

二甲双胍对2型糖尿病患者维生素B₁₂、甲基丙二酸水平和神经病变的影响

王莉莉, 张 敬

郑州颐和医院内分泌科, 河南 郑州 450047

摘要: 目的 探讨二甲双胍对2型糖尿病患者维生素B₁₂(Vit B₁₂)、甲基丙二酸(MMA)水平和神经病变的影响。方法 纳入2型糖尿病患者60例,按治疗方法分为观察组30例,对照组30例。两组均按入组前的剂量继续使用胰岛素治疗,此外,观察组给予二甲双胍治疗,对照组给予安慰剂治疗。两组疗程均为3年,通过定期门诊对患者进行随访,比较两组治疗前后空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(PPPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、Vit B₁₂、MMA和神经病变评分的变化。结果 两组治疗后FPG、PPPG、HbA_{1c}均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组,组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后肾小球滤过率(eGFR)均下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);但组间无显著差异。治疗后,两组MMA均显著上升,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组更明显,组间差异有统计学意义($P < 0.05$);Vit B₁₂均显著下降,且观察组更明显($P < 0.05$);两组神经病变评分有所上升,但组间无显著差异。结论 二甲双胍不仅会降低血浆Vit B₁₂水平,还导致血浆MMA显著增加,血浆MMA增加与神经病变评分相关,提示临床应用二甲双胍时应监测Vit B₁₂。

关键词: 二甲双胍;糖尿病;维生素B₁₂;MMA;神经系统病变

中图分类号: R969 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2019)05-0929-03

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.022

Effects of metformin on Vit B₁₂, MMA and neuropathy in type 2 diabetic patients

WANG Lili, ZHANG Jing

Endocrinology Department, Zhengzhou Yihe Hospital, Zhengzhou 450047, China

Abstract: Objective To investigate the effects of metformin on Vit B₁₂, MMA and neuropathy in type 2 diabetic patients. **Methods** A total of 60 insulin-treated patients with type 2 diabetes were enrolled. They were randomly divided into the observation group and the control group, then they were treated with metformin or placebo for 52 months. We compared the level of FPG, PPPG, HbA_{1c}, Vit B₁₂, MMA and Neuropathy Scores before and after treatment between the two groups. **Results** After treatment with metformin for 3 years, FPG, PPPG and HbA_{1c} in the observation group were decreasing significantly ($P < 0.05$), and those in the observation group were significantly lower in the control group. The scores of neuropathy and MMA in the two groups were increasing significantly, the observation group was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). Meanwhile, Vit B₁₂ were decreasing significantly, the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Metformin not only reduces serum levels of B₁₂, but also increases serum MMA progressively. The increase of MMA was associated with the NPS significantly. These results suggested that monitoring of B₁₂ in users of metformin should be considered

Key words: Metformin; type 2 diabetes mellitus; Vit B₁₂; Methylmalonic acid; neuropathy

二甲双胍是2型糖尿病患者药物治疗的基石^[1]。研究表明,二甲双胍在降低血糖的同时,还可以控制体重、改善胰岛敏感性和减少心血管并发症^[2]。此外,二甲双胍可显著改善癌症患者的临床结局^[3]。然而,一些研究表明,使用二甲双胍可导致患者维生素B₁₂(Vit B₁₂)吸收受损,进而导致Vit B₁₂

吸收缺乏^[4-5]。Vit B₁₂吸收缺乏可能会导致类似于糖尿病神经病变的不可逆神经病变,关于二甲双胍, Vit B₁₂和神经病变的关系尚不明确^[6]。因此,本研究探讨二甲双胍对2型糖尿病患者组织Vit B₁₂缺乏的特异标志物甲基丙二酸(MMA)的影响及其与神经病变的关系,拟为临床用药提供参考。

收稿日期: 2018-12-15

第一作者: 王莉莉(1977—),女,本科,主治医师,研究方向为内分泌。Tel: 15346599588 E-mail: wanglili_1977@sohu.com

1 资料和方法

1.1 病例资料

纳入2013年1月—2014年12月郑州颐和医院收治的2型糖尿病患者60例,男、女分别39、21例;

平均年龄(56.0±7.3)岁,按治疗方法分为观察组30例,对照组30例。本研究已通过医院伦理委员会审批(审批号YXLL20180070),患者已签知情同意书。两组一般资料比较无显著差异,具有可比性,见表1。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison on general data between two groups

组别	n/例	男/例	年龄/岁	体质量/kg	BMI/(kg·m ⁻²)	叶酸/(nmol·L ⁻¹)	同型半胱氨酸/(μmol·L ⁻¹)	药物史		
								降血脂药	降血压药	质子泵抑制剂
对照	30	20	46.6±6.0	65.4±8.1	24.3±2.2	18.6±6.9	13.4±3.7	5	14	1
观察	30	19	45.4±8.1	67.2±8.2	24.9±2.3	18.8±7.8	13.7±4.7	5	12	2

1.2 入选标准

纳入标准:①年龄30~75岁;②符合2型糖尿病诊断标准^[7];③入组前接受胰岛素治疗者。排除标准:①收缩压≥180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张压≥110 mmHg;②合并急性或慢性糖尿病并发症者;③肝肾功能异常者;④老年痴呆症、帕金森病等慢性病者。

1.3 治疗方法

所有患者均按入组前的剂量继续接受赖脯胰岛素注射液(礼来苏州制药有限公司,国药准字J20140152,规格3 mL:300 IU,生产批号:C061132AA、C187023CA)治疗,观察组给予盐酸二甲双胍(中美上海施贵宝制药,国药准字H20023370,规格0.5 g,生产批号:20120410、201404155)500 mg,3次/d;对照组给予安慰剂,3次/d,安慰剂由郑州颐和医院药剂科制作,其外观颜色、形状、尺寸、质地和味道均与二甲双胍近似。所有患者均完成相应的治疗和检查,无脱落病例。

1.4 观察指标

通过定期门诊(每隔3月1次)对患者进行为期3年的随访,检测以下指标:①血糖抽取患者空腹静脉血3~5 mL,葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(FPG)、餐后血糖(PPPG),免疫凝集法检测糖化

血红蛋白(HbA1c)。②Vit B₁₂和MMA液相层析串联式质谱仪检测MMA,电化学发光免疫分析检测Vit B₁₂。③肾小球滤过率(eGFR)采用简化的MARD公式估算eGFR,eGFR<90 mL/(min·1.73m²)视为肾功能异常^[8]。④神经病变自觉症状问卷评分(TCSS)采用TCSS评估下肢和足部临床症状的严重程度和发生频率,计算各项评分总和。

1.5 统计学方法

用SPSS 19.0,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 t 检验;计数资料用例或百分比表示,使用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组血糖控制情况比较

两组治疗后FPG、PPPG、HbA1c均显著下降($P < 0.05$);且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);两组治疗后肾小球滤过率(eGFR)均显著下降($P < 0.05$),但两组间无显著差异,见表2。

2.2 两组治疗前后Vit B₁₂和MMA比较

治疗后,两组MMA均显著上升,Vit B₁₂均显著下降,同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组MMA水平显著高于对照组,Vit B₁₂显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组神经病变评分有所上升,但无统计学差异。见表3。

表2 两组治疗前后血糖控制情况比较

Table 2 Comparison on blood glucose control before and after treatment between two groups

组别	n/例	时间	FPG/(mmol·L ⁻¹)	PPPG/(mmol·L ⁻¹)	HbA1c/%	eGFR(mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)
对照	30	治疗前	10.22±1.06	18.53±0.87	8.64±0.35	71.31±14.55
		治疗后	9.30±0.53*	16.72±0.84*	7.96±1.35*	69.42±13.77*
观察	30	治疗前	10.13±0.44	19.15±0.62	8.66±0.44	72.43±15.32
		治疗后	8.23±1.05**	14.92±0.76**	7.22±0.64**	70.71±12.52*

与同组治疗前比较:* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组治疗前后 Vit B₁₂、MMA 和神经病变评分比较

Table 3 Comparison on Vit B₁₂, MMA and neuropathy scores between two groups before and after treatment

组别	n/例	甲基丙二酸/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)		Vit B ₁₂ /($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		神经病变评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	30	0.165±0.043	0.191±0.054*	380.67±92.65	370.46±82.12*	6.89±0.44	7.05±0.64
观察	30	0.166±0.041	0.222±0.060*#	384.67±89.55	357.56±76.56*#	6.99±0.52	7.08±0.44

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; # $P < 0.05$ vs control group after treatment

3 讨论

1969年, Berchtold^[9]等首次报道二甲双胍对 Vit B₁₂ 吸收的影响, 几项试验和观察性研究均证实了这种影响^[10-11]。此外, 有研究表明, 肠外 Vit B₁₂ 营养治疗可改善因二甲双胍相关性 Vit B₁₂ 缺乏导致的大细胞性贫血或神经病变患者的临床症状^[12]。本研究中, 证实了二甲双胍在降低患者血糖的同时, 可导致 Vit B₁₂ 水平降低。二甲双胍诱导 Vit B₁₂ 缺乏的机制尚不清楚, 可能与改变肠道菌群, 干扰内在因子 B12 复合物的肠内吸收有关。

Vit B₁₂ 代谢相关的 MMA、同型半胱氨酸(Hcy) 均为检测早期 Vit B₁₂ 缺乏常用的指标。然而, Hcy 的影响因子颇多, 其特异性和敏感性均低于 MMA^[13]。因此, 本研究采取 MMA 评估 Vit B₁₂ 缺乏。本研究中, 二甲双胍不仅降低血浆 Vit B₁₂ 水平, 还导致血浆 MMA 逐渐增加, 这与以往的研究一致^[14]。Vit B₁₂ 是维持神经系统正常的重要元素, 其缺乏可致使神经功能受损, 导致周围神经病变, 有研究表明, 服用二甲双胍后, 患者 MMA 浓度升高, 周围神经病变更为严重, 使用二甲双胍, Vit B₁₂ 和神经病变间存在相关性^[15]。本研究中, 两组患者神经病变评分仅仅稍微改变, 与安慰剂组比较, 二甲双胍没有增加神经病变的风险。分析认为, 二甲双胍通过其抗高血糖作用和抑制与氧化应激相关凋亡性细胞死亡的神经保护作用, 抵消了 Vit B₁₂ 缺乏的有害影响。本研究中没有进行电生理检查, 而是使用了经过临床验证的半定量神经病变评分, 可能会低估神经病变的严重程度; 没有评估二甲双胍相关性 Vit B₁₂ 缺乏对大细胞性贫血和认知障碍的影响, 另外该研究的样本量较小, 且没有考虑营养状况的影响; 以上不足之处可能对该研究结果造成影响, 故仍需进行深入研究。

综上所述, 二甲双胍不仅会降低血浆 Vit B₁₂ 水平, 还导致血浆 MMA 显著增加, 血浆 MMA 增加与神经病变评分相关, 提示临床应用二甲双胍时应监测 Vit B₁₂。

参考文献

- [1] 贺美芳, 冯希云, 梁文芳, 等. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗肥胖 2 型糖尿病患者临床疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(4): 579-581.
- [2] Kooy A, de Jager J, Lehert P, et al. Long-term effects of metformin on metabolism and microvascular and macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Arch Intern Med, 2009, 169(6): 616-625.
- [3] 冯蕾, 李兴波. 六味地黄丸联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病肾阴亏虚的疗效研究 [J]. 药物评价研究, 2017, 40(8): 1130-1133.
- [4] Aroda V R, Edelstein S L, Goldberg R B, 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.
- [5] Chapman L E, Darling A L, Brown J E. 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.
- [6] 赵跃萍, 刘静, 邵贺, 等. 阿格列汀联合二甲双胍对 2 型糖尿病患者球后动脉血流动力学及氧化应激指标的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11): 1163-1165.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版) [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 447-498.
- [8] Inker L A, Astor B C, Fox C H, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD [J]. Am J Kidn Dis, 2014, 63(5): 713-735.
- [9] 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.
- [10] Tung M L, Tan L K. Long term use of metformin leading to vitamin B 12 deficiency [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 104(3): e75-e76.
- [11] 郝少峰, 胡利梅, 李刚, 等. 补充维生素 D 预防和服用二甲双胍的 2 型糖尿病患者并发症效果观察 [J]. 中国综合临床, 2016, 32(2): 116-119.
- [12] Carmel R. Biomarkers of cobalamin (vitamin B-12) status in the epidemiologic setting: a critical overview of context, applications, and performance characteristics of cobalamin, methylmalonic acid, and holotranscobalamin II [J]. Am J Clin Nutr, 2011, 94(1): 348S-358S.
- [13] 周榕, 王雅萍. 利拉鲁肽联合二甲双胍治疗 2 型糖尿病的疗效及安全性 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(3): 391-394.
- [14] Wile D J, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy [J]. Diabetes Care, 2010, 33(1):156-161.
- [15] 陈亮, 姚志灵, 刘文浩. 甘精胰岛素联合二甲双胍对老年 2 型糖尿病患者氧化应激的影响 [J]. 重庆医学, 2016, 45(11): 1502-1504.