

УДК 617.735–002+617.736–005.98–02:616.379–008.64–085

## Влияние рекомбинантного эритропоэтина на прогрессирование диабетической ретинопатии и диабетического отека макулы у больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией

Н. В. Пасечникова, член-корр. НАМН Украины, д-р мед. наук; В. А. Науменко д-р мед. наук, Т. С. Пилькевич, аспирант

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины», Одесса (Украина)

E-mail: tassya1979@yandex.ru

**Актуальність:** Цукровий діабет — це поширене захворювання, яким страждає близько 5 % населення Європи. Під час різних епідеміологічних досліджень встановлено, що частота виявлення діабетичної ретинопатії (ДРП) залежить від тривалості захворювання та якості компенсації вуглеводних порушень в ході хвороби. Тяжким ускладненням ДРП, яке може виникнути в будь-якій її стадії, є макулопатія, що веде до зниження центрального зору. Цукровий діабет є однією з головних причин ниркової анемії. Анемія у хворих на цукровий діабет асоціюється з підвищеним ризиком розвитку судинних ускладнень цукрового діабету, в тому числі ретинопатії, нефропатії, нейропатії. Провідну роль у розвитку анемії грає недолік еритропоєтину — глікопротеїну, який регулює утворення еритроцитів і синтезується перитубулярними фібробластами коркового шару нирок.

**Мета:** Вивчити вплив рекомбінантного еритропоєтину на прогресування діабетичної ретинопатії і діабетичного набряку макули (ДНМ) у хворих на цукровий діабет з діабетичною нефропатією.

**Матеріал і методи:** Проведено проспективне спостереження за 34 пацієнтами (68 очей), що перебували на лікуванні в період з 2012 по 2014 рр. в ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії ім. В. П. Філатова НАМН України». Пацієнти були розділені на дві групи, в залежності від наявності додаткового лікування рекомбінантним еритропоєтином. Першу групу склали 13 пацієнтів (26 очей). Другу групу — 21 пацієнт (42 ока). Прогресування ДРП і ДНМ оцінювали по наявності ускладнень ДРП, динаміці змін гостроти зору і даням ОКТ. Поліпшенням вважалось підвищення гостроти зору на один і більше рядків по таблиці Головіна-Сивцева, стабілізацією — збереження вихідної гостроти зору. Стан діабетичного набряку макули оцінювали згідно класифікації Н. В. Пасечникової та В. О. Науменко.

**Результати.** Встановлено, що ускладнення ДРП, а саме гемопальму і відшарування сітчастої оболонки спостерігалися частіше в контрольній групі (15,3 %), тоді як в основній групі — тільки в 4,8 % випадків. За даними ОКТ, у пацієнтів контрольної групи через 8 місяців позитивної динаміки діабетичного набряку макули не відмічалось, тоді як в основній групі — у 70,7 % хворих спостерігалась позитивна динаміка, тобто регрес діабетичного набряку макули. Протягом дослідження впродовж 8 місяців, в контрольній групі пацієнтів відбулося зниження гостроти зору на 69,2 %, у той час як в основній групі пацієнтів встановлено підвищення і стабілізація гостроти зору у 75,5 %, а зниження гостроти зору — лише у 24,4 % пацієнтів. Дане дослідження дає можливість припустити, що рекомбінантний ЕПО не тільки гальмує прогресування діабетичної ретинопатії, а й призводить до зменшення діабетичного набряку макули.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, диабетическая макулопатия, рекомбинантный эритропоэтин.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, діабетична макулопатія, рекомбінантний еритропоєтин.

## Effect of recombinant erythropoietin on progression of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in diabetic patients with a kidney disease

Pasyechnikova N. V., Naumenko V. A., Pilkevich T. S.

State Institution The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the NAMS of Ukraine, Odessa, (Ukraine)

**Importance.** Diabetes is a common disease that affects about 5 % of the European population. Various epidemiological studies have shown that the detection of frequency of diabetic retinopathy (DR) depends on the duration of the disease and compensation of carbohydrate disturbances quality during the illness. A serious complication of DR that may occur at any stage is maculopathy leading to a decrease in the central vision. Diabetes mellitus is a major cause of renal anemia. Anemia in diabetic patients is associated with an increased risk of vascular complications of diabetes, including retinopathy, nephropathy and neuropathy. Deficiency of erythropoietin — glycoprotein plays the leading role in the development of anemia. Erythropoietin — glycoprotein regulates the production of red blood cells and is synthesized by peritubular fibroblasts of the renal cortical layer.

**Purpose.** To investigate the effect of recombinant erythropoietin on the progress of diabetic retinopathy and diabetic macular edema in diabetic patients with a kidney disease.

**Materials and Methods:** The paper presents the prospective study of 34 patients (68 eyes) who were treated in the period from 2012 to 2014 in SI «The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of NAMS of Ukraine». All patients were divided into two groups, depending on giving additional treatment with recombinant erythropoietin. The first group consisted of 13 patients (26 eyes). The second group consisted of 21 patients (42 eyes). DR and DME progress was assessed by the presence of DR complications, dynamics of visual acuity changes and OCT data. Improvement was considered in an increase of visual acuity (VA) by one or more rows in the Golovin — Sivtseva table, stabilization — preservation of the original visual acuity. Outcome of diabetic macular edema was evaluated according to the classification developed by Pasyechnikova N. V. and Naumenko V. A.

**Results.** It was established that DR complications, namely hemophthalmus and detachment of the retina were observed in the control group more frequently (15.3 %), whereas in the main group hemophthalmus and detachment of the retina developed only in 4.8 % of cases. According to the OCT, we found that positive dynamics of diabetic macular edema was not observed after 8 months in patients of the control group while in 70.7 % of patients in the main group there was a positive dynamics, i.e. regression of diabetic macular edema. During 8 months of the investigation it was found that visual acuity decreased in 69.2 % of patients in the control group. While in the main group of patients there was an increase and stabilization of visual acuity in 75.5 %, and a decrease of visual acuity occurred only in 24.4 % of patients. This study suggests that recombinant EPO not only slows the progress of diabetic retinopathy, but also leads to a reduction of diabetic macular edema.

**Key words:** diabetic retinopathy, diabetic maculopathy, recombinant erythropoietin

**Введение.** Сахарный диабет — это распространенное заболевание, которым страдает около 5 % населения Европы. Распространенность этого заболевания растет с каждым годом [6]. В ходе различных эпидемиологических исследований установлено, что частота выявления диабетической ретинопатии (ДРП) зависит от длительности заболевания и качества компенсации углеводных нарушений в ходе болезни [8]. Распространенность диабетической ретинопатии среди больных СД составляет 10–90 % [3, 4], по сведениям некоторых специалистов — до 97–98,5 %. При СД второго типа в связи с поздней диагности-

кой признаки ДРП обнаруживают уже при постановке диагноза СД в 15–40 % случаев, так как обычно не удается установить точное время начала заболевания [2, 13]. Серьезным осложнением ДРП, которое может возникнуть в любой ее стадии, является макулопатия, ведущая к снижению центрального зрения. Макулопатия может быть обусловлена отеком, отложениями липидного экссудата из парафовеолярных капилляров, тракционным действием на сетчатку гиалоидной мембраны СТ, эпиретинальной мембраны или выраженной редукцией капиллярной сети (ишемическая макулопатия).

Сахарный диабет является одной из главных причин почечной анемии. Анемия у больных сахарным диабетом ассоциируется с повышенным риском развития сосудистых осложнений сахарного диабета, в том числе ретинопатии, нефропатии, нейропатии [16, 17]. Ведущую роль в развитии анемии играет недостаток эритропоэтина — гликопротеина, который регулирует образование эритроцитов и синтезируется перитубулярными фибробластами коркового слоя почек [11]. Ген, кодирующий эритропоэтин, находится на хромосоме 7q11-q22. Главным сигналом для его транскрипции служит гипоксия. Высказано предположение о том, что эритропоэтин обеспечивает координацию между объемом плазмы и эритроцитарной массой, необходимой для максимальной доставки кислорода в ткани [14]. Исследования последних лет значительно расширили область применения эритропоэтина. Интенсивно изучается возможность использования эритропоэтина в неврологии, кардиологии и других областях медицины [7, 10, 12].

В последнее время ведется изучение роли эритропоэтина (ЭПО) в развитии и прогрессировании диабетической ретинопатии. Однако единого мнения до сих пор не существует. По мнению некоторых авторов, повышенная продукция ЭПО во внутриглазной жидкости у пациентов с диабетом и наличием диабетической ретинопатии имеет защитный характер за счет мощного антиоксидантного и нейропротекторного эффектов, а также противоишемического действия [15]. Но есть и другие данные, свидетельствующие о том, что ЭПО может являться индуктором ангиогенеза и тем самым ухудшать течение диабетической ретинопатии [1].

**Цель.** Изучить влияние рекомбинантного эритропоэтина на прогрессирование диабетической ретинопатии и диабетического отека макулы у больных сахарным диабетом с диабетической нефропатией.

### Материал и методы

Исследование сводилось к проспективному наблюдению за 34 пациентами (68 глаз). У всех пациентов был установлен диагноз сахарный диабет с наличием диабетической ретинопатии пролиферативной стадии 3 и 4 степеней тяжести, с наличием диффузного или осложненного диабетического отека макулы, находившихся на лечении в период с 2012 по 2014 гг. в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины». Всем пациентам ранее проводились курсы лечения по поводу сахарного диабета и диабетической ретинопатии, а также производилась лазерная коагуляция сетчатки. Все больные, включенные в исследование, осматривались эндокринологом, нефрологом. Дополнительное обследование больных смежными специалистами показало, что у всех пациентов выявлена нефропатия 3–4 степени тяжести и железodefицитная анемия (гемоглобин ниже 100 г/л), в связи с чем и был назначен препарат рекомбинантный эритропоэтин.

Всем пациентам проводился комплекс общеофтальмологических исследований, а также оптическая когерентная томография (ОКТ) на момент обращения и через 8 месяцев наблюдения. Стадии ДРП и виды ДОМ определялись согласно классификации Н. В. Пасечниковой и В. А. Науменко, принятой на XII съезде офтальмологов Украины.

У всех обследованных получено информированное согласие пациента на участие в исследовании. Пациенты документально проинформированы в доступной форме о сути, целях и задачах научного исследования.

В соответствии с задачами исследования все пациенты были разделены на две группы, в зависимости от наличия дополнительного лечения рекомбинантным эритропоэтином.

Первую группу (контрольная) составили 13 пациентов (26 глаз). Из них — 7 мужчин (53,8 %), 6 женщин (46,2 %). Средний возраст в данной группе составил 55,3 года. Средняя длительность заболевания сахарным диабетом — 10,2 года. С сахарным диабетом I типа было 3 пациента (23,1 %), со II типом — 10 (76,9 %), на инсулинотерапии находились 10 пациентов (76,9 %), на таблетированной терапии — 3 пациента (23,1 %).

Вторую группу (основная) составили 21 пациент (42 глаза). Из них — 14 мужчин (66,7 %), 7 женщин (33,3 %). Средний возраст в данной группе составил 47,1 год. Средняя длительность заболевания сахарным диабетом — 15,7 лет. С сахарным диабетом I типа было 16 пациентов (76,2 %), со II типом — 5 (23,8 %), на инсулинотерапии находились 18 пациентов (85,7 %), на таблетированной терапии — 3 пациента (14,3 %). Кроме того, все пациенты данной группы получали рекомбинантный эритропоэтин в дозировке 65 мг на 1 кг массы тела.

Прогрессирование ДРП и ДОМ оценивали по наличию осложнений ДРП, динамике изменения остроты зрения (ОЗ) и данным ОКТ. Улучшением считалось повышение ОЗ на одну и более строк по таблице Головина-Сивцева, стабилизацией — сохранение исходной остроты зрения. Исход диабетического отека макулы оценивали согласно классификации Н. В. Пасечниковой и В. А. Науменко, принятой на XII съезде офтальмологов Украины.

Статистическую обработку данных проводили посредством статистической программы Statistica 9.0. Для анализа различий в распределении категорий остроты зрения в основной и контрольной группах использовали  $\chi^2$  критерий Пирсона. Для анализа различий в распределении категорий до и после лечения применяли критерий Мак-Немара для связанных выборок.

### Результаты исследования

Оценивая наличие осложнений диабетической ретинопатии, необходимо отметить, что через 8 месяцев наблюдения в контрольной группе тотальный гемофтальм был в 4 глазах (15,3 %) и отслойка сетчатой оболочки в 4 глазах (15,3 %), тогда как в основной группе и гемофтальм и отслойка сетчатой оболочки развились в 2 глазах (4,8 %) (табл. 1).

При оценке динамики течения диабетического отека макулы с помощью ОКТ и согласно классификации ДОМ, принятой на XII съезде офтальмологов, через 8 месяцев наблюдения диффузный диабетический отек макулы, имевшийся у 11 паци-

**Таблица 1.** Распределение пациентов по наличию осложнений ДРП

Группа	Гемофтальм кол-во глаз / %		ОСО кол-во глаз / %	
	до исследования	через 8 месяцев	до исследования	через 8 месяцев
Контрольная	0	4 (15,3 %)	0	4 (15,3 %)
Основная	0	2 (4,8 %)	0	2 (4,8 %)

ентов основной группы (22 глаза), — регрессировал у 9 пациентов (17 глаз), и только у 3 человек (5 глаз) регрессии диффузного диабетического отека макулы не наблюдалось. Что касается осложненного диабетического отека макулы в этой группе, то на момент отбора пациентов он наблюдался у 5 человек (10 глаз), через 8 месяцев у 3 пациентов (3 глаза) произошел его регресс, и у 4 пациентов (7 глаз) оставался без изменения. То есть установлено статистически значимое улучшение состояния сетчатки в области макулы ( $p=0,005$ ) (табл. 2).

При оценке динамики течения диабетического отека макулы с помощью ОКТ и согласно современной классификации ДОМ, в контрольной группе через 8 месяцев наблюдения диффузный диабетический отек макулы, имевшийся у 5 пациентов (10 глаз) не регрессировал. Осложненный диабетический отек макулы в этой группе, на момент отбора пациентов наблюдался у 6 человек (11 глаз), и спустя 8 месяцев также не установлено регрессии осложненного диабетического отека макулы. При этом у 2 пациентов (2 глаза), у которых на момент отбора отек макулы отсутствовал, через 8 месяцев был обнаружен осложненный диабетический отек макулы. Таким образом, налицо статистически значимое ухудшение состояния сетчатки в области макулы ( $p=0,0000$ ) в контрольной группе.

При анализе данных по остроте зрения, у пациентов контрольной группы через 8 месяцев наблюдения произошло ее снижение в 69,2 % случаев (18 глаз) и лишь у 2 пациентов (4 глаза) — 15,4 % острота зрения повысилась. В основной группе повышение остроты зрения было установлено у 5 пациентов (9 глаз) — (22,0 %), снижение остроты зрения выявлено у 5 человек (10 глаз) — 24,4 %, со стабильной ОЗ было 11 человек (22 глаза) (53,7 %) (табл. 3).

**Таблица 2.** Распределение пациентов исследуемых групп по данным ОКТ

Группа		ДОМ нет (глаз)	Диффузный диабетический отек макулы (ДОМ) (глаз)	Осложненный диабетический отек макулы (глаз)	$\chi^2/p$
Основная	До лечения	9 (22,0 %)	22 (53,7 %)	10 (24,4 %)	14,7 $p=0,005$
	Через 8 месяцев	29 (70,7 %)	5 (12,2 %)	7 (17,1 %)	
Контрольная	До лечения	5 (19,2 %)	10 (38,5 %)	11 (42,3 %)	39,2 $p=0,000$
	Через 8 месяцев	3 (11,5 %)	10 (38,5 %)	13 (50 %)	

**Таблица 3.** Распределение пациентов по остроте зрения

Группа	Повышение ОЗ кол-во глаз / %	Стабильная ОЗ кол-во глаз / %	Ухудшение ОЗ кол-во глаз / %	Всего кол-во глаз
Контрольная	(4) 15,4 %	(4) 15,4 %	(18) 69,2 %	26
Основная	(9) 22,0 %	(22) 53,7 %	(10) 24,4 %	41
$\chi^2=14,0, p=0,0009$				

Что касается состояния глазного дна на периферии, то ни в контрольной, ни в основной группе мы не наблюдали выраженных изменений с начала исследования и на протяжении 8 месяцев. На глазном дне как до начала исследования, так и через 8 месяцев наблюдались множественные геморрагии, новообразованные сосуды как на периферии сетчатки, так и в области ДЗН, твердые и мягкие экссудаты (кроме пациентов с гемофтальмом и отслойкой сетчатой оболочки, у которых офтальмоскопия глазного дна была невозможна).

#### Выводы

1. Установлено что осложнения ДРП — гемофтальм и отслойка сетчатой оболочки чаще наблюдались в контрольной группе (15,3 %), тогда как в основной группе гемофтальм и отслойка сетчатой оболочки развились только в 4,8 % случаев.

2. Установлено, что у пациентов контрольной группы через 8 месяцев положительной динамики диабетического отека макулы не отмечалось, в то время, как в основной группе у 70,7 % пациентов наблюдалась положительная динамика, т.е. регресс диабетического отека макулы.

3. На протяжении 8 месяцев исследования в контрольной группе пациентов произошло снижение остроты зрения на 69,2 %, в то время как в основной группе у 75,5 % установлено повышение и стабилизация остроты зрения, а снижение остроты зрения произошло лишь у 24,4 % пациентов.

4. Результаты исследования дают возможность предположить, что рекомбинантный ЭПО не только тормозит прогрессирование диабетической ретинопатии, но и приводит к уменьшению диабетического отека макулы.

*Литература*

1. **Балашевич Л. И.** Глазные проявления диабета / В. В. Бржеский, А. С. Измаилов, А. Г. Залевская, Е. Е. Сомов // Издательский дом СПбМАПО Санкт-Петербург, 2004. — С. 382.
2. **Дедов И. И.** Сахарный диабет: ретинопатия, нефропатия / М. В. Шестакова, Т. М. Миленская // М.: Медицина. — 2001. — 175 с.
3. **Ловля Г. Д.** Частота і фактори ризику діабетичної ретинопатії при цукровому діабеті 1 типу/ О. Д. Рудковська, Н. М. Голубовська, В. І. Паньків // Тезиси симпозиума. — Одесса. — 2001. — С. 173–174.
4. **Нестеров А. П.** Диабетическая ретинопатия / А. П. Нестеров // Русский междунар. журн. — 2000. — № 1. — С. 3–8.
5. **Старенька И.** Лікування цукрового діабету: реальність і перспективи / И. Старенька // Здоров'я України. — 2004. — № 3. — С. 24.
6. **Amos A., McCarty D., Zimmet P.** The rising global burden of diabetes and its complications; estimates and projections of the year 2010 // *Diabetic Med.* — 1997. — 14 (Suppl. 5) — P.87–885.
7. **Bogoyevitch M. A.** An update on the cardiac effects of Erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learn from studies in Bogoyevitch neuroprotection / M. A. Bogoyevitch // *Cardiovasc. Res.* 2004;63: 208–216.
8. **David Nah.** The diabetes Educator. — Sanuary, February 2001. — Vol. 27. — № 1.
9. **Deicher R., Horl W.** Anemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hipertens.* — 2003. — № 12. — P.139–143.
10. **Katsura Y.** Erythropoietin Is Highly Elevated in Vitreous Fluid of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy / Y. Katsura, T. Okano, K. Matsuno [et al.] // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol.28. — № 9. — P. 2252–2254.
11. **Maxwell P., Osmond M., Ptigh C.** Et al. Identification of the renal erythropoietin producing cells using transgenic mice // *Kidney Int.* — 1993. — Vol.44. — P.1149–1162.
12. **Mennini T.** Nonhematopoietic Erythropoietin Derivatives Prevent Motoneuron Degeneration in vitro and in vivo / T. Mennini, M. De Paola, P. Bigini, et al. // *Mol. Med.* — 2006. — Vol.12 (7–8). — P.153–160.
13. **Celik M.** Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury / M. Celik, N. Gokmen, S. Erbayraktar et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2002. — Vol.99. — P.2258–2263.
14. **Thomas M., Cooper M., Tsalamandris C.** Et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients // *Arch. Intern. Med.* — 2005. — Vol.165. — P.466–469.
15. **Wang Z. Y.** Erythropoietin therapy for early diabetic retinopathy through its protective effects on retinal pericytes / Z. Y. Wang, K. K. Zhao, P. Q. Zhao // *Med. Hypotheses.* — 2011. — Vol.76. — № 2. — P. 266–268.
16. **Qiao Q., Kleinanen-Kiukaanniemi S., Laara E.** The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy // *J. Clin. Epidemiol.* — 1997. — Vol.50. — P.153–158.
17. **Ueda H., Ishimura E., Shoji T.** et al. Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol.26. — P.1530–1534.

*Посмунула 13.05.2014*

*References*

1. **Balashевич LI, Brezhskii VV, Izmailov AS, Zalevskaya AG, Somov EE.** Ocular manifestations of diabetes. Izdatelskii dom SPbMAPO Saint Petersburg; 2004. 382 p.
2. **Dedov II, Shestakova MV, Milenkaya TM.** Diabetes Mellitus: retinopathy, nephropathy. M.: Meditsina; 2001. 175 p.
3. **Lovlya GD, Rudkovska OD, Golubovska NM, Pankiv VI.** Incidence and risk factors of diabetic retinopathy in type I Diabetes Mellitus. Theses of symposium. Odessa. 2001. 173–4. Ukrainian.
4. **Nesterov AP.** Diabetic retinopathy. *Russkii mezhdunar. zhurn.* 2000;1:3–8. Russian.
5. **Starenka I.** Treatment of Diabetes Mellitus: reality and prospects. *Zdorovya Ukrainy.* 2004;3:24. Ukrainian.
6. **Amos A, McCarty D, Zimmet P.** The rising global burden of diabetes and its complications; estimates and projections of the year 2010. *Diabetic Med.* 1997;14 (Suppl. 5);87–885.
7. **Bogoyevitch MA.** An update on the cardiac effects of Erythropoietin cardioprotection by erythropoietin and the lessons learn from studies in Bogoyevitch neuroprotection. *Cardiovasc. Res.* 2004;63:208–16.
8. **David Nah.** The diabetes Educator. Sanuary, February 2001;27(1).
9. **Deicher R., Horl W.** Anemia as a risk factor for the progression of chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hipertens.* 2003;12:139–43.
10. **Katsura Y, Okano T, Matsuno K et al.** Erythropoietin Is Highly Elevated in Vitreous Fluid of Patients With Proliferative Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 2005;28(9):2252–4.
11. **Maxwell P, Osmond M, Ptigh C.** Et al. Identification of the renal erythropoietin producing cells using transgenic mice. *Kidney Int.* 1993;44:1149–62.
12. **Mennini T, De Paola M, Bigini P et al.** Nonhematopoietic Erythropoietin Derivatives Prevent Motoneuron Degeneration in vitro and in vivo. *Mol. Med.* 2006;12(7–8):153–60.
13. **Celik M, Gokmen N, Erbayraktar S et al.** Erythropoietin prevents motor neuron apoptosis and neurologic disability in experimental spinal cord ischemic injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2002;99:2258–63.
14. **Thomas M, Cooper M, Tsalamandris C et al.** Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 2005;165:466–9.
15. **Wang ZY, Zhao KK, Zhao PQ.** Erythropoietin therapy for early diabetic retinopathy through its protective effects on retinal pericytes. *Med. Hypotheses.* 2011;76(2):266–8.
16. **Qiao Q, Kleinanen-Kiukaanniemi S, Laara E.** The relationship between hemoglobin levels and diabetic retinopathy. *J. Clin. Epidemiol.* 1997;50:153–8.
17. **Ueda H, Ishimura E, Shoji T et al.** Factors affecting progression of renal failure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26:1530–4.

*Received 13.05.2014*