

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-229-9-44-54>

## Анемии при эндокринных заболеваниях

Штейн К.А., Бабенко А.Ю.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Акkuratова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

**Для цитирования:** Штейн К.А., Бабенко А.Ю. Анемии при эндокринных заболеваниях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 44–54. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-44-54

✉ *Для переписки:*

**Бабенко**

**Алина Юрьевна**

alina\_babenko

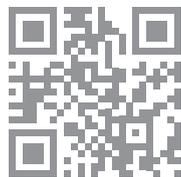
@mail.ru

**Штейн Ксения Александровна**, Лаборант-исследователь научно-исследовательской лаборатории предиабета и других метаболических нарушений научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины»  
**Бабенко Алина Юрьевна**, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела генетических рисков и персонализированной профилактики, заведующий научно-исследовательской лабораторией предиабета и метаболических нарушений научного центра мирового уровня «Центр персонализированной медицины», заведующий научно-исследовательской лабораторией диабетологии, профессор кафедры внутренних болезней Института медицинского образования

### Резюме

Заболевания эндокринных желез повышают риск развития анемии и являются самостоятельной причиной их возникновения. Из всех эндокринологических заболеваний в наибольшей степени развитию анемии способствуют сахарный диабет и диабетическая нефропатия, гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность, гипогонадизм. Патологическая основа возникновения анемии при данных состояниях многофакторна и требует дальнейшего изучения. Эндокринные заболевания приводят к развитию микро-, нормо- макроцитарной и гипо-, нормо-, гиперхромной анемий. Возникающая анемия приводит к утяжелению течения основного заболевания, таким образом, замыкая, патологический круг. Одновременное и комплексное лечение как эндокринной патологии, так и анемии приводит к более успешной коррекции анемии.

EDN: YGNJUV



**Ключевые слова:** анемия, эндокринные заболевания, гипотиреоз, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, гипогонадизм, надпочечниковая недостаточность, эритропоэтин, гепсидин

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Anemias in endocrine diseases

K.A. Shtein, A.Yu. Babenko

Federal State Budgetary Institution "Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, Akkuratova street, St. Petersburg, 197341, Russia)

**For citation:** Shtein K.A., Babenko A.Yu. Anemias in endocrine diseases. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 44–54. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-44-54

✉ *Corresponding author:*

**Alina Yu. Babenko**

alina\_babenko

@mail.ru

**Kseniia A. Shtein**, Research Laboratory Assistant, Research Laboratory of Prediabetes and Other Metabolic Disorders, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Scientific Center "Center for Personalized Medicine"; *ORCID: 0000-0002-9699-1210*

**Alina Yu. Babenko**, (Dr. Sci. (Med.)), Head of the Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, Head of the Research Laboratory of Prediabetes and Metabolic Disorders of the World-Class Research Center "Center for Personalized Medicine", Head of the Research Laboratory of Diabetology, Professor of the Department of Internal Diseases of the Institute of Medical Education; *ORCID: 0000-0002-0559-697X*

## Summary

Endocrine gland disorders increase the risk of developing anemia and are an independent cause of their occurrence. Of all endocrine diseases, diabetes mellitus and diabetic nephropathy, hypothyroidism, adrenal insufficiency, and hypogonadism contribute most to the development of anemia. The pathophysiological basis for the occurrence of anemia in these conditions is multifactorial and requires further investigation. Endocrine diseases lead to the development of microcytic, normocytic, macrocytic and hypochromic, normochromic, hyperchromic anemias. The resulting anemia leads to aggravation of the course of the underlying disease, thus closing the vicious circle. Simultaneous and complex treatment of both endocrine pathology and anemia leads to more successful correction of anemia.

**Keywords:** anemia, endocrine diseases, hypothyroidism, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, hypogonadism, adrenal insufficiency, erythropoietin, hepcidin

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Анемия – это состояние, при котором концентрация гемоглобина (Hb) меньше 13,0 г/дл для мужчин и меньше 12,0 г/дл для женщин или объемом клеточной массы (packed cell volume, PCV) менее 39% для мужчин и менее 36% для женщин [1, 2].

Анемия имеет высокую распространенность и считается проблемой общественного здравоохранения, затрагивающей как развивающиеся, так и развитые страны. Во всем мире анемией страдают 1,62 миллиарда человек, что соответствует 24,8% мирового населения. При этом треть случаев анемии приходится на железодефицитную анемию (ЖДА) [3, 4, 5].

Основными причинами анемии могут быть: дефицит железа и витаминов в пище, состояния, снижающие всасывание железа и витаминов, инфекционные заболевания; наследственные заболевания, поражающие эритроциты; различные хронические заболевания, злокачественные

новообразования, а также противоопухолевые препараты [7–11].

Из всех вышеперечисленных причин особое место занимает анемия при эндокринных заболеваниях. Показано, что пациенты с эндокринными заболеваниями подвергаются более высокому риску развития анемии. В наибольшей степени развитию анемии способствуют сахарный диабет (СД) и диабетическая нефропатия (ДН), гипотиреоз, надпочечниковая недостаточность (НН), гипогонадизм, особенно у мужчин [12].

Анемия в сочетании с эндокринологической патологией обычно бывает легкой или умеренной степени тяжести; однако уменьшение объема плазмы при некоторых из этих заболеваний может маскировать тяжесть снижения массы эритроцитов. Патологическая основа анемии, наблюдаемой при эндокринных заболеваниях, часто является многофакторной [12].

## Щитовидная железа и анемия

Пациенты с нарушением функции щитовидной железы (ЩЖ) имеют повышенный риск развития анемии по сравнению с пациентами с эутиреотидным статусом [13]. При гипотиреозе риск увеличивается в 1,84 раза, при субклиническом в 1,21; при субклиническом гипертиреозе в 1,27, а при манифестном в 1,69 [14]. Более высокая распространенность анемии характерна для пациентов с гипотиреозом – 29%, что в 1,8 раз больше, чем для пациентов с гипер- и эутиреозом [13, 15–18].

Согласно ряду исследований при манифестном гипертиреозе анемия встречается от 14,6% до 40,9% случаев, при манифестном гипотиреозе от 7,7% до 57,1%, соответственно [19].

При нарушениях функции ЩЖ описаны нормохромные нормоцитарные (анемия хронических заболеваний), гипохромные микроцитарные и мегалобластные анемии [20–24].

К нормоцитарной анемии приводит отсутствие стимуляции развития эритроидных колоний гормонами ЩЖ, снижение распределения кислорода в тканях и снижение уровня эритропоэтина

(ЭПО) вследствие дефицита гормонов ЩЖ [13]. Данная анемия характеризуется ретикулопенией, гипоплазией эритроидного ряда, снижением уровня ЭПО, преимущественно нормальной выживаемостью эритроцитов. Находки акантоцитоза в цитологическом мазке крови позволяют предположить гипотиреоз примерно в 90% случаев [20–23].

Микроцитарная анемия может возникнуть вследствие меноррагии, возникающей в результате различных гормональных нарушений и нарушения всасывания, наблюдаемых при гипотиреозе. [13, 20, 21].

Макроцитарная анемия вызвана мальабсорбцией витамина В12, фолиевой кислоты, пернициозной анемией и недостаточным питанием. Пернициозная анемия встречается в 20 раз чаще у пациентов с гипотиреозом, чем в популяции. Макроцитоз обнаруживается у 55% пациентов с гипотиреозом и может быть результатом недостаточности самих гормонов щитовидной железы без дефицита питательных веществ [21, 23, 25].

## Влияние железодефицитной анемии, дефицита железа на функцию щитовидной железы

Das C. et al. (2012) показали, что у пациентов с первичным гипотиреозом ЖДА встречается 43,3% случаев [21].

Тиреопероксидаза, (ТПО) ключевой фермент синтеза гормонов ЩЖ, содержит железо, где оно представляет собой центральный атом простетических групп в их активном центре. Железо необходимо для активности тиреопероксидазы, и общий дефицит железа (ДЖ) может привести к снижению функции этого фермента, а следовательно, к снижению синтеза тиреоидных гормонов [18, 26, 27, 28]. Дефицит тиреоидных гормонов снижает пролиферацию предшественников эритроцитов как непосредственно, так и через снижение секреции ЭПО почками [29, 30].

Показано, что пациенты с ДЖ имеют низкие уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободного тироксина ( $T_{4_{св}}$ ), свободного трийодтиронина ( $T_{3_{св}}$ ), при этом сообщается о прямой связи между уровнем гормонов и тяжестью ДЖ [18, 31–39].

ДЖ может влиять на ось гипоталамус – гипофиз – ЩЖ, приводя к изменению уровня гормонов ЩЖ и снижению реакции на ТТГ [18].

Кроме того, исследования на животных показали, что ДЖ может влиять на активность *дейодиназ*, что ведет к снижению превращения тироксина ( $T_4$ ) в трийодтиронин ( $T_3$ ) [18, 40, 41].

Также ряд исследований показал, что при ДЖ выявлялся более высокий титр аутоантител к ЩЖ (антитела к тиреоглобулину (АнтиТГ) и антитела к тиреоидной пероксидазе (АнтиТПО)), чем при нормальной концентрации железа в крови, что подтверждает роль ДЖ в развитии аутоиммунного

тиреоидита [33, 34, 38, 42]. Zhang Y. et al. (2020) сообщают, что ДЖ является фактором риска для положительного результата АнтиТГ, но не для АнтиТПО во втором триместре беременности [34].

Механизм, с помощью которого ДЖ связан с аутоиммунитетом, остается неясным. Была выдвинута гипотеза, что ДЖ может вызывать посттрансляционные изменения ТПО, приводящие к образованию новых эпитопов или обнажению ранее скрытых эпитопов и, таким образом, к увеличению иммуногенности ТПО. Другая гипотеза состоит в том, что снижение активности ТПО в результате ДЖ вызывает увеличение аутоиммунитета [38].

Предполагается, что при дефиците ферритина снижение  $T_{4_{св}}$  приводит к уменьшению торможения по обратной связи ТТГ, тем самым повышая его уровень. Поскольку ТТГ способствует экспрессии мРНК тиреоглобулина (ТГ) и антигена ТГ, это может привести к увеличению продукции АнтиТГ [43]. Восстановление адекватных концентраций сывороточного ферритина способствует восстановлению нормальной функции ЩЖ у молодых женщин 14–18 лет с ДЖ [44]. Кроме того, у пациентов с ДЖ и субклиническим гипотиреозом комбинированное лечение левотироксином и препаратами железа продемонстрировало лучшие эффекты, чем любой из факторов по отдельности [45, 46].

Также поскольку как явный, так и субклинический гипотиреоз связаны с анемией, добавление железа к терапии тироксином улучшает оба состояния по сравнению с терапией только тироксином.

## Сахарный диабет и анемия

### Распространенность

Анемия является одним из наиболее частых заболеваний крови, наблюдаемых у пациентов с СД [47]. Китайское поперечное исследование показало, что риск развития анемии у пациентов с СД оценивается в 2–60%, т.е. в 3 раза выше, чем у пациентов без СД [48].

Сообщается, что распространенность анемии у пациентов с СД 1 и 2 типа от 14% до 45% среди различных групп населения во всем мире, в среднем – 35,5% [47, 49, 50, 51].

Данные распространенности анемии среди пациентов с СД разнятся и зависят от того, оцениваются ли пациенты с СД с ДН или без нее.

Исследование Bonakdaran S. et al. (2011) показало, что у 7,2% пациентов с диабетом с нормальной функцией почек наблюдалась анемия [53]. А в исследовании Adejumo B. et al. (2012) сообщалось о 15,3% случаев анемии у пациентов с СД без почечной недостаточности [54].

### Анемия, дефицит железа и гликированный гемоглобин

Анемия, в т.ч. железодефицитная, осложняет трактовку лабораторных данных, в т.ч. свидетельствующих о компенсации диабета.

Однако следует отметить, что распространенность анемии чаще всего оценивалась на пациентах с явной нефропатией и различные исследования демонстрируют различные цифры [55].

В многочисленных исследованиях показано, что пациенты с СД и ДН различной стадии хронической болезни почек (ХБП) от 20% до 60% случаев имеют анемию [56–59].

В исследовании Antwi-Bafour S. et al. (2016) и др. изучили распространенности различных типов анемии при СД. Среди обследованных пациентов встречалась нормохромная нормоцитарная анемия (73,8%), гипохромная микроцитарная анемия (19,1%) и нормохромная макроцитарная анемия (7,1%) [55].

Из вышесказанного следует, что до половины пациентов с диабетом может быть анемия, что указывает на необходимость оценки пациентов с СД на наличие анемии во время диагностики и лечения, а также её коррекции.

Ряд исследований показывает, что снижение запасов железа связано с повышением гликирования Hb. Это приводит к ложно высоким значениям

гликированного гемоглобина (HbA1) вне зависимости от уровня гликемии и наличия СД. После восполнения запасов железа наблюдается понижение уровня HbA1c [60–68]. Также обнаруживается значимое снижение в уровнях инсулина натощак после коррекции анемии [69].

Изменяя структуру Hb и вызывая перекисное окисление, ДЖ ускоряет гликирование гемоглобина. Кроме того, при изменении четвертичной структуры Hb гликирование глобиновой цепи происходит легче при относительном отсутствии железа [70].

### Патогенез

СД и его осложнения связаны с анемией, и улучшение контроля гликемии может предотвратить или отсрочить возникновение осложнений [69, 71].

СД может способствовать развитию анемии за счет возникающего хронического воспаления,

### Хроническое воспаление при СД и анемия

Повышение уровня провоспалительных цитокинов, возникающее у пациентов с СД, играет существенную роль в инсулинорезистентности и индуцирует появление сердечнососудистых осложнений, диабетических микро- и макрососудистых заболеваний, заболеваний почек и анемии за счет увеличения синтеза провоспалительных цитокинов таких как TNF- $\alpha$ , IL-6 и TGF- $\beta$  [75, 76, 77]. IL6 снижает чувствительность предшественников эритроцитов к ЭПО. Кроме того, повышенные уровни циркулирующих воспалительных цитокинов, ускоряют апоптоз

Также о взаимосвязи между СД и ДЖ можно судить по снижению уровня ферритина, связанному с увеличением продолжительности жизни эритроцитов и уровня HbA1c. Увеличение возраста циркулирующих эритроцитов может способствовать повышению уровня HbA1c, как это наблюдается у пациентов с СД [60, 70].

Следовательно, следует соблюдать осторожность при диагностике преддиабета или СД у пациентов с ЖДА и HbA1c, близким к диагностическому порогу СД, а также оценивать наличие анемии прежде, чем менять схему лечения больных СД.

осложнений диабета, главным образом нефропатии, применения гипогликемических препаратов, развивающегося дефицита андрогенов, хронической гипергликемии [55, 60, 69, 72, 73, 74].

клеток-предшественников эритроцитов. Это приводит к развитию нормохромной нормоцитарной анемии с укорочением продолжительности жизни эритроцитов и снижением эритропоэза [77, 78, 79].

Хроническое воспаление также препятствует всасыванию и мобилизации железа в кишечнике. При воспалении, независимо от его причины, IL-6 индуцирует выработку печенью гепсидина. Гепсидин снижает всасывание железа из кишечника и блокирует утилизацию железа в костном мозге, делая его недоступным для эритропоэза [69, 77, 80].

### Диабетическая нефропатия и анемия

У пациентов с ДН механизмы возникновения анемии включают снижение синтеза ЭПО, неадекватный ответ на ЭПО, клубочковую гиперфильтрацию и дисфункцию почечных канальцев, автономную нейропатию [71, 72, 81].

ДН приводит к уменьшению количества специфических ЭПО-синтезирующих интерстициальных клеток за счет развития интерстициального фиброза почек, что приводит к дефициту ЭПО [73, 82]. Недостаток ЭПО может возникать на ранних стадиях ДН, до развития тяжелой почечной недостаточности [83]. Однако есть сообщение, что у 70% пациентов с анемией без нарушения функции почек также наблюдались пониженные уровни ЭПО [84]. Это позволяет предположить, что вероятность

функционального дефицита ЭПО существует и при отсутствии почечной недостаточности.

Также при ДН снижается чувствительность к ЭПО. Сниженный ответ костного мозга на стимуляцию ЭПО может способствовать снижению эритропоэза у пациентов с СД. Кроме того, при ДН происходит потеря ЭПО с мочой [85, 86].

Была описана роль вегетативной дисфункции через относительный или абсолютный дисбаланс симпатического/парасимпатического тонуса, основанный на гипотезе о том, что выработка ЭПО может частично модулироваться вегетативной нервной системой. В дополнение, для автономной нефропатии характерна меньшая чувствительность к кислороду [55, 86].

### Применение гипогликемических препаратов и анемия

Развитию анемии могут способствовать различные препараты, в т.ч. гипогликемические.

Метформин может вызывать нарушение всасывания в кишечнике, препятствуя всасыванию витамина B12 [74, 87]. Тиазолидиндионы (ТЗД) могут увеличивать объем плазмы, что приводит к снижению гематокрита и гемоглобина [71, 88].

Согласно исследованию Faghir-Ganji M. et al. (2024) анемия чаще встречалась у пациентов с диабетом на терапии инсулином, чем на терапии метформином [52]. Однако в других исследованиях сообщалось о противоположных результатах, указывающие на более высокую распространенность анемии в группе терапии метформином, чем в группе инсулина [74].

### Дефицит тестостерона при СД и анемия

Показано, что дефицит тестостерона в значительной степени связан с анемией [89, 90, 91]. В контексте СД результаты перекрестного исследования показали, что дефицит тестостерона

связан с повышенной частотой анемии у мужчин с СД 2 типа, что указывает на взаимосвязь между анемией и дефицитом тестостерона при СД [92].

### Хроническая гипергликемия и анемия

Хроническая гипергликемия и конечные продукты гликирования могут способствовать окислительному стрессу эритроцитов, нарушают нормальную архитектуру их клеточных мембран, приводя к снижению деформируемости и сокращению продолжительности жизни [75, 93, 94].

При хронической гипергликемии в эритроцитах наблюдаются морфологические,

ферментативные и биофизические изменения, которые, в свою очередь, подготавливают их к быстрому фагоцитозу и выведению из кровотока [79].

В совокупности, сокращение продолжительности жизни эритроцитов и их усиленная фагоцитарная элиминация приводят к развитию анемии у пациентов с СД [79].

### Изменения в гемограмме при сахарном диабете

Известно, что анизоцитоз (red cell distribution width, RDW) и пойкилоцитоз (mean corpuscular volume, MCV) эритроцитов является частой лабораторной находкой у пациентов с СД [95].

В настоящее время накапливается все больше данных о том, что изменения RDW, возникающие при СД, потенциально служит прогностическим маркером для оценки осложнений СД и риска смертности. Также значительно повышенный риск развития СД наблюдался в сочетании с высоким уровнем RDW, что позволяет предположить его потенциал в качестве суррогатного маркера снижения выживаемости эритроцитов, прогностического маркера развития СД [96–101].

Было показано, что увеличение RDW в значительной степени связано с увеличением смертности от всех причин у пациентов с СД после чрескожного коронарного вмешательства [102]. Изменения как RDW, так и MCV показали положительную

корреляцию с уровнями HbA<sub>1c</sub> и развитием и прогрессированием диабетической ретинопатии [103].

Также имеются сведения, что высокие уровни RDW связаны с более высоким риском и плохим прогнозом диабетической нефропатии [99–101].

Zhang et al. (2015), Afonso et al. (2011) сообщили, что RDW является фактором риска микроальбуминурии [101, 104]. RDW положительно связан с протеинурией и высоким уровнем креатинина, при этом высокий показатель RDW, как правило, связан с более высоким уровнем интерлейкина-6 [105].

Также длительность СД и возраст пациента коррелирует с RDW. У пожилых пациентов уровни RDW были значительно выше, чем у более молодых пациентов [99].

В целом, RDW может быть значимым и доступным биомаркером для диагностики и клинической оценки пациентов с СД 2.

### Андрогены и анемия

В многочисленных исследованиях показана положительная связь между уровнями тестостерона и Hb [89, 106–111]. В исследовании Valancy D. et al. (2021) было установлено, что у пациентов с анемией наблюдалась более высокая распространенность низкого уровня тестостерона в сыворотке (32,3%) по сравнению с лицами без анемии (24,1%), а в многопараметрическом анализе было показано, что низкий уровень тестостерона был значимо связан с анемией [90].

Исследование Paller C. et al. (2012) также говорит о том, что мужчины с низким уровнем тестостерона в сыворотке имеют более высокий риск анемии, и существует положительная связь между тестостероном в сыворотке и уровнем Hb в сыворотке, а также связь между низким уровнем свободного тестостерона и низким PCV у мужчин, при этом возраст более 65 лет был связан с большим риском развития анемии [112].

В ряде исследований показано, что у пожилых мужчин значительно выше распространенность анемии (в 2,4 раза), чем у молодых мужчин, что связано с возрастным снижением уровня тестостерона [90, 112, 113]. У пожилых мужчин ( $\geq 65$  лет) с низким общим и свободным тестостероном вероятность развития анемии была в 5,4 раза выше, чем у мужчин из самого высокого квартиля общего и свободного тестостерона [91].

В совокупности, дефицит тестостерона, естественно развивающийся с возрастом, высокая вариабельность содержания глобулина, связыва-

ющего половые гормоны, и альбумина у пожилых мужчин, влияющие на биодоступность тестостерона, могут быть причинами увеличения распространенности анемии у пожилых мужчин [90, 112]. Таким образом, имеются многочисленные данные о том, что недостаток андрогенов, возникающий при гипогонадизме, приводит к развитию анемии.

Интересно, что до открытия рекомбинантного ЭПО в конце 1980-х годов, андрогены использовались при лечении анемии, связанной с заболеваниями почек, угнетением костного мозга и гипопитуитаризмом. Анаболизм является дополнительным преимуществом андрогенной терапии [109].

Препараты тестостерона также применяют для лечения гипогонадизма у мужчин. В исследовании Pencina K. et al. (2023) у мужчин среднего и старшего возраста с гипогонадизмом и анемией заместительная терапия тестостероном (ЗТТ) оказалась более эффективной, чем плацебо, в коррекции анемии. Также у мужчин с гипогонадизмом, но без анемии прием тестостерона снизил процент развития анемии [114]. Также показано, что ЗТТ повышает уровень гемоглобина у пожилых мужчин с недостатком тестостерона и анемией различного генеза [115].

В многочисленных исследованиях показано как опосредованное, так и прямое действие андрогенов на стимуляцию эритропоэза. Андрогены увеличивают синтез и секрецию ЭПО [109, 116]. Также андрогены непосредственно стимулируют КОЕ-Э

в костном мозге и увеличивают их чувствительность к ЭПО, что приводит к дифференциации плюрипотентных клеток по линии эритроцитов [116, 117]. Андрогены стимулируют включение железа в эритроциты [109, 116], усиливают синтез гемоглобина клетками костного мозга человека [118]. Известно, что инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) способствует созреванию и пролиферации эритроидных клеток-предшественников [119, 120, 121]. Введение тестостерона взрослым мужчинам с гипо- и эугонадизмом повышает уровень ИФР-1 в плазме крови [121, 122], что подтверждает потенцирование действия ИФР-1 андрогенами. Тестостерон имеет дополнительное воздействие на массу эритроцитов, ингибируя преобразователь сигнала BMP-Smad в гепатоцитах, что тем самым вызывает подавление транскрипции гепсидина

[116]. Костные морфогенетические белки принадлежат к суперсемейству белков трансформирующего фактора роста- $\beta$  и играют важную роль в гемостазе взрослых тканей [118]. Более низкая концентрация гепсидина приводит к увеличению доступности железа и повышению концентрации гемоглобина [116, 123].

Тестостерон отрицательно связан с сывороточным ферритином. У пожилых мужчин с ожирением и гипогонадизмом, получающих заместительную терапию тестостероном, уровень ферритина в сыворотке крови значительно снижился, что указывает на регуляторную функцию тестостерона в отношении синтеза ферритина. Действительно, у пациентов с ожирением снижение уровня тестостерона может привести к увеличению сывороточного ферритина [124, 125].

## Глюкокортикостероиды и анемия

Анемия наряду с гипонатриемией и гиперкалиемией, является наиболее частым лабораторным проявлением хронической НН [126]. Частота анемии при НН комплексно не оценивалась. Однако, в одном исследовании, проведенном на популяции Норвегии, частота анемии при НН составляет в 13% [127]. По оценкам, при отсутствии терапии НН концентрация гемоглобина на 20% ниже, чем при компенсированной НН [128].

Известно, что масса эритроцитов снижается при первичной НН (болезнь Аддисона), но это может не отражаться на показателях гематокрита или гемоглобина из-за сопутствующего уменьшения объема плазмы. Анемия при НН в большинстве случаев характеризуется как нормохромная, нормоцитарная. У некоторых пациентов с болезнью Аддисона после начала заместительной гормональной терапии развивается преходящее снижение PCV и концентрации Hb предположительно вследствие увеличения объема плазмы [12, 128].

Пернициозная анемия встречается у пациентов с аутоиммунной НН приблизительно в 15% случаев, но наблюдается преимущественно у пациентов с полигландулярным аутоиммунным синдромом I типа, другие проявления которого включают кожно-слизистый кандидоз и гипопаратиреоз [12, 129].

Патофизиологическая основа анемии и влияние гормонов коры надпочечников на эритропоэз четко не определены. Считается, что снижение глюкокортикостероидов (ГКС) приводит к уменьшению эритропоэза и противовоспалительной активности, что в свою очередь, увеличивает содержание гепсидина и ферритина и приводит к развитию нормохромной анемии при НН [12, 128].

Косвенным доказательством того, что ГКС может играть ключевую роль в контроле эритропоэза у человека, также является наблюдение о том, что полицитемия является первым проявлением болезни Кушинга – синдрома, связанного с хронической стимуляцией ГКС [130]. Также существуют данные о том, что при введении в фармакологических количествах ГКС вызывают умеренный эритроцитоз [131].

На моделях мышей с индуцированной гемолитической анемией и культуре предшественников эритроцитов показано, что глюкокортикоидный рецептор принимает участие в размножении и пролиферации гемопоэтических стволовых клеток. Это свидетельствует о том, что ГКС модулируют эритропоэз путем регуляции пролиферации и дифференцировки предшественников эритроцитов [132, 133, 134].

В другом исследовании добавление дексаметазона к ЭПО и фактором стволовых клеток (SCF) позволило создать культуры нормальных предшественников эритроцитов из мононуклеарных клеток пуповинной крови человека, костного мозга и периферической крови. Дексаметазон действовал непосредственно на предшественников эритроцитов и поддерживал колониюобразующую способность клеток-предшественников. Однако в этом же исследовании показано, что дексаметазон задерживал терминальную дифференцировку в эритроциты, и удаление SCF и дексаметазона индуцировало терминальную эритроидную дифференцировку [132].

На предшественниках эритроцитов, выделенных из периферической крови, показано, что дексаметазон способствовал пролиферации и поддерживал пролиферационный потенциал клеток-предшественников эритроцитов. Однако одновременное присутствие дексаметазона и ЭПО в культуре блокировало фосфорилирование фактора транскрипции STAT-5, что приводило к снижению синтеза  $\beta$ -глобина в проэритроблестах. Таким образом, дексаметазон препятствовал созреванию клеток-предшественников эритроцитов, противодействуя действию ЭПО на эти клетки. Замедляя передачу сигнала ЭПО о созревании первичных проэритробластов человека, ЭПО, ГКС способствуют пролиферации эритробластов и увеличивают клеточный результат эритропоэтического процесса [132, 134].

Таким образом, в разных условиях ГКС действуют несколько по-разному, что обуславливает необходимость дальнейших исследований для уточнения их роли в эритропоэзе.

## Аутоиммунные полигландулярные синдромы и анемии

Аутоиммунные полигландулярные синдромы (АПС) представляют собой редкую группу состояний, характеризующихся аутоиммунным поражением как минимум двух эндокринных желез. При АПС могут возникать болезнь Аддисона, аутоиммунные заболевания щитовидной железы (болезнь Грейвса или аутоиммунный тиреоидит), СД 1 типа, гипергонадотропный гипогонадизм.

Все эти эндокринные заболевания могут привести к развитию различных анемий [135, 136].

Почти у 15–30% больных СД 1 типа ассоциирован с АПС: (болезнь Хашимото или болезнь Грейвса), а у 5–10% диагностирован аутоиммунный атрофический гастрит и/или пернициозная анемия, макроцитарная гиперхромная анемия вследствие низкого содержания витамина В12 [135, 137, 138, 139].

## Выводы

Эндокринные заболевания приводят к множественным осложнениям, в частности к анемии. В свою очередь, развившаяся анемия приводит к утяжелению течения основного эндокринологического заболевания с развитием новых осложнений. Учитывая высокую частоту возникновения анемии и ее влияние на протекание основного заболевания, следует более тщательно подходить

к диагностике пациентов с эндокринной патологией с целью более раннего выявления и коррекции сниженного уровня гемоглобина. Компенсация основного эндокринного заболевания приводит к улучшению течения анемии вплоть до ее нивелирования. Таким образом, необходим системный подход к диагностике и лечению пациентов с болезнями эндокринных желез.

## Литература | References

1. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569880/>
2. Hoffbrand A.V., Moss P.A.H., Pettit J.E. Erythropoiesis and general aspects of anaemia // Hoffbrand, A.V., Moss, P.A.H., Pettit J.E. Essential Haematology. – Oxford: Blackwell Publishing, 2006. pp. 18–20.
3. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. WHO Global Database on Anaemia. Geneva: WHO Press; 2008. p. 7–8. Available at: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43894/9789241596657_eng.pdf)
4. World Health Organization. The world health report: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
5. Dallman P.R. Iron. // Brown M. Present knowledge in nutrition. – Washington: Nutrition Foundation; 1990. p. 241–50.
6. Ciesla B. Red blood cell production, function, and relevant red cell morphology. // Ciesla B. Haematology in practice. – Philadelphia: F.A. Davis Company; 2007. p. 37–46.
7. World Health Organization, Centre for disease control and prevention. Assessing the iron status of populations. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2007. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241596107>.
8. McLean E., Cogswell M., Egli I., Wojdyla D., de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO vitamin and mineral nutrition information system, 1993–2005. *Public Health Nutr.* 2009;12(4):444–454. doi: 10.1017/S1368980008002401.
9. World Health Organization. Serum ferritin concentrations for the assessment of iron status and iron deficiency in populations. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva: WHO, 2011. [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85843/WHO\\_NMH\\_NHD\\_MNM\\_11.2\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85843/WHO_NMH_NHD_MNM_11.2_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
10. Wilson J., Yao G.L., Raftery J. et al. A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. *Health Technol Assess.* 2007;11(13):1-iv. doi: 10.3310/hta11130.
11. Jager U., Lechner K. Autoimmune hemolytic anemia. // Hoffman R, Benz Jr EJ, Silberstein LE, et al. Hematology: basic principles and practice. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. Chap 44.
12. Lichtman M.A., Kaushansky K., Prchal J.T., Levi M.M., Burns L.J., Armitage J.O. Anemia of Endocrine Disorders. // Lichtman M.A., Kaushansky K., Prchal J.T., Levi M.M., Burns L.J., Armitage J.O. Williams Manual of Hematology. – New York City: McGraw-Hill Education; 2017. Chap 6. <https://hemonc.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1889&sectionid=137387551>
13. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M., Wagdy M., Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed.* 2017;88(1):119–127. doi: 10.23750/abm.v88i1.6048.
14. Wopereis D.M., Du Puy R.S., van Heemst D. et al. The Relation Between Thyroid Function and Anemia: A Pooled Analysis of Individual Participant Data. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(10):3658–3667. doi: 10.1210/jc.2018–00481.
15. Patel R.P., Jain A. Study of anemia in primary hypothyroidism. *Thyroid re-search and practice.* 2017;14(1): 22–24. doi: 10.4103/0973–0354.200564.
16. Refaat B. Prevalence and characteristics of anemia associated with thyroid disorders in non-pregnant Saudi women during the childbearing age: A cross-sectional study. *Biomed J.* 2015;38(4):307–316. doi: 10.4103/2319–4170.151032.
17. Bilonia S.K., Pal S., Charan K.S., Nehra N.K. A study of prevalence of anemia among hypothyroidism patients and relationship between types of anemia and hypothyroidism. *International Journal of Research in Medical Sciences.* 2022;11(1): 149–155. doi: 10.18203/2320–6012.ijrms20223641.
18. Garofalo V., Condorelli R.A., Cannarella R., Aversa A., Calogero A.E., La Vignera S. Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15(22):4790. doi: 10.3390/nu15224790.

19. Szczepanek-Parulska E., Hernik A., Ruchała M. Anemia in thyroid diseases. *Pol Arch Intern Med.* 2017;127(5):352–360. doi: 10.20452/pamw.3985.
20. Erdogan M., Kösenli A., Ganidagli S., Kulaksizoglu M. Characteristics of anemia in subclinical and overt hypothyroid patients. *Endocr J.* 2012;59(3):213–220. doi: 10.1507/endocrj.ej11–0096.
21. Das C., Sahana P.K., Sengupta N., Giri D., Roy M., Mukhopadhyay P. Etiology of anemia in primary hypothyroid subjects in a tertiary care center in Eastern India. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(Suppl 2): S361–S363. doi: 10.4103/2230–8210.104093.
22. Larsson S.O. Anemia and iron metabolism in hypothyroidism. *Acta Med Scand.* 1957;157(5):349–363. doi: 10.1111/j.0954–6820.1957.tb14445.x
23. Chu J.Y., Monteleone J.A., Peden V.H., Graviss E.R., Vernava A.M. Anemia in children and adolescents with hypothyroidism. *Clin Pediatr (Phila).* 1981;20(11):696–699. doi: 10.1177/000992288102001102.
24. Franzese A., Salerno M., Argenziano A., Buongiovanni C., Limauro R., Tenore A. Anemia in infants with congenital hypothyroidism diagnosed by neonatal screening. *J Endocrinol Invest.* 1996;19(9):613–619. doi: 10.1007/BF03349027.
25. Antonijević N., Nesović M., Trbojević B., Milosević R. Anemije u hipotireozi [Anemia in hypothyroidism]. *Med Pregl.* 1999 Mar-May;52(3–5):136–40. Croatian. PMID: 10518398.
26. Hess S.Y., Zimmermann M.B., Arnold M., Langhans W., Hurrell R.F. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr.* 2002;132(7):1951–1955. doi: 10.1093/jn/132.7.1951.
27. Pasricha S.R., Tye-Din J., Muckenthaler M.U., Swinkels D.W. Iron deficiency. *Lancet.* 2021;397(10270):233–248. doi: 10.1016/S0140–6736(20)32594–0.
28. Zimmermann M.B., Köhrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid.* 2002;12(10):867–878. doi: 10.1089/105072502761016494.
29. Golde D.W., Bersch N., Chopra I.J., Cline M.J. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro. *Br J Haematol.* 1977;37(2):173–177. doi: 10.1111/j.1365–2141.1977.tb06833.x.
30. Maggio M., De Vita F., Fisichella A. et al. The role of the multiple hormonal dysregulation in the onset of “anemia of aging”: focus on testosterone, igf-1, and thyroid hormones. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:292574. doi: 10.1155/2015/292574.
31. Zimmermann M.B., Burgi H., Hurrell R.F. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3436–3440. doi: 10.1210/jc.2007–1082.
32. Wang F., Zhang Y., Yuan Z. et al. The association between iron status and thyroid hormone levels during pregnancy. *J Trace Elem Med Biol.* 2022;74:127047. doi: 10.1016/j.jtemb.2022.127047.
33. Okuroglu N., Ozturk A., Özdemir A. Is iron deficiency a risk factor for the development of thyroid autoantibodies in euthyroid women with reproductive ages? *Acta Endocrinol (Buchar).* 2020;16(1):49–52. doi: 10.4183/aeb.2020.49.
34. Zhang Y., Huang X., Chen Z. et al. Iron deficiency, a risk factor for thyroid autoimmunity during second trimester of pregnancy in china. *Endocr Pract.* 2020;26(6):595–603. doi: 10.4158/EP-2019–0220
35. He L., Shen C., Zhang Y. et al. Evaluation of serum ferritin and thyroid function in the second trimester of pregnancy. *Endocr J.* 2018;65(1):75–82. doi: 10.1507/endocrj.EJ17–0253.
36. Fu J., Yang A., Zhao J. et al. The relationship between iron level and thyroid function during the first trimester of pregnancy: a cross-sectional study in Wuxi, China. *J Trace Elem Med Biol.* 2017;43:148–152. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.01.004.
37. Li S., Gao X., Wei Y., Zhu G., Yang C. The Relationship between Iron Deficiency and Thyroid Function in Chinese Women during Early Pregnancy. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2016;62(6):397–401. doi: 10.3177/jnsv.62.397.
38. Veltri F., Decaillet S., Kleynen P. et al. Prevalence of thyroid autoimmunity and dysfunction in women with iron deficiency during early pregnancy: is it altered? *Eur J Endocrinol.* 2016;175(3):191–199. doi: 10.1530/EJE-16–0288.
39. Maldonado-Araque C., Valdés S., Lago-Sampedro A. et al. Iron deficiency is associated with hypothyroxinemia and hypotriiodothyroninemia in the Spanish general adult population: Di@bet.es study. *Sci Rep.* 2018;8(1):6571. doi: 10.1038/s41598–018–24352–9.
40. Brigham D.E., Beard J.L. Effect of thyroid hormone replacement in iron-deficient rats. *Am J Physiol.* 1995;269(5 Pt 2):R1140–R1147. doi: 10.1152/ajpregu.1995.269.5.R1140.
41. Beard J.L., Brigham D.E., Kelley S.K., Green M.H. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr.* 1998;128(8):1401–1408. doi: 10.1093/jn/128.8.1401.
42. Zhang H.Y., Teng X.C., Shan Z.Y. et al. Association between iron deficiency and prevalence of thyroid autoimmunity in pregnant and non-pregnant women of childbearing age: a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(18):2143–2149. doi: 10.1097/CM9.0000000000000409.
43. Weetman A.P. The immunopathogenesis of chronic autoimmune thyroiditis one century after hashimoto. *Eur Thyroid J.* 2013;1(4):243–250. doi: 10.1159/000343834.
44. Eftekhari M.H., Simondon K.B., Jalali M. et al. Effects of administration of iron, iodine and simultaneous iron-plus-iodine on the thyroid hormone profile in iron-deficient adolescent Iranian girls. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(4):545–552. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602349.
45. Ravanbod M., Asadipooya K., Kalantarhormozi M., Nabipour I., Omrani G.R. Treatment of iron-deficiency anemia in patients with subclinical hypothyroidism. *Am J Med.* 2013;126(5):420–424. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.12.009.
46. Cinemre H., Bilir C., Gokosmanoglu F., Bahcebası T. Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):151–156. doi: 10.1210/jc.2008–1440.
47. Thomas M.C., MacIsaac R.J., Tsalamandris C. et al. The burden of anaemia in type 2 diabetes and the role of nephropathy: a cross-sectional audit. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(7):1792–1797. doi: 10.1093/ndt/gfh248.
48. Loutradis C., Skodra A., Georgianos P. et al. Diabetes mellitus increases the prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease: A nested case-control study. *World J Nephrol.* 2016;5(4):358–366. doi: 10.5527/wjn.v5.i4.358.
49. Barbieri J., Fontela P.C., Winkelmann E.R. et al. Anemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Anemia.* 2015;2015:354737. doi: 10.1155/2015/354737.
50. Erez D., Shefler C., Roitman E. et al. Anemia in patients with diabetes and prediabetes with normal kidney func-

- tion: prevalence and clinical outcomes. *En-docr Pract.* 2022;28(2):129–134. doi: 10.1016/j.eprac.2021.10.005.
51. Shams N., Osmani M.H. Newly diagnosed anemia in admitted diabetics, frequency, etiology and associated factors. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(4):242–246.
  52. Faghir-Ganji M., Abdolmohammadi N., Nikbina M. et al. Prevalence of anemia in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Bio-med Environ Sci.* 2024;37(1):96–107. doi: 10.3967/bes2024.008.
  53. Bonakdaran S., Gharebaghi M., Vahedian M. Prevalence of anemia in type 2 diabetes and role of renal involvement. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(2):286–90.
  54. Adejumo B., Dimkpa U., Ewenighi C., Onifade A. et al. Incidence and risk of anemia in type-2 diabetic patients in the absence of renal impairment. *Health.* 2012;4(6):304–308. doi: 10.4236/health.2012.46050.
  55. Antwi-Bafour S., Hammond S., Adjei J.K., Kyeremeh R., Martin-Odoom A., Ekem I. A case-control study of prevalence of anemia among patients with type 2 diabetes. *J Med Case Rep.* 2016;10(1):110. doi: 10.1186/s13256-016-0889-4.
  56. Fetei V.F., Choukem S.P., Kengne A.P., Nebongo D.N., Ngowe-Ngowe M. Anemia in type 2 diabetic patients and correlation with kidney function in a tertiary care sub-Saharan African hospital: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2016;17:29. doi: 10.1186/s12882-016-0247-1.
  57. He B.B., Xu M., Wei L., Gu Y.J., Han J.F., Liu Y.X., Bao Y.Q., Jia W.P. Relationship between Anemia and Chronic Complications in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Arch Iran Med.* 2015 May;18(5):277–83. PMID: 25959909.
  58. Li Y., Shi H., Wang W.M. et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: first multicenter, cross-sectional study. *Medicine.* 2016;95(24):e3872. doi: 10.1097/MD.0000000000003872
  59. Li Vecchi M., Fuiano G., Francesco M. et al. Prevalence and severity of anaemia in patients with type 2 diabetic nephropathy and different degrees of chronic renal insufficiency. *Nephron Clin Pract.* 2007;105(2):c62-c67. doi: 10.1159/000097600.
  60. Christy A.L., Manjrekar P.A., Babu R.P., Hegde A., Rukmini M.S. Influence of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels in diabetic individuals with controlled plasma glucose levels. *Iran Biomed J.* 2014;18(2):88–93. doi: 10.6091/ibj.1257.2014.
  61. Brooks A.P., Metcalfe J., Day J.L., Edwards M.S. Iron deficiency and glycosylated haemoglobin A. *Lancet.* 1980;2(8186):141. doi: 10.1016/s0140-6736(80)90019-7.
  62. Kim C., Bullard K.M., Herman W.H., Beckles G.L. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care.* 2010;33(4):780–785. doi: 10.2337/dc09-0836.
  63. Sinha N., Mishra T.K., Singh T., Gupta N. Effect of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c levels. *Ann Lab Med.* 2012;32(1):17–22. doi: 10.3343/alm.2012.32.1.17.
  64. Ng J.M., Cooke M., Bhandari S., Atkin S.L., Kilpatrick E.S. The effect of iron and erythropoietin treatment on the A1C of patients with diabetes and chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2010;33(11):2310–2313. doi: 10.2337/dc10-0917.
  65. Rafat D., Rabbani T.K., Ahmad J., Ansari M.A. Influence of iron metabolism indices on HbA1c in non-diabetic pregnant women with and without iron-deficiency anemia: effect of iron supplementation. *Diabetes Metab Syndr.* 2012;6(2):102–105. doi: 10.1016/j.dsx.2012.05.011.
  66. Hashimoto K., Noguchi S., Morimoto Y. et al. A1C but not serum glycated albumin is elevated in late pregnancy owing to iron deficiency. *Diabetes Care.* 2008;31(10):1945–1948. doi: 10.2337/dc08-0352.
  67. Davidson M.B., Schriger D.L. Effect of age and race/ethnicity on HbA1c levels in people without known diabetes mellitus: implications for the diagnosis of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(3):415–421. doi: 10.1016/j.diabres.2009.12.013.
  68. Sharifi F., Sazandeh S.H. Serum ferritin in type 2 diabetes mellitus and its relationship with HbA1c. *Acta Medica Iranica.* 2004;42(2):142–5.
  69. Soliman A.T., De Sanctis V., Yassin M., Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Biomed.* 2017;88(1):112–118. doi: 10.23750/abm.v88i1.6049.
  70. Guo W., Zhou Q., Jia Y., Xu J. Increased levels of glycated hemoglobin a1c and iron deficiency anemia: a review. *Med Sci Monit.* 2019;25:8371–8378. doi: 10.12659/MSM.916719.
  71. Chen X., Xie J., Zhang Y. et al. Prognostic value of hemoglobin concentration on renal outcomes with diabetic kidney disease: a retrospective cohort study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024;17:1367–1381. doi: 10.2147/DMSO.S452280.
  72. Pappa M., Dounousi E., Duni A., Katopodis K. Less known pathophysiological mechanisms of anemia in patients with diabetic nephropathy. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(8):1365–1372. doi: 10.1007/s11255-015-1012-2.
  73. Pan W., Han Y., Hu H., He Y. Association between hemoglobin and chronic kidney disease progression: a secondary analysis of a prospective cohort study in Japanese patients. *BMC Nephrol.* 2022;23(1):295. doi: 10.1186/s12882-022-02920-6.
  74. Donnelly L.A., Dennis J.M., Coleman R.L. et al. Risk of anemia with metformin use in type 2 diabetes: a MASTERMIND study. *Diabetes Care.* 2020;43(10):2493–2499. doi: 10.2337/dc20-1104.
  75. Craig K.J., Williams J.D., Riley S.G. et al. Anemia and diabetes in the absence of nephropathy. *Diabetes Care.* 2005;28(5):1118–1123. doi: 10.2337/diacare.28.5.1118.
  76. Thomas M.C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(1):20–30. doi: 10.1038/ncpneph0378.
  77. Weiss G., Ganz T., Goodnough L.T. Anemia of inflammation. *Blood.* 2019;133(1):40–50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
  78. Angelousi A., Larger E. Anaemia, a common but often unrecognized risk in diabetic patients: a review. *Diabetes Metab.* 2015;41(1):18–27. doi: 10.1016/j.diabet.2014.06.001.
  79. Williams A., Bissinger R., Shamaa H. et al. Pathophysiology of red blood cell dysfunction in diabetes and its complications. *Pathophysiology.* 2023;30(3):327–345. doi: 10.3390/pathophysiology30030026.
  80. Kim A., Fung E., Parikh S.G. et al. A mouse model of anemia of inflammation: complex pathogenesis with partial dependence on hepcidin. *Blood.* 2014;123(8):1129–1136. doi: 10.1182/blood-2013-08-521419.
  81. Xie L., Shao X., Yu Y. et al. Anemia is a risk factor for rapid eGFR decline in type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1052227. doi: 10.3389/fendo.2023.1052227.
  82. Singh D.K., Winocour P., Farrington K. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(4):204–210. doi: 10.1038/nrendo.2009.17.

83. Bosman D.R., Winkler A.S., Marsden J.T., Macdougall I.C., Watkins P.J. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. *Dia-betes Care*. 2001;24(3):495–499. doi: 10.2337/diacare.24.3.495.
84. Thomas M.C.. The high prevalence of anemia in diabetes is linked to function-al erythropoietin deficiency. *Semin Nephrol*. 2006;26(4):275–282. doi: 10.1016/j.seminephrol.2006.05.003.
85. Thomas M.C., Tsalamandris C., Macisaac R., Jerums G. Functional erythro-poietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia. *Diabet Med*. 2006;23(5):502–509. doi: 10.1111/j.1464–5491.2006.01829.x.
86. Tsai S.F., Tarng D.C. Anemia in patients of diabetic kidney disease. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(10):752–755. doi: 10.1097/JCMA.000000000000175.
87. Wu C.T., Tsai Y.T., Jung H.K. et al. Metformin and the risk of anemia of ad-vanced chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Pharmacol*. 2022;62(2):276–284. doi: 10.1002/jcph.1965.
88. Guan Y., Hao C., Cha D.R. et al. Thiazolidinediones expand body fluid vol-ume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med*. 2005;11(8):861–866. doi: 10.1038/nm1278.
89. Lee J.H., Choi J.D., Kang J.Y., Yoo T.K., Park Y.W. Testosterone deficiency and the risk of anemia: A propensity score-matched analysis. *Am J Hum Biol*. 2022;34(8): e23751. doi: 10.1002/ajhb.23751.
90. Valancy D., Blachman-Braun R., Kuchakulla M., Nackeeran S., Ramasamy R. Association between low testosterone and anaemia: analysis of the national health and nutrition examination survey. *Andrologia*. 2021;53(11): e14210. doi: 10.1111/and.14210.
91. Ferrucci L., Maggio M., Bandinelli S. et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med*. 2006;166(13):1380–1388. doi: 10.1001/archinte.166.13.1380.
92. Grossmann M., Panagiotopoulos S., Sharpe K. et al. Low testosterone and anaemia in men with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70(4):547–553. doi: 10.1111/j.1365–2265.2008.03357.x.
93. Turpin C., Catan A., Guerin-Dubourg A. et al. Enhanced oxidative stress and damage in glycated erythrocytes. *PLoS One*. 2020;15(7): e0235335. doi: 10.1371/journal.pone.0235335.
94. Buys A.V., Van Rooy M.J., Soma P., Van Papendorp D., Lipinski B., Pretorius E. Changes in red blood cell membrane structure in type 2 diabetes: a scanning electron and atomic force microscopy study. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:25. doi: 10.1186/1475–2840–12–25.
95. NeamȚu M.C., CrăiȚoiu Ș., Avramescu E.T. et al. The prevalence of the red cell morphology changes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Rom J Morphol Embryol*. 2015;56(1):183–189.
96. Kurt Y.G., Cayci T., Aydin F.N., Agilli M. Is red cell distribution width a useful biomarker for risk assessment of diabetes mellitus?. *J Intern Med*. 2014;276(5):537. doi: 10.1111/joim.12292.
97. Engström G., Smith J.G., Persson M., Nilsson P.M., Melander O., Hedblad B. Response to letter to the editor ‘Is red cell distribution width a biomarker in risk as-sessment of diabetes mellitus?’. *J Intern Med*. 2014;276(5):538. doi: 10.1111/joim.12291.
98. Engström G., Smith J.G., Persson M., Nilsson P.M., Melander O., Hedblad B. Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus. *J Intern Med*. 2014;276(2):174–183. doi: 10.1111/joim.12188.
99. Xiong X.F., Yang Y., Chen X. et al. Red cell distribution width as a significant indicator of medication and prognosis in type 2 diabetic patients. *Sci Rep*. 2017;7(1):2709. doi: 10.1038/s41598–017–02904–9.
100. Nada A.M. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015;8:525–533. doi: 10.2147/DMSO.S85318.
101. Zhang M., Zhang Y., Li C., He L. Association between red blood cell distri-bution and renal function in patients with untreated type 2 diabetes mellitus. *Ren Fail*. 2015;37(4):659–663. doi: 10.3109/0886022X.2015.1010938.
102. Tsuboi S., Miyauchi K., Kasai T. et al. Impact of red blood cell distribution width on long-term mortality in diabetic patients after percutaneous coronary in-tervention. *Circ J*. 2013;77(2):456–461. doi: 10.1253/circj.cj-12–0730.
103. Blaslov K., Kruljac I., Mirošević G., Gaćina P., Kolonić S.O., Vrkljan M. The prognostic value of red blood cell characteristics on diabetic retinopathy develop-ment and progression in type 2 diabetes mellitus. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2019;71(4):475–481. doi: 10.3233/CH-180422.
104. Afonso L., Zalawadiya S.K., Veeranna V., Panaich S.S., Niraj A., Jacob S. Relationship between red cell distribution width and microalbuminuria: a popula-tion-based study of multiethnic representative US adults. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(4):c277–c282. doi: 10.1159/000328918.
105. Semba R.D., Patel K.V., Ferrucci L. et al. Serum antioxidants and inflamma-tion predict red cell distribution width in older women: the Women’s Health and Aging Study I. *Clin Nutr*. 2010;29(5):600–604. doi: 10.1016/j.clnu.2010.03.001.
106. Mukundan H., Resta T.C., Kanagy N.L. 17Beta-estradiol decreases hypoxic in-duction of erythropoietin gene expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2002;283(2): R496–R504. doi: 10.1152/ajpregu.00573.2001.
107. Steinglass P., Gordon A.S., Charipper H.A. Effect of castration and sex hor-mones on blood of the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1941;48(1):169–176. doi: 10.3181/00379727–48–13259.
108. Al-Sharefi A., Mohammed A., Abdalaziz A., Jayasena C.N. Androgens and Anemia: Current Trends and Future Prospects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:754. doi: 10.3389/fendo.2019.00754.
109. Shahani S., Braga-Basaria M., Maggio M., Basaria S.. Androgens and erythro-poiesis: past and present. *J Endocrinol Invest*. 2009;32(8):704–716. doi: 10.1007/BF03345745.
110. Ohlander S.J., Varghese B., Pastuszak A.W. Erythrocytosis Following Testos-terone Therapy. *Sex Med Rev*. 2018;6(1):77–85. doi: 10.1016/j.sxmr.2017.04.001.
111. Zheng Z., Pan J., Liu M. et al. Anemia and testosterone deficiency risk: insights from NHANES data analysis and a Mendelian randomization analysis. *Aging Male*. 2024;27(1):2346312. doi: 10.1080/13685538.2024.2346312.
112. Paller C.J., Shiels M.S., Rohrmann S. et al. Association between sex steroid hormones and hematocrit in a nationally representative sample of men. *J Androl*. 2012;33(6):1332–1341. doi: 10.2164/jandrol.111.015651.
113. Girelli D., Marchi G., Camaschella C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere*. 2018;2(3): e40. doi: 10.1097/HS9.0000000000000040.

114. Pencina K.M., Travison T.G., Artz A.S. et al. Efficacy of testosterone replacement therapy in correcting anemia in men with hypogonadism: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10): e2340030. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.40030.
115. Roy C.N., Snyder P.J., Stephens-Shields A.J. et al. Association of testosterone levels with anemia in older men: a controlled clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(4):480–490. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.9540.
116. Bachman E., Travison T.G., Basaria S. et al. Testosterone induces erythrocytosis via increased erythropoietin and suppressed hepcidin: evidence for a new erythropoietin/hemoglobin set point. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(6):725–735. doi: 10.1093/gerona/glt154.
117. Moriyama Y., Fisher J.W. Effects of testosterone and erythropoietin on erythroid colony formation in human bone marrow cultures. *Blood*. 1975;45(5):665–670.
118. Wang R.N., Green J., Wang Z. et al. Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes Dis*. 2014;1(1):87–105. doi: 10.1016/j.gendis.2014.07.005.
119. Fisher J.W. Erythropoietin: physiology and pharmacology update. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2003;228(1):1–14. doi: 10.1177/153537020322800101.
120. Miyagawa S., Kobayashi M., Konishi N., Sato T., Ueda K. Insulin and insulin-like growth factor I support the proliferation of erythroid progenitor cells in bone marrow through the sharing of receptors. *Br J Haematol*. 2000;109(3):555–562. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02047.x.
121. Franco M., Khorrami Chokami K., Albertelli M. et al. Modulatory activity of testosterone on growth pattern and IGF-1 levels in vanishing testis syndrome: a case report during 15 years of follow-up. *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):13. doi: 10.1186/s12902-022-01258-2.
122. Hobbs C.J., Plymate S.R., Rosen C.J., Adler R.A. Testosterone administration increases insulin-like growth factor-I levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1993;77(3):776–779. doi: 10.1210/jcem.77.3.7690364.
123. Lentjes M.H., Niessen H.E., Akiyama Y., de Bruïne A.P., Melotte V., van Engeland M. The emerging role of GATA transcription factors in development and disease. *Expert Rev Mol Med*. 2016;18: e3. doi: 10.1017/erm.2016.2.
124. Chao K.C., Chang C.C., Chiou H.Y., Chang J.S. Serum ferritin is inversely correlated with testosterone in boys and young male adolescents: a cross-sectional study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(12): e0144238. Published 2015 Dec 8. doi: 10.1371/journal.pone.0144238.
125. Liu Z., Ye F., Zhang H. et al. The association between the levels of serum ferritin and sex hormones in a large scale of Chinese male population. *PLoS One*. 2013;8(10): e75908. doi: 10.1371/journal.pone.0075908.
126. Charmandari E., Chrousos G.P. Adrenal Insufficiency // Martini L. Encyclopedia of Endocrine Diseases – Amsterdam: Elsevier, 2004, pp. 75–80. doi: 10.1016/B0-12-475570-4/00029-9.
127. Erichsen M.M., Løvås K., Skinningsrud B. et al. Clinical, immunological, and genetic features of autoimmune primary adrenal insufficiency: observations from a Norwegian registry. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4882–4890. doi: 10.1210/jc.2009-1368.
128. Baez-Villasenor J., Rath C.E., Finch C.A. The blood picture in Addison's disease. *Blood*. 1948;3(7):769–773.
129. Graner J.L. Addison, pernicious anemia and adrenal insufficiency. *CMAJ*. 1985 Nov 1;133(9):855–7, 880. PMID: 3902186.
130. Gursoy A., Dogruk Unal A., Ayturk S. et al. Polycythemia as the first manifestation of Cushing's disease. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(8):742–744. doi: 10.1007/BF03344186.
131. Fisher J.W. Increase in circulating red cell volume of normal rats after treatment with hydrocortisone or corticosterone. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1958;97(3):502–505. doi: 10.3181/00379727-97-23787.
132. Stellacci E., Di Noia A., Di Baldassarre A., Migliaccio G., Battistini A., Migliaccio AR. Interaction between the glucocorticoid and erythropoietin receptors in human erythroid cells. *Exp Hematol*. 2009;37(5):559–572. doi: 10.1016/j.exphem.2009.02.005.
133. Bauer A., Tronche F., Wessely O. et al. The glucocorticoid receptor is required for stress erythropoiesis. *Genes Dev*. 1999;13(22):2996–3002. doi: 10.1101/gad.13.22.2996.
134. von Lindern M., Zauner W., Mellitzer G. et al. The glucocorticoid receptor co-operates with the erythropoietin receptor and c-Kit to enhance and sustain proliferation of erythroid progenitors in vitro. *Blood*. 1999;94(2):550–559.
135. Eisenbarth G.S., Gottlieb P.A. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350(20):2068–2079. doi: 10.1056/NEJMra030158.
136. Husebye E.S., Anderson M.S., Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. *N Engl J Med*. 2018;378(12): 1132–1141. doi: 10.1056/NEJMra1713301.
137. Arram N., Riyaz R., Khatroth S., Shrestha A.B. A case report on autoimmune polyglandular syndrome type 2 with pernicious anemia. *Clin Case Rep*. 2023;11(6): e7413. doi: 10.1002/ccr3.7413.
138. Van den Driessche A., Eenkhoorn V., Van Gaal L., De Block C. Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review. *Neth J Med*. 2009;67(11):376–387.
139. Dick M., Croxson M. A rare simultaneous manifestation of polyglandular autoimmune syndrome type II. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020. doi: 10.1530/EDM-20-0051.