CW, Roberts WC: The editor's roundtable: anemia and cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 2011 Jun 1;107(11):1630-5.
3. Rossing K, Christensen PK, Hovind P, Tarnow L, Rossing P, Parving HH: Progression of nephropathy in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2004 Oct;66(4):1596-605.
4. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2004 Aug;66(2):753-60.
5. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Iaina A: The cardio renal anemia syndrome: correcting anemia in patients with resistant congestive heart failure can improve both cardiac and renal function and reduce hospitalizations. *Clin. Nephrol.* 2003 Jul;60 Suppl 1:S93-102.
6. Levin A: Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge. *Kidney Int Suppl.* 2002 May;(80):35-8.
7. Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, Khandheria BK, Seward JB, Pellikka PA, Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA: Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J. Am. Coll. Cardiol.* 41: 129-135, 2003,3.
8. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK: Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 44: 541-546, 2004.
9. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, Levey AS: Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities.
10. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Asplund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ.* 2010 Sep 30;341:c4986. doi: 10.1136/bmj.c4986.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 Sep 23;351(13):1296-305.
12. Craig KJ, Williams J.D, Riley SG, Smith H, Owens DR, Worthing D, Cavill I, Phillips AO, Anemia and Diabetes in the Absence of Nephropathy. *Diabetes Care* May 2005 vol. 28 no. 5 1118-1123.
13. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, Macdougall IC, Watkins PJ. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 2001 Mar;24(3):495-9.
14. USRDS: United States Renal Data System, Annual data Report. *Am J. Kidney Dis.* 2007 49(Suppl.1) : S10 – S294.
15. Mehdi U, Toto RD. Anemia, Diabetes, and Chronic Kidney Disease. *Diabetes Care.* 2009 July; 32(7): 1320-1326.
16. Report of a WHO Scientific Group. *WHO Tech Rep Ser.* 1968;405: 1-401.
17. Szklo M and Nieto FJ. In: *Epidemiology. Beyond the basics.* Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, Massachusetts. 2004, p.293.
18. Cimino A, Fava D., Giorda C.B, Meloncelli I, Nicolucci A, Pellegrini F, Rossi MC, Turco S, Vespasiani G. Indicatori di qualità dell'assistenza diabetologica in Italia, *Annali AMD*, Nov.2010.
19. Giampaoli S., Vannuzzo D. a nome del Gruppo di Ricerca dell'osservatorio epidemiologico Cardiovascolare Italiano, Atlante italiano delle malattie cardiovascolari – prima edizione 2003, *Giornale Italiano di cardiologia* 2003 Vol. 4 Suppl. 4 al N. 5.
20. Thomas MC, MacIsaac RJ, Tsalamandris C, Molyneaux L, Goubina I, Fulcher G, Yue D, Jerums G: The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Jul;19(7):1792-7.
21. Vlagopoulos PT, Tighiouart H, Weiner DE, Griffith J, Pettitt D, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ: Anemia as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Diabetes: The Impact of Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol* 16: 3403-3410, 2005.
22. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: Prevalence of Chronic Kidney Disease and Decreased Kidney Function in the Adult US Population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Kidney Diseases*, Vol 41, No 1 (January), 2003: pp 1-12.
23. de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulfel MG, van der Kolk J, Bets DI, Verburg J, Donker AJM, Stehouwer CDA: Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c2181.
24. Willis K., Gucciardo A., Milburn R., Fingerhut D., Fiorarancio M., Cheung M. *Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for diabetes and chronic kidney disease* AJKD 2007; 49: suppl.2.