

· 综述 ·

二甲双胍降低 T2DM 血清维生素 B₁₂ 的研究进展

谢叶红 黄明春

重庆市中医院临床药理学室 400021

通信作者:黄明春, Email:69454802@qq.com

【摘要】 二甲双胍主要通过排斥回肠细胞表面钙离子、促进小肠分泌胰高血糖素样肽-1 (GLP-1)、增加抑酸药使用提升胃内 pH 值、降低维生素 B₁₂-内因子复合物吸收、导致肠道微生物失调、抑制维生素 B₁₂ 吸收相关酶、增加血清维生素 B₁₂ 在肝、肾部位的沉积等机制,降低 2 型糖尿病 (T2DM) 患者血清维生素 B₁₂。这可能导致这部分患者出现巨幼红细胞血症、认知障碍、周围神经病变、糖尿病视网膜病变。因此,在长期大剂量服用二甲双胍的糖尿病患者中,有必要进行血清维生素 B₁₂ 状态评估。在不停用二甲双胍的基础上,注射或口服羟钴胺、维生素 B₁₂ 及钙剂都能取得很好的治疗效果。这印证了二甲双胍在 T2DM 治疗中基石地位并未改变。

【关键词】 2 型糖尿病;二甲双胍;维生素 B₁₂

基金项目:重庆英才·创新创业示范团队项目 (CQYC201903172)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.008

Progress of metformin in reducing serum vitamin B₁₂ in T2DM Xie Yehong, Huang Mingchun. Department of Clinical Pharmacy, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China

Corresponding author: Hunag Mingchun, Email:69454802@qq.com

【Abstract】 Metformin can reduce serum vitamin B₁₂ in patients with type 2 diabetes mellitus through promoting the secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in small intestine by rejecting calcium ions on the surface of ileal cells, increasing the use of acid suppressants and gastric pH, reducing the absorption of vitamin B₁₂-internal factor complex, leading to intestinal microorganisms, inhibiting vitamin B₁₂ absorption related enzymes, increasing serum vitamin B₁₂ deposition in liver and kidney regions, etc. This may lead to megaloblastic hemorrhage, cognitive impairment, peripheral neuropathy and diabetic retinopathy in these patients. It is necessary to evaluate the status of vitamin B₁₂ in diabetic patients with long-term high-dose metformin. It is concluded that on the basis of continuing to use metformin, injection or oral administration of hydroxycobal amine, vitamin B₁₂ and calcium can achieve good therapeutic effects. This confirms that the cornerstone status of metformin in the treatment of T2DM has not changed.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Metformin; Vitamin B₁₂

Fund program: Elite Program. Innovation and Enterprise Project of Chongqing (CQYC201903172)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.008

二甲双胍因成本低廉、降糖效果显著,在减轻体重、治疗非酒精性脂肪性肝病及心血管保护方面均有益处,已成为 2 型糖尿病 (T2DM) 单药或联合用药的首选方案。近年来有研究表明,二甲双胍会导致血清维生素 B₁₂ 水平降低甚至缺乏,进而发生一系列并发症^[1-3]。这一发现可能会影响二甲双胍在临床上的应用,因而综述二甲双胍对 T2DM 患者维生素 B₁₂ 的影响及干预有着极为重要的临床意义。

1 二甲双胍降低 T2DM 患者血清维生素 B₁₂

流行病学调查显示,长期使用二甲双胍治疗的 T2DM 患者中维生素 B₁₂ 缺乏患病率为 7%~22.5%^[4-6]。1969 年 Berchtold 等^[7]首次关注到 T2DM 患者服用二甲双胍 3 个月后,血清维生素 B₁₂ 水平降低,并提出这一现象可能与二甲双胍引起肠道吸收障碍相关。Kancherla 等^[8]对 2 510 例 50 岁以上糖尿病患者的调查研究发现,服用二甲双胍的患者平均血清维生

素 B_{12} 浓度 (409 pmol/L) 显著低于不服用二甲双胍者 (485 pmol/L, $P < 0.01$), 而联合复合维生素治疗可以改善这一情况。一篇纳入 26 项研究的荟萃分析显示, 在 17 项观察性研究中 10 项研究显示二甲双胍组血清维生素 B_{12} 水平降低, 并且在服用二甲双胍 6 周 ~ 3 个月的糖尿病患者中, 血清维生素 B_{12} 平均下降 57 pmol/L^[9]。此外一项随机对照研究共包括 76 例糖尿病患者, 其中对照组使用常规治疗, 观察组在常规治疗的基础上加入二甲双胍 250 ~ 500 mg/次, 2 ~ 3 次/d 连续服用 6 个月, 发现在 2 ~ 4 个月间两组患者血清维生素 B_{12} 并无显著差别, 6 个月后发现观察组血清维生素 B_{12} 显著低于前者 (15 nmol/L), 提示二甲双胍导致血清维生素 B_{12} 下降需要一定时间或与累积剂量相关。对服用二甲双胍超过 3 个月的 T2DM 患者进行研究, 发现血清维生素 B_{12} 的下降程度与服用二甲双胍的时间呈负相关, 与周围神经病变呈正相关。认为长期接受二甲双胍治疗的患者有维生素 B_{12} 缺乏和周围神经病变的高风险。一项包含 421 例 T2DM 患者的回顾性研究发现, 服用二甲双胍组比未服用组血清维生素 B_{12} 缺乏的风险增加 4.72 倍, 并且这一结果与剂量及时间密切相关, 因此建议大剂量服用二甲双胍 (> 2000 mg/d) 且持续时间较长 (> 4 年) 的患者, 应定期筛查维生素 B_{12} 缺乏症^[10]。此后陆续有研究证实, 服用二甲双胍的 T2DM 患者有更低的血清维生素 B_{12} 水平^[11-13]。

2 二甲双胍诱导的 T2DM 患者低维生素 B_{12} 相关并发症

早在 1980 年 Callaghan 等^[14] 就报告 1 例服用二甲双胍 8 年后排除其他因素导致的低维生素 B_{12} 血症, 最终出现巨幼红细胞血症。这与维生素 B_{12} 作为合成核蛋白参与核酸代谢的必须物质息息相关, 当其缺乏时会导致四氢叶酸生成障碍, 最终导致巨幼红细胞性贫血。近年来国内也有类似报道, 1 例患者服用二甲双胍 15 年后, 出现头昏、乏力、倦怠、精神不集中、记忆力下降等贫血症状, 血常规提示血红蛋白降至 88 g/L^[15]。另 1 例患者服用二甲双胍 8 年, 合并使用他汀类药物 3 个月后血红蛋白降至 66 g/L^[16]。对于二甲双胍是否会引起 T2DM 患者认知障碍的研究结果并不一致, Moore 等^[17] 认为二甲双胍降低血清维生素 B_{12} , 导致钙调蛋白依赖的蛋白激酶激酶 2-AMP 活化蛋白激酶 (CAMKK2-AMPK) 途径过活跃, 进而使神经元突触丧失, 这与阿尔茨海默症中的大脑损伤机制相关, 因此会导致患者认知障碍。Khatter 等^[18] 研究则表明, 尽管观察到使用二甲双胍的 T2DM 患者血清维生素 B_{12} 浓度有一定下降, 但这

与反映认知障碍的观察指标——事件相关电位的关联性并不强, 推测使用二甲双胍的 T2DM 患者出现的认知障碍与糖尿病疾病进展、胰岛素不足导致的血糖紊乱、动脉粥样硬化及微血管病变的相关性更高。一篇纳入 14 项研究的荟萃分析则表明, 认知障碍和痴呆发病率在二甲双胍组显著降低 ($OR = 0.55$, 95% CI : 0.38 ~ 0.78, $HR = 0.76$, 95% CI : 0.39 ~ 0.88), 即二甲双胍表现为保护作用。该结果显示二甲双胍对神经细胞有双重性作用, 低维生素 B_{12} 血症致神经细胞退行性改变, 被其本身对神经细胞的保护作用抵消, 因此整体显现出它对认知障碍和痴呆的保护作用; 此外, 对于二甲双胍相关低维生素 B_{12} 血症, 是否会导致或加重周围神经病变目前也并未达成共识。一方面, 由于 T2DM 糖代谢紊乱、微循环障碍、缺血缺氧, 其最常见的并发症便是周围神经病变^[19]。另一方面血清维生素 B_{12} 缺乏导致的周围神经病变与前者症状相似, 临床上很难区分, 因而要作出准确推断几乎是不可能的。研究显示, 二甲双胍组周围神经病变显著增加, 且二甲双胍使用时间与血清维生素 B_{12} 水平呈负相关, 而与周围神经病变发生呈正相关。另一些横断面研究则表明, 接受二甲双胍治疗的 T2DM 患者, 无论血清维生素 B_{12} 缺乏或正常, 两者周围神经病变发生率并未显示差异, 因此二甲双胍导致的低维生素 B_{12} 血症与周围神经病变无关, 推测二甲双胍除了控制血糖外, 还有独立的神经保护作用。此外还有文献表明, 低血清维生素 B_{12} 间接引起同型半胱氨酸升高, 这与糖尿病视网膜病变独立相关^[20]。可见, 在长期大剂量服用二甲双胍的糖尿病患者中, 有必要进行血清维生素 B_{12} 状态评估, 尽早发现由此带来的并发症, 为尽早进行干预提供可能。

3 二甲双胍引起 T2DM 患者维生素 B_{12} 水平降低的机制

二甲双胍引起 T2DM 患者维生素 B_{12} 水平降低的机制尚未达成共识, 总的来说与维生素 B_{12} 吸收障碍及体内分布改变相关。由于维生素 B_{12} 在体内不能合成, 主要来源于动物肝脏、肉制品, 因此, 任何干扰胃肠道吸收的物质都可能与维生素 B_{12} 缺乏相关。研究证实, 当二甲双胍吸收入体内后, 在回肠细胞表面转化为含正电荷、质子化碳氢中心的二甲双胍, 通过排斥力取代肠黏膜上的二价钙离子, 使钙离子浓度下降。由于维生素 B_{12} -内因子复合物吸收与钙浓度呈正相关, 因此血清维生素 B_{12} 随之降低。也有研究认为, 服用二甲双胍可增加胃肠道对葡萄糖的利用, 抑制钠离子依赖的胆汁转运, 肠道高浓度的胆汁刺

激小肠分泌胰高血糖素样肽 1, 最终抑制胃排空和肠道蠕动, 临床上出现恶心、呕吐、反酸的症状, 这一过程缩短了维生素 B₁₂ 在肠道的停留时间。还有研究认为, 二甲双胍引起的上述胃肠道不适增加抑酸药物的使用, 提升胃内 pH 值, 影响胃黏膜细胞分泌内因子, 使得维生素 B₁₂-内因子复合物减少。此外有研究发现, 在服用二甲双胍的 T2DM 患者中大肠杆菌及厚壁菌门菌群增长过快。这可能导致肠道微生物紊乱, 并可能与低血清维生素 B₁₂ 高度相关。更有研究提出二甲双胍能直接抑制维生素 B₁₂ 吸收相关酶的活性^[21]。上述所有过程与维生素 B₁₂ 吸收障碍都密切相关。

对大鼠的实验表明, 二甲双胍引起维生素 B₁₂ 水平降低, 是由于维生素 B₁₂ 在肝脏及肾脏组织的沉积, 从而导致循环中维生素 B₁₂ 血清水平降低, 属于维生素 B₁₂ 在体内的组织分布发生改变。此外最近研究发现, 尽管使用二甲双胍者血清维生素 B₁₂ 水平显著降低, 但当观察指标转为当前评估维生素 B₁₂ 缺乏的更敏感的甲基丙二酸时, 二甲双胍治疗组和未治疗组之间没有显著差异。提出二甲双胍导致的维生素 B₁₂ 缺乏, 为假性维生素 B₁₂ 缺乏, 与二甲双胍在体内的分布改变相关。

4 二甲双胍对 T2DM 患者维生素 B₁₂ 缺乏的干预措施

英国血液学标准委员会表明, 治疗各种原因导致的低维生素 B₁₂ 血症方法类似, 对维生素 B₁₂ 缺乏神经系统未受累的患者, 推荐以每周 3 次, 每次 1 000 μg, 肌肉注射羟钴胺的方式, 持续治疗两周。有神经系统受累的患者, 则推荐以隔天 1 次, 每次 1 000 μg, 肌肉注射羟钴胺。治疗过程中每隔 3 周进行疗效评估, 直到症状改善, 停止治疗。对于有严重贫血的患者建议先肌肉注射羟钴胺, 再改为大剂量口服 (1 000 ~ 2 000 μg/d), 同时进行补钾替代治疗 (治疗过程中可能会出现短暂性低钾血症), 7 ~ 10 d 后根据网织红细胞的改变观察疗效。对规范治疗后两次血清维生素 B₁₂ 仍处于临界缺乏的患者, 应监测体内抗内因子抗体, 抗体阳性需终身进行羟钴胺替代治疗, 若阴性则进行口服羟钴胺每日 50 μg, 持续 4 周。一项澳大利亚随机对照研究显示, 对于使用二甲双胍 5 年以上, 血清维生素 B₁₂ < 220 pmol/L 的患者, 每天肌肉注射或舌下含服 1 mg 羟钴胺, 3 个月后和 6 个月后血清维生素 B₁₂ 都恢复正常, 并且两种治疗在 3 个月时都显示达到最佳疗效。此外, 单独使用甲钴胺, 或甲钴胺联合碳酸钙进行治疗, 其中甲钴胺 500 μg, 肌注, 3 次/周, 连续 2

周后进行口服, 碳酸钙 0.6 g 口服 每天 3 次, 持续 12 个月是一种不错的选择^[22]。因此, 在不停用二甲双胍的基础上, 通过各种途径适当补充维生素 B₁₂ 或钙剂都能取得理想的疗效。

5 结语

二甲双胍会导致 T2DM 患者维生素 B₁₂ 水平下降已成为不争的事实, 并且可能在极短的时间内就发生 (3 个月)^[23]。但大多数报道维生素 B₁₂ 缺乏发生在二甲双胍使用后 5 ~ 10 年才出现, 这可能与相对每日需求量, 体内储存数倍维生素 B₁₂ 有关^[24]。根据目前的证据可以确信 T2DM 患者使用二甲双胍会导致血清维生素 B₁₂ 水平下降, 但下降程度与药物使用时间、剂量、频次的相关性并未进行量化; 发生机制及带来的临床意义也并无定论; 此外, 对于何时应该进行血清维生素 B₁₂ 监测, 以及需要进行维生素 B₁₂ 替代补充的折点、方案等都还未达成共识。鉴于二甲双胍被广泛推荐作为治疗 T2DM 的一线药物, 且有越来越多其他临床适应证 (包括预防糖耐量异常到糖尿病转化、妊娠糖尿病、多囊卵巢综合征、减重、非酒精性脂肪性肝病), 了解二甲双胍治疗的潜在不良后果至关重要。但二甲双胍在 T2DM 治疗中的基石地位并未改变, 维生素 B₁₂ 水平下降后最佳干预方式还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 白莉. 2 型糖尿病患者服用二甲双胍后体内维生素 B₁₂ 水平的研究[J]. 实用糖尿病杂志, 2015, 11 (2): 30-31.
- [2] 黄河花, 刘瑛, 赵豫梅, 等. 二甲双胍对 2 型糖尿病患者血清维生素 B₁₂ 水平影响的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2017, 46 (25): 3551-3555. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2017. 25. 031.
- [3] 李卫锋. 二甲双胍和维生素 B₁₂ 对糖尿病患者神经系统影响[J]. 罕少疾病杂志, 2016, 23 (3): 42-44. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-3257. 2016. 03. 017.
- [4] Khan A, Shafiq I, Hassan Shah M. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in patients with type II diabetes mellitus on metformin: a study from Khyber pakhtunkhwa [J]. Cureus, 2017, 9 (8): e1577. DOI: 10. 7759/cureus. 1577.
- [5] Kancherla V, Elliott JL Jr, Patel BB, et al. Long-term metformin therapy and monitoring for vitamin B₁₂ deficiency among older veterans[J]. J Am Geriatr Soc, 2017, 65 (5): 1061-1066. DOI: 10. 1111/jgs. 14761.
- [6] Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MF, et al. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study[J]. Sao Paulo Med J, 2016, 134 (6): 473-479. DOI: 10. 1590/1516-3180. 2015. 01382111.
- [7] Berchtold P, Bolli P, Arbenz U, et al. Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy (observations on the mode of action of biguanides)[J]. Diabetologia, 1969, 5 (6): 405-412.

- DOI:10.1007/bf00427979.
- [8] Kancherla V, Garn JV, Zakai NA, et al. Multivitamin use and serum vitamin B₁₂ concentrations in older-adult metformin users in REGARDS, 2003-2007 [J]. PLoS One, 2016, 11 (8): e0160802. DOI:10.1371/journal.pone.0160802.
- [9] Chapman LE, Darling AL, Brown JE. Association between metformin and vitamin B₁₂ deficiency in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. Diabetes Metab, 2016, 42 (5): 316-327. DOI:10.1016/j.diabet.2016.03.008.
- [10] Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, et al. The association of metformin use with vitamin B₁₂ deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus [J]. PLoS One, 2018, 13 (10): e0204420. DOI: 10.1371/journal.pone.0204420.
- [11] 张永红. 2 型糖尿病患者服用二甲双胍后维生素 B₁₂ 缺失增加 [J]. 山西大同大学学报 (自然科学版), 2017, 33 (4): 48-50. DOI:10.3969/j.issn.1674-0874.2017.04.014.
- [12] 高志辉, 于艳梅, 陈会茹. 糖尿病患者服用二甲双胍后体内维生素 B₁₂ 的水平变化与勃起功能障碍的相关性研究 [J]. 健康大视野, 2018, (13): 38. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0019.2018.13.048.
- [13] 丁虹霖, 匡洪宇. 影响糖尿病患者维生素 B₁₂ 水平的主要因素及机制 [J]. 医学综述, 2017, 23 (12): 2419-2423. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2017.12.027.
- [14] Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH. Megaloblastic anaemia due to vitamin B₁₂ malabsorption associated with long-term metformin treatment [J]. Br Med J, 1980, 280 (6225): 1214-1215. DOI:10.1136/bmj.280.6225.1214.
- [15] 那开宪. 部分糖尿病患者长期应用二甲双胍可导致贫血 [J]. 首都食品与医药, 2017, 24 (23): 51. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8257.2017.23.029.
- [16] 王晓春, 冯明丽, 田继云, 等. 二甲双胍合用阿托伐他汀致巨幼细胞贫血一例 [J]. 临床内科杂志, 2016, 33 (10): 711. DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2016.10.021.
- [17] Moore EM, Mander AG, Ames D, et al. Increased risk of cognitive impairment in patients with diabetes is associated with metformin [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (10): 2981-2987. DOI:10.2337/dc13-0229.
- [18] Khattar D, Khaliq F, Vaney N, et al. Is metformin-induced vitamin B₁₂ deficiency responsible for cognitive decline in type 2 diabetes? [J]. Indian J Psychol Med, 2016, 38 (4): 285-290. DOI: 10.4103/0253-7176.185952.
- [19] 管宇宙, 崔丽英. 痛性糖尿病周围神经病的临床认知和处理概况 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (13): 1033-1036. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.017.
- [20] Satyanarayana A, Balakrishna N, Pitla S, et al. Status of B-vitamins and homocysteine in diabetic retinopathy: association with vitamin-B₁₂ deficiency and hyperhomocysteinemia [J]. PLoS One, 2011, 6 (11): e26747. DOI: 10.1371/journal.pone.0026747.
- [21] 陶艳, 周瑜, 陈谦明. 维生素 B₁₂ 缺乏口腔表征的研究进展 [J]. 国际口腔医学杂志, 2019, 46 (1): 78-83. DOI:10.7518/gjkq.2019.01.014.
- [22] 沈知行. 甲钴胺与碳酸钙治疗二甲双胍相关性维生素 B₁₂ 缺乏的疗效研究 [C]. 《中医杂志》特邀心血管专家学术座谈会暨中医治疗冠心病心绞痛疾病临床经验会议论文集. 2017: 320-321.
- [23] Zalaket J, Wehbe T, Jaoude EA. Vitamin B₁₂ deficiency in diabetic subjects taking metformin: a cross sectional study in a Lebanese cohort [J]. J Nutr Intermed Metab, 2018, 11: 9-13.
- [24] Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term metformin use and vitamin B₁₂ deficiency in the diabetes prevention program outcomes study [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101 (4): 1754-1761. DOI:10.1210/jc.2015-3754.

(收稿日期:2019-05-20)

(本文编辑:饶颖)

· 消息 ·

2020 年《国际内分泌代谢杂志》征稿暨征订启事

《国际内分泌代谢杂志》原刊名《国外医学内分泌学分册》，是由中华人民共和国国家卫生健康委员会主管，中华医学会、天津医科大学主办的国内外公开发行的国家级医学学术期刊，是中华医学会系列杂志之一。本刊为中文科技核心期刊。主要栏目设有述评、专家论坛、临床热点话题、综述、论著、报道与交流、病例报告、争鸣园地、新药介绍、网上快讯、会议精粹等。

除综述类文章，本刊还欢迎具有独创性和包含重大研究成果的论著文章。已在国外核心期刊发表的研究成果可以中文形式在本刊二次发表，以促进国内研究人员对该研究工作的深入了解。另外，如果您有内分泌方面的常见但易于误诊、误治或疑难、罕见病例，也欢迎您投稿。

《国际内分泌代谢杂志》中国标准连续出版物号:CN 12-1383/R, ISSN 1673-4157。

本杂志印刷版为大 16 开 72 页，双月刊，逢单月 20 日出版，每册定价 12 元，全年 6 期，共计 72 元。国外代号:W86。国内邮发代号:6-53，全国邮局均可订阅，也可直接向编辑部订阅。

地址:300070 天津市和平区气象台路 22 号天津医科大学院内《国际内分泌代谢杂志》编辑部

电话:022-83336730

本刊编辑部