

## B12 ვიტამინის შეფასება შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში

Covid 19-ის დროს

<sup>1</sup>ქეთევან დუნდუა, დოქტორანტი,

<sup>1</sup>რუსუდან კვანჭახაძე, ასოც. პროფესორი,

<sup>1</sup>ლიანა ჯაში დოქტორანტი,

<sup>2</sup>დეა პაპასკირი

<sup>2</sup>საქართველოს დავით აღმაშენებლის სახელობის უნივერსიტეტი

<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი

DOI: <https://doi.org/10.52340/spectri.2024.09.01.20>

### აბსტრაქტი

ვიტამინი B12 დეფიციტი შეინიშნება თითქმის ყველა შემთხვევაში, როდესაც დაფიქსირდა COVID-19-ის მძიმე მიმდინარეობა: იმუნოლოგიურად თანდაყოლილი და ადაპტური, უჯრედული და ჰუმორული რეაქციები ან ანთება; მიკრობიოლოგიურად - ნაწლავის მიკრობიომი; ჰემატოლოგიურად - კოაგულაცია და ენდოთელური უჯრედების სიგნალიზაცია - ანთება. ყოველივე ზემოთქმულმა შეიძლება, ერთად ან ინდივიდუალურად, გავლენა მოახდინოს ხანდაზმულთა და დიაბეტით დაავადებული პაციენტების მდგომარეობის შედეგზე ან გართულებებზე COVID-19-ით. ასევე არსებობს მტკიცებულება, რომ თავად B12-ს შეუძლია დათრგუნოს Sars-Cov-2 რეპლიკაცია. ამრიგად, ვიტამინი B12 დეფიციტი არის დამატებითი რისკ-ფაქტორი COVID-19 გართულებებისთვის, განსაკუთრებით ხანდაზმულ პაციენტებში ტიპი 2 დიაბეტით.

## Evaluation of vitamin B12 in patients with diabetes during Covid 19

<sup>1</sup>Ketevan Dundua,

<sup>1</sup>Rusudan Kvanchakhadze

<sup>1</sup>Liana Jashi,

<sup>2</sup>Dea Papaskiri

<sup>1</sup>David Aghmashenebeli University of Georgia,

<sup>2</sup>Tbilisi State Medical University

### Abstract

Vitamin B12 deficiency is observed in almost all cases where a severe course of COVID-19 was observed: immunologically innate and adaptive, cellular and humoral responses or inflammation; microbiologically - gut microbiome; Hematologically - coagulation and endothelial cell signaling - inflammation. All of the above may, together or individually, affect the outcome or complications of the condition of the elderly and patients with diabetes with COVID-19. There is also evidence that B12 itself can inhibit Sars-Cov-2 replication. Thus, vitamin B12 deficiency is an additional risk factor for COVID-19 complications, especially in elderly patients with type 2 diabetes.

COVID-19-ის ინფექცია განსაკუთრებით მძიმედ მოქმედებს ხანდაზმულთა და შაქრიანი დიაბეტით დაავადებული პირების ჯანმრთელობაზე. ამ ჯგუფის პაციენტები არიან მაღალი ლეტალობის ინდექსით. ზოგადად, ასეთი პაციენტების მკურნალობა მიმდინარეობს ძვირადღირებული ინტენსიური თერაპიის საშუალებებით, გარდა ამისა, ისინი უფრო დიდხანს რჩებიან ჰოსპიტალიზებულნი და ხშირად იღუპებიან COVID-19-ის გართულებებით. მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყნის ჯანდაცვის სისტემამ Sars-Cov-2-ის გავრცელების შემდეგ ისეთი ძვირადღირებული სოციალური შეზღუდვები დააწესა, როგორცაა ლოკდაუნი და მკაცრი იზოლაცია.

განსაკუთრებით ზემოთაღნიშნული მოწყვლადი ჯგუფის უსაფრთხოების უზრუნველსაყოფად ტარდებოდა უამრავი საპროფილაქტიკო და საგანმანათლებლო ღონისძიება, რაც დიდ ფინანსურ რესურსს მოითხოვს.

COVID- 19-ის ძირითადი კლინიკური შემთხვევებია: ატიპიური პნევმონია, სუნთქვის უკმარისობა, თრომბოზი, თირკმლის დაავადებები, ცერებროვასკულური და ნევროლოგიური დარღვევები, კავასაკის დაავადება, პოლიორგანული უკმარისობა. ზემოთ ჩამოთვლილთა უმეტესობა მიმდინარეობს ციტოკინურ შტორმის და სისტემური ვასკულიტის ფონზე.

შემთხვევათა სიკვდილიანობის მაჩვენებლები (CFR-case fatality rate) ცვალებადი იყო, საფრანგეთში გამოქვეყნებულმა კვლევამ, რომელიც ჩატარდა COVID-19-ით დაავადებულ 1317 ჰოსპიტალიზებულ პაციენტზე, რომელთაც ამავე დროს აღენიშნებოდა ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი, აჩვენა, რომ ჰოსპიტალიზაციის მე-7 დღისთვის სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 10,6%-ს შეადგენდა. ჰოსპიტალიზაციიდან 7 დღის განმავლობაში დამხმარე მექანიკური ვენტილაციისთვის ტრაქეის ინტუბაციაზე მყოფი პაციენტების სიკვდილობის მაჩვენებელი 29%-მდე გაიზარდა.

ხანდაზმულებსა და შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში COVID-19-ის ხშირი გართულებები დაკავშირებულია გლიკემიის არასტაბილურობასთან, T-უჯრედების რეაქციის დაქვეითებასთან და უკვე არსებულ თანმხლებ დაავადებებთან (მაგალითად, სიმსუქნე, გულსისხლძარღვთა და თირკმლის პათოლოგიები). სავარაუდო მიზეზებს მიეკუთვნება ქრონიკული ანთება (რაც ასოცირდება ციტოკინების მომატებასთან, ე.წ. ციტოკინურ შტორმთან) და ვირუსის ორგანიზმში შეჭრასთან დაკავშირებული ფაქტორების აქტივაციასთან (მაგალითად, ACE-2-ის ექსპრესია).

გარდა ხანდაზმულებისა და შაქრიანი დიაბეტისა, COVID-19-ის გართულებებს შესაძლოა საფუძვლად დაედოს: შედარებით მაღალი სხეულის მასის ინდექსი, ალანინტრანსფერაზის, C რეაქტიული ცილის, ანთების საწინააღმდეგო ციტოკინის დონეები (მაგ. IL-2 და TNF- $\alpha$ ), D-დიმერის მაღალი დონეები, შედარებით დაბალი eGFR, CD4+ და CD8+ T-უჯრედების პერიფერიული რაოდენობა, ლიმფოციტების

რაოდენობა და მამრობითი სქესი. ამასთან, ყველა ეს რისკ-ფაქტორი ან არ ექვემდებარება ცვლილებას ან უბრალოდ ასახავს შეუქცევად გვიან შედეგებს.

COVID-19-ით სიკვდილიანობის მაჩვენებელი კავშირშია არაჯანსაღი კვების სტატუსთან. კვებამ შეიძლება გავლენა მოახდინოს იმუნური სისტემის უნარზე ორგანიზმი დაიცვას ვირუსული ინფექციებისგან. ჩინეთში ჩატარდა კვლევა ხანდაზმულთა არაჯანსაღ კვებაზე COVID-19-ის პანდემიის პირობებში. კვლევაში მონაწილეობა მიიღო COVID-19-ით დაავადებულმა 182 ხანდაზმულმა 65 წელზე ზემოთ. კვლევაში გამოიყენეს კვების შეფასების ქულა -MNA score (mini nutritional assesment score). შედეგების მიხედვით, პაციენტთა 52,7% არასრულფასოვანი კვების რისკის ქვეშ იმყოფება. რეგრესიულმა ანალიზმა აჩვენა, რომ შაქრიანი დიაბეტი წარმოადგენს არაჯანსაღი კვების დამოუკიდებელ რისკ-ფაქტორს (OR: 2.12; 95% CI: 1.92–3.21;  $P=0.006$ ).

დღესდღეობით 90-ზე მეტი ოფიციალური კვლევა შეისწავლის ვიტამინებისა და მიკროელემენტების როლს COVID-19-ით დაავადებულებში. ამასთან, უმეტესობა ფოკუსირებულია C, D ვიტამინებზე და თუთიაზე, ხოლო ვიტამინი B12-ის დეფიციტის გავლენა COVID-19-ზე ჯერჯერობით ბოლომდე არ არის ცნობილი, თუმცა იმის გათვალისწინებით, რომ ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტები ქრონიკული დაავადების სამკურნალოდ მუდმივად იღებენ ბიგუანიდების ჯგუფს (მეტფორმინს), შესაბამისად შესაძლოა B 12 ვიტამინის არასაკმარისობა, დამატებითი სასიცოცხლო რისკი იყოს Sars-Cov-2-ით დავირუსების შემდეგ და გაართულოს აღნიშნული პაციენტების გამოსავალი.

B12 ვიტამინის დეფიციტი ან არასაკმარისობა, ერთნახშირბადოვან მეტაბოლიზმის მოშლასთან ერთად (ვიტამინი B12, ფოლიუმი და ჰომოცისტეინი-დამოკიდებულ ბიოქიმიური რეაქციების ცენტრალური ჯგუფი, რომლებიც მნიშვნელოვანია დნმ-ის სინთეზის, უჯრედების რეგულირებისა და ვირუსის რეპლიკაციის შესამცირებლად) ასაკოვანი და დიაბეტით დაავადებულ პაციენტებში COVID-19-ის ინფიცირების შემთხვევაში შეიძლება გახდეს მთავარი, ან არაპირდაპირი რისკის ფაქტორი და პრედიქტორი გართულებებისა და სიკვდილიანობის.

ცნობილია, რომ ასაკის მატებასთან ერთად თავს იჩენს B12 ვიტამინის დეფიციტი. აშშ-ისა და ევროპის ხანდაზმული მოსახლეობის 15%-ს აღენიშნება ამ ვიტამინის დეფიციტი. მისი გამომწვევი მიზეზი გახლავთ B12 ვიტამინის მალაბსორბცია (მაგალითად, ავთვისებიანი სისხლნაკლულობა და ატროფიული გასტრიტი), არასწორი კვება, ვეგანობა და ვეგეტარანელობა, მხოლოდ ბოსტნეულის მიღება და ნაწლავებში B12 ვიტამინის შეწოვის შეფერხება. ასევე, საყურადღებოა ასაკთან დაკავშირებული პრობლემები, რომლებიც მოიცავს იმ რეცეპტორების კომპლექსს, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან ადადგინონ ტრანსკობალამინთან შეკავშირებული ვიტამინი B12 ნაწლავში გლომერული ფილტრატისა და შინაგანი ფაქტორებით შეკავშირებული B12-ის წყალობით.

შაქრიანი დიაბეტი მთელ მსოფლიოში ასოცირდება B12-ის დეფიციტთან. აშშ-ის პირველადი ჯანდაცვის სერვისების კვლევამ აჩვენა, რომ ამბულატორიულ პაციენტთა 22%-ს ჰქონდა დადასტურებული B12 ვიტამინის დეფიციტი. ანალოგიურად, ვიტამინი B12 დეფიციტის პრევალენტობამ 28.1%-ს შეადგინა ჰოლანდიის ოთხ პირველად ჯანდაცვის ცენტრში. ამ კვლევაში მონაწილეობდა 550 პაციენტი ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით. შედეგების მიხედვით, B12-ის დეფიციტს განიცდიდა 43%, რომელთაგან 75%-ს თან ახლავდა ჰიპერჰომოცისტეინემია.

აღსანიშნავია, რომ ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით პაციენტებში B12 ვიტამინის დეფიციტის რამდენიმე მიზეზს. ბიგუანიდი - მეტფორმინი წარმოადგენს ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტი მკურნალობის პირველი რიგის თერაპიას ADA/EASDერთობლივი კონსენსუსის და IDF ალგორითმის მიხედვით. შესაბამისად, მუდმივად არსებობს იმის მტკიცებულება, რომ მეტფორმინი, რომლითაც მკურნალობს მსოფლიო დიაბეტიან პაციენტთა 80%, ასოცირდება B12 ვიტამინის დეფიციტთან. გავრცელებული ინფორმაციით მეტფორმინი აფერხებს B12 ვიტამინის ნაწლავურ შეწოვას. ასევე, პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორების ან ჰისტამინ H2-ის რეცეპტორების ხშირი გამოყენებაც რისკ ფაქტორია, განსაკუთრებით მაშინ, თუკი ასპირინით თერაპიის პარალელურად გამოიყენება H2 ბლოკერები.

B12 ვიტამინს გააჩნია უმნიშვნელოვანესი ფუნქციები (ერთნახშირბადიანი ნივთიერებათა ცვლის საშუალებით) როგორც უჯრედულ, ისე ჰუმორულ იმუნიტეტში. B12 არის მეთიონინ-სინთაზის კოფერმენტი და მისი დეფიციტის

შედეგად ხდება დაგროვება 5-მეთილ-ტეტრაჰიდროფოლატისა, რომელიც იქმნება ფერმენტ MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase) სიჩქარის შემზღვეველი, მაგრამ შეუქცევადი რეაქციით, რაც შეიძლება გამოიწვიოს ფოლიუმის მეორადი დეფიციტი თიმიდინისა და პურინის სინთეზის დარღვევებით, აღნიშნული საბოლოოდ გავლენას ახდენს დნმ-ისა და რნმ-ის სინთეზზე, რომლებიც სასიცოცხლოდ მნიშვნელოვანია უჯრედების სწორად დაყოფისთვის, ჰემატოპოეზისთვის და, შესაბამისად, იმუნიტეტისთვის.

ჰიპერჰომოცისტეინემია არის B12 დეფიციტის შედეგი. ჰომოცისტეინს უარყოფითი გავლენა აქვს კარდიო- ვასკულურ და ნეიროკოგნიტურ ჯანრთელობაზე. ჰომოცისტეინი წარმოადგენს ანთების საწინააღმდეგო ამინომჟავას, რომელიც მოქმედებს IFN- $\gamma$ -ის მსგავსად (თუმცა, დამოუკიდებლად). მისი უნარია, ხელი შეუწყოს მონოციტებში ანთებით ტრანსკრიფციულ სიგნალიზაციას. მკვლევარებმა დაადგინეს, რომ ჰომოცისტეინისა და IFN- $\gamma$ -ის საშუალებით ინდუცირებულ იქნა ციტოკინის გენების ცალკეული და მკაფიო ნაკრები (ჰომოცისტეინით გამოწვეულ გენებში შედის IL6, IL8 და TNF $\alpha$ ). თავის მხრივ, ეს გენები ფუნქციურად თავს იყრის და ძალიან ძლიერად უერთდება 5 ტრანსკრიფციული ფაქტორის ერთობლიობას (კერძოდ: სითბოს შოკის ფაქტორი; მონოციტების გამაძლიერებელი ფაქტორი-2; გააქტიურებული T-უჯრედების ბირთვული ფაქტორი; აქტივირებული B უჯრედის ბირთვული ფაქტორი kappa-მსუბუქი ჯაჭვის გამაძლიერებელი, კრუპელის გენის მსგავსი ფაქტორი 4) - ამიტომ, სავარაუდოდ, იწვევს ჰომოცისტეინსა და IFN- $\gamma$ -ს შორის დუბლირებული და სინერგიული ანთებითი სიგნალის კასკადებს; საბოლოოდ ხელს უწყობს მონოციტების შუამავლობით სისხლძარღვთა ანთებას.

კლინიკური მონაცემებით, ჰიპერჰომოცისტეინემია ( $15.5 \mu\text{mol/L}$ ) მნიშვნელოვნად ასოცირდება ფილტვის დაზიანებასთან. მაგალითად, 273 COVID-19 დაავადებულ პაციენტში (( $P < 0,05$ ) როგორც ერთგანზომილებიანი, ისე ლოგისტიკური რეგრესიის ანალიზის საფუძველზე, აღმოჩნდა რომ ჰიპერჰომოცისტეინემია გავლენას ახდენს Covid-19 გამოსავალზე.

SARS-Cov-2-ის ვირუსს გააჩნია არასტრუქტურული ცილა (nsp14), რომელიც სინამდვილეში წარმოადგენს ვირუსული მეთილტრანსფერაზა (კერძოდ: გუანიდინი-N7- მეთილტრანსფერაზა tRNA). ეს ფერმენტი, სავარაუდოდ, იყენებს მასპინძლის S-

ადენოზილმეთიონინის mRNA კეპების მეთილაციისთვის (პროცესი, რომელიც ვირუსული რეპლიკაციისთვის აუცილებელია), პოტენციურად წარმოქმნის ჰომოცისტინს, აყალიბებს ადამიანის საკუთარ მეთილტრასფერაზას და, ალბათ, ნაკლებ ადგილს ტოვებს ნერვული მიელების მეთილირებისთვის, განსაკუთრებით B12 დეფიციტის არსებობისას .

ბოლო წლების ლიტერატურული მონაცემებით, არსებობს უკუკავშირი დეფექტურ ერთნახშირბადოვან ნივთიერებათა ცვლასა და COVID-19-ის მიმდინარეობას შორის. მაგალითად, დაკვირვება განხორციელდა COVID-19-ით დაავადებულ 43 პაციენტზე, რომელთა ასაკი 50 წელს სცილდებოდა. პაციენტთაგან 17-მა მიიღო D, B12 ვიტამინებისა და მაგნიუმის კომბინაცია. შედეგად, ნაკლები საჭიროება იყო ჟანგბადის თერაპიისა ან/და ინტენსიური თერაპიის (OR: 0.152; 95% CI: 0.025-0.930;  $P = 0.041$ ). ისრაელში ჩატარებული კვლევის თანახმად, 162 პაციენტზე აჩვენა, რომ ფოლიუმის დაბალი დონე მუდმივად ასოცირდება COVID-19-ის სიმძიმის სტადიების ზრდასთან ( $P = 0.005$ ). საინტერესოა, რომ რაც უფრო მძიმე იყო COVID-19-ით ( $P = 0,039$ ) დაავადებული პაციენტის მდგომარეობა, მით უფრო მაღალი იყო B12-ის დონე. უნდა ითქვას, რომ ამ ნაშრომში არ არის ნაჩვენები მრავალმხრივი ანალიზი და არც სტატისტიკურადაა გამოკვლეული პოტენციური ურთიერთქმედება ფოლიუმსა და B12-ს შორის .

B12 ვიტამინის დეფიციტი გართულებების რისკ-ფაქტორი და დაავადებების პრედიქტორია ხანდაზმულ პაციენტებში, განსაკუთრებით ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის დროს, შესაძლოა ნეიროკოგნიტური და ჰემატოლოგიური დაზიანებები გამოიწვიოს. 2017 წელს გამოცემული ამერიკული და ევროპული ლიტერატურული სახელმძღვანელოები ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტის მეტფორმინით მკურნალობისას გვირჩევენ B12 ვიტამინის დონის რუტინულ განსაზღვრას და საჭიროების შემთხვევაში, მედიკამენტურ თერაპიას. განსაკუთრებული რისკის ჯგუფია ანემიით და/ან პერიფერიული ნეიროპათიით დაავადებული პაციენტები, ასევე პაციენტები ხანგრძლივ თერაპიაზე მეტფორმინით, პროტონის ტუმბოს ინჰიბიტორებით, ვეგანები და ვეგეტარიანელები და ბარიატრიული ჩარევის შემდგომი პირები. აღსანიშნავია, რომ ხშირად B12 ვიტამინის დეფიციტი გვიან დიაგნოსტირდება და სიმპტომატიკაც ხშირად უგულებელყოფილია. მოცემულ სახელმძღვანელოებში ნათქვამია იმის

შესახებ, რომ ყოველწლიური სკრინინგი რეკომენდირებულია აღნიშნულ მოწყვლად ჯგუფებში. 2019 წელს ირლანდიაში ჩატარებული აუდიტის მიხედვით, შემოწმებულ იქნა 241 პაციენტის ჩანაწერი, როგორც პირველადი სამედიცინო დახმარების, ისე ჰოსპიტალური სამედიცინო დახმარების შემთხვევაში. კვლევამ აჩვენა, რომ 56 პაციენტს (23%) არასდროს გამოუკვლევია B12 ვიტამინის დონე.

B12 ვიტამინის დეფიციტი არის ფართოდ გავრცელებული პათოლოგია, რომელიც აუცილებლად უნდა იქნას ნამკურნალები. COVID-19 კრიზისის გათვალისწინებით, აუცილებელია რომ B12 ვიტამინის მნიშვნელობა სასწრაფოდ იქნას განხილული. საჭიროა, ხანდაზმულებმა და შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებმა რეგულარულად ჩაიტარონ სკრინინგი, რის შემდეგაც B12 ვიტამინის დონე უნდა ოპტიმიზირდეს და გაწონასწორდეს ფოლიუმის მჟავასთან ერთად, რათა დაბალანსდეს ერთნახშირბადოვანი ნივთიერებათა ცვლა და ჰომოცისტეინის დონე შემცირდეს. შესაბამისად, გამოკვლევებმა და კლინიკურმა კვლევებმა შეიძლება თავიანთ პროტოკოლებში დაამატონ ვიტამინი B12-ის, ფოლიუმის და ჰომოცისტეინის დონის განმსაზღვრელი ტესტების ჩატარება, სადაც შესაძლებელი იქნება, ჰოლოტრანსკობალამინის და მეთილმალონის მჟავის დონე შეიძლება განისაზღვროს, როგორც B12 დეფიციტის დამატებითი ბიომარკერები, რადგან დეფიციტის დიაგნოსტიკისას მხოლოდ B12 დონის მიხედვით ვერ მოხდეს პრობლემის სპეციფიკისა და მგრძობელობის ზუსტი გამოვლენა. მაგალითად, შესაძლოა B12-ის პერიფერიული/იმუნური შრატის დონე მომატებული იყოს ღვიძლის დაავადებების და მიელოპროლიფერაციული დაავადებების შემთხვევებშიც, რამაც შესაძლებელია გაურკვეველობა გამოიწვიოს დიაგნოზის დადგენაში.

ამგვარად, B12 ვიტამინის დეფიციტი შეინიშნება თითქმის ყველა იმ შემთხვევაში, სადაც COVID-19-ის მძიმე მიმდინარეობა ფიქსირდებოდა: იმუნოლოგიურად თანდაყოლილი და ადაპტაციური, უჯრედული და ჰუმორული რეაქციები თუ ანთება; მიკრობიოლოგიურად-ნაწლავის მიკრობიომა; ჰემატოლოგიურად -კოაგულაცია და ენდოთელიუმის უჯრედების სიგნალიზაციით- ანთება. ყველა ზემოხსენებულმა შესაძლოა ერთიანად თუ ცალ-ცალკე იმოქმედოს ხანდაზმულებისა და დიაბეტით დაავადებული COVID-19 პაციენტების მდგომარეობის გაართულებასა თუ გამოსავალზე. ასევე, არსებობს მონაცემები იმის



შესახებ, რომ B12-მა თავისთავად შესაძლოა ხელი შეუშალოს Sars-Cov-2-ის რეპლიკაციას. ამრიგად, B12 ვიტამინის დეფიციტი დამატებითი რისკ-ფაქტორია COVID-19-ის გართულებების, განსაკუთრებით ტიპი 2 შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულ ხანდაზმულ პაციენტებში.

### ლიტერატურა

1. Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B. COVID-19 and older adults: what we know. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68:926–929.
2. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia – a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:395–403.
3. Kumar A., Arora A., Sharma P. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? a meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:535–545.
4. Angelidi A.M., Belanger M.J., Mantzoros C.S. COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism.* 2020
5. Cariou B., Hadjadj S., Wargny M. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. *Diabetologia.* 2020
6. Liu X, Wang X-J. Potential inhibitors for 2019-nCoV coronavirus M protease from clinically approved medicines, *bioRxiv* (2020), p. 2020.2001.2029.924100.
7. O. Sekiou, B. Ismail, B. Zihad and D. Abdelhak, In-Silico Identification of Potent Inhibitors of COVID-19 Main Protease (Mpro) and Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) from Natural Products: Quercetin, Hispidulin, and Cirsimaritin Exhibited Better Potential Inhibition than Hydroxy-Chloroquine Against COVID-19 Main Protease Active Site and ACE2 (2020).
8. Narayanan N, Nair DT. Vitamin B12 May Inhibit RNA-Dependent-RNA Polymerase Activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 Virus. *Preprints* 2020, 2020030347 (doi: 10.20944/preprints202003.0347.v1). Internet: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0347/v1>. Accessed on 16 Aug 2020.

9. Muhktar M., Sherry D., Keaver L., McHugh C.M. Metformin-induced B12 deficiency: still relevant today. *Irish J Med Sci (1971-)* 2020;189:409–410.
10. Pflipsen M.C., Oh R.C., Saguil A., Seehusen D.A., Seaquist D., Topolski R. The prevalence of vitamin B(12) deficiency in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *J Am Board Fam Med.* 2009;22:528–534.
11. Beulens J.W., Hart H.E., Kuijs R., Kooijman-Buiting A.M., Rutten G.E. Influence of duration and dose of metformin on cobalamin deficiency in type 2 diabetes patients using metformin. *Acta Diabetol.* 2015;52:47–53.
12. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395:1033–1034.