

Anemia na Diabetes Mellitus

H. V. Dias¹, I. Miguel², M. F. Roque³

Serviço de Medicina III, Núcleo de Diabetes, Hospital Distrital de Santarém

1- Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

2- Interna do Internato Complementar de Oncologia

3- Assistente Hospitalar Graduada de Medicina Interna

Resumo

Introdução: A anemia é uma complicação comum na Diabetes Mellitus podendo surgir numa fase precoce da sua evolução, antes de surgirem sinais sugestivos das complicações microvasculares. Em 85% dos casos, trata-se de uma anemia normocítica normocrômica e, normalmente, é de etiologia multifatorial.

Objetivos: Compreender a prevalência, etiologia, fisiopatologia e importância da presença de anemia em doentes diabéticos.

Métodos: Procedeu-se a uma revisão bibliográfica de publicações que relacionam a Diabetes Mellitus e a presença de anemia.

Resultados/Conclusões: A anemia associada à Diabetes Mellitus tem uma natureza multifatorial. Embora o principal mecanismo fisiopatológico seja a destruição das células renais produtoras de eritropoetina, existem outros mecanismos subjacentes nomeadamente a neuropatia autonómica, a inflamação crónica, a diminuição da semi-vida eritrocitária ou mesmo iatrogenia.

Abstract

Introduction: Anemia is a common complication in Diabetes Mellitus and can arise at an early stage of its evolution, before any signs suggestive of microvascular complications. In 85% of patients is normochromic and normocytic, and normally, has a multi-factor etiology.

Objectives: Understand the prevalence, incidence, physiopathology and importance of anemia in diabetic patients.

Methods: A literature review of publications that relate to Diabetes Mellitus and the presence of anemia.

Results/Conclusions: The anemia associated with Diabetes Mellitus has a multi-factor nature. Although the main major pathophysiological mechanism is the destruction of kidney cells producing erythropoietin, there are other mechanisms underlying such as autonomous neuropathy, chronic inflammation, reduced red cell half life or even drug therapy.

INTRODUÇÃO

A Diabetes Mellitus constitui uma importante causa de morbidade e mortalidade nos países industrializados, sendo a principal responsável pelo aparecimento de Insuficiência Renal Crónica – IRC ⁽¹⁻³⁾.

A IRC de etiologia diabética está associada a maior morbidade e mortalidade comparativamente à IRC resultante de outras causas. O número de internamentos é duas a três vezes superior neste tipo de doentes do que no doente não diabético com o mesmo estadió de função renal ⁽¹⁻³⁾.

O doente diabético tem maior probabilidade de vir a desenvolver anemia, nomeadamente quando já apresenta sinais de nefropatia diabética. Um estudo efectuado pelo Departamento de Endocrinologia do *Connolly Hospital*, na Irlanda, concluiu que numa amostra de 250 doentes diabéticos, 13% apresentavam anemia, tendo como valores de referência para o seu diagnóstico os critérios da Organização Mundial de Saúde. Em 85% dos doentes a anemia apresentou-se como normocítica normocrômica, em 74% os valores séricos de creatinina eram normais, e em 72% a *clearance* de creatinina foi superior a 60 ml/min, ou seja, muitos dos doentes com anemia apresentavam uma função renal aparentemente nor-

mal ⁽³⁾. A anemia na Diabetes Mellitus é, portanto, uma anemia resultante de múltiplos factores etiológicos. Outros estudos porém apontam para uma prevalência de anemia superior chegando aos 23% ⁽³⁻⁷⁾.

Assim, este artigo tem como objectivo dar a conhecer os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à anemia no doente diabético, e ajudar o médico a identificar qual ou quais as causas que levaram ao seu aparecimento de modo a iniciar um tratamento precoce e dirigido.

DISCUSSÃO

A anemia constitui uma complicação comum no doente diabético, em particular naqueles com nefropatia diabética. O risco de desenvolver anemia é duas vezes superior comparativamente a doentes com doença renal crónica no mesmo estadió mas sem diabetes. Assim, a nefropatia diabética está associada ao aparecimento mais precoce de anemia e a uma maior gravidade quando comparada com casos de doença renal de outras etiologias. Isto demonstra que embora a perda de função renal seja uma das etiologias subjacentes ao aparecimento de anemia, na Diabetes Mellitus existem outras causas subjacentes, ou seja, a anemia na Diabetes Mellitus apresenta uma etiologia multifatorial. Assim, vários são os estudos que chamam a atenção para indivíduos diabéticos que apresentam anemia, apesar de terem valores de *clearance* de creatinina, níveis séricos de creatinina, e parâmetros relacionados com os depósitos de ferro dentro dos intervalos de referência ^(1-3,5,6,8-13).

Por outro lado, embora o declínio da função renal seja o principal responsável pelo aparecimento da anemia, estudos re-

Correspondência:

Dra. Helena Vieira Dias

Serviço de Medicina III – Hospital Distrital de Santarém,

Avenida Bernardo Santarém,

2005-177 Santarém.

Tel.: +351 243300200

Tlm.: +351 963498709

E-mail: lenajudite@gmail.com

velaram que a própria anemia constitui um fator de risco independente, estando associada a uma deterioração mais rápida da função renal e início mais precoce de terapêutica de substituição renal ^(3,5,9,14-16). A anemia em doentes diabéticos constitui ainda um factor de risco cardiovascular potencialmente modificável, independente da existência ou não de nefropatia, devido à promoção de coronariopatia e hipertrofia ventricular esquerda. Está associada a um aumento da prevalência de complicações microvasculares, nomeadamente de retinopatia ^(5,9,11,12,14,15,17-19).

Assim, os principais mecanismos fisiopatológicos inerentes ao desenvolvimento de anemia nestes doentes são: diminuição da produção de eritropoetina; inflamação crónica; diminuição da semi-vida eritrocitária; perdas ocultas de sangue; défice vitamínico; e iatrogenia ^(1,20).

Diminuição da Produção de Eritropoetina

O rim tem um papel fundamental no controlo da hematopoiese, graças à produção de uma hormona essencial neste processo: a eritropoetina. Mais de 90% desta hormona é produzida pelos fibroblastos localizados no interstício peritubular do córtex e medula externa do rim, é libertada na corrente sanguínea e, posteriormente, atua ao nível da medula óssea estimulando os percursoros eritróides. O principal estímulo para a produção de eritropoetina é a hipóxia tecidual a qual pode surgir em situações de má perfusão renal como na insuficiência cardíaca congestiva; na anemia; quando ocorre uma diminuição da pressão parcial de oxigénio ou elevação da afinidade da hemoglobina para o oxigénio. Na acidemia, como existe uma maior dissociação do oxigénio da hemoglobina a produção de eritropoetina não é tão eficaz como nos casos de alcalémia.

Assim, tendo em conta a contribuição do rim na hematopoiese, alguns investigadores verificaram uma relação direta entre a gravidade da anemia e o declínio da função renal. Vários são os estudos que têm demonstrado que a resposta renal com aumento da produção de eritropoetina não é tão eficaz nos casos de patologia tubulo-intersticial como nos casos de glomerulonefrite, demonstrando o papel essencial das células tubulares. Conclui-se que a destruição renal, com perda das células tubulares produtoras de eritropoetina parece ser o principal mecanismo fisiopatológico inerente ao desenvolvimento de anemia na *Diabetes Mellitus*, e que este mecanismo fisiopatológico tem início antes de surgirem manifestações laboratoriais de nefropatia. Assim, é possível que a diminuição sérica de eritropoetina constitua um marcador precoce de lesão no interstício renal. Por outro lado, à medida que nefropatia diabética evolui existe um agravamento da proteinúria com a resultante perda urinária de eritropoetina sintetizada ^(2,4,6,8,9,13-15).

Porém, outros mecanismos parecem contribuir para a diminuição da produção desta hormona. Numa fase inicial da nefropatia diabética, mesmo em indivíduos sem microalbuminúria, conseguiu-se identificar um espessamento com duplicação da membrana basal epitelial e tubular. Consequentemente, embora as células tubulares estejam intatas, existe

um bloqueio na frágil interação entre estas células e o endotélio vascular, comprometendo a captação dos estímulos necessários para produção de eritropoetina ^(8,21).

Uma das consequências da hiperglicémia é a estimulação do canal de co-transporte sódio-glicose existente na membrana celular das células do túbulo proximal. Tal parece resultar da ativação do *feedback* tubulo-glomerular, da hiperfiltração e hipertrofia tubular que ocorre na Diabetes. Este aumento da reabsorção de sódio a nível tubular tem um efeito negativo na produção de eritropoetina ^(8,22).

Alguns estudos têm demonstrado uma correlação entre o desenvolvimento de polineuropatia e o desenvolvimento de anemia, visto que o sistema nervoso autónomo tem um papel importante na síntese de eritropoetina. Mayaudon H, et al, referem que doentes diabéticos, com anemia e uma variação da pressão sanguínea diurna anormal apresentam valores séricos de eritropoetina baixos, ao contrário do que se verifica em doentes diabéticos, com valores semelhantes de hemoglobina, mas sem alterações na variação da pressão sanguínea diurna ⁽²³⁾. Assim, a perda do componente eferente simpático parece contribuir na diminuição da produção de eritropoetina ^(2,4,6,8,9,14,23).

Durante a evolução da nefropatia diabética, são várias as moléculas que se acumulam no organismo e que parecem suprimir a síntese de eritropoetina. É o caso dos produtos finais de glicosilação avançada resultante da hiperglicémia crónica, das citocinas associadas ao status de inflamação crónica, do *stress* oxidativo, de metabólitos do triptofano, poliaminas ou o cobalto ^(4,8,9,24).

Inflamação Crónica

Craig KJ, et al, analisaram os níveis séricos de eritropoetina numa amostra de doentes diabéticos sem sinais de nefropatia. Neste estudo verificou-se que perante o desenvolvimento de anemia existia um aumento dos níveis séricos desta hormona, mas sem o aumento esperado de reticulócitos ⁽¹⁾. Estes resultados devem-se ao facto da *Diabetes Mellitus* ser uma doença crónica associada a uma resposta inflamatória sistémica.

São várias as citocinas cujos níveis séricos se encontram aumentados, de entre as quais o Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α), a interleucina I ou a interleucina- γ . Este *status* inflamatório provoca uma supressão da proliferação das células hematopoéticas na medula óssea, e resistência à ação da eritropoetina nas células precursoras eritróides, contribuindo para uma diminuição da produção de eritrócitos ^(1,2,8,25).

Para além da resistência à eritropoetina, a inflamação contribui para alterações no metabolismo do ferro, com o aumento dos níveis séricos de ferritina e diminuição dos níveis de transferrina e ferro séricos, ou seja, ao desenvolvimento de anemia da doença crónica. Porém, este mecanismo fisiopatológico não parece ser dos mais relevantes para o desenvolvimento da anemia na *Diabetes Mellitus*, principalmente quando comparado à diminuição de eritropoetina. Outra característica que importa salientar é o fato de 85% dos doentes diabéticos com deficiência de ferro e anemia, apresentarem

uma anemia normocítica em vez de microcítica, pelo que o o volume globular médio não é um bom preditor de alterações do metabolismo do ferro nestes doentes ^(1,8).

Diminuição da Semi-vida Eritrocitária

A hiperglicémia crónica provoca alterações nas propriedades dos eritrócitos, nomeadamente na deformabilidade e aumento da adesividade, por modificação de estruturas proteicas devido ao stress oxidativo da composição lipídica da membrana celular, e deposição de produtos de glicosilação avançada na membrana eritrocitária. Todas estas alterações promovem uma remoção precoce dos eritrócitos da corrente sanguínea pelo sistema reticulo-endotelial e facilitam a destruição hemolítica. Ainda permanece por compreender qual a verdadeira contribuição deste processo fisiopatológico para o desenvolvimento da anemia na Diabetes ^(8,26,27).

Perdas Ocultas de Sangue

A infecção por *Helicobacter pylori*, o desenvolvimento de gastrite crónica e outras lesões endoscópicas tem maior prevalência em doentes diabéticos. Para além disso, a hematúria microscópica pode estar associada tanto à macroalbuminúria como à microalbuminúria diabética. Assim, e principalmente, nos doentes diabéticos cuja etiologia da anemia permanece por esclarecer, devem ser investigadas causas ocultas de perdas hemáticas ^(8,28,29).

Déficite Vitamínico

Os doentes medicados com biguanidas podem vir a sofrer de anemia megaloblástica por déficite de vitamina B12 visto que estes fármacos comprometem a absorção desta vitamina ^(8,30). Por outro lado, um estudo recente mostrou que os doentes diabéticos, particularmente os idosos, podem sofrer de um déficite funcional de Vitamina B12. Tal significa que apesar de níveis séricos elevados de metabólitos dependentes de cobalamina, nomeadamente o ácido metilmalónico e a homocisteína, e de níveis séricos dentro dos intervalos de referência de Vitamina B12, constata-se a não utilização da mesma pelo organismo. O mecanismo fisiopatológico subjacente parece ser o stress oxidativo. Para além da anemia, este déficite funcional está associado a existência de neuropatia e diminuição das funções cognitivas ⁽³¹⁾.

A doença celíaca tem uma prevalência aumentada na Diabetes *Mellitus* tipo I, uma vez que ambas as doenças partilham determinadas características genéticas e imunológicas, nomeadamente associadas ao HLA DR3-DQ2 e DR4-DQ8. Estima-se que 3 a 16% das crianças com Diabetes *Mellitus* tipo I sofrem de doença celíaca, a qual compromete a absorção de ferro, ácido fólico e vitamina B12. Assim, os médicos devem estar atentos para a possibilidade de existência desta patologia quando estiverem perante uma anemia inexplicada neste grupo de doentes, mesmo na ausência de sintomas da doença ^(8,32).

Iatrogenia

Alguns fármacos parecem contribuir para o aparecimento da anemia, nomeadamente as glitazonas, as biguanidas, os inibidores da enzima conversora da angiotensina, e os antagonistas do receptor da angiotensina.

Relativamente às glitazonas, a diminuição da hemoglobina sérica resulta da hemodiluição, uma vez que estes fármacos promovem uma expansão de volume. As biguanidas, como já foi referido, comprometem a absorção de cobalamina. Os inibidores da enzima conversora da angiotensina e os antagonistas do receptor da angiotensina promovem uma diminuição dos níveis de eritropoetina, porém o seu contributo no aparecimento da anemia é insignificante, com uma média de diminuição de 0,37g/dL de hemoglobina ^(2,4,8,9,14,33,34).

Outros Fatores

A anemia na Diabetes *Mellitus* apresenta uma maior incidência e gravidade nos doentes de raça negra e idosos. Um estudo publicado em 2009 aponta que a deficiência em testosterona nos doentes do sexo masculino está associada a uma maior prevalência de anemia. A importância deste fator fisiopatológico no aparecimento da anemia ainda não foi estudado ^(35,36).

DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

De acordo com a Organização Mundial de Saúde a investigação etiológica da anemia deve ser efetuada quando a concentração de hemoglobina é inferior a 12g/dL na mulher e 13g/dL no homem. A investigação em doentes diabéticos passa por, numa primeira fase, avaliar ou reavaliar a função renal do doente e fazer o doseamento sérico de vitamina B12, ácido fólico, ferritina, transferrina, ferro. Se algum destes doseamentos estiver alterado deve ser feita correção dos mesmos. Se não houver nenhuma alteração, o médico deve pensar e investigar outras etiologias como é o caso das perdas ocultas, iatrogenia ou déficite funcional de Vitamina B12 ⁽²⁾. No caso de ser necessária terapêutica com ferro, recomenda-se as preparações parentéricas uma vez que os diabéticos são particularmente suscetíveis aos efeitos adversos gastrointestinais das fórmulas orais, e estas têm uma eficácia bastante inferior. Se existir suspeita de déficite funcional de Vitamina B12, o tratamento preferencial deve ser com formas reduzidas de cobalamina, como é o caso da metilcobalamina, em vez de formas oxidadas (cianocobalamina e hidroxocobalamina) tendo em conta o mecanismo fisiopatológico subjacente do stress oxidativo. De referir que ainda existem dados controversos quanto à eficácia ou não do tratamento com cobalamina ^(31,37,38).

Por outro lado, se todos os doseamentos vierem normais e as diferentes causas de anemia tiverem sido excluídas, então a anemia será resultante fundamentalmente do déficite e diminuição da sensibilidade periférica à ação da eritropoetina. Contudo, a correção da anemia recorrendo ao uso de eritropoetina é, neste momento, uma questão conflituosa. Até

há poucos anos, era defendido de forma unânime o tratamento com eritropoetina ou derivados nestes casos, como forma de melhorar a qualidade de vida e prevenir complicações vasculares^(2,9,39). Porém, um estudo recente, designado de TREAT (*Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy*) mostrou que a correção da anemia com eritropoetina não trazia qualquer benefício a nível cardiovascular e, até, aumentava o risco de trombose cerebral e outras complicações tromboembólicas^(15,17,40). Assim, é sensato esperar por novos estudos para determinar quando e em que condições o médico deve recorrer ao tratamento com eritropoetina ou derivados.

CONCLUSÃO

A anemia no doente diabético está associada a um aumento do risco cardiovascular, a uma deterioração mais rápida da função renal e a um início mais precoce de terapêutica de substituição renal. Assim sendo, correlaciona-se com a uma diminuição da qualidade de vida do doente, a uma maior morbidade e mortalidade.

Torna-se essencial ao médico estar atento ao desenvolvimento de anemia nos seus doentes diabéticos, mesmo se ainda não existem manifestações de complicações microvasculares.

A investigação etiológica da anemia deve ser desenvolvida tendo como base os vários mecanismos fisiopatológicos subjacentes, nomeadamente: diminuição da produção de eritropoetina; inflamação crónica; diminuição da semi-vida eritrocitária; perdas ocultas de sangue; défice vitamínico; e iatrogenia.

BIBLIOGRAFIA

1. Craig KJ, Williams JD, Riley SG, et al. Anemia and Diabetes in the Absence of Nephropathy. *Diabetes Care*. 2005; 28:1118-23.
2. Thomas S, Stevens PE. Anaemia in diabetic kidney disease: an area for improvement? *Practical Diabetes Int* 2006; 23(1):22-26.
3. Cawood TJ, Buckley U, Murray A, et al. Prevalence of anaemia in patients with Diabetes Mellitus. *Irish Journal of Medical Science*. 175(2):25-27.
4. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT, et al. Anemia With Erythropoietin Deficiency Occurs Early in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Care*. 2001; 24(3): 495-99.
5. Adetunji OR, Mani H, Olujohungbe A, et al. "Microalbuminuric anaemia" – The relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2009; 85:179-82.
6. Bilous R. Anaemia – a diabetologist's dilemma? *Acta Diabetol*. 2002; 39:15-19.
7. Adetunji OR, Mani H, Olujohungbe A, et al. "Microalbuminuric anaemia" – the relationship between haemoglobin levels and albuminuria in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009; 85(2):179-82.
8. Thomas M, Tsalamandris C, Maclsaac R, et al. Anaemia in Diabetes: An Emerging Complication of Microvascular Disease. *Current Diabetes Reviews*. 2005; 1:107-26.
9. Deray G, Heurtier A, Grimaldi A, et al. Anemia and Diabetes. *Am J Nephrol*. 2004; 24:522-26.
10. 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.
11. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Erythropoietic stress and anemia in diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2009; 5(4):204-10.
12. Ritz E. Managing anaemia and diabetes: a future challenge for nephrologists. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(6):21-5.
13. Thomas S, Rampersad M. Anaemia in diabetes. *Acta Diabetol*. 2004; 41:13-7.
14. Jones SC, Smith D, Nag M, et al. Complications, prevalence and nature of anaemia in a prospective, population-based sample of people with diabetes: Teesside anaemia in diabetes (TAD) study. *Diabetic Medicine*. 2010; 27:655-59.
15. Ito H, Takeuchi Y, Ishida H, et al. Mild anemia is frequent and associated with micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation*. 2010; 1(6):273-78.
16. Keane WF, Lyle PA. Recent advances in management of Type 2 diabetes and nephropathy: lessons from the RENAAL study. *Am J Kidney Dis*. 2003; 41:S22-S25.
17. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbopoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2009; 361(21):2019-32.
18. Irace C, Scarinci F, Scorcio V, et al. Association among low whole blood viscosity, haemoglobin and diabetic retinopathy in subjects with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(1):94-8.
19. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, et al. Anaemia, independent of chronic kidney disease, predicts all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetic patients. *Atherosclerosis*. 2010; 210(2): 575-80.
20. Thomas MC, Cooper ME, Rossing K, et al. Anaemia in diabetes: is there a rationale to TREAT? *Diabetologia*. 2006; 49:1151-57.
21. Brito PL, Fioretto P, Drummond K, et al. Proximal tubular basement membrane width in insulin-dependent diabetes mellitus. *Kidney Int*. 1998; 53:754-61.
22. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004; 286:F8-15.
23. Mayaudon H, Dupuy O, Dolz M, et al. Influence of blood pressure profile on erythropoietin levels in diabetics. *Arch Mal Coeur Vaiss*. 2002; 95:743-6.
24. Thomas MC, Tsalamandris C, Maclsaac R, et al. Low-molecular-weight AGEs are associated with GFR and anaemia in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2004; 66:1167-72.
25. Abe M, Okada K, Soma M, et al. Relationship between insulin resistance and erythropoietin responsiveness in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2011; 75(1):49-58.
26. Elishkevitz K, Fusman R, Koffler M, et al. Rheological determinants of red blood cell aggregation in diabetic patients in relation to their metabolic control. *Diabet Med*. 2002; 19:152-6.
27. Resmi H, Akhunlar H, Temiz Artmann A, Guner G. In vitro effects of high glucose concentrations on membrane protein oxidation, G-actin and deformability of human erythrocytes. *Cell Biochem Funct*. 2004.
28. Marrollo M, Latella G, Melideo D, et al. Increased prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with diabetes mellitus. *Dig Liver Dis*. 2001; 33:21-9.
29. Taft JL, Billson VR, Nankervis A, et al. A clinical-histological study of individuals with diabetes mellitus and proteinuria. *Diabet Med*. 1990; 7:215-21.
30. Filioussi K, Bonovas S, Katsaros T. Should we screen diabetic

- patients using biguanides for megaloblastic anaemia? Aust Fam Physician. 2003;32:383-4.
31. Lawrence R, Solomon MD. Diabetes as a Cause of Clinically Significant Functional Cobalamin Deficiency. Diabetes Care. 2011; 34:1077- 80.
 32. Treem WR. Emerging concepts in celiac disease. Curr opin Pediatr. 2004; 16:552-9.
 33. Goldhaber A, Ness AR, Ellis MH. Prevalence of anemia among unselected adults with diabetes mellitus and normal serum creatinine levels. Endocr Pract. 2009; 15(7): 714-9.
 34. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, et al. The effect of losartan on hemoglobin concentration and renal outcome in diabetic nephropathy of Type 2 diabetes. Kidney Int. 2008; 73: 630-36.
 35. Ahmed AT, Go AS, Warton EM, et al. Ethnic differences in anemia among patients with diabetes mellitus: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). Am J Hematol. 2010; 85(1): 57-61.
 36. Grossmann M, Panagiotopolous S, Sharpe K. Low testosterone and anaemia in men with tupe 2 diabetes. Clin Endocrinol Oxf. 2009; 70(4):547-53.
 37. Turner MR, Talbot K. Functional vitamin B12 deficiency. Pract Neurol. 2009; 9:37-41.
 38. Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomized, placebo-controlled trial. An J Clin Nutr. 2006; 84:361-70.
 39. Laville M. New strategies: new strategies in anemia management: ACORD (Anaemia Correction in Diabetes) trial. Acta Diabetol. 2003; 41(1):18-22.
 40. Singh AK. Diabetes, anemia and CKD: Why TREAT? Curr Diab Rep. 2010; 10(4):291-6.

