استخدام الميتفورمين ونقص فيتامين B12: علاقة ارتباط وثيق

الملخص

على الرغم من تطوير العديد من الخطوط العلاجية الدوائية للداء السكري (DM)، يظل الميتفورمين الدواء المفضل والأكثر وصفًا لخفض سكر الدم عن طريق الفم لمرضى داء السكري من النمط الثاني. ومع ذلك، فقد تم الإبلاغ بشكل متكرر عن حدوث نقص فيتامين B12 لدى مرضى السكري الذين يتناولون الميتفورمين. قد يُعزى هذا النقص إلى سوء الامتصاص بسبب تناول الميتفورمين. وبالتالي، هناك احتمال متزايد للإصابة بالاعتلال العصبي السكري، وهو أحد المضاعفات الرئيسية والخطيرة لدى مرضى السكري. لذلك، سيتم استعراض العلاقة بين تناول الميتفورمين ونقص فيتامين B12.

الكلمات المفتاحية: الداء السكري؛ الميتفورمين؛ نقص فيتامين B12.

1. المقدمة

داء السكري (DM) هو اضطراب استقلابي معقد ومزمن وغير مفهوم تمامًا يتميز بشكل أساسي بارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم. على الرغم من التطور الطبي والرعاية الصحية، لا يزال انتشار داء السكري متزايداً في جميع أنحاء العالم [1]. من المعروف أن السبب الرئيسي للوفاة هو داء السكري غير المضبوط. على وجه التحديد، قد يصاب الأشخاص المصابون بداء السكري بمضاعفات ضارة أخرى مثل المضاعفات الوعائية، والتي تشمل الجهاز الوعائي الكبير والجهاز الوعائي الصغير، اعتلال الشبكية السكري، والاعتلال العصبي [2].

الميتفورمين هو أحد أدوية خفض سكر الدم التي يتم وصفها بشكل متكرر لمرضى داء السكري من النمط الثاني (T2DM). تمت الموافقة عليه كدواء خط أول لعلاج الداء السكري من النمط الثاني [3]. لقد ثبت أن الميتفورمين له تأثير مفيد على الوظائف القلبية الوعائية لدى مرضى داء السكري من النمط الثاني [4].

تم الإبلاغ بشكل متكرر عن أن نقص فيتامين B12 مرتبط بمرضى السكري الذين يتم علاجهم بالميتفورمين؛ حيث يتسبب الأخير في سوء امتصاص فيتامين B12. هذا النقص، بدوره، قد يسرع من حدوث المضاعفات الخطيرة للداء السكري [5].

في هذه الدراسة المرجعية، سنركز على الآليات التي يعيق بها الميتفورمين امتصاص فيتامين ب12، بالإضافة إلى النتائج السريرية لنقص فيتامين ب12 الناجم عن تناول الميتفورمين.

2. تعريف بالداء السكري

داء السكري (DM) هو اضطراب أيضي معقد ومزمن وغير مفهوم تمامًا يتميز بشكل أساسي بارتفاع غير طبيعي في مستويات الغلوكوز في الدم بسبب النقص المطلق أو النسبي في إفراز الأنسولين، أو مقاومة الأنسولين، أو كليهما. يمكن تقسيم داء السكري إلى الداء السكري المناعي الذاتي المبكر (النمط الأول أو T1DM) وداء السكري غير المناعي الذاتي المتأخر (النمط الثاني أو T2DM) [6].

2.1. داء السكري من النمط الأول

يُشار إليه أحيانًا باسم داء السكري المعتمد على الأنسولين. يتطلب علاجًا يوميًا بالأنسولين حيث يتميز بغياب كامل لإفراز الأنسولين. أسبابه وطرق الوقاية منه غير معروفة، ولكنه مصنف كاضطراب مناعي ذاتي. الأعراض هي كثرة التبول، والعطش، والجوع، وفقدان الوزن، واضطرابات بصرية، وإرهاق. يُرى هذا النمط من داء السكري في الغالب عند الأطفال والمراهقين [7].

2.2. داء السكري من النمط الثاني

يُعرف أيضًا باسم داء السكري غير المعتمد على الأنسولين بسبب الغياب النسبي لإفراز الأنسولين و/أو مقاومة الأنسولين. معظم المرضى (حوالي 95%) من T2DM لديهم مؤشر كتلة جسم مرتفع ونشاط بدني منخفض. قد تكون الأعراض مماثلة لأعراض T1D ولكنها أقل وضوحًا. لذلك، قد يتأخر التشخيص بسبب الأعراض غير الواضحة. يُرى هذا النمط من داء السكري في الغالب عند البالغين [8].

2.3. مضاعفات داء السكري

يرتبط الداء السكري بمضاعفات طويلة الأمد تؤذي لأذية الأوعية الدموية الكبيرة والصغيرة، والمعروفة بالمضاعفات الوعائية الكبيرة والوعائية الصغيرة، على التوالي. تعد أذية الجهاز الوعائي الكبير، مثل الشرايين التاجية والدماغية، السبب الرئيسي للوفاة لدى الأشخاص المصابين بداء السكري من النمط الثاني. كما أن أذية النظام الوعائي الصغير، في الكلى والعينين والأعصاب، أكثر شيوعًا وتؤثر بشكل كبير على نسب الوفيات [9].

المضاعفات الوعائية الكبيرة: يُعد الداء السكري عامل خطر مهم لتطور أمراض القلب والأوعية الدموية (CVD)، وهو السبب الرئيسي للوفاة لمعظم مرضى السكري. يتسبب التضييق التصلبي العصيدي للشرايين والأوردة في العديد من الاضطرابات الوظيفية للأوعية الكبيرة مثل الأوعية الدموية القلبية، الأوعية الدموية الدماغية، أو الشرايين المحيطية (PADs). تظهر أمراض الأوعية الدموية الدماغية، مثل السكتة الدماغية والإقفار، في 20%-40% من مرضى السكري بسبب التضييق التصلبي العصيدي للأوعية داخل الجمجمة والشرايين السباتية. يموت حوالي 80% من مرضى السكري فوق سن 65 عامًا بسبب أمراض القلب، وحوالي 16% يموتون بسبب السكتة الدماغية [10].

الداء الشرياني المحيطي PAD هو مرض انسدادي تصلبي عصيدي يصيب الأطراف السفلية ويحمل خطورة محتملة لحدوث عمليات بتر الأطراف المصابة. على وجه التحديد، يعاني مرضى السكري عادةً من نقص تروية بالأطراف، والذي يؤدي بدوره إلى الآلام أثناء الراحة والإعاقة طويلة الأمد [11].

المضاعفات الوعائية الصغيرة: قد يصاب مرضى السكري بمضاعفات في الأوعية الصغيرة مثل الاعتلال الوعائي الدقيق، الاعتلال الكلوي، الاعتلال العصبي، واعتلال الشبكية من خلال أذية الأوعية الصغيرة [12]. يُعد الاعتلال الكلوي السكري أو DKD أحد المضاعفات الأكثر شيوعًا بين مرضى السكري، والذي يتميز بالتدهور غير الطبيعي لوظائف الكلى. كما قد يصاب المرضى بالاعتلال العصبي السكري بسبب الأذية المزمنة

للأعصاب [13]. إضافة لذلك، قد يحدث اعتلال الشبكية السكري الذي يترافق مع زيادة النفاذية الوعائية، زيادة سمك الشبكية، وتكوّن أوعية دموية جديدة؛ ما يؤدي في النهاية إلى ضعف البصر أو العمى [14].

2.4. الفيزيولوجيا المرضية لمضاعفات داء السكري

يُعرف داء السكري بشكل أساسي بارتفاع السكر في الدم مما يتسبب في زيادة إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية (ROS)، مما يؤدي إلى حالة إجهاد تأكسدي عام [15]. على وجه التحديد، يزداد نقل مانحات الإلكترون إلى سلسلة نقل الإلكترون (ETC) بسبب ارتفاع معدل أكسدة الغلوكوز في حلقة حمض الستريك (حلقة كريبس). لذلك، يتم إعاقة ETC، مما يتسبب في إنتاج فوق الأكسيد بدلاً من الماء. في النهاية، يمكن لهذه المنتجات أن تحفز أذية الخلايا البطانية للأنظمة الوعائية الصغيرة والكبيرة [16].

3. آلية عمل الميتفورمين

الميتفورمين هو أحد أكثر أدوية خافضات السكر الفموية وصفاً لعلاج داء السكري من النمط الثاني، خاصةً عند الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة. آلية عمله مستقلة عن إفراز الأنسولين حيث يعمل عن طريق تثبيط اصطناع الغلوكوز الداخلي الكبدي بشكل أساسي، وكمحسس للأنسولين بشكل ثانوي. إضافة لذلك، ثبت أن الميتفورمين قادر على تقليل احتمالية حدوث مضاعفات وعائية صغيرة وكبيرة من خلال تأثيراته المضادة للأكسدة [17]. كما أن له تأثيرًا وقائيًا ضد الاعتلال الكلوي السكري عن طريق تقليل الإجهاد التأكسدي وتحسين وظائف الكلى [18]. يُعتبر الميتفورمين آمنًا بشكل عام، ولكنه قد يتسبب في اضطراب استقلابي يُسمى الحماض اللبني إضافة لبعض الاضطرابات الهضمية. والأهم من ذلك، تم الإبلاغ عن سوء امتصاص فيتامين B12 كأثر جانبي للميتفورمين لدى مرضى الداء السكري من النمط الثاني [19].

4. الميتفورمين ونقص فيتامين B12

لقد ذكر حدوث سوء امتصاص فيتامين B12 المرتبط باستخدام الميتفورمين بشكل متكرر لدى مرضى داء السكري من النمط الثاني [20-24]. وقد لوحظ سوء الامتصاص أيضًا لدى مريضات متلازمة تكيس المبايض (PCOS) اللواتي يستخدمن الميتفورمين [25-26].

4.1. فيتامين B12

فيتامين B12، أو الكوبالامين، هو فيتامين منحل في الماء ويُعد عاملًا مساعدًا ذا أهمية كبيرة في عملية الاستقلاب. على وجه التحديد، هو ضروري لأنشطة الإنزيمات داخل الخلوية المسؤولة عن اصطناع الحمض النووي، بالإضافة إلى استقلاب الحموض الأمينية والحموض الدهنية. إضافة لذلك، هو مركب أساسي لإنتاج خلايا الدم الحمراء وللحفاظ على وظيفة سليمة للجهاز العصبي المركزي [27].

4.2. امتصاص فيتامين B12

إن امتصاص فيتامين B12 هو عملية معقدة تشمل العديد من البروتينات والمستقبلات. يوجد فيتامين B12 الغذائي عادةً في شكل مرتبط بالبروتين. بعد ذلك، يتم فصل فيتامين B12 في المعدة بفعل حمض المعدة والبيبسين. بعد ذلك، ينضم الفيتامين الحر إلى بروتين رابط R-binder، وهو بروتين سكري يحمي فيتامين B12 من بيئة المعدة الحمضية. يتم إطلاق فيتامين B12 في الاثني عشر، بعد تكسير بروتين R-binder، بفعل إنزيمات البنكرياس. في النهاية، يرتبط بروتين يسمى العامل الداخلي (IF) بفيتامين B12 مُشكلًا مُعقداً. يمر هذا المُعقد عبر الالتقام الخلوي بواسطة المستقبلات في اللفائفي النهائي. يرتبط المُعقد بمستقبلات الكوبيلين ضمن اللفائفي، بوساطة أيونات الكالسيوم، مُشكلًا معقد IF-فيتامين B12 -مستقبلات الكوبيلين. أخيرًا، يصل المُعقد الثاني إلى الجسيم الحال، ويتم تكسير العامل الداخلي (IF)، ويمر فيتامين B12 عبر الغشاء إلى السيتوبلازم [28].

4.3. سوء امتصاص فيتامين B12 بسبب استخدام الميتفورمين

على الرغم من أن الآلية التي يحفز بها الميتفورمين سوء امتصاص فيتامين B12 غير مفهومة تمامًا، يُعتقد أن الميتفورمين يعمل كمضاد لأيونات الكالسيوم، ويمنع مُركب IF-فيتامين B12 المعتمد على الكالسيوم من الارتباط بمستقبلات الكوبيلين اللفائفية، وبالتالي يقلل من دخول فيتامين B12 إلى الخلايا [29].

5. الدراسات السريرية

كما ذُكر أعلاه، من خلال العديد من الدراسات التجريبية والملاحظة، هناك ارتباط وثيق بين تناول الميتفورمين على المدى الطويل ونقص فيتامين B12. يسبب هذا النقص مجموعة متنوعة من الأعراض التي قد تؤثر على نوعية حياة مرضى السكري. فيما يلي أبرز المضاعفات الناتجة عن هذا النقص:

5.1. الاعتلال العصبي

هو أحد المضاعفات الشائعة جدًا لدى مرضى داء السكري من النمط الثاني، والتي تُعزى مباشرةً إلى نقص فيتامين B12. إضافة لذلك، قد يُسرع استخدام الميتفورمين من حدوث هذه الحالة مما يؤدي إلى ظهور أعراض الاعتلال العصبي المحيطي المعروفة مثل: التنميل، الإحساس بالحرقة أو الضعف [30-31]. بالإضافة إلى ذلك، لا يقتصر الاعتلال العصبي على الأعصاب الطرفية، بل يمكن أن يشمل أيضًا الاعتلال العصبي القلبي اللاإرادي، والذي يرتبط باضطرابات قلبية، عدم انتظام ضربات القلب، أو الموت المفاجئ [32].

5.2. الاضطرابات العصبية والنفسية

قد يؤثر نقص مستويات فيتامين B12 (بسبب استخدام الميتفورمين) على الوظيفة الإدراكية عند بعض المرضى أو حدوث بعض أعراض الاكتئاب عند البعض الآخر [33-34].

5.3. فقر الدم

قد يؤدي انخفاض مستويات فيتامين B12، بسبب تناول الميتفورمين، إلى فقر الدم ضخم الأرومات. من المعروف أن نقص فيتامين B12 ضروري لنضج خلايا الدم الحمراء. يُعزى ذلك إلى خلل في عملية اصطناع الحمض النووي [35]. سريريًا، ربطت العديد من الدراسات فقر الدم الضخم الأرومات باستخدام الميتفورمين على المدى الطويل لدى مرضى داء السكري من النمط الثاني [36-37].

5.4. علاج نقص فيتامين B12 الناجم عن الميتفورمين

للوقاية من المضاعفات المذكورة أعلاه، يُعد استخدام فيتامين B12 ضروريًا. يجب اعتباره جزءًا من إرشادات العلاج لمرضى الداء السكري من النمط الثاني الذين يتناولون الميتفورمين [38]. سريريًا، أظهرت الدراسات أن تناول 1 mg من ميثيل كوبالامين عن طريق الفم لمدة اثني عشر شهرًا، لدى مرضى الاعتلال العصبي السكري الذين عولجوا بالميتفورمين، حسّن جميع الأعراض العصبية ومستويات فيتامين B12 [39].

6. الخاتمة

يمكن تلخيص هذه الدراسة المرجعية في النقاط التالية:

1- يُعزى سوء امتصاص (نقص) فيتامين B12 الناجم عن الميتفورمين إلى انخفاض امتصاص مُركب العامل الداخلي (IF) عبر مستقبلات الكوبيلين في الأمعاء (عن طريق مقاومة أيونات الكالسيوم).

2- يرتبط هذا النقص بالعديد من المضاعفات بما في ذلك: الاعتلال العصبي، الأعراض العصبية والنفسية، واضطرابات الدم.

3- يُنصح مرضى داء السكري من النمط الثاني الذين يتناولون الميتفورمين بإجراء فحص مخبري لمستويات فيتامين ب12، وفي حالة النقص، يُنصح بشدة بتناول مكملات فيتامين B12 بجرعة يومية لا تقل عن 1 mg.

المراجع:

[1] Lu Y, Wang W, Liu J, Xie M, Liu Q, Li S. Vascular complications of diabetes: A narrative review. Medicine (Baltimore). 2023 Oct 6;102(40):e35285. doi: 10.1097/MD.0000000000035285. PMID: 37800828; PMCID: PMC10553000

[2] Deng Y, Chen S, Hu J. Diabetes mellitus and hearing loss. Mol Med. 2023 Oct 24;29(1):141. doi: 10.1186/s10020-023-00737-z. PMID: 37875793; PMCID: PMC10599066.

[3] Tiwari A, Kumar Singh R, Satone PD, Meshram RJ. Metformin-Induced Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus. Cureus. 2023 Oct 26;15(10):e47771. doi: 10.7759/cureus.47771. PMID: 38034222; PMCID: PMC10688235.

[4] Guarano A, Capozzi A, Cristodoro M, Di Simone N, Lello S. Alpha Lipoic Acid Efficacy in PCOS Treatment: What Is the Truth? Nutrients. 2023 Jul 19;15(14):3209. doi: 10.3390/nu15143209. PMID: 37513627; PMCID: PMC10386153.

[5] Sayedali E, Yalin AE, Yalin S. Association between metformin and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. World J Diabetes. 2023 May 15;14(5):585-593. doi: 10.4239/wjd.v14.i5.585. PMID: 37273250; PMCID: PMC10236989.

[6] Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. Nurs Stand. 2022 Jan 5;37(1):61-66. doi: 10.7748/ns.2021.e11709. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34708622.

[7] Li W, Huang E, Gao S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. J Alzheimers Dis. 2017;57(1):29-36. doi: 10.3233/JAD-.161250. PMID: 28222533

[8] Javeed N, Matveyenko AV. Circadian Etiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Physiology (Bethesda). 2018 Mar 1;33(2):138-150. doi: .10.1152/physiol.00003.2018. PMID: 29412061; PMCID: PMC5899235

[9] Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol. 2020 Jul;16(7):377-390. doi: 10.1038/s41581-.020-0278-5. Epub 2020 May 12. PMID: 32398868; PMCID: PMC9639302

[10] Okonkwo UA, DiPietro LA. Diabetes and Wound Angiogenesis. Int J Mol Sci. 2017 Jul 3;18(7):1419. doi: 10.3390/ijms18071419. PMID: 28671607; PMCID: .PMC5535911

[11] Zemaitis MR, Boll JM, Dreyer MA. Peripheral Arterial Disease. 2023 May 23. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. .PMID: 28613496

[12] Jonathan Goldney, Jack A Sargeant, Melanie J

Davies

Diabetologia 66 (10), 1832-1845, 2023

Gupta S, Dominguez M, Golestaneh L. Diabetic Kidney Disease: An Update. [13]
Med Clin North Am. 2023 Jul;107(4):689-705. doi: 10.1016/j.mcna.2023.03.004.
.Epub 2023 Apr 7. PMID: 37258007

Chong DD, Das N, Singh RP. Diabetic retinopathy: Screening, prevention, [14]
and treatment. Cleve Clin J Med. 2024 Aug 1;91(8):503-510. doi:
.10.3949/ccjm.91a.24028. PMID: 39089852

Babel RA, Dandekar MP. A Review on Cellular and Molecular Mechanisms [15]
Linked to the Development of Diabetes Complications. Curr Diabetes Rev.
2021;17(4):457-473. doi: 10.2174/1573399816666201103143818. PMID:
.33143626

Lesner NP, Wang X, Chen Z, Frank A, Menezes CJ, House S, Shelton SD, [16]
Lemoff A, McFadden DG, Wansapura J, DeBerardinis RJ, Mishra P. Differential
requirements for mitochondrial electron transport chain components in the
adult murine liver. Elife. 2022 Sep 26;11:e80919. doi: 10.7554/eLife.80919. PMID:
.36154948; PMCID: PMC9648974

Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. [17]
Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond
Diabetes. Drug Des Devel Ther. 2023 Jun 26;17:1907-1932. doi:
.10.2147/DDDT.S409373. PMID: 37397787; PMCID: PMC10312383

Jaikumkao K, Thongnak L, Htun KT, Pengrattanachot N, Phengpol N, [18]
Sutthasupha P, Promsan S, Montha N, Sriburee S, Kothan S, Lungkaphin A.
Dapagliflozin and metformin in combination ameliorates diabetic nephropathy
by suppressing oxidative stress, inflammation, and

Marco Infante, Martina Leoni, Massimiliano Caprio, Andrea Fabbri[19]

World journal of diabetes 12 (7), 916, 2021

Asghar S, Tanvir H, Riaz A, Ejaz MH, Akram M, Chowdhury Evan AM, Shahid [20]
S. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus

on Metformin Therapy: A Cross-Sectional Study. Cureus. 2024 Oct 23;16(10):e72184. doi: 10.7759/cureus.72184. PMID: 39445039; PMCID: .PMC11498909

[21] Asghar S, Tanvir H, Riaz A, Ejaz MH, Akram M, Chowdhury Evan AM, Shahid S. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin Therapy: A Cross-Sectional Study. Cureus. 2024 Oct 23;16(10):e72184. doi: 10.7759/cureus.72184. PMID: 39445039; PMCID: .PMC11498909

[22] Wee AKH, Sultana R. Determinants of vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus - A primary-care retrospective cohort study. BMC Prim Care. 2023 Apr 20;24(1):102. doi: 10.1186/s12875-023-02057-x. PMID: .37081390; PMCID: PMC10116480

[23] Al Zoubi MS, Al Kreasha R, Aqel S, Saeed A, Al-Qudimat AR, Al-Zoubi RM. Vitamin B12 deficiency in diabetic patients treated with metformin: A narrative review. Ir J Med Sci. 2024 Aug;193(4):1827-1835. doi: 10.1007/s11845-024-.03634-4. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381379; PMCID: PMC11294377

[24] Kakarlapudi Y, Kondabolu SK, Tehseen Z, Khemani V, J SK, Nousherwani MD, Saleem F, Abdelhameed AN. Effect of Metformin on Vitamin B12 Deficiency in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Factors Associated With It: A Meta-Analysis. Cureus. 2022 Dec 7;14(12):e32277. doi: 10.7759/cureus.32277. PMID: .36628003; PMCID: PMC9816920

[25] Liu Q, Li S, Quan H, Li J. Vitamin B12 status in metformin treated patients: :systematic review. PLoS One 2014; 9

e100379 [PMID: 24959880 DOI: 10.1371/journal.pone.0100379]

Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: Past, Present, and Future. Curr Diab [26] Rep. 2024 Jun;24(6):119-130. doi: 10.1007/s11892-024-01539-1. Epub 2024 Apr .3. PMID: 38568468

Guilland JC, Aimone-Gastin I. Vitamine B12 (cobalamines) [Vitamin B12 [27] (cobalamin)]. Rev Prat. 2013 Oct;63(8):1085-7, 1089-90. French. PMID: .24298826

Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: mammalian physiology and [28] acquired and inherited disorders. Biochimie. 2013 May;95(5):1002-7. doi: .10.1016/j.biochi.2012.11.004. Epub 2012 Nov 20. PMID: 23178706

Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased [29] intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. Diabetes Care. 2000 Sep;23(9):1227-31. doi: 10.2337/diacare.23.9.1227. PMID: 10977010

Albariqi MM, Versteeg S, Brakkee EM, Coert JH, Elenbaas BO, Prado J, Hack [30] CE, Höppener JW, Eijkelkamp N. Human IAPP is a contributor to painful diabetic peripheral neuropathy. J Clin Invest. 2023 Apr 17;133(8):e156993. doi: .10.1172/JCI156993. PMID: 36917177; PMCID: PMC10104883

Chen X, Liu Q, Chen N, Ma J, Wu X, Zhang H, Yu L, Huang H. Diagnostic [31] biomarker for type 2 diabetic peripheral neuropathy via comprehensive bioinformatics analysis. J Diabetes. 2024 Mar;16(3):e13506. doi: 10.1111/1753- .0407.13506. Epub 2023 Nov 29. PMID: 38018513; PMCID: PMC10925884

Ziegler D. Pathogenetic treatments for diabetic peripheral neuropathy. [32] Diabetes Res Clin Pract. 2023 Dec;206 Suppl 1:110764. doi: .10.1016/j.diabres.2023.110764. PMID: 38245327

Rogers JP, Zandi MS, David AS. The diagnosis and treatment of catatonia. [33] Clin Med (Lond). 2023 May;23(3):242-245. doi: 10.7861/clinmed.2023-0113. .PMID: 37236789; PMCID: PMC11046566

[34] Lin X, Chen GB, Li KY, Xu YJ. Causal relationship between IgA nephropathy and common neuropsychiatric disorders: A two-sample Mendelian randomization analysis. J Affect Disord. 2025 Jan 15;369:782-788. doi: .10.1016/j.jad.2024.10.012. Epub 2024 Oct 15. PMID: 39419190

[35] Lewis CA, de Jersey S, Seymour M, Hopkins G, Hickman I, Osland E. Iron, Vitamin B12, Folate and Copper Deficiency After Bariatric Surgery and the Impact on Anaemia: a Systematic Review. Obes Surg. 2020 Nov;30(11):4542-.4591. doi: 10.1007/s11695-020-04872-y. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32785814

[36] Linkeviciute-Ulinskiene D, Patasius A, Kincius M, Zabuliene L, Smailyte G. Preexisting diabetes, metformin use and long-term survival in patients with prostate cancer. Scand J Urol. 2020 Oct;54(5):401-407. doi: 10.1080/21681805.2020.1798502. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32748714

[37] Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, Knowler WC, Marcovina SM, Orchard TJ, Bray GA, Schade DS, Temprosa MG, White NH, Crandall JP; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Apr;101(4):1754-61. doi: 10.1210/jc.2015-3754. Epub .2016 Feb 22. PMID: 26900641; PMCID: PMC4880159

[38] Infante M, Leoni M, Caprio M, Fabbri A. Long-term metformin therapy and vitamin B12 deficiency: An association to bear in mind. World J Diabetes. 2021 Jul 15;12(7):916-931. doi: 10.4239/wjd.v12.i7.916. PMID: 34326945; PMCID: .PMC8311483

[39] Mouland G, Berg CL, Sharikabad MN, Sommerschild HT. Fylkesforskjeller i utredning og behandling av vitamin B12-mangel. Tidsskr Nor Laegeforen. 2022 Sep 5;142(12). Norwegian. doi: 10.4045/tidsskr.21.0749. PMID: 36066225